

На правах рукописи

МУЗЫКА Анна Драгиевна

**ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ
ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА
У ДЕТЕЙ**

14.01.09 - инфекционные болезни

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2017

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор **Чугунова Ольга Леонидовна**
Кандидат медицинских наук, доцент **Мелёхина Елена Валериевна**

Официальные оппоненты:

Боковой Александр Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки Государственного учебно-научного учреждения Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им М.В. Ломоносова»

Хмилевская Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» ноября 2017 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д.208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте института: www.crie.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В 1999 году Всемирная Организация Здравоохранения объявила о пандемии герпетической инфекции в мире (Исаков В.А. 2013). В настоящее время доказана роль 8 типов герпесвирусов в патологии человека (Каражас Н.В. 2012, Исаков В.А. 2013). Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) является одним из самых распространенных вирусов группы (Flamand L. 2010). Несмотря на то, что инфицированность ВГЧ-6 достигает 90% (Каражас Н.В. 2012, Touserkanı F. M. 2017), диагностика различных форм инфекции затруднена. Не разработаны критерии, позволяющие определить необходимый набор маркеров для установления активной инфекции, требующей лечения, а также латентных форм, при которых рекомендуется длительное наблюдение и профилактика реактивации.

За 30-летнюю историю изучения вируса герпеса человека 6 типа описаны основные формы заболевания (внезапная экзантема как проявление острой первичной инфекции, также обсуждается роль вируса в развитии фебрильных судорожных приступов) (Калугина М.Ю. 2009, Мухин К.Ю. 2010, Flamand L. 2010, Каражас Н.В. 2012, Agut H. 2015). Основными методами диагностики на современном этапе являются выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса (метод полимеразной цепной реакции, ПЦР) и антител (серологический метод) (Каражас Н.В. 2012, Боковой А.Г. 2013, Исаков В.А. 2013, Agut H. 2015). Разработаны методики выделения вируса в клеточных культурах. Обнаружение вируса доказывает наличие вирусных белков, которые синтезируются на разных этапах цикла репликации (Калугина М.Ю. 2009, Васильев А.Н. 2012, Каражас Н.В. 2012, Agut H. 2015).

За рубежом для терапии ВГЧ-6 – инфекции у иммуносупрессированных пациентов применяются препараты нуклеозидов и их аналоги: ганцикловир, валацикловир, фоскарнет, цидофовир (Dohna-Schwake C. 2011, Bounaadja L. 2013, Imataki O. 2015). Обсуждается вопрос об эффективности различных аналогов нуклеозидов в зависимости от уровня тимидинкиназы (Piret J. 2014). Однако, применение данной группы препаратов ограничено в детской практике. В педиатрии из препаратов аномальных нуклеозидов разрешен только ацикловир, эффективность которого в отношении ВГЧ-6 дискутируется (Мюкке Н.А. 2006, Najima Y. 2008, Piret J. 2014, Вашура Л.В. 2014, Agut H. 2015). В России для терапии герпесвирусных инфекций (ГВИ), в том числе, инфекции ВГЧ-6, предлагаются препараты рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2-бета (рчИФН- $\alpha 2\beta$) в ректальных формах. До настоящего времени проводились единичные клинические исследования эффективности данной группы препаратов при ВГЧ-6-инфекции на малых группах пациентов (Околышева Н.В. 2015).

Степень разработанности темы

Основанием для проведения исследования послужила актуальность описания клинических форм, разработки схем диагностики и терапии активной ВГЧ-6 инфекции у детей.

В последние годы активно изучалось течение острых первичных форм ВГЧ-6 инфекции у детей раннего возраста (Мюкке Н.А. 2006, Околышева Н.В. 2014), показана

роль как острой первичной, так и реактивированной ГВИ (в том числе ВГЧ-6) в этиологии инфекционного мононуклеоза (Новосад Е.В. 2008, Хмилевская С.А. 2010), рассмотрено участие герпесвирусов в формировании патологии нервной системы (Agut Н. 2015, Вашура Л.В. 2016). Дискутируется вопрос о клинических проявлениях латентной инфекции ВГЧ-6 как у лиц с нормальным иммунитетом, так и у реципиентов костного мозга и солидных органов (Shiohara Т. 2007, Chapenko S. 2009, Karlidag Т. 2012, Боковой А.Г. 2014, Agut Н. 2015), возникновении рецидивирующих инфекций органов респираторного тракта у детей (Боковой А.Г. 2007, Левина А.С. 2014). Лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (DRESS-синдром) также связывают с ВГЧ-6 инфекцией (Shiohara Т. 2007, Tohyama М. 2007).

На данный момент нет единого мнения о том, какие методы выявления ДНК и белков ВГЧ-6 и в каких средах необходимо использовать для диагностики активных форм инфекции и подбора противовирусной терапии у детей. Обсуждаются недостатки и преимущества качественных и количественных методов выделения ДНК ВГЧ-6. Часть авторов (Мюкке Н.А. 2006, Околышева Н.В. 2014) подчеркивают важность количественного определения ДНК ВГЧ-6 в слюне у детей раннего возраста, тогда как «золотым стандартом» верификации активных форм инфекции в зарубежной литературе принято считать определение степени виремии (Agut Н. 2015). Не описаны клинические проявления хронической реактивированной инфекции ВГЧ-6 в зависимости от возраста. Определения особенностей течения различных форм инфекции ВГЧ-6 у детей старше 3х лет также не проводилось.

Терапия инфекции, вызванной ВГЧ-6, не стандартизирована. Препараты прямого противовирусного действия, имеющие доказанную эффективность *in vitro*, ограничены к применению в детской практике из-за выраженной токсичности. Таким образом, изучение различных клинических проявлений ВГЧ-6 – инфекции в зависимости от стадии процесса, возраста пациента, а также анализ диагностической ценности различных методов выявления маркеров инфекции ВГЧ-6 и отработка схем терапии являются актуальной проблемой инфектологии и педиатрии на современном этапе (De Bolle L. 2005, Мюкке Н.А. 2006, Pohlmann С. 2007, Савенкова М.С. 2012, Bounaadja L. 2013, Околышева Н.В. 2015, Боковой А.Г. 2016).

Цель исследования

Оптимизация диагностики и терапии детей, госпитализированных с острым респираторным заболеванием и активной ВГЧ-6 – инфекцией.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости активной ВГЧ-6 инфекции среди детей с острыми респираторными заболеваниями и наличие лабораторных маркеров ВГЧ-6 инфекции у клинически здоровых детей.
2. Изучить клинические особенности активной инфекции ВГЧ-6 у детей на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) в возрастном аспекте.
3. Провести сравнительную оценку эффективности современных методов лабораторной диагностики инфекции ВГЧ-6 у детей с ОРИ.

4. Оценить динамику клинических проявлений респираторного заболевания и лабораторных показателей на фоне различных схем терапии у детей с ОРИ и ВГЧ-6 - инфекцией.
5. Разработать алгоритм ведения детей с ОРИ и активными формами инфекции ВГЧ-6.

Научная новизна

1. Впервые установлены клинические особенности реактивированной инфекции ВГЧ-6 у детей с острой патологией органов респираторного тракта в зависимости от возраста.
2. Впервые продемонстрировано, что у детей старше 3-х лет с активными формами ВГЧ-6 инфекции и острым респираторным заболеванием преобладают неспецифические симптомы.
3. Впервые показано, что для острой первичной инфекции ВГЧ-6 у детей с острой респираторной инфекцией (ОРИ) характерен наиболее высокий суммарный количественный показатель выявления ДНК в крови по сравнению с пациентами с реактивированной инфекцией ВГЧ-6 и ОРИ.
4. Впервые показано уменьшение клинических проявлений и лабораторных признаков реактивации ВГЧ-6-инфекции в случае своевременного назначения противовирусной и иммуномодулирующей терапии при выявлении активных форм ВГЧ-6 инфекции у детей с ОРИ. Усовершенствован алгоритм диагностики и терапии активных форм ВГЧ-6 инфекции на основании комплексной диагностики заболевания у пациентов с ОРИ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Установлена высокая частота выявления активных и латентных форм ВГЧ-6 инфекции на основании комплексного обследования с использованием метода ПЦР в режиме «реального времени» для количественного определения ДНК ВГЧ-6 и выявления серологических маркеров методом ИФА у пациентов, госпитализированных с острой респираторной патологией.
2. Определены клинические особенности ВГЧ-6 – инфекции у детей в возрастном аспекте. Клинические проявления ВГЧ-6 у детей младше 3-х лет имеют более специфические черты и чаще представлены острыми первичными формами ВГЧ-6 инфекции. После 3-х лет специфическим проявлением ВГЧ-6 инфекции является синдром мононуклеоза, в форме реактивированной инфекции. В большинстве случаев ВГЧ-6 инфекция у детей старше 3-х лет имеет неспецифическую симптоматику и протекает в форме острых лихорадочных состояний с явлениями гепато- и спленомегалии, полилимфаденопатии.
3. Оптимизировано лечение детей с ВГЧ-6 инфекцией на основании анализа изменений клинических проявлений заболевания, а также динамического контроля результатов вирусологических и молекулярно-генетических тестов, что улучшило исходы и прогноз заболевания.
4. Представлены рекомендации по использованию диагностических тестов для верификации активных форм ВГЧ-6 и интерпретации полученных результатов у детей

с острым респираторным заболеванием, а также по лечению детей с ОРИ и активной формой ВГЧ-6 – инфекции.

Методология и методы исследования

В ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клинико-лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Серологические маркеры и ДНК в крови и мазке из ротоглотки свидетельствуют о наличии различных форм ВГЧ-6 инфекции у 80% пациентов с острой респираторной инфекцией и 56% клинически здоровых детей.
2. Острую первичную ВГЧ-6 инфекцию переносят преимущественно дети младше 3-х лет (82%), у детей старше 3-х лет возрастает доля реактивированной инфекции (65%).
3. У каждого третьего ребенка с острой первичной и реактивированной ВГЧ-6 – инфекцией выявляется острое лихорадочное состояние с лимфоаденопатией, гепато- и спленомегалией и, в периоде реконвалесценции, нейтропенией в клиническом анализе крови.
4. Количественное определение ДНК ВГЧ-6 в крови и мазках из ротоглотки методом ПЦР в режиме «реального времени» способствует раннему установлению этиологического диагноза у пациентов групп риска и оптимизации дальнейшей тактики их ведения. Дополнительное исследование крови быстрым культуральным методом на выявление ранних антигенов вируса герпеса человека 6 типа при обнаружении ДНК ВГЧ-6 в крови детей с клиническими проявлениями ОРИ менее 100 копий/10⁵ клеток позволяет повысить эффективность диагностики активных форм ВГЧ-6 инфекции.
5. Раннее начало терапии ведет к уменьшению лабораторных проявлений активности ВГЧ-6-инфекции у пациентов с ОРИ. При отсутствии противовирусной и иммуномодулирующей терапии более чем у половины детей с активной ВГЧ-6 – инфекцией через месяц после купирования клинических проявлений выявляются антигены и ДНК вируса в крови.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Группы пациентов, представленные в диссертации репрезентативны, объемы выборки достаточны. В исследовании использованы комплексные методы диагностики, статистическая обработка данных производилась с применением компьютерного обеспечения и актуальных статистических методов. Таким образом, полученные данные, сделанные выводы и рекомендации достоверны.

Результаты исследований внедрены в практику 10 инфекционного отделения Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы (главный врач доктор медицинских наук, профессор Корсунский Анатолий Александрович), а

также детского инфекционного отделения Химкинской центральной клинической больницы (главный врач Власов Андрей Валерьевич), используются во время подготовки интернов, ординаторов и аспирантов в Клиническом отделе инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях:

1. VI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням (Стендовый доклад в рамках конкурса молодых ученых), г. Москва, 2014;
2. VII Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», г. Москва, 2014;
3. XII Российская конференция «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», г. Казань, 2015;
4. Всероссийский ежегодный конгресса "Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика", г. Санкт-Петербург, 2015;
5. XIX Конгресс педиатров России, г. Москва, 2016;
6. IV ежегодная Межрегиональная конференция «Избранные вопросы инфекционной патологии у детей», г. Нижний Новгород, 2016;
7. VIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням, г. Москва, 2016;
8. IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням, г. Москва, 2017.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 методические рекомендации. Подана заявка на выдачу патента на изобретение RU 2017112071 с приоритетом от 10.04.17 «Способ определения показаний к проведению противогерпетической терапии при инфекции ВГЧ-6 у детей с острыми респираторными заболеваниями».

Личное участие автора

Личное участие автора заключается в непосредственной организации всех этапов исследования: осмотре, сборе анамнеза и ведении больных, а также работе с медицинской документацией, разработке и апробации схем лечения. Полученные данные подвергнуты статистической обработке и проанализированы автором с использованием современных компьютерных программ. Публикации по теме исследования подготовлены автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах печатного текста, состоит из введения, литературного обзора, главы материал и методы исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 186 источников, в том числе 134 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 46 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора. Клиническое наблюдение за детьми в стационаре осуществлялось на базе ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы (главный врач доктор медицинских наук, профессор Корсунский Анатолий Александрович). Набор группы здоровых детей осуществлялся на базе Поликлинического отделения (Филиал 1) ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы, включались в исследование пациенты, приходившие на плановый приём врача - педиатра и/или диспансеризацию. Обследование здоровых детей проводилось после подписания добровольного информированного согласия родителями. В процессе реализации поставленных цели и задач были проведены следующие исследования (рис.1).

Схема проведенного исследования

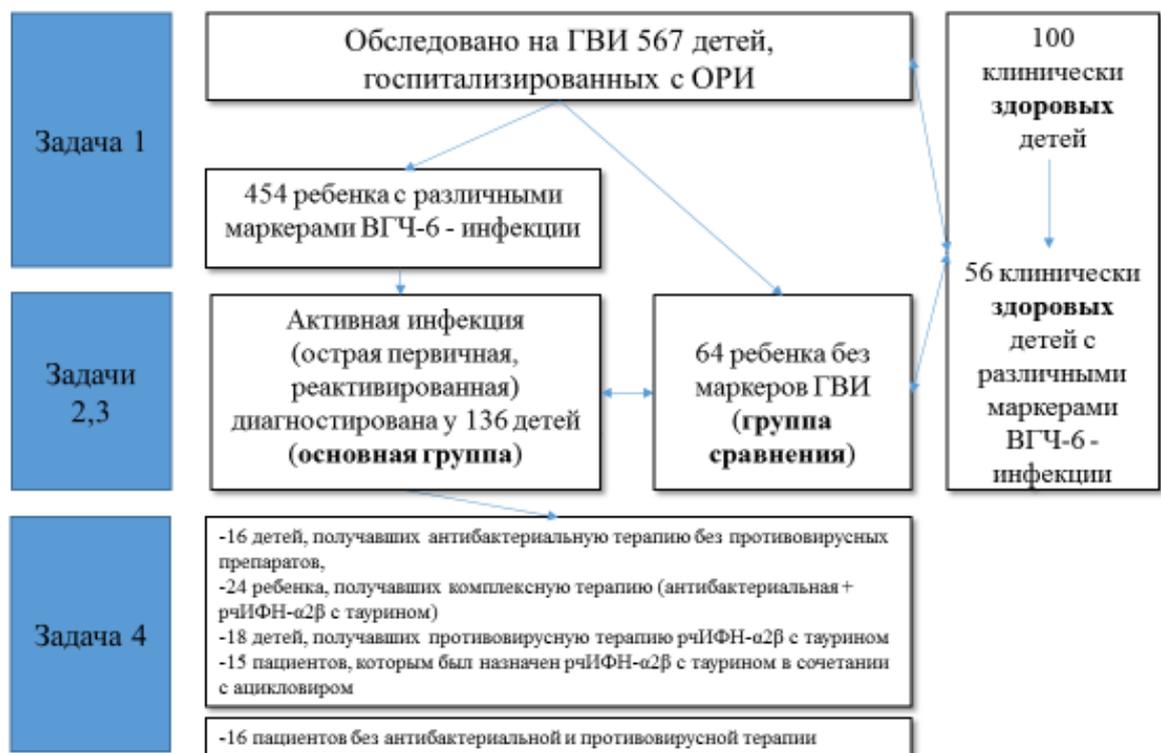


Рисунок 1. Схема проведенного исследования

Для реализации 1 задачи, нами было ретроспективно проанализировано течение острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей, поступивших в 10 инфекционное отделение ДГКБ № 9 им Г.Н. Сперанского г. Москвы (отделение для детей от 1 года до 16 лет), зав. отделением А.С. Акоюн) за период с сентября 2013 по август 2014 года. Всего в отделение поступил 2121 ребенок. Из них 567 детей были обследованы на ГВИ. Критериями включения пациентов в группу для решения 1 задачи явились: возраст от 1 года до 16 лет; информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании; установленный диагноз ОРИ.

Все дети в стационаре (567 пациентов) были обследованы по стандартному плану: осмотр и физикальное исследование, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, рентгенография грудной клетки (по показаниям). Проводилось исследование крови и материала мазков из ротоглотки на наличие маркеров герпесвирусных инфекций (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, ВПГ-1) методом ПЦР с гибридизационно–флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени», серологическим методом (ИФА) с целью выявления антител классов IgM, IgG. Из них 454 ребенка имели маркеры ВГЧ-6 – инфекции, в том числе, у 136 детей были обнаружены маркеры активных форм инфекции, что позволило включить их в основную группу для решения 2, 3 и 4 задач. Критериями включения пациентов в основную группу для решения 2, 3, 4 задач явились: возраст от 1 года до 16 лет; информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании; установленный диагноз ОРИ; наличие лабораторно подтвержденной активной инфекции ВГЧ-6 (острая первичная, реактивированная) на основании положительного результата по данным ПЦР-исследования крови. У детей основной группы дополнительно исследовались кровь и материал мазка из ротоглотки на обнаружение ранних и поздних антигенов герпесвирусов быстрым культуральным методом (БКМ) и непрямой реакцией иммунофлюоресценции (НРИФ).

Группу сравнения составили дети с ОРИ без маркеров ГВИ. При наборе группа сравнения была стратифицирована по возрасту и полу в соответствии с основной группой. Критериями включения в группу сравнения для решения 2, 3 задач явились: возраст от 1 года до 16 лет; информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании; установленный диагноз ОРИ; отсутствие лабораторных маркеров ГВИ.

Так же было комплексно обследовано 100 клинически здоровых детей для выявления различных маркеров ГВИ (по тому же плану, что и пациенты основной группы). Критериями включения в группу здоровых детей были: возраст от 1 года до 16 лет; отсутствие признаков острой респираторной инфекции на момент осмотра; отсутствие признаков хронической соматической патологии на момент осмотра; наблюдение в детской поликлинике по 1 группе здоровья; отсутствие эпизодов ОРИ за 3 месяца до осмотра; отсутствие установленных ГВИ (инфекционный мононуклеоз, внезапная экзантема, герпетический стоматит) в течение года до осмотра; прием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов не менее чем за 3 месяца до осмотра; информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Диагноз острой респираторной инфекции выставлялся по комплексу клинических и лабораторных данных в соответствии со стандартами, принятыми в Российской Федерации (Баранов А.А. 2015). На основании данных литературных источников, были сформулированы критерии диагностики, которые применялись в настоящем исследовании. Острая первичная инфекция ВГЧ-6 диагностировалась при наличии виремии, повышении уровня IgM, а также отсутствии IgG. Реактивированная инфекция определялась при виремии и повышении уровня IgG в 2,5 раза и более. Повышение IgG и/или наличие ДНК вируса в мазке из ротоглотки без виремии расценивалось как

проявление латентной формы инфекции. В соответствии с аналитической чувствительностью метода ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени», положительным результатом исследования крови был уровень 5 и более копий/10⁵ клеток ДНК Human betaherpesvirus 6, мазка из ротоглотки - 400 копий/мл ДНК Human betaherpesvirus 6.

Для решения 4 задачи по оценке динамики клинических проявлений и вирусологических показателей на фоне проводимой терапии из основной группы для решения 2 и 3 задач были сформированы подгруппы пациентов. На 1 этапе проведено сравнение динамики клинических проявлений острого респираторного заболевания и лабораторных показателей у 24 детей, получавших антибактериальную терапию и терапию рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2 бета с таурином и 16 детей, которые получали антибактериальную терапию без противовирусных препаратов. На 2 этапе - у 18 детей, получавших терапию рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2 бета с таурином и 15 детей, получавших ацикловир в сочетании с рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2 бета с таурином. Дети были сопоставимы по возрасту и полу, анамнестическим данным и перенесенным заболеваниям.

Для проведения статистического анализа применялась операционная система Windows 10. Использовались современные пакеты статистического анализа: STATGRAPHICS plus, STATISTICA for Windows версии 8. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы «Microsoft Office».

Частота встречаемости инфекции ВГЧ-6 у детей, госпитализированных в стационар с клиническими проявлениями острой респираторной инфекции

За период с сентября 2013 по август 2014 года на базе 10 инфекционного отделения ДГКБ № 9 им Г.Н. Сперанского г. Москвы на ГВИ было обследовано 567 детей. Маркеры ЦМВ обнаружены у 187 (33%) детей, ВЭБ – у 170 (30%), ВПГ-1 – у 57 (10%). У 454 детей были выявлены маркеры инфекции ВГЧ-6. Среди них 250 (55%) мальчик и 204 (45%) девочки. Распределение детей с маркерами ВГЧ-6 по возрасту было следующим: 1-2 лет - 141 (31 %) человек, 3-6 лет - 177 (39%) ребенка, 7-16 лет – у 136 (30%) человек.

Как у клинически здоровых детей, так и у пациентов стационара с ОРИ инфекция ВГЧ-6 выявляется наиболее часто по сравнению с другими вирусами группы герпеса. Среди детей, обследованных на ГВИ в основной группе (567 детей), ВГЧ-6 – инфекция встречалась в 80% случаев (454 ребенка), из них моноинфекция ВГЧ-6 составила 40%, микст – 60%. В группе здоровых ВГЧ-6 выявлена у 56 детей (56%), 33% - ЦМВ, 50 % - ВЭБ, 20% - ВПГ-1. Сочетание ВГЧ-6 с другими ГВИ выявлено у 71% детей, что достоверно чаще по сравнению с моноинфекцией – 29%. Микст-герпесвирусные инфекции выявлены более чем у половины пациентов, как клинически здоровых, так и переносивших ОРИ.

Среди пациентов с ОРИ острую первичную инфекцию переносили 94 ребенка, реактивированную – 42, таким образом, активные формы имели место у 136 (30%) обследованных. Латентная инфекция имела место у 318 (70%) детей. У клинически здоровых детей чаще, чем в основной группе, выявлялись неактивные формы (93%).

Острая первичная инфекция отсутствовала, реактивированная была диагностирована у 7% здоровых детей.

Структура сезонного распределения активной ВГЧ-6 – инфекции у детей с ОРИ представлена на диаграмме (рис. 2). Наиболее часто инфекция выявлялась в декабре, июне, ноябре и октябре. В весенние месяцы маркеры инфекции выявлялись значительно реже.

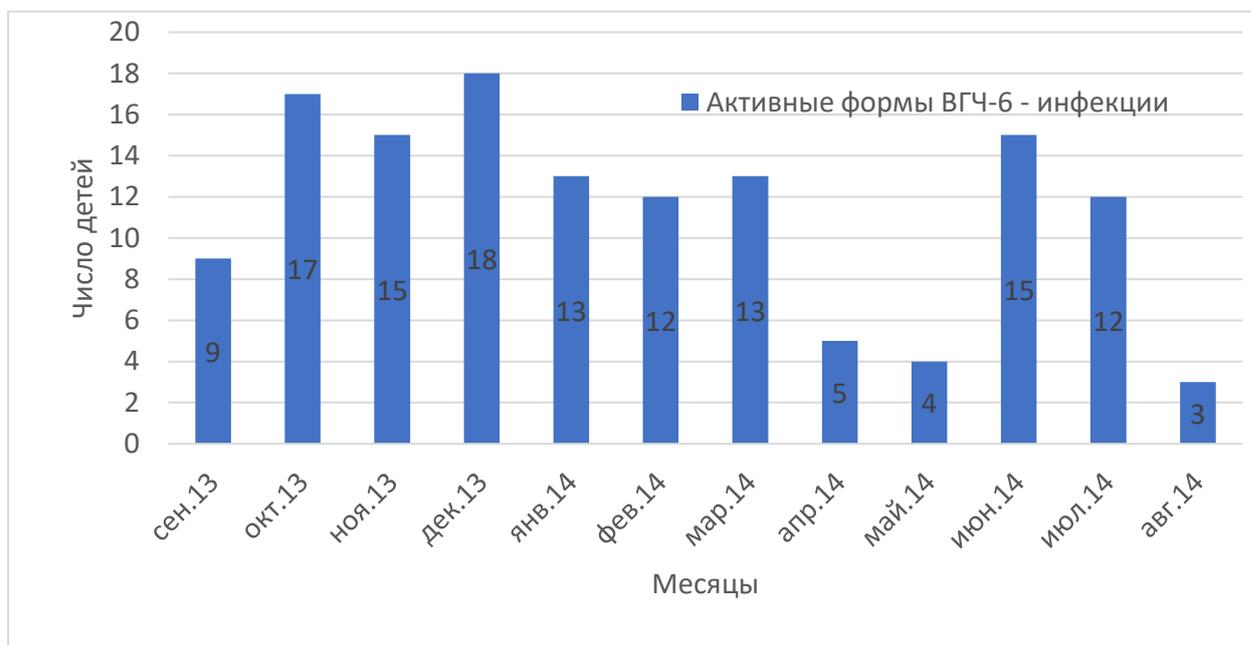


Рисунок 2. Структура сезонного распределения активной ВГЧ-6 – инфекции у детей с ОРИ

Таким образом, инфекция ВГЧ-6 широко распространена у детей со среднетяжелым течением респираторной инфекции, потребовавшей госпитализации в инфекционное отделение стационара. У трети больных данной группы определяются активные формы инфекции, которые оказывают влияние на течение заболевания. В то же время, у клинически здоровых детей преобладают латентные формы инфекции.

Клинические особенности течения активных форм инфекции ВГЧ-6

Клинические симптомы ОРИ оценивались у пациентов основной группы и группы сравнения на основании физикального исследования, лабораторных и инструментальных данных. Ведущими симптомами у пациентов с активной ВГЧ-6 инфекцией были: гиперемия миндалин, небных дужек (100%); лихорадка (100%), ринорея (83%); фебрильный судорожный приступ (47%). Увеличение печени и селезенки, фебрильные судорожные приступы у детей с ВГЧ-6 определялись достоверно чаще, чем у пациентов без герпетической инфекции ($p < 0.05$); инфекционная экзантема характерна только для детей с герпетической инфекцией (ВГЧ-6) ($p < 0,05$) (рис. 3).

Фебрильные судорожные приступы более характерны для детей с ВГЧ-6, среди пациентов основной группы они выявлены в половине случаев (47%), у детей группы сравнения значительно реже – 11% ($p < 0,05$). Для приступов, обусловленных ВГЧ-6 – инфекцией не характерны сезонные колебания, в то время как в группе детей без ГВИ ФСП возникают осенью и зимой. Внезапная экзантема и инфекционный мононуклеоз

имели место у пациентов основной группы и отсутствовали у детей без ГВИ (различия статистически достоверны, $p < 0,05$).

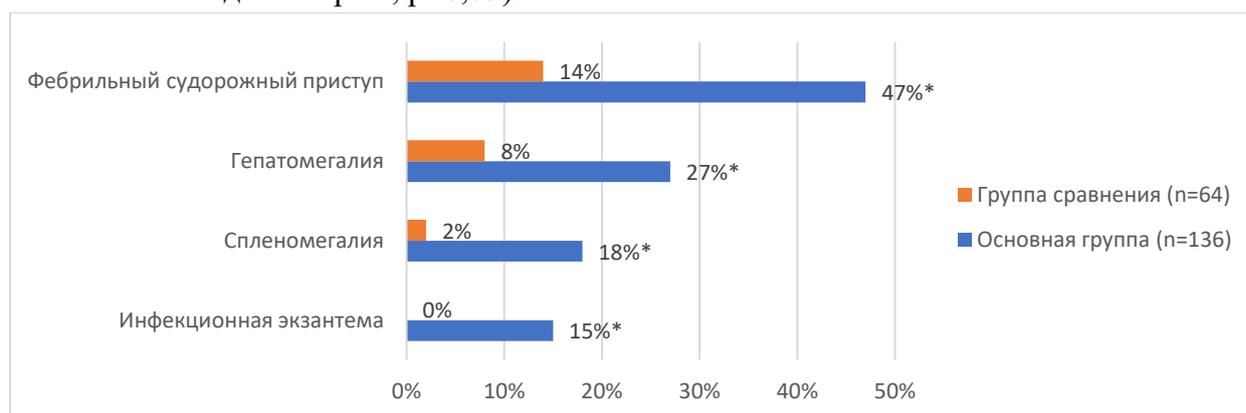


Рисунок 3. Проявления ОРВИ у детей с ВГЧ-6 и без ГВИ; * статистически значимая разница ($p < 0,05$)

Сыпь на фоне падения температуры (внезапная экзантема) появилась у 21 ребенка с ВГЧ-6 (из них 10 поступили в связи с фебрильным судорожным приступом). Все они переносили острую первичную инфекцию ВГЧ-6. В группе без ГВИ внезапной экзантемы не было.

Нами были проанализированы клинические проявления респираторной инфекции у детей с ВГЧ-6, в зависимости от возраста. Большинство детей основной группы младше 3 лет поступало в стационар в связи с судорожным приступом на фоне лихорадки— 59 (60%) человек. У детей 3-6 лет как с ВГЧ-6, так и без ГВИ, наиболее частым клиническим проявлением инфекции были тонзиллиты и тонзиллофарингиты. Фебрильные судорожные приступы и инфекционный мононуклеоз выявлялись только у детей с герпетической инфекцией. Инфекционный мононуклеоз переносили 46% детей 7-16 лет с ВГЧ-6.

По мере взросления пациентов возрастала доля реактивированной инфекции. Так, среди детей младше 3-х лет доля первичной инфекции составила 82%, в то время как среди пациентов 7 лет и старше - 8% (рис. 4).

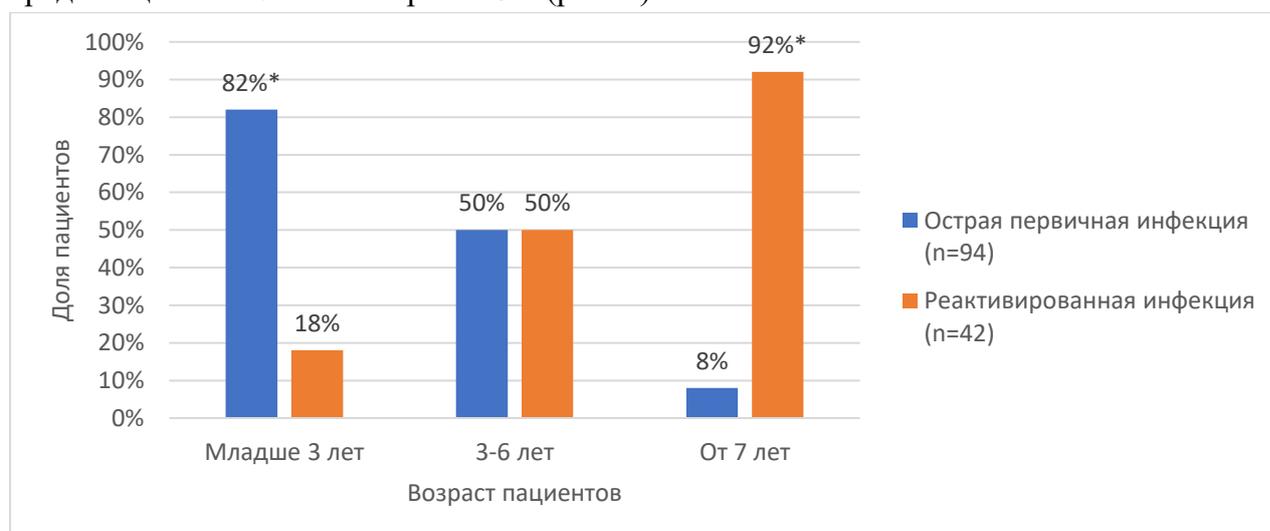


Рисунок 4. Возрастной состав детей с острой первичной и реактивированной формами инфекции ВГЧ-6; * статистически значимая разница ($p < 0,05$, точный критерий Фишера)

Клинические проявления активной инфекции ВГЧ-6 различаются в зависимости от стадии процесса. Фебрильные судорожные приступы чаще возникают у пациентов с острой первичной инфекцией ВГЧ-6 ($p < 0,05$). Инфекционный мононуклеоз, согласно полученным данным, достоверно чаще выявляется у детей с реактивацией инфекции ВГЧ-6, внезапная экзантема – у пациентов с острой первичной инфекцией ($p < 0,05$). У детей, госпитализированных с ОРИ, чаще диагностируется первичная ВГЧ-6 – инфекция (69%), которая в группе младше 3 лет достигает 82%. У пациентов школьного возраста, напротив, в 92% случаев выявляется реактивация инфекции.

Острая первичная форма инфекции чаще возникает зимой и характеризуется лихорадкой, увеличением лимфатических узлов одной или нескольких групп. Клинический анализ крови демонстрирует снижение уровня нейтрофилов менее 1,5 тыс. клеток, преимущественно в периоде реконвалесценции. Дети с ВГЧ-6 инфекцией реализуют реактивацию чаще осенью или весной, при этом обращают на себя внимание признаки длительного пребывания вируса в организме: полилимфаденопатия, гепато- и спленомегалия. В клиническом анализе крови больных с реактивацией инфекции ВГЧ-6 несколько чаще выявляются воспалительные изменения (лейкоцитоз – 50 %), связанные с развитием вторичных бактериальных осложнений, по сравнению с пациентами, переносящими острую первичную инфекцию (лейкоцитоз – 34 %).

Сравнительный анализ различных методов диагностики активных форм инфекции ВГЧ-6

Материал от 45 пациентов с ОРИ и активной ВГЧ-6 – инфекцией (мазок из ротоглотки, кровь) был исследован с целью выделения ДНК вируса (методом ПЦР в режиме реального времени) а также различных антигенов (ранние и поздние белки методами БКМ и НРИФ). Все 56 пациентов с ВГЧ-6 из группы клинически здоровых обследованы по такому же плану. В таблице 1 приведены данные по числу положительных ответов, полученных различными методами в основной группе и группе клинически здоровых детей с маркерами ВГЧ-6.

Иммуноглобулины М обнаружены у половины (49%) пациентов с активной инфекцией и отсутствовали у здоровых детей ($p < 0,05$). Антитела класса IgG выявлены у 60% детей основной группы и 79 % клинически здоровых. Различные антигены ВГЧ-6 в крови также чаще обнаруживались у пациентов основной группы. Так, ранние антигены вируса (быстрым культуральным методом) выделены у 58% детей с ОРИ и у 4% здоровых, поздние антигены (методом НРИФ) – у 64% и 14% соответственно ($p < 0,05$). ДНК вируса в мазке из ротоглотки (ПЦР) обнаружена у 44% детей основной группы и 46% здоровых с маркерами инфекции. Для клинически здоровых детей при выявлении ДНК ВГЧ-6 в мазке из ротоглотки методом ПЦР характерны низкие цифры вирусной нагрузки (менее 1000 – 69,7%), по сравнению детьми, переносящими ОРИ (менее 1000 – 25%).

Особенности выявления маркеров ВГЧ-6 у детей с ОРИ и клинически здоровых

Метод диагностики	Дети с ОРИ и активной ВГЧ-6 инфекцией (n=45)		Группа клинически здоровых детей с маркерами ВГЧ-6 (n=56)		Значение p ¹
	n	%	n	%	
Маркеры инфекции					
ПЦР мазка из ротоглотки	20	44%	26	46%	p=1.00000
БКМ мазка из ротоглотки	9	20%	2	4%	p= 0.01071*
НРИФ мазка из ротоглотки	13	29%	6	11%	p= 0.02363*
ИФА IgM	22	49%	0	0%	p=0.00000*
ИФА IgG	27	60%	44	79%	p=0.05070
ПЦР крови	45	100%	34	61%	p=0.00000*
БКМ крови	26	58%	2	4%	p=0.00000*
НРИФ крови	29	64%	8	14%	p=0.00000*
Сочетания маркеров					
ПЦР мазка из ротоглотки+IgG (ПЦР крови отр)	0	0%	4	7%	p=0.12645
ПЦР крови+мазка из ротоглотки+IgG	12	27%	12	21%	p=0.63970
ПЦР крови+IgG (ПЦР мазка отр)	27	60%	16	29%	p=0.00227 *
Только IgG	0	0%	12	21%	p=0.00049*
Только IgM	0	0%	0	0%	p=1.00000
Только ПЦР крови	0	0%	0	0%	p=1.00000
Только ПЦР мазка из ротоглотки	0	0%	4	7%	p=0.12645

¹ точный критерий Фишера; * статистически значимая разница (p< 0,05)

Были проанализированы уровни вирусной нагрузки в крови методом ПЦР в режиме реального времени у детей с ОРИ, обследованных комплексно и клинически здоровых детей с маркерами ВГЧ-6 – инфекции. Результаты представлены в таблице 2. ДНК вируса обнаружена у всех детей основной группы и 34 (61%) пациентов группы здоровых с маркерами инфекции. Для клинически здоровых детей при выявлении ДНК ВГЧ-6 в крови методом ПЦР в режиме «реального времени» характерны низкие цифры вирусной нагрузки (менее 10 копий – 82%). Для детей с ОРИ - высокие цифры вирусной нагрузки (более 100 копий – 30%), не выявленные у здоровых. Различия статистически достоверны, p<0,05.

Таблица 2

Уровни вирусной нагрузки (ДНК ВГЧ-6) в крови клинически здоровых детей и пациентов с ОРИ

Число копий в крови (копий / 10 ⁵ клеток)	Клинически здоровые дети с маркерами ВГЧ-6 (n=34)		Дети с ОРИ и активной ВГЧ-6 – инфекцией, обследованные комплексно (n=45)		Значение p ¹
	n	%	n	%	
5-9	28	82%	18	40%	0.00020*
10-99	6	18%	13	29%	0.29563
Более 100	0	0%	14	31%	0.00017 *

¹ точный критерий Фишера; * статистически значимая разница (p< 0,05)

У детей с вирусной нагрузкой 5-9 копий/ 10⁵ клеток крови ранние антигены определялись в 56% случаев, 10-99 копий – в 31%, 100-999 копий – в 82%. Все дети с уровнем вируса в крови более 1000 копий / 10⁵ клеток имели ранние антигены (БКМ). Согласно таблице 3, все пациенты с острой первичной инфекцией и вирусной нагрузкой более 1000 копий/ 10⁵ клеток крови имели ранние антигены вируса (БКМ). В подгруппе детей с реактивированной инфекцией и уровнем вируса более 100 копий/ 10⁵ клеток крови, ранние антигены (БКМ) в крови определялись в 85% случаев.

Таблица 3

Выявление ранних антигенов ВГЧ-6 у пациентов с активными формами инфекции в зависимости от вирусной нагрузки в крови (%)

Вирусная нагрузка в крови, копий / 10 ⁵ клеток	Острая первичная инфекция (n=18)		Реактивированная инфекция (n=27)	
	Всего	БКМ+	Всего	БКМ+
5-9	3	3	15	7
10-99	6	1	7	3
100-999	6	4	5	5
1000-9999	2	2	0	0
10000-99999	1	1	0	0

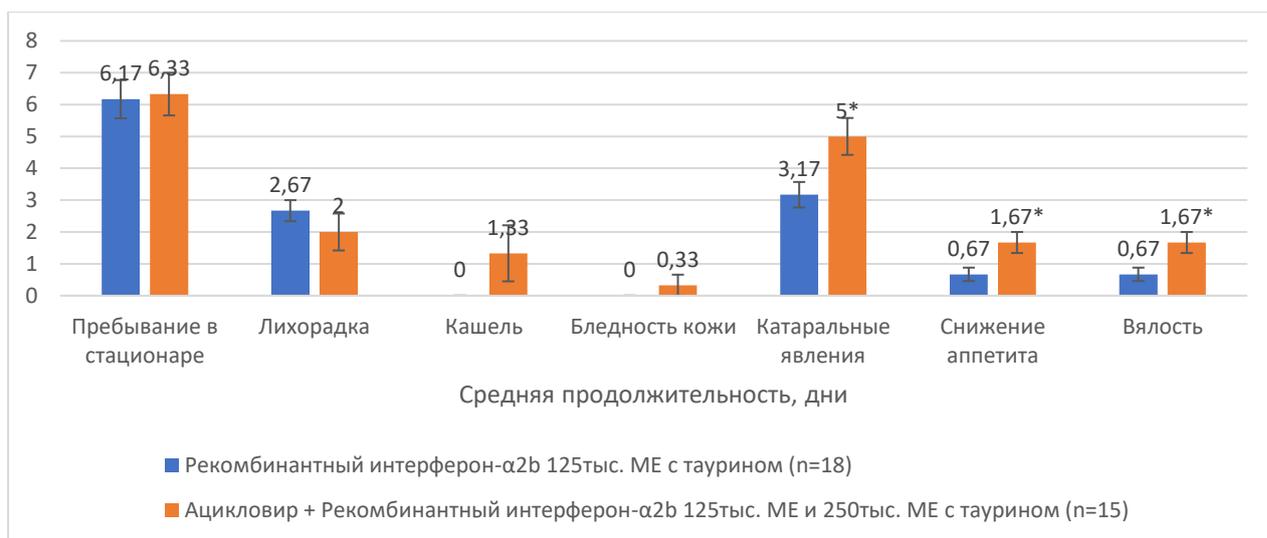
Среди клинически здоровых ранние антигены обнаружены в 2 % случаев, что достоверно ниже, чем у детей основной группы (58%). Дети группы здоровых, имевшие ранние антигены вируса (БКМ), демонстрировали вирусную нагрузку 5-9 копий (ПЦР). Эти дети не получали противовирусную терапию, наблюдались в течение месяца. При контрольном обследовании через 1 месяц признаков антигена и ДНК вируса в крови отсутствовали.

Анализ эффективности различных схем терапии и разработка алгоритма ведения пациентов с активными формами ВГЧ-6 - инфекции

С целью оценки эффективности различных схем терапии проводилось сравнение групп пациентов в 2 этапа. Распределение происходило случайным образом. В анализ включались дети с активной ВГЧ-6 инфекцией при наличии репликативной активности, подтвержденной ПЦР-исследованием. Группы детей были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести течения респираторного заболевания, анамнестическим данным, сопутствующей патологии, а также соотношению пациентов с острой первичной и реактивированной инфекцией.

1 этап. В исследование включались пациенты с активной ВГЧ-6 инфекцией и бактериальными осложнениями, имевшие показания к назначению антибактериальной (а/б) терапии. Показаниями служили лейкоцитоз нейтрофильного характера, ускорение СОЭ, а также наличие очагов бактериальной инфекции на основании инструментальных методов исследования. Было обследовано 16 детей, получавших а/б терапию без противовирусных препаратов, а также 24 ребенка, получавших комплексное лечение (а/б + рЧИФН- $\alpha 2\beta$ с таурином). А/б терапия проводилась в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи детям, госпитализированным с ОРВИ и была сопоставима в обеих группах: цефалоспорины 3 поколения - цефтриаксон в дозе 50-75 мг/кг/сутки – 14 (88%) детей из группы монотерапии и 20 (83%) детей из группы комплексной терапии, а также макролиды - азитромицин в дозе 5-10 мг/кг/сутки – 2 (12%) и 4 (17%) соответственно. Назначение терапии у всех пациентов, включенных в 1 этап исследования, осуществлялось в 1-ые сутки госпитализации.

2 этап. Проводилось обследование пациентов с активной ВГЧ-6 инфекцией без бактериальных осложнений: 18 детей, получавших противовирусную терапию рЧИФН- $\alpha 2\beta$ с таурином, 15 детей, которым был назначен рЧИФН- $\alpha 2\beta$ с таурином в сочетании с ацикловиром. РЧИФН- $\alpha 2\beta$ 125тыс. МЕ с таурином применялся по 1 свече 2 раза в день с интервалом 12 часов 10 дней ежедневно затем по 1 свече 2 раза в день с интервалом 12 часов через день до 1 месяца. Ацикловир из расчета 20 мг/кг 4 раза в сутки в течение 5 дней. Максимальная суточная доза у детей до 2 лет 800 мг, старше 2 лет – 1600 мг. Оценка эффективности схем терапии проводилась на основании динамики купирования симптомов респираторной инфекции (лихорадки, кашля, катаральных явлений в ротоглотке, признаков интоксикации), нормализации гематологических показателей. В группе пациентов, включенных в 1 этап исследования, имеющих показания к назначению антибактериальной терапии по данным осмотра, лабораторного и инструментального исследования, снижение аппетита дольше сохранялось у детей, не получавших противовирусную терапию ($p < 0,05$). Результаты 2 этапа анализа схем терапии представлены на диаграмме (рис. 5). В исследование включены пациенты, не имевшие показаний к назначению антибактериальной терапии. Снижение аппетита ($p < 0,05$), вялость ($p < 0,05$) и катаральные явления в ротоглотке ($p < 0,05$) быстрее купировались у пациентов, получавших монотерапию рекомбинантным человеческим интерфероном с таурином).



* статистически значимая разница ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

Рисунок 5. Длительность госпитализации и средняя продолжительность симптомов у пациентов основной группы, в зависимости от терапии, дни. 2 этап.

Таким образом, назначение противовирусной терапии детям с установленной активной формой ВГЧ-6 инфекции достоверно ускоряло купирование интоксикационного синдрома (восстановление аппетита) ($p < 0,05$). Подключение ацикловира к схеме лечения рекомбинантным человеческим интерфероном с таурином замедляло купирование интоксикационного синдрома (вялость, снижение аппетита) и воспалительных явлений в ротоглотке ($p < 0,05$).

Контрольное обследование пациентов производилось двукратно: на 5 сутки терапии, а также через 1 месяц после начала противовирусного лечения. Поводилось исследование крови и мазка из ротоглотки методами ПЦР, НРИФ, БКМ. На основании комплексного обследования была установлена активность инфекции до начала терапии, после купирования основных клинических проявлений (5 день) и через месяц после начала терапии (пациенты получали препарат рекомбинантного интерферона по пролонгированной схеме до 1 месяца). Были обследованы 18 детей, получавших терапию рчИФН-α2β с таурином, 15 пациентов - ацикловир+ рчИФН-α2β, а также 16 детей без противовирусного лечения. Была дополнительно выделена группа детей с активной ВГЧ-6 - инфекцией, не получавших противовирусной и антибактериальной терапии, выписанных из 10 инфекционного отделения ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского после окончания основного этапа исследования. Все эти пациенты имели клинические и лабораторно подтвержденные активные формы ВГЧ-6 – инфекции (ФСП, ВЭ, острое лихорадочное состояние с тонзиллитом и тонзиллофарингитом). Возраст детей составил от 1 до 4 лет. В стационаре показаний к назначению антибактериальной терапии не было, получали симптоматическую терапию. После выписки были направлены на амбулаторный прием для катamnестического наблюдения. Группы были сопоставимы по заболеванию, возрасту, полу, сопутствующей патологии, не имели показаний к антибактериальной терапии.

Оценивалась активность инфекции ВГЧ-6 на фоне терапии. На 5-ые сутки терапии 60% детей на фоне лечения ацикловиром в сочетании с рекомбинантным интерфероном, а также 61% детей, получавших монотерапию рекомбинантным интерфероном не имели

признаков активной ВГЧ-6 инфекции. В группе детей без противовирусной терапии доля пациентов с неактивными формами инфекции на 5 сутки терапии составила 31%, что ниже, чем в группах детей, получавших противовирусное лечение ($p > 0.05$). Противовирусное лечение было продолжено (продолженный курс рекомбинантного интерферона, согласно инструкции к препарату). Дети были обследованы повторно через 1 месяц от начала лечения. У 80% детей на фоне лечения ацикловиром в сочетании с рекомбинантным интерфероном, а также 83% детей, получавших монотерапию рекомбинантным интерфероном не имели признаков активной ВГЧ-6 инфекции. В группе детей без противовирусной терапии доля пациентов с неактивными формами инфекции составила 44%, что ниже, чем в группах детей, получавших противовирусное лечение. Различия между группой пациентов, получавших монотерапию рекомбинантным интерфероном и детьми без противовирусного лечения статистически значимы ($p < 0.05$) (табл. 4).

Таблица 4

Выявление маркеров вируса герпеса человека 6 типа (%) в различных средах в динамике

Материал	До лечения		5 дней		1 месяц	
	кровь	мазок из рото-глотки	кровь	мазок из рото-глотки	кровь	мазок из рото-глотки
РчИФН- $\alpha 2\beta 125$ тыс. МЕ с таурином (n=18)	18-100%	14-78%	7-39%	5-28%	3-17%	6-33%
Ацикловир + рчИФН- $\alpha 2\beta 125$ тыс. МЕ с таурином (n=15)	15-100%	12-80%	6-40%	5-30%	3-20%	5-33%
Без противовирусной терапии (n=16)	16-100%	12-75%	11-69%	10-63%	10-56%	11-68%

Ацикловир в сочетании с рчИФН- $\alpha 2\beta$ и рчИФН- $\alpha 2\beta$ сопоставимы по влиянию на активность вируса, доля пациентов с активными формами инфекции через месяц после начала лечения составила 20% и 17% соответственно. Без применения этиотропных препаратов, доля активной инфекции через месяц после начала клинических проявлений составляет 56%. Таким образом, у детей с активными формами ВГЧ-6 инфекции на фоне ОРИ целесообразно назначение пролонгированного (до 1 месяца) курса противовирусной терапии.

Согласно результатам проведенного исследования, был усовершенствован алгоритм ведения детей активной ВГЧ-6 – инфекцией, госпитализированных с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания (рис. 6).

На основании анализа клинических проявлений активных форм ВГЧ-6 инфекции у детей с ОРИ, были выявлены характерные проявления заболевания, выделены пациенты групп риска по выявлению активной ВГЧ-6 – инфекции. К ним отнесены дети, госпитализированные с ОРИ и клиническими проявлениями внезапной экзантемы, фебрильным судорожным приступом, инфекционным мононуклеозом. А также пациенты

с острым лихорадочным состоянием, сопровождающимся лимфоаденопатией, гепато-, спленомегалией или нейтропенией в клиническом анализе крови.

Алгоритм ведения детей с активными формами ВГЧ-6 – инфекции



Рисунок 6. Алгоритм ведения детей с активными формами ВГЧ-6 – инфекции

Сравнительный анализ различных методов диагностики показал значимость количественного ПЦР-исследования крови для установления степени активности инфекции ВГЧ-6 и формы заболевания. Полученные в ходе исследования данные позволяют рекомендовать определение ранних антигенов ВГЧ-6 в крови быстрым культуральным методом как дополнительный критерий выявления активных форм инфекции ВГЧ-6 у детей с ОРИ.

На основании анализа динамики клинических проявлений острого респираторного заболевания, а также изменения вирусологических показателей на фоне применения различных схем лечения, предложена терапевтическая тактика ведения пациентов с активной ВГЧ-6 – инфекцией, госпитализированных в стационар.

Выводы

1. У 24% детей с ОРИ выявляется активная инфекция ВГЧ-6. У 56% клинически здоровых детей определяются маркеры ВГЧ-6 инфекции: изолированное выделение IgG (21%), ДНК вируса в мазке из ротоглотки, низкие уровни ДНК вируса в крови (менее 10 копий на 10^5 клеток – 28%); характеризующие неактивные формы инфекции, не требующие назначения этиотропной терапии.
2. Среди детей с острой первичной инфекцией ВГЧ-6 внезапная экзантема выявляется только у 1/5 пациентов (22% случаев), но не обнаруживается при реактивации

- инфекции. Фебрильные судорожные приступы диагностируются у 47% пациентов с инфекцией ВГЧ-6, характерны как для острой первичной, так и для реактивированной инфекции ВГЧ-6, и не обнаруживаются у пациентов старше 6 лет. Неспецифические проявления (лихорадочное состояние с тонзиллофарингитом) определяются у пациентов всех возрастных групп, как с острой, так и с реактивированной инфекцией.
3. Сравнительный анализ методов диагностики выявил преимущества количественного выявления ДНК ВГЧ-6 в крови методом ПЦР в сочетании с выделением ранних антигенов ВГЧ-6 в крови быстрым культуральным методом для установления активных форм инфекции ВГЧ-6 у детей с ОРИ. Наличие ДНК вируса более 100 копий на 10^5 клеток в крови всегда соответствует активной форме инфекции ВГЧ-6. При уровне ДНК ВГЧ-6 в крови менее 100 копий на 10^5 клеток для определения степени активности требуется дополнительное обследование.
 4. Назначение интерферонотерапии у детей с активной формой ВГЧ-6 и ОРИ достоверно чаще приводит к уменьшению выделения антигенов и ДНК ВГЧ-6 в крови пациентов, что свидетельствует о снижении активности ВГЧ-6 инфекции, по сравнению с детьми, не получавшими лечения. Подключение ацикловира к комплексной терапии не выявило значимых преимуществ.

Практические рекомендации

1. При выявлении у детей в возрасте 1-16 лет острого лихорадочного состояния, сопровождающегося лимфоаденопатией, гепато- спленомегалией и нейтропенией в клиническом анализе крови необходимо дополнительное обследование на ВГЧ-6. Детям младше 6 лет, госпитализированным с клиникой внезапной экзантемы и/или фебрильным судорожным приступом, рекомендуется провести обследование на ВГЧ-6 с целью своевременной терапевтической коррекции.
2. ПЦР-исследование мазка из ротоглотки не может служить критерием для установления активной ВГЧ-6 – инфекции. Клинически здоровым детям при выявлении IgG к ВГЧ-6, ДНК в мазке из ротоглотки, а также ДНК в крови менее 100 копий на 10^5 клеток не требуется назначение противовирусной терапии. Показано динамическое наблюдение.
3. У детей в остром периоде ОРИ, имеющих клинические проявления и компрометированный анамнез по ВГЧ-6 инфекции необходима ПЦР-диагностика в режиме реального времени для определения тактики терапии.
4. В случае обнаружения активной ВГЧ-6 инфекции у детей с ОРИ при вирусной нагрузке более 100 копий/ 10^5 клеток крови рекомендуется проведение курса терапии рекомбинантным интерфероном альфа-2-бета с таурином. После окончания терапии необходимо контрольное обследование, включающее клинический анализ крови и исследование крови для обнаружения ДНК и ранних антигенов ВГЧ-6.
5. Выявление ДНК ВГЧ-6 менее 100 копий/ 10^5 клеток крови у детей с ОРИ требует персонализированного подхода и дополнительного исследования крови пациентов быстрым культуральным методом для решения вопроса о назначении противовирусной терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Изучение клинико-лабораторных особенностей течения инфекций ВГЧ-6 А и ВГЧ-6 В.
2. Разработка алгоритмов диагностики инфекции ВГЧ 6 типа у пациентов, не нуждающихся в стационарном лечении.
3. Оптимизация лечебных и диагностических мероприятий детям, перенесшим активные формы ВГЧ-6 – инфекции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Николич, А.Д.** Варианты течения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей из группы часто длительно болеющих / **А.Д. Николич, Е.В. Мелёхина** // Материалы Всероссийской студенческой научной конференции «Студенческая наука – 2011». – 2011. – С. 17.
2. **Течение острых респираторных заболеваний у детей с активными формами герпесвирусных инфекций (в том числе вируса герпеса человека 6 типа) / А.Д. Николич, О.С. Фомина-Нилова, Е.В. Мелёхина, О.Л. Чугунова** // Вестник РГМУ. – 2012. - №1. С. 437.
3. Мелёхина, Е.В. Течение инфекции вируса герпеса человека 6 типа у детей / Е.В. Мелёхина, О.Л. Чугунова, **А.Д. Николич** // Материалы XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – 2012. - С. 32-33.
4. Влияние активных форм герпесвирусных инфекций на течение ОРЗ у детей / Е.В. Мелёхина, О.Л. Чугунова, **А.Д. Николич, О.С. Фомина-Нилова** // Материалы XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – 2012. - С. 21-22.
5. **Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей / Е.В. Мелёхина, О.Л. Чугунова, А.Д. Николич, П.В. Шумилов, А.С. Акопян, М.Ю. Калугина** // Детская больница. – 2013. - № 4. – С. 3-8.
6. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Методические рекомендации / Е.В. Мелёхина, О.Л. Чугунова, **А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, А.С. Акопян, И.Г. Любезнова, Е.Ю. Веселова, П.В. Шумилов.** М.: 2014. – 50 с.
7. Роль изолятов ВГЧ-6 (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В) в формировании первичных активных форм инфекции у детей. М.Ю. Калугина, Е.В. Мелехина, О.А. Свитич, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, М.Н. Корниенко, **А.Д. Музыка, Д.А. Воспенников, Н.Д. Рассказова, Р.Е. Бошьян** // TERRA MEDICA. – 2015. - №1-2. – С. 81-82.
8. Особенности течения острых форм ВГЧ-6-инфекции А и А типов у детей / **А.Д. Музыка, Е.В. Мелёхина, М.Ю. Калугина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, О.А. Свитич, А.С. Акопян, А.С. Ильинская** // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра». – 2015. – С. 42-44.
9. Выявление различных форм инфекции вируса герпеса человека 6-го типа у детей с ОРВИ / **А.Д. Музыка, Е.В. Мелёхина, М.Ю. Калугина, А.В. Горелов, О.Л. Чугунова, А.С. Акопян, А.С. Ильинская** // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.–2016.– С.198-199.
10. Мелёхина, Е.В. Вирус герпеса человека 6 типа у детей с ОРВИ: клинико-эпидемиологические аспекты / Е.В. Мелёхина, **А.Д. Музыка, О.Л. Чугунова** //

- Материалы XIII Российского конгресса «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе. – 2016.
11. **Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, А.В. Горелов, О.Л. Чугунова // Архивь внутренней медицины. - 2016. - № 1(27). – С. 13-19.**
 12. **Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, А.С. Акопян, А.С. Ильинская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. - Т.95. №2. – С. 30-37.**
 13. **Рациональный подход к терапии ОРВИ у детей с рекуррентными инфекциями органов респираторного тракта: сравнительное исследование эффективности и безопасности лечебных и профилактических схем терапии препаратами Генферон®Лайт и Арбидол® Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, А.Д. Музыка, Е.В. Петухова, Т.И. Антонова, Е.В. Михайлова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. - Т.95. №5. – С. 134-140.**
 14. Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Петухова Е.В., Лысенкова М.Ю., Сильвейстрова О.Ю., Ракчеева О.В., Домонова Э.А., Шипулина О.Ю., Чугунова О.Л., Горелов А.В., Барыкин В.И. Методы этиологической диагностики инфекции вируса герпеса человека 6 типа у детей с острыми респираторными заболеваниями //Молекулярная диагностика. Сб. трудов / колл. авт., под ред. В.И. Покровского. – Т.1. – Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. – С. 222–223.

Список сокращений

- IgG - иммуноглобулин G
- IgM - иммуноглобулин M
- А/Б - антибактериальная
- БКМ – быстрый культуральный метод
- ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6 типа
- ВГЧ-7 – вирус герпеса человека 7 типа
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
- ГВИ – герпесвирусная инфекция
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИФА – иммуноферментный анализ
- НРИФ – непрямая реакция иммунофлуоресценции
- ОАК – общий (клинический) анализ крови
- ОРИ - острая респираторная инфекция
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- рчИФН- $\alpha 2\beta$ – рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2-бета с таурином
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЦМВ - цитомегаловирус
- ЭКГ - электрокардиограмма
- ЭЭГ - электроэнцефалограмма