

Проблемы диагностики и лечения заболеваний, вызванных β -герпесвирусами, на современном этапе

М. Ю. Калугина¹, Н. В. Каражас¹, Е. В. Мелёхина², Р. Е. Бошнян¹, Т. Н. Рыбалкина¹, Л. В. Феклисова³, И. Б. Репина³, Т. М. Лебедева², Н. Ю. Кан²

¹ФГБУ «НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

²ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

В статье представлена современная классификация герпесвирусов. Описаны клинические формы инфекций, которые вызывают β -герпесвирусы. Рассмотрены современные методики диагностики данных инфекций. Даны

схемы этиотропного лечения описанных вирусных заболеваний.

Ключевые слова: β -герпесвирусы, ЦМВ, ВГЧ-6, диагностика, лечение.

Problems of Management of β -herpesviral Infections

M. Yu. Kalugina¹, N. V. Karazhas¹, E. V. Melekhina², R. E. Boshyan¹, T. N. Rybalkina¹, L. V. Feklisova³, I. B. Repina³, T. M. Lebedeva², N. Yu. Kan²

¹Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamaleya, Moscow, Russia

²Piragov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

The article presents the current classification of herpesviruses, clinical features of infections caused by β -herpesviruses, as well as methods of laboratory diagnosis and treatment of these infections.

Key words: β -herpesviruses, CMV, HHV-6, diagnosis, treatment.

На протяжении многих лет *герпесвирусные инфекции* (ГВИ) вызывают стойкий интерес у вирусологов, микробиологов, иммунологов, гистологов, фармакологов и клиницистов различных специальностей. Это объясняется полиорганотропностью вирусов этого семейства и, как следствие, разнообразной симптоматикой, что обуславливает трудности в диагностике и лечении пациентов. Нельзя не сказать и о том, что подавля-

ющее большинство населения Земли инфицировано одним или несколькими вирусами этого семейства. Отдельно стоит упомянуть тот факт, что герпесвирусы используют различные пути и механизмы передачи. Все эти особенности затрудняют диагностику, препятствуют изучению течения вызванных ими заболеваний, а также значительно усложняют связанные с ними эпидемиологические исследования.

Основная цель данного сообщения — обзор наиболее интересных исследований, посвящённых проблеме изучения β -герпесвирусов, выполненных в последние годы.

Контактный адрес:

Мария Юрьевна Калугина

123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Вирусы герпеса способны поражать эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги. Длительная персистенция вирусов в организме формирует нестерильный иммунитет. При герпесвирусных инфекциях, как и при других хронических заболеваниях, могут развиваться иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают возникновение рецидивов.

На сегодняшний день известно 8 типов *герпесвирусов* (ГВ) человека, которые, в силу сходства структуры, отдельных биологических свойств и особенностей строения принадлежат к тому или иному семейству. Всего таких семейств три: α , β и γ .

Вирусы подсемейства *Alphaherpesvirinae* характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур. К ним относятся: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов и вирус Varicella Zoster.

Вирусы подсемейства *Bethaherpesvirinae* характеризуются строго выраженной патогенностью для одного вида хозяев. В состав их входят цитомегаловирус и вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов.

Вирусы подсемейства *Gammaherpesvirinae* характеризуются строго выраженным тропизмом к В- или Т-лимфоцитам, в которых они длительно персистируют. К ним относятся вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса человека 8-го типа.

Как известно, β -герпесвирусы имеют длительный цикл репликации, могут находиться в латентном состоянии в разных органах и тканях (лейкоцитах, железах секреции, почках и т. д.). Они имеют ограниченный диапазон носителей и отличаются медленным ростом в культуре.

Цитомегаловирус (ЦМВ), относящийся к β -семейству, является вирусом герпеса человека 5-го типа. Вирус характеризуется пожизненным персистрированием в организме и образованием в пораженных органах специфических гигантских клеток — цитомегалов. Как при первичном инфицировании, так и при реактивации цитомегаловирусной инфекции могут развиваться поражения самых разных органов, проявляющиеся интерстициальной пневмонией, гепатитом, энтероколитом, хориоретинитом, также возможны менингоэнцефалит, язвенное поражение кишечника и пищевода.

Особое внимание врачей различных специальностей, в первую очередь гинекологов, акушеров и педиатров, вызывает врожденная цитомегалия, которая возникает при первичном инфицировании

женщин во время беременности и при обострении латентной инфекции. Поражение плода характеризуется большим разнообразием и зависит от сроков гестации. На ранних сроках возможны выкидыш, гибель плода, мертворождение или рождение с пороками развития. Более поздние сроки инфицирования приводят к лихорадке новорождённого. Возможно развитие желтухи, геморрагий на коже, гепатоспленомегалии, поражения легких, ЦНС и пищеварительного тракта. У 5% детей цитомегалия протекает с симптомами, сходными с краснухой. Ещё в 5% случаев впоследствии развивается церебральная кальцификация, сопровождающаяся снижением коэффициента интеллекта, нейросенсорной глухотой и психомоторной заторможенностью.

ЦМВ-инфекция является большой проблемой в неонатологии, поражает в основном недоношенных детей с ослабленным иммунитетом и обычно проявляется в виде сыпи, пневмонии, гепатоспленомегалии или энцефалита. Индийскими учёными недавно был описан необычный случай постнатально приобретённой ЦМВ-инфекции, которая проявлялась как энтероколит с затяжной диареей у иммунокомпетентного ребенка в неонатальном периоде. Они доказали, что ЦМВ следует рассматривать в дифференциальной диагностике диарей у детей в неонатальном периоде и лечение ганцикловиром при ЦМВ-энтероколите является наиболее эффективным [1].

ЦМВ-инфекция — одна из основных причин болезней и смертей у пациентов с иммунодефицитами, включая реципиентов органов; пациентов, находящихся на гемодиализе; пациентов со злокачественными новообразованиями; ВИЧ-инфицированных, а также лиц, получающих иммунодепрессанты. Эти пациенты должны быть максимально защищены от источников инфекции, чтобы минимизировать риск возникновения острого заболевания. При отсутствии необходимого внимания восприимчивые люди могут заразиться через препараты крови при переливании или при трансплантации заражённых органов. Таким образом, цитомегаловирусная инфекция — яркий представитель оппортунистических инфекций.

У иммунокомпрометированных пациентов ЦМВ-инфекция протекает более остро и может проявляться как:

- ✓ цитомегаловирусный гепатит, сопровождающийся острой печёночной недостаточностью;
- ✓ цитомегаловирусный хориоретинит, увеит;
- ✓ цитомегаловирусный колит;
- ✓ цитомегаловирусная пневмония;
- ✓ полирадикулопатия (корешковый синдром).

Другим представителем β -герпесвирусов является *вирус герпеса человека 6-го типа* (ВГЧ-6). Считается, что ВГЧ-6 играет не последнюю роль в возникновении *синдрома хронической усталости* (СХУ). Наряду с другими инфекционными агентами, которые могли бы вызвать развитие СХУ (энтеровирусы, ВЭБ, ВГЧ-7, ВИЧ-1 и др.), не было подтверждено, что какой-то из этих возбудителей был истинным этиологическим фактором СХУ. Именно по этой причине хотелось бы особо отметить работу американских исследователей, в которой у пациентов с СХУ из мононуклеарных клеток периферической крови была выделена ДНК нового вируса семейства γ -ретровирусов человека под названием ксенотропный вирус, родственный вирусу мышинной лейкемии — XMRV (xenotropic murine leukemia virus — related virus). Проведённые оригинальные исследования на пациентах с СХУ (озеро Тахо, США), отобранных по жёстким требованиям, учитывая диагностические критерии заболевания, позволили обнаружить в 67% случаев (68 человек из 101) вирус XMRV. Достоверность полученных данных была подтверждена не только высокоточными автоматизированными методами, но и в ходе биотестов на культуре чувствительных к вирусу клеток. Всё это позволяет полагать, что между СХУ и вирусом XMRV может быть связь. Однако для подтверждения этиологической роли вируса в развитии заболевания потребуются проведение дополнительных исследований [2].

Следует учитывать то обстоятельство, что ВГЧ-6 обладает иммунодепрессивными и нейротропными свойствами, может вызывать острое лихорадочное заболевание, энцефалит и эпилептические приступы. Эти симптомы могут развиваться во время первичной инфекции. Вирус способен к реактивации в организме иммунокомпрометированных пациентов после длительной латенции, по прошествии многих лет после первичного инфицирования. При этом развиваются самые разнообразные органические поражения и системные проявления.

В последние годы к ВГЧ-6 растёт интерес среди кардиологов. Немецкими исследователями была опубликована работа, в которой показано, что ВГЧ-6 вызывает миокардит намного чаще, чем считалось ранее: 31 из 87 биопсий миокарда (35%), взятых у пациентов с миокардитом, оказались положительными на ВГЧ-6. Учёными также было доказано, что ВГЧ-6 причастен к процессу прогрессирования поражения миокарда и способствует более частому возникновению хронической сердечной недостаточности. Кроме того, в отличие от пациентов с инфекцией, вызванной парвовирусом В-19 (наиболее распространённый вирус, иден-

тифицированный в миокарде), пациенты с ВГЧ-6 часто не предъявляют жалоб на боли в грудной клетке и вовремя не обращаются за медицинской помощью [3].

Американские коллеги определили наличие ВГЧ-6 в 23% из 172 биопсий от больных миокардитом и пришли к выводу, что в случае исчезновения вируса (что произошло спонтанно в 44% случаев), отмечалось медленное восстановление левожелудочковой фракции выброса, в то время как у пациентов, у которых сохранялась репродуктивная активность вируса, имело место прогрессирующее ухудшение состояния с развитием сердечной недостаточности [4].

А. М. Lerner нашел отклонения при холтеровском мониторинге пациентов с СХУ, у которых были выявлены повышенные титры антител к ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6. Кроме того, он продемонстрировал улучшение симптомов СХУ и показателей кардиальной функции при проведении антивирусной терапии с использованием ганцикловира и валацикловира [5–7].

Другая группа исследователей определила снижение функциональной активности сердца у пациентов с СХУ при проведении импедансной кардиографии [8]. По результатам исследований был сделан вывод, что ВГЧ-6 заражает эндотелиоциты аорты и эндотелиальные клетки сердца, способствуя развитию локального воспаления с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые известны как факторы прогрессирования сердечной недостаточности [9]. ВГЧ-6 поражает эндотелиальные клетки аорты, вен и капилляров сердца, а также повреждает сосуды и эндотелий, являясь более агрессивным, чем ЦМВ, и может вызывать тромботическую микроангиопатию [10]. Также были описаны истории болезни пациентов с ВГЧ-6-инфекцией в ассоциации с артериитом крупных сосудов и молниеносным миокардитом [11].

Клинические признаки дают возможность диагностировать ВГЧ-6-инфекцию только в случае «внезапной экзантемы», когда присутствует яркая специфическая клиническая картина. Только методы лабораторной диагностики способны дать врачу информацию для верификации диагноза.

Молекулярно-генетическая диагностика, состоящая из ДНК-гибридизации или ПЦР, даёт возможность верифицировать диагноз в большинстве случаев ГВИ. Специфичность результатов ДНК-гибридизации составляет 90%, однако чувствительность метода не превышает 65–70%. В то же время чувствительность ПЦР составляет 98%, а специфичность — 94%, что ставит это

исследование на лидирующее место в диагностике ГВИ. Несомненным преимуществом ПЦР-диагностики является возможность проведения скринингового исследования с большим охватом обследованных, а также высокая скорость (3–6 часов) получения результатов. Укоренившееся мнение о том, что выявление ДНК в крови — признак реактивации инфекции, а выявление в слюне — признак персистирующей инфекции, не всегда отражает действительное положение дел, так как встречаются случаи тяжёлых форм инфекции, не сопровождающиеся вирусемией. Врач должен понимать, что вирус необходимо искать в тех средах и тканях, где отмечаются клинические симптомы поражения.

Известно, что различают качественную, полуколичественную и количественную методики ПЦР-анализа. На сегодняшний день разработано более 10 разновидностей ПЦР. Одной из них является количественная ПЦР или ПЦР *в реальном времени* (real-time). Основным отличием данного метода от других является подсчёт результатов после каждого цикла амплификации, такая методика ведёт к получению наиболее точных результатов. Качественная и полуколичественная методики ПЦР не позволяют однозначно различить латентную, персистирующую и реактивированную инфекцию в периферических тканях и органах, так как при всех этих ситуациях в организме присутствует вирусная ДНК. В большинстве случаев задача решается путём проведения количественной real-time ПЦР, поскольку этот метод позволяет корректно оценить отличия в величине вирусной нагрузки, которые имеют место при персистирующей и реактивированной инфекции. Считается, что наиболее корректно разграничить персистирующую и реактивированную инфекцию позволяет метод ПЦР обратной транскрипции, обеспечивающий идентификацию вирусных мРНК, т. е. продуктов экспрессии вирусного генома. Вложенная или гнездовая (nested) ПЦР позволяет выявлять низкое количество вирусной ДНК в пробе, характеризуясь повышенной чувствительностью, однако требует более длительного времени для постановки, поэтому не применима в экстренных случаях.

Иммунобиологические методы, направленные на идентификацию антигенов вируса и определение антител к ним (иммуноферментный анализ, иммунофлюоресцентный метод), помогают преодолеть ложноотрицательные или ложноположительные результаты ПЦР. Специфичность таких методов составляет около 90%, однако чувствительность гораздо ниже 60–90%.

Большим достоинством иммунобиологических методов серодиагностики является возможность

оценки напряжённости гуморального иммунитета, что указывает также и на состояние иммунного статуса обследуемого и способствует подбору рациональной иммунотерапии. Специфичность таких тестов свыше 90%, чувствительность находится в пределах 80–95%.

Существует мнение, что при реактивации вируса титр антител будет нарастать скачкообразно примерно более чем в 3–4 раза за 2 недели. К сожалению, на практике получить такие результаты не всегда удаётся, так как имеется существенное ограничение по времени для проведения таких исследований. Несмотря на это, метод парных сывороток остаётся в арсенале врачей и сегодня. Следует также отметить, что выявление титров антител, значительно превышающих верхние границы нормы, при наблюдении клинической картины свидетельствует о реактивации инфекции. В то же время, у лиц с дефицитом антителообразования даже при реактивации такого эффекта может не последовать.

Выявление антител класса IgM практически всегда свидетельствует о первичной инфекции и только в редких случаях о реактивации, причем после длительного латентного периода. Не следует забывать, что у некоторого количества людей (5%) IgM не продуцируется, в то время как у других этот маркер может находиться чрезвычайно долго, до 3 месяцев и более. Кроме того, искажать результаты может применение специфического иммуноглобулина и сывороток.

Определение антител к ранним антигенам того или иного герпесвируса, которые присутствуют только в острый период инфекции, а также оценка avidности противовирусных антител весьма приемлемы для разграничения первичной и хронической инфекции, но такой подход не всегда надёжен и доступен.

Иммунобиологические методы диагностики, направленные на определение антител, не всегда высокоинформативны. Причина этого — значительная распространённость герпесвирусов в человеческой популяции. Данные методы не выявляют непосредственно возбудитель или его составляющие, такие как антигены и ДНК. Применение этих методов в комплексе с молекулярно-генетическими и иммунологическими существенно увеличивает их диагностическую ценность. Кроме того, постановка серологических реакций в динамике даёт возможность выявить сероконверсию.

Применение **серологических методов при диагностике нейроинфекций** имеет свои особенности. Гематоэнцефалический барьер в норме практически непроницаем для антител, но при некоторых патологиях (эпилепсия, рассеянный склероз, энце-

фалит) он становится проницаем для них. В этой ситуации необходимо проводить сравнительное исследование концентрации антител в сыворотке и ликворе, что позволит провести дифференциальный диагноз между этими заболеваниями и реактивацией герпесвирусов.

Разновидностью иммунобиологического метода диагностики является вирусологический метод, который предусматривает **применение культуры клеток** и обладает рядом бесспорных преимуществ: позволяет отличить штаммы ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, латентную и реактивированную инфекцию, а также оценить чувствительность выделенного вируса к противовирусным препаратам. Однако этот метод характеризуется сложным техническим выполнением и потому малодоступен, а также требуется сравнительно длительное время для выявления репродукции вируса (для ЦМВ — 21 день, для ВГЧ-6 — 5–15 суток), которое определяется сроком развития цитопатического эффекта в культуре заражённых клеток, что ограничивает его использование в рутинных лабораторных исследованиях.

Ускорить получение результатов можно за счёт **быстрого культурального метода (БКМ)**, что достигается за счёт добавления митогенов, усиливающих пролиферацию клеток. Однако эта методика не всегда позволяет адекватно отличить латентную и реактивированную инфекцию, так как возможна реактивация скрытого вируса под влиянием митогенов.

Цитологический и гистологический методы используются для верификации злокачественных новообразований, индуцированных герпесвирусами, а также для подтверждения диагноза ГВИ в сложных случаях, при этом в биоптатах обнаруживают характерные крупные шарообразные клетки с эозинофильными тельцами вирусных включений. Кроме того, при мононуклеозоподобном синдроме ВГЧ-6-этиологии в крови можно выявить небольшое количество атипичных мононуклеаров (вирицитов). Также возможно проведение иммуногистохимического анализа, при помощи которого можно выявить антигены вируса в исследуемых тканях с использованием диагностикумов, состоящих из специфических меченых антител.

Иммунологическое обследование в случае реактивации ВГЧ-6-инфекции является обязательным, учитывая оппортунистические свойства вируса и его способность индуцировать вторичную иммуносупрессию. Результаты этого обследования можно использовать для дальнейшего назначения иммунотерапии. Необходимо провести дифференциальную диагностику между нарушениями

показателей иммунитета, вызванными самой ВГЧ-6-инфекцией, и предшествующими нарушениями, которые спровоцировали формирование хронического вирусного поражения (например побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов или изменения в иммунном статусе у больных с первичным иммунодефицитом). Кроме того, иммунологические обследования незаменимы для мониторинга прогрессирования ВИЧ-инфекции у ВГЧ-6-инфицированных пациентов, а также для ранней диагностики проявлений реакции отторжения трансплантата и реакции “трансплантат против хозяина”, учитывая важную патогенетическую роль ВГЧ-6 при этих клинических ситуациях [12].

Результаты исследований ряда авторов [11, 13, 14] убедительно показали необходимость и значение лабораторной диагностики инфекций, вызванных β -герпесвирусами. Поставленный в лаборатории предварительный диагноз на основании выявления маркеров острых моно- и микст-ГВИ, как при первичном инфицировании, с учетом клинической картины заболевания позволяет врачам своевременно назначить или скорректировать этиотропную терапию своим пациентам.

Подходы к терапии герпесвирусных инфекций состоят не только в элиминации вирусов из организма, но и в коррекции тех изменений в иммунной системе, которые возникают под действием вирусов. Для правильного подбора противовирусного средства необходимо установить клинко-эпидемиологическую стадию течения инфекции [15, 16].

В настоящее время наиболее широко применяемым при активных формах герпесвирусной инфекции является метод противогерпетической химиотерапии ациклическими нуклеозидами.

Суть метода состоит в том, что активным действующим препаратом становится синтетический аналог какого-либо естественного нуклеозида, входящего в состав молекулы ДНК герпесвируса. При насыщении организма псевдонуклеозидом он будет широко использоваться при построении дочерних ДНК вируса, делая ДНК (а следовательно, и вирусы) функционально неактивными.

Хронологически первым лечебным синтетическим нуклеозидом был **ацикловир** — 9 [(2-гидрокситокси)-метил]-гуанин, синтетический ациклический аналог нуклеозида гуанозина, созданный на британской фирме Wellcome Foundation Ltd в 1974 году. Гуанозин — один из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпесвирусов, он составляет 16% всех повторов в цепях ДНК герпесвирусов. Это обусловило очень высокую терапевтическую активность ацикловира, ставшего «золотым стандартом» про-

тивогерпетической химиотерапии. Этот препарат используют у грудных детей и беременных женщин. Создатель ацикловира Гертруда Элион была удостоена Нобелевской премии.

Валацикловир представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Эфирная «надстройка» обеспечивает высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 4–5 раз, при полном сохранении уникально высокого уровня безопасности и переносимости. Механизм действия валацикловира отличается от механизма действия ацикловира только на первом этапе, когда в кишечнике и печени валацикловир при помощи фермента валацикловир-гидролазы освобождается от своей эфирной «надстройки», превращаясь в ацикловир, который в дальнейшем включается в синтез дефектных ДНК новых поколений герпесвирусов.

Пенцикловир используется при герпетическом везикулярном дерматите губ (*herpes labialis*), простом герпесе в любой клинической стадии. Используется в виде крема наружно. Взрослым и детям старше 16 лет наносят на высыпания каждые 2 часа днем в течение 4 дней. Активен в отношении ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГВ.

Ганцикловир — препарат выбора при ЦМВ-инфекции. Используется парентерально в виде натриевой соли и в капсулах для поддерживающей терапии у больных ВИЧ-положительных, группы риска по ЦМВ-инфекции. У детей до 12 лет его применяют в случаях, когда ожидаемая польза терапии превышает риск развития побочных эффектов.

Фамцикловир относится к группе пенцикловиринов. Применяется перорально и обладает активностью в отношении широкого спектра вирусов герпеса, включая ВВЗ, ВПГ-1 и ВПГ-2, также продемонстрирована его активность в отношении ВГВ.

В детском возрасте до 12 лет разрешён только препарат ацикловир. В литературе встречаются сообщения об успешном применении ганцикловира, валацикловира у детей младше 3 лет с генерализованными формами герпесвирусной инфекции — по жизненным показаниям.

Однако все без исключения ациклические нуклеозиды подавляют только активно размножающиеся (репродуцирующиеся) герпесвирусы. А это зна-

чит, что даже самое эффективное разовое использование курса какого-либо химиотерапевтического препарата ни в коей мере не предотвращает возможный рецидив той же самой ГВИ или, тем более, новую ГВИ, вызванную родственным штаммом или новым типом герпесвируса. Вероятно, это — самое серьезное ограничение существующей химиотерапии ГВИ.

Сейчас ни у кого уже не вызывает сомнений, что длительная хроническая инфекция, вызванная вирусами герпетической группы, приводит к изменению реакций иммунной системы. В результате длительно существующей инфекции, вызванной вирусами, располагающимися внутриклеточно, у пациентов развивается вторичная иммунная недостаточность, характеризующаяся нарушением неспецифической защиты, а также клеточного и гуморального звена (гипоиммуноглобулинемия, сенсibilизация к антигенам вируса) адаптивного иммунитета [17–21].

В нашей стране применяется большое количество препаратов, направленных на коррекцию нарушений иммунной системы, их можно подразделить на три группы.

I. Противовирусные препараты:

- аналоги нуклеозидов;
- ингибиторы с другим механизмом действия.

II. Средства для иммунозаместительной и интерферозаместительной терапии:

- специфические иммуноглобулины;
- интерфероны и их индукторы.

III. Герпетические вакцины: живые, инактивированные, рекомбинантные.

Зарубежные авторы пишут лишь о возможности применения противогерпетических иммуноглобулинов и интерферонов внутривенно, а также об использовании препарата Инозин пранобекс, который оказывает комбинированное противовирусное и иммуномодулирующее действие.

Терапия герпесвирусных инфекций должна быть длительной и поэтапной. Регулярное обследование пациентов на активность инфекции с определением вирусных частиц в клетке крайне необходимо для подбора терапии и её коррекции. Только в этом случае назначение противовирусных и иммуномодулирующих средств может быть высокоэффективно.

Литература

1. Dasari V., Smith C., Khanna R. Recent advances in designing an effective vaccine to prevent cytomegalovirus-associated clinical diseases. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12(6):661-76.
2. Lombardi V. C., Ruscetti F. W., Das Gupta J., et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009; 326:585-9.

3. Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi C. C., et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114(15):1581-90.
4. Kuhl U., Pauschinger M., Seeberg B., et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112(13):1965-70.
5. Lerner A. M., Beqaj S. H., Deeter R. G., et al. A six-month trial of valacyclovir in the Epstein-Barr virus subset of chronic fatigue syndrome: improvement in left ventricular function. *Drugs Today* 2002; 38(8):549-61.
6. Lerner A. M., Zervos M., Chang C. H., et al. A small, randomized, placebocontrolled trial of the use of antiviral therapy for patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2001; 32(11):1657-8.
7. Lerner A. M., Lawrie C., Dworkin H. S. Repetitively negative changing T waves at 24-h electrocardiographic monitors in patients with the chronic fatigue syndrome. Left ventricular dysfunction in a cohort. *Chest* 1993; 104(5):1417-21.
8. Peckerman A., LaManca J. J., Dahl K. A., et al. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2003; 326(2):55-60.
9. Caruso A., Rotola A., Comar M., et al. HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines. *J Med Virol* 2002; 67(4):528-33.
10. Takatsuka H., Wakae T., Mori A., et al. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6):475-9.
11. Toyabe S., Harada W., Suzuki H., et al. Large vessel arteritis associated with human herpesvirus 6 infections. *Clin Rheumatol* 2002; 21(6):528-32.
12. Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. Методические рекомендации. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Киев, 2010.
13. Калугина М. Ю., Каражас Н. В., Рыбалкина Т. Н. и др. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. *Детские инфекции* 2012; 11(1):60-3.
14. Рыбалкина Т. Н., Каражас Н. В., Калугина М. Ю. и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей. *ЖМЭИ* 2012; (4):121-5.
15. Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Мельникова И. Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра: справочник практикующего врача. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.-337с.
16. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей /- СПб: СпецЛит, 2006. - 303 с.
17. Боковой А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей. Москва, МАКС Пресс 2008 г., 140 с.
18. Лындин А. А. Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией у детей и повышение эффективности его лечения: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М, 2012. - 22 с.
19. Мюкке Н. А., Сенцова Т. Б., Таточенко В. К. Клинико-вирусологическое обоснование патогенетической терапии герпетической инфекции типа 6 у детей. *Педиатрическая фармакология* 2006; 3(4):17-21.
20. Романцов М. Г., Ершов Ф. И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия: Руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. - 352 с.
21. Рыбалкина Т. Н., Каражас Н. В., Калугина М. Ю. и др. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций при длительных субфебрилитетах и обструктивных бронхитах у детей при микст-инфекциях. *Детские инфекции* 2013; 12(3):40-3.