

Козлова С.Н., Савельева Е.В.

Распространенность герпес вирусных инфекций у детей дошкольного образовательного учреждения

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Мин-здрава РФ, г. Екатеринбург

Kozlova S.N., Savelyeva E.V.

Prevalence of herpes virus infections in children from preschool institutions

Резюме

Проведено обследование методом полимеразной цепной реакции 60 детей в возрасте от 3 до 5 лет, посещающих детское дошкольное учреждение, с количественной индикацией DNA вируса герпеса 6 типа (HHV6), цитомегаловируса (CMV) и Эпштейн-Барр вируса (EBV). Установлена высокая частота выявления DNA HHV6, CMV, EBV в соскобах со слизистой ротоглотки – у 93% детей в количестве более 100 копий DNA/105 клеток. В структуре герпесвирусов преобладает определение DNA HHV6 – у 53% детей, ассоциации герпесвирусов встречаются реже: DNA HHV6, CMV – 17%, DNA HHV6, EBV – 13%, DNA HHV6, CMV, EBV – 3%; DNA CMV, EBV – 2%, DNA EBV – 3%, DNA CMV – 2%. Медиана вирусной нагрузки DNA HHV6 в соскобах со слизистой ротоглотки у детей составила $\lg 3,3$ копий DNA/105 клеток, DNA CMV $\lg 2,77$ копий DNA/105 клеток и DNA EBV $\lg 2,9$ копий DNA/105 клеток. Индекс резистентности у детей с выявлением различных ассоциаций DNA HHV6, CMV, EBV в соскобах со слизистой ротоглотки выше ($0,53 \pm 0,07$), чем у детей с определением только DNA HHV6 ($0,38 \pm 0,05$).

Ключевые слова: вирус герпеса 6 типа, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр вирус, дети

Summary

60 children aged 3 to 5 years attending a preschool institution were examined using PCR with quantitative DNA human herpes virus 6 (HHV6), cyto-megalovirus (CMV), and Epstein-Barr virus (EBV) indication. The frequency of DNA HHV6, CMV, EBV identification in nasopharyngeal samples was high and equal to more than 100 DNA copy /105 cell in 93% of children. DNA HHV6 was prevailing in the structure of herpes viruses (53% of children), herpes virus associations were less frequent: DNA HHV6, CMV was identified in 17% of children, DNA HHV6, EBV in 13% of children, DNA HHV6, CMV, EBV in 3% of children; DNA CMV, EBV in 2% of children, DNA EBV in 3% of children, and DNA CMV in 2% of children. The median viral load of DNA HHV6 in nasopharyngeal samples of children was $\lg 3,3$ DNA copy /105 cell, DNA CMV $\lg 2,77$ DNA copy /105 cell, and DNA EBV $\lg 2,9$ DNA copy /105 cell. The resistance index was higher in children whose nasopharyngeal samples were studied for various DNA HHV6, CMV, EBV associations ($0,53 \pm 0,07$) compared to that in children whose nasopharyngeal samples were studied only for DNA HHV6 identification ($0,38 \pm 0,05$).

Key words: herpes virus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, children

Введение

Современные теории и взгляды ученых на эволюцию мик-роорганизмов свидетельствуют о возрастании роли вирусной микробиоты и значимости вирусных инфекций в патологии человека. Особое место занимают инфекции, обусловленные герпесвирусами, которые широко циркулируют и часто диагностируются как у детей разного возраста, так и у взрослых [1, 2, 3, 4]. Распространенность герпесвирусов среди взрослого населения высока: инфицированность Эпштейн-Барр (EBV) вирусом составляет более 90% [5], цитомегаловирусом (CMV) – от 45% до 100% [6], вирусом герпеса 6 типа (HHV6) – более 80-90% [7]. Популяционный скрининг распро-

страненности цитомегаловирусной инфекции выявил присутствие специфических антител у 48% беременных женщин г. Екатеринбурга [8]. Частота инфицирования детей герпесвирусами зависит от возраста и типа вируса.

Серозидемиологическое исследование, проведенное в Китае, показало, что инфицированность Эпштейн-Барр вирусом детей в возрасте 3 лет составляет 67,92% и увеличивается к 9 годам до 91,86% [9]. Распространенность антител к EBV у детей в США, по данным исследования 2009-2010 гг., была ниже и в возрасте 6-8 лет наличие антител к EBV выявлено у 50% детей, 9-11 лет – у 55%. Младший возраст, медицинское страхование, высокий доход и образование были связаны с более низким

уровнем антител к EBV [10]. По данным отечественных авторов серопозитивность детей 12-17 лет к CMV составляет 80%, EBV – 61,7%, HHV6 – 13% [11].

В последние годы большой интерес вызывает изучение вируса герпеса человека 6 типа (HHV6). Вирус герпеса человека 6 типа (HHV6) впервые изолирован в 1986 году из периферических лимфоцитов крови пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [12]. Верифицировано два генетических варианта вируса: HHV-6A и HHV-6B [13]. Пик инфицирования HHV-6 приходится на возраст от 8 до 15 месяцев. DNA HHV-6 идентифицирована в крови, слюне и образцах с глотки более чем у ¼ людей [14]. DNA HHV6 выявлена в цервикальном канале у беременных женщин и 1% новорожденных детей инфицируется внутриутробно и интранатально, но остаются бессимптомными [15, 16]. Исследования показали, что DNA HHV-6 встраивается в геном клетки человека и может передаваться внутриутробно [7, 17, 18]. Вирус герпеса человека 6 типа является возможной причиной развития экзантемы и розеолозной сыпи у детей первых двух лет жизни [19], лихорадки у детей с судорожным синдромом, инфекционного мононуклеоза, рассеянного склероза [4]. У детей с первичной инфекцией антитела к HHV-6 обнаруживаются через 3-7 дней [13]. Эпштейн-Барр вирус, цитомегаловирус и вирус герпеса 6 типа длительно персистируют после первичной инфекции [20, 21]. Внимание исследователей в последние годы концентрируется на уточнении роли мультипатогенных EBV/CMV инфекций, которые встречаются у 60% детей и могут формировать первичную инфекцию, ко-инфекцию, суперинфекцию [22].

В настоящее время остаются открытыми и неизученными аспекты сроков инфицирования детского населения вирусами семейства герпеса, частоты возникновения манифестных и латентных форм герпетических инфекций, структуры выявления герпесвирусных ассоциаций и уровней вирусной нагрузки CMV, EBV, HHV6 у детей, посещающих детские дошкольные учреждения.

Понимание значимости научного и необходимости практического осмысления данной проблемы положено в основу цели настоящего исследования: оценить частоту выявления вируса герпеса 6 типа, Эпштейн-Барр вируса и цитомегаловируса у детей дошкольного возраста в организованном детском коллективе и влияние структуры вирусных ассоциаций на адаптацию детей к дошкольному учреждению.

Материалы и методы

В 2012 году на базе МАУ ДТБ №8 проведено обследование 60 детей в детском дошкольном образовательном учреждении в возрасте от 3 до 5 лет, медиана (Me) возраста составила 4,1 года. Обследование включало: анкетирование родителей (разработана анкета, состоящая 40 вопросов), изучение данных анамнеза, клинический осмотр и лабораторное обследование детей. Молекулярно-генетическое исследование выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с количественным определением DNA CMV, EBV, HHV6 вирусов в соскобах со

слизистой ротоглотки («АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», Москва). Количество DNA CMV, EBV, HHV6 менее 100 копий DNA/105 клеток было ниже предела чувствительности, расценено как неопределяемое и при статистической обработке не учитывались. Серологическая диагностика проведена методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением специфических антител класса IgM, IgG к CMV, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, класса IgM VCA, IgG EA и IgG NA к EBV, класса IgG к HHV6 и HHV8 (тест-системы «Вектор Бест», Новосибирск) в крови детей.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 for Windows XP. При описании количественных данных использовали следующие расчетные показатели: Me (IQR), где Me – медиана, IQR (Interquartile range) – интерквартильный размах между значениями 25-75-го процентилей (при распределении данных, отличающихся от нормального); либо M (SD), где M – среднее арифметическое, SD (Standard deviation) – стандартное отклонение. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах, а для их сравнения применяли χ^2 . В оценке достоверности различий изучаемых количественных признаков в выборках использовали критерий Манна-Уитни. Статистически достоверными различия в сравниваемых группах считали при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что у 93% детей (56 из 60) методом ПЦР в соскобах со слизистой ротоглотки верифицирована DNA вирусов герпеса (HHV6, CMV, EBV) в количестве более 100 копий DNA/105 клеток. Наиболее часто методом ПЦР в соскобах со слизистой ротоглотки определялась индикация DNA HHV6 – у 32 детей (53%); ассоциация герпесвирусов в виде DNA HHV6, CMV выявлена у 10 (17%); DNA HHV6, EBV у 8 (13%); DNA HHV6, CMV, EBV у 2 (3%); DNA CMV, EBV у 1 (2%); DNA EBV у 2 (3%); DNA CMV у 1 (2%) и лишь у 4 (7%) детей DNA CMV, EBV, HHV6 не обнаружено ($p < 0,001$) (рис.1). Суммируя данные по выявлению DNA герпесвирусов в соскобах со слизистой ротоглотки необходимо отметить, что DNA HHV6 определялось у 52 детей (87%), в 3 раза реже обнаружена DNA CMV – у 14 (23%) и DNA EBV – у 13 (22%) (рис. 2).

Медиана вирусной нагрузки DNA HHV6 в соскобах со слизистой ротоглотки у детей составила $lg3,3$ копий DNA/105 клеток (IQR 2,87-3,7) и была выше, чем вирусная нагрузка DNA CMV $lg2,77$ копий DNA/105 клеток (IQR 2,2-3,23) ($p=0,0248$) и DNA EBV $lg2,9$ копий DNA/105 клеток (IQR 2,49-3,15) ($p=0,025$) (рис.3).

Для выявления активных форм герпетических инфекций мы проанализировали и установили частоту обнаружения в крови IgM к CMV – 8%, IgM VCA к EBV – 5%, IgG EA – 3%. Из 5 детей, имеющих антитела класса IgM к CMV только у 1 ребенка выявлена DNA CMV в

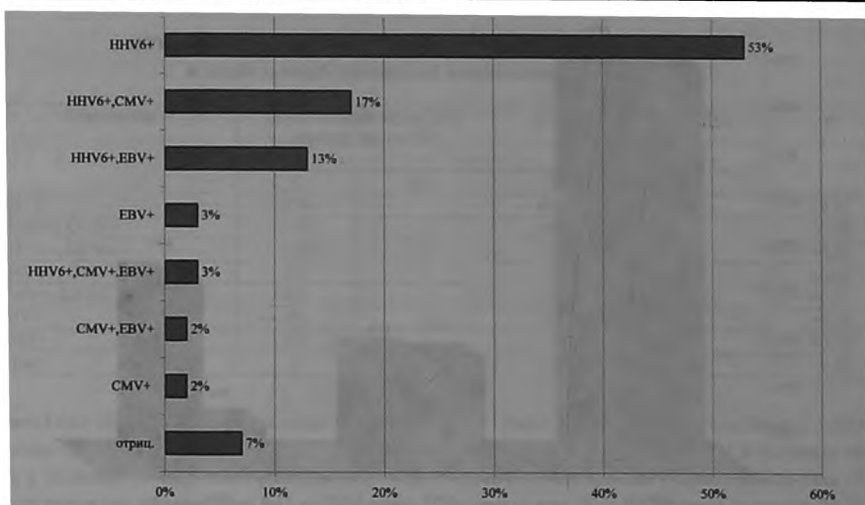


Рис. 1. Структура выявления DNA HHV6, CMV, EBV методом ПЦР в соскобах со слизистой ротоглотки

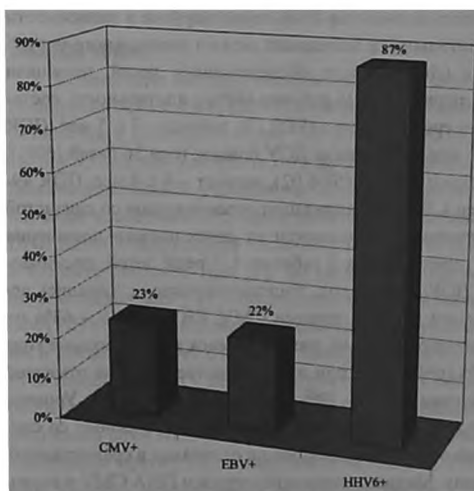


Рис. 2. Частота индикации DNA HHV6, CMV, EBV методом ПЦР в соскобах со слизистой ротоглотки

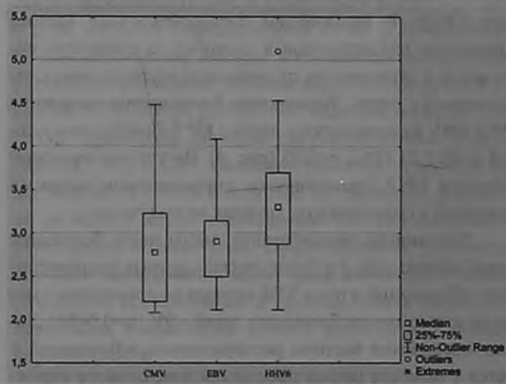


Рисунок 3. Логарифм вирусной нагрузки CMV, EBV, HHV6 в соскобах со слизистой ротоглотки.

соскобах со слизистого ротоглотки, а у 4 детей результат был отрицательным, что свидетельствует о необходимости комплексного обследования детей. Частота обнаружения антител класса IgG к CMV составил 65%, при этом медиана avidности IgG была высокой – 89% (IQR 65-97%). Антитела класса IgG NA к EBV определены у 47% детей, IgG к HHV6 – у 73%, IgG к HHV8 у детей не идентифицированы.

При исследовании серологического ответа к атипичным возбудителям установлено, что антитела IgM к Chl. pneumoniae у обследованных детей не выявлены, IgG к Chl. pneumoniae определены у 7 детей (12%), IgM к M. pneumoniae у 1 ребенка (2%), IgG к M. pneumoniae не обнаружены.

По данным анамнеза лихорадка, сопровождавшаяся экзантемой, отмечена у 4 (7%) из 55 детей, имеющих молекулярно-генетические и серологические маркеры

HHV6 (DNA HHV6 в соскобах со слизистой ротоглотки, антитела IgG к HHV6).

Установлена взаимосвязь уровня вирусной нагрузки в соскобах со слизистой ротоглотки между DNA EBV и DNA HHV6 ($\gamma=0,7333$, $p=0,0158$), между DNA HHV6 и уровнем продукции антител класса IgG к CMV в сыворотке крови ($\gamma=0,3700$, $p=0,0069$), что свидетельствует о возможном взаимодействии ассоциаций вирусов герпеса. Выявлена положительная корреляция между уровнем индикации DNA HHV6 в соскобах со слизистой ротоглотки и эпизодами ангины ($\gamma=0,3150$, $p=0,0229$) и синуситами ($\gamma=0,3729$, $p=0,0064$) по данным анамнеза, что указывает на возможную этиологическую значимость HHV6 в формировании данной патологии у детей.

При изучении частоты респираторных заболеваний у детей установлено, что 25 детей (42%) имели индекс резистентности (IP) $\geq 0,4$, в среднем IP составил 0,7 (SD

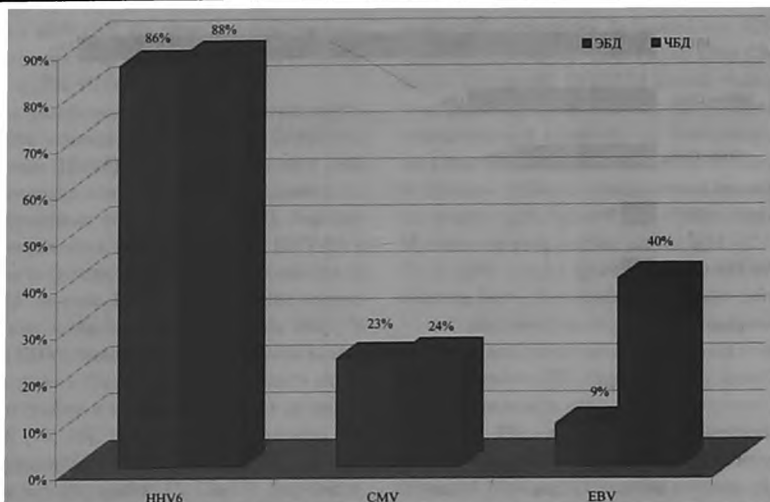


Рис. 4. Выявление DNA HHV6, CMV, EBV у детей в зависимости от кратности респираторных заболеваний

0,24), и данная категория детей была отнесена в группу часто болеющих детей (ЧБД). У 35 (58%) детей ИР $\leq 0,33$, в среднем составил 0,23 (SD 0,08), и дети с указанными параметрами были расценены как эпизодически болеющие (ЭБД). В дальнейшем проанализирована частота индикации герпесвирусов в соскобах со слизистой ротоглотки в зависимости от кратности респираторных заболеваний у детей. Установлено более частое выделение DNA EBV из ротоглотки у детей с ИР 0,7 (40%), чем у детей с ИР 0,23 (9%), $p < 0,05$ (рис. 4). По уровню вирусной нагрузки DNA герпесвирусов статистически значимых различий в сравниваемых группах не получено.

По данным анкетирования, мамы часто болеющих детей переносили 3 и более эпизода острых респираторных заболеваний в год в 32% случаев по сравнению с мамами эпизодически болеющих детей – 9% ($p = 0,0484$). Дебют повышения частоты респираторных заболеваний у детей с момента начала посещения дошкольного учреждения составил 96% в группе ЧБД по сравнению с ЭБД – 66% ($p = 0,0128$). В амбулаторно-поликлиническом звене детям из группы ЧБД чаще назначалась антибактериальная терапия – 2 раза в год (IQR 1-3), чем детям из группы ЭБД – 1 раз в год (IQR 0-1), $p = 0,0016$. При оценке спектра антибактериальной терапии выявлено, что у часто болеющих детей препаратами выбора являлись ингибиторзащищенные аминопенициллины (аугментин) – 32% и препарат из группы макролидов азитромицин – 52% по сравнению с ЭБД, где антибиотики применялись реже, в 9% и 17% случаев соответственно ($p < 0,05$). Изучение взаимосвязи вакцинации против пневмококковой инфекции и кратности респираторных заболеваний показало, что в группе ЧБД иммунопрофилактику против пневмококка получили 4 ребенка (16%), а в группе ЭБД 15 детей (43%), $p = 0,0544$. Среди сопутствующих заболеваний у ЧБД чаще встречался атопический дерматит – 48% и задержка речевого развития – 32% по сравнению с группой ЭБД – 20% ($p = 0,0437$) и 9% соответственно ($p = 0,0484$).

На следующем этапе исследования изучена частота

и спектр выявления DNA герпесвирусов в зависимости от длительности посещения детьми дошкольного учреждения (ДОУ). Среди обследованных детей, посещали ДОУ первый год 24 ребенка (40%), длительность составила в среднем 9 мес. (SD 2,12), возраст – 3 г. 5 мес. (IQR 39-46 мес.). Посещали ДОУ больше года 36 детей (60%), в среднем 23 мес. (SD 6,02), возраст – 4 г. 4 мес. (IQR 49-59 мес.). Частота индикации герпесвирусов со слизистой ротоглотки в зависимости от длительности посещения ДОУ представлена в таблице 1. Среди детей, посещающих ДОУ первый год, достоверно чаще встречались ассоциации вирусов герпеса CMV, EBV, HHV6 – 63% по сравнению с детьми, находящимися в ДОУ больше года – 17% ($p = 0,0008$), при этом существенно реже отмечено выявление HHV6 – 29% против 69% ($p = 0,0051$). Уровень вирусной нагрузки CMV, EBV, HHV6 в соскобах со слизистой ротоглотки значимо не отличался в сравниваемых группах. Медиана вирусной нагрузки DNA CMV в соскобах со слизистой ротоглотки у детей, посещающих ДОУ больше года, составила $\lg 2,56$ копий DNA/105 клеток (IQR 2,4-3,11) и была ниже, чем DNA HHV6 $\lg 3,3$ копий DNA/105 клеток (IQR 2,9-3,7), $p = 0,0395$.

В зависимости от длительности нахождения в ДОУ установлены отличия в индексе резистентности: до года – $0,53 \pm 0,06$, больше года – $0,38 \pm 0,05$ ($p = 0,0472$). У детей, посещающих дошкольное учреждение первый год, чаще выявлялся дефицит массы тела более 10% – в 42% случаев, лекарственная аллергия – 25% по сравнению с детьми, посещающими дошкольное учреждение больше года – 8% ($p = 0,006$) и 3% ($p = 0,0267$) соответственно.

При изучении кратности респираторных заболеваний в зависимости от индикации DNA герпесвирусов в соскобах со слизистой ротоглотки нами установлено, что у детей с выявлением только DNA HHV6 ($n = 32$) ИР составил $0,38 \pm 0,05$, а у детей с определением различных ассоциаций DNA HHV6, CMV, EBV ($n = 20$) ИР был выше $0,53 \pm 0,07$ ($p = 0,0298$). Сравнение серологического ответа к CMV и EBV в данных группах показало, что у детей с

Таблица 1. Частота индикация DNA HHV6, CMV, EBV у детей
и длительность посещения дошкольного учреждения

Показатели	Дети, посещающие ДОУ первый год (n=24)		Дети, посещающие ДОУ больше года (n=36)		p
	%	абс.	%	абс.	
HHV6+	29%	7	69%	25	<0,05
HHV6+, CMV+	21%	5	14%	5	>0,05
HHV6+, EBV+	29%	7	3%	1	>0,05
HHV6+, CMV+, EBV+	8%	2	0	0	>0,05
CMV+, EBV+	4%	1	0	0	>0,05
EBV+	4%	1	3%	1	>0,05
CMV+	4%	1	0	0	>0,05
отриц.	0	0	11%	4	>0,05

определением DNA HHV6 частота выявления IgG NA к EBV была ниже (25%), чем у детей с ассоциацией вирусов герпеса в соскобах со слизистой ротоглотки (70%), $p=0,0037$, в то время как обнаружение IgG к CMV статистически не отличалось в исследуемых группах и составило 69% и 70% соответственно.

Заключение

Установлена высокая частота индикации DNA герпесвирусов (CMV, EBV, HHV6) в соскобах со слизистой ротоглотки в количестве более 100 копий DNA/105 клеток - у 93% детей в возрасте от 3 до 5 лет, посещающих детское дошкольное учреждение. В ранее выполненных научных исследованиях, представленных в литературе, DNA HHV6 обнаружена в соскобах с глотки у 87% детей в возрасте старше 1 года [1]. По результатам проведенного исследования у 87% обследованных детей выявлена DNA HHV6, что совпадает с литературными публикациями и свидетельствует о высокой распространенности вируса герпеса 6 типа у детей. В структуре DNA герпесвирусов в соскобах со слизистой ротоглотки превалирует индикация DNA HHV6 - у 53% детей и реже встречаются ассоциации других герпесвирусов (CMV, EBV). По данным научных исследований выделение HHV6 у детей ассоциируется с возникновением манифестных форм инфекции и развитием внезапной экзантемы у 10% детей [13]. В представленном исследовании рет-проспективно отмечено появление лихорадки с экзантемой у 7% детей, имеющих молекулярно-генетические и серологические маркеры HHV6 (DNA HHV6 в соскобах со слизистой ротоглотки, антитела IgG к HHV6), что не отличается от ранее приведенных результатов. Изучение вирусной микробиоты в соскобах со слизистой ротоглотки позволило нам установить различия в частоте индикации DNA HHV6: у детей, посещающих детский коллектив больше года, в два раза возросло выделение DNA HHV6 и достигло 69% ($p<0,05$).

Ранее выполненные исследования доказали значимость DNA CMV и DNA EBV в развитии гипертрофии глоточной миндалины у детей, показав обнаружения которых при II и III степени составил 73,2% и 75,7%. Анализируя сроки инфицирования детей установлена высокая значимость индикации DNA CMV, EBV, HSV у матерей 85,8%, страдающих ЛОР-патологией, потомство которых сформировало гипертрофию глоточной миндалины. Совпадение частоты обнаружения у матерей и детей по выделению DNA CMV, EBV, HSV свидетельствует о роли матери в инфицировании детей [23]. В отличие от опубликованных данных, в настоящем исследовании установлен различный уровень вирусной нагрузки в соскобах со слизистой ротоглотки: вирусная нагрузка DNA HHV6 превышала значения других серотипов вирусов герпеса CMV и EBV. Выявлено увеличение частоты выделение DNA HHV6 в соскобах со слизистой ротоглотки до 69% у детей, посещающих детское дошкольное учреждение больше года. Представленные результаты научного исследования могут быть положены в основу разработки превентивных и проспективных технологий подготовки и адаптации детей к детским дошкольным учреждениям. ■

Козлова С.Н. – профессор, д.м.н., профессор кафедры педиатрической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО Уральского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Савельева Е.В. – к.м.н., доцент кафедры педиатрической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО Уральского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Козлова С.Н., 620219, Екатеринбург, ул. Ретина, 3, тел. (343) 270-95-22, e-mail: AMCSN@yandex.ru.

Литература:

1. Tanako-Taya K., Kondo T., Mukai T. et al. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J. Med. Virol* 1996; 48: 88-94.
2. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпес-

- вирусная инфекция. Руководство для врачей. Спб., 2006: 96 с.
3. Бархатова Т.В., Сиянгина Н.Е. Влияние вируса герпеса человека 6 типа на течение пиелонефрита у детей. *Детские инфекции* 2014; 13(1): 26-28.
 4. Ватура Л.В., Савенкова М.С., Савенкова М.П. и соавт. Значение вируса герпеса 6-го типа в генезе судорожного синдрома у детей. *Детские инфекции* 2014; 13(4): 18-23.
 5. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 481-492.
 6. Cannon M.J., Schmid D.S. Terri B.H. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20: 202-213.
 7. Mori T., Tanaka-Taya K., Satoh H. et al. Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (HHV6) variant A from a parent to children leading to misdiagnosis of active HHV-6 infection. *Transpl. Infect. Dis.* 2009; 11: 503-506.
 8. Козлова С.Н., Колпацникова Г.И. Интегрированный модуль оценки здоровья семьи. Патент на изобретение и 2125829, приоритет от 04.09.96 г.: 57 с.
 9. Xiong G., Zhang Bo, Huang M. et al. Epstein-Barr Virus (EBV) Infection in Chinese Children: A Retrospective Study of Age-Specific Prevalence. *PLoS One.* 2014 Jun 10;9(6): e99857. doi: 10.1371/journal.pone.0099857. eCollection 2014.
 10. Balfour Jr H.H., Sifakis F., Sliman J.A., Knight J.A., Schmeling D.O., Thomas W. Age-Specific Prevalence of Epstein-Barr Virus Infection Among Individuals Aged 6-19 Years in the United States and Factors Affecting Its Acquisition. *JID* 2013; 208: 1286-1293.
 11. Жебрун А.Б., Куляшова Л.Б., Ермоленко К.Д., Закровская А.В. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей и взрослых в С.Петербурге по данным сероэпидемиологического исследования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2013; 6: 30-36.
 12. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D. et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science.* 1986; 234: 596-601.
 13. Dockrell D.H. Human herpesvirus 6: molecular biology and clinical features. *J. Med. Microb.* 2003; 52: 5-18.
 14. Salonen M.J.H., Virtanen J.O., Vaheri A., Koskineemi M. HHV-6 is an emerging neuro- and lymphotropic virus with multiple disease associations. *J. Pediatr. Infect. Dis.* 2006; 1: 137-142.
 15. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J. Pediatr.* 2004; 145: 472-477.
 16. Okuno T., Oishi H., Hayashi K., Nonogaki M., Tanaka K., Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 1968-1970.
 17. Aubin J.T., Poirel L., Agut H. Et al. Intrauterine transmission of human herpesvirus 6. *Lancet.* 1992; 340: 482-483.
 18. Daibata M., Tagushi T., Kamioka M. Et al. Identification of integrated human herpesvirus 6 DNA in early pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12: 1002-1004.
 19. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet.* 1988; 331: 1065-1067.
 20. Wakiguchi H., Hisakawa H., Kubota H., Kurashige T. Strong response of T cells in infants with dual infection by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. *Pediatr. Int.* 1999; 41: 484-489.
 21. Clark D.A., Griffiths P.D., Human herpesvirus 6: relevance of infection in the immunocompromised host (review). *Br. J. Haematol.* 2003; 120: 384-395.
 22. Wang X., Yang K., Wei C., Huang Y., Zhao D. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virol. J.* 2010 Sep 21; 7: 247.
 23. Козлова С.Н., Коробкина А.Г. Аденоиды как проблема хронической Эпштейн-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекций и состояние мукозального иммунитета в системе «мать-дитя». *Российская оториноларингология.* 2008; приложение и2: 59-64.