

работанные методы ИФА не уступают коммерческому набору для выявления специфических антител к вирусу гриппа в сыворотке крови птиц НПП «Авивак». Применение рекомбинантного белка нуклеопротеина гриппа А в качестве специфического антигена в непрямом ТФ ИФА ведет к снижению фонового уровня, увеличению в 1,5–2 раза чувствительности и специфичности метода. Соотношение сигнал/фон выше в случае использования рекомбинантного белка нуклеопротеина гриппа А даже для самых низких значений ОП₄₀₅: «Авивак» – 2,4–8,4; непрямой ТИФА – 2,1–6,9; непрямой ТИФА на основе рекомбинантного белка – 3,3–17.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что определение пероксидазной метки с помощью усиленной хемилюминесценции отличается высокой чувствительностью, специфичностью и может быть положено в основу разработки удобных и быстрых методов ИФА.

ИХА может быть рекомендован для диагностики инфекционных болезней как высокочувствительный и специфичный метод. Его явное преимущество заключается в простоте использования, полной автоматизации, использовании высококачественных стандартизованных реагентов. Этот метод отличается высокой чувствительностью (белки определяются в пикограммовых количествах), низким уровнем фоновой реакции с неспецифическим антигеном при детектируемом уровне реакции со специфическим антигеном, экономичностью: требуется минимальное количество МКА.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3–8, 10 см. REFERENCES)

1. Львов Д.К. Новые и возвращающиеся инфекции – дремлющий вулкан. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2008; 2 (96): 5–8.
2. Силко Н.Ю., Глушченко Ю.Г., Шестопалова Л.В., Юрченко К.С. Биологические свойства велегенных штаммов вируса болезни

Ньюкасла, изолированных от птиц на Северном Кавказе. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58 (1): 45–8.

9. Владимиров Ю.А. Активированная хемилюминесценция и биолюминесценция как инструмент в медико-биологических исследованиях. *Соросовский образовательный журнал*. 2001; 7 (1): 16–23.

REFERENCES

1. L'vov D.K. New and emerging infections – a dormant volcano. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2008; 2 (96): 5–8. (in Russian)
2. Silko N.Yu., Glushchenko Yu.G., Shestopalova L.V., Yurchenko K.S. Biological properties velegenny strains of Newcastle disease virus isolated from birds in the Northern Caucasus. *Voprosy virusologii*. 2013; 58 (1): 45–8. (in Russian)
3. Umali D.V., Ito H., Suzuki T., Shiota K., Katoh H., Ito T. Molecular epidemiology of Newcastle disease virus isolates from vaccinated commercial poultry farms in non-epidemic areas of Japan. *Virology*. 2013, 10:330.
4. Aldous E.W., Mynn J.K., Banks J., Alexander D.J. A molecular epidemiological study of avian paramyxovirus type 1 (Newcastle disease virus) isolates by phylogenetic analysis of a partial nucleotide sequence of the fusion protein gene. *Avian Pathol*. 2003; 32 (3): 239–56.
5. Fiore A.E., Shay D.K., Broder K., Iskander J.K., Uyeki T.M., Mootrey G. et al. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm. Rep*. 2008; 57 (RR-7): 1–60.
6. Naffakh N., Tomoiu A., Rameix-Welti M.A., van der Werf S. Host restriction of avian influenza viruses at the level of the ribonucleoproteins. *Annu. Rev. Microbiol*. 2008; 62: 403–24.
7. Peiris J.S., Tu W.W., Yen H.L. A novel H1N1 virus causes the first pandemic of the 21st century. *Eur. J. Immunol*. 2009; 39: 2946–54.
8. O.I.E. *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. 6th ed. Paris; 2008.
9. Vladimirov Yu.A. Activated Chemiluminescence and bioluminescence as a tool in biomedical research. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2001; 7 (1): 16–23. (in Russian)
10. Barnard G.J.R., Kim J.B., Williams J.L. *Alternative Immunoassays*. New York; 1985: 123–52.

Поступила 24.03.14

В ПОМОЩЬ ВИРУСОЛОГУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 617.7-002-022:578.825.11]-078

Слепова О.С.¹, Светлова Е.В.¹, Ковалева Л.А.¹, Макаров П.В.¹, Кузусева А.Э.¹, Денисова Е.В.¹, Вахова Е.С.¹,
Захарова Г.Ю.¹, Кондратьева Ю.А.¹, Андрушин А.Е.¹, Демкин В.В.²

Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпес-вирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции

¹ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, г. Москва; ²Институт молекулярной генетики РАН, 123182, г. Москва

С целью изучения роли вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в развитии заболеваний глаз проведено ПЦР-исследование крови (152), биоптатов роговицы (61) и внутриглазных жидкостей (11) на ВГЧ-6 и другие вирусы группы герпеса: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр. Установлено, что ДНК ВГЧ-6 наряду с другими представителями семейства Herpesviridae может выявляться как в крови, так и непосредственно в тканях и жидкостях глаза у пациентов с различными клиническими формами офтальмопатологии (всего обследовано 174 человека). Полученные данные позволяют считать ВГЧ-6 одной из возможных причин офтальмогерпеса и делают поиск ДНК этого вируса неотъемлемым этапом на пути постановки этиологического диагноза офтальмологическим больным.

К л ю ч е в ы е с л о в а: вирус герпеса человека 6-го типа; заболевания глаз; роговица; кровь; полимеразная цепная реакция.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60 (4): 45–48.

Для корреспонденции: Слепова Ольга Семеновна, д-р биол. наук, проф., рук. лаб. иммунологии и вирусологии; e-mail: slepowaolga@yandex.ru

PCR study of the human herpes virus type 6 and other viruses of the herpes group in eye diseases

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 105062, Moscow, Russia; ²Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, 123182, Moscow, Russia

To study the role of the HHV-6 type in the development of eye diseases PCR tests of blood (152), cornea biopsies (61), and intraocular fluids (11) for HHV-6 and other viruses of the herpes group (HSV type 1 and 2, CMV, EBV) were conducted. It was found that the HHV-6, along with other representatives of the Herpesviridae, can be detected in patients with different clinical forms of ophthalmopathology (174 patients were surveyed). Viral DNA was detected in blood, cornea, and in the anterior chamber fluid. The obtained data allow that the HHV-6 to be suggested as a possible cause of the ophthalmic herpes along with the other viruses of this group. It makes finding the virus DNA an essential step towards setting the etiologic diagnosis of the ophthalmological patients.

Key words: human herpes virus type 6; eye diseases; cornea; blood; polymerase chain reaction.

Received 15.08.14

For correspondence: Ol'ga Slepova, MD, PhD, ScD, prof.; e-mail: slepowaolga@yandex.ru

Citation: Voprosy virusologii. 2015; 60(6): 45–48. (In Russ.)

Введение

Вирусы группы герпеса – возбудители оппортунистических инфекций, которые активируются под действием различных внутренних и внешних факторов. Роль некоторых типов герпес-вирусов в возникновении глазных заболеваний неоспоримо доказана [1, 2]. Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы Эпштейна–Барр (ВЭБ) и Варицелла-зостер (ВВЗ) могут быть этиологическим фактором поражения глаз в виде офтальмогерпеса, а также сопутствовать развитию и осложнять течение других воспалительных заболеваний глаз [1, 3]. Длительная репликативная активность герпес-вирусов в тканях пораженных органов обуславливает рецидивы инфекции. Возможно внутриутробное заражение ВПГ и ЦМВ, что может стать причиной врожденных поражений ЦНС и органа зрения.

ВПГ-1 – наиболее частая причина поражения роговицы и других структур глаза. В переднем отделе, помимо конъюнктивитов, поверхностных кератитов и эрозий роговицы, возникают стромальные кератиты с изъязвлениями и без них, а также иридоциклиты. ВПГ-инфекция задних отделов глаза проявляется хориоретинитами, острым некрозом сетчатки, что приводит к потере зрения [1, 4].

ЦМВ – наиболее частая причина ретинитов и острых некрозов сетчатки. Проявляя тропизм к сетчатке, вирус может играть пусковую роль в манифестации диабетической ретинопатии, а также поражении глаз при СПИДе [1]. ЦМВ-ретинит развивается у 70% больных с тяжелым иммунодефицитом, 7–20% пациентов теряют зрение вследствие острого ретинального некроза ЦМВ-этиологии [5]. В настоящее время все чаще обсуждается вопрос о том, что причиной СПИД-ассоциированных ретинитов выступает не только ЦМВ, но и микст-инфекция ВПГ-1 и ВГЧ-6 [6, 7].

ВЭБ поражает передние и задние отделы глаза в виде кератитов, иридоциклитов и хориоретинитов. При этом инфекция глаз обнаруживается у людей, перенесших мононуклеоз, а также может быть первичной и поражать орган зрения [1].

ВВЗ по частоте встречаемости в офтальмологической практике уступает лишь ВПГ. Этот вирус поражает глаза людей, больных ветряной оспой, в 5–7 % случаев. Кроме того, ВВЗ может манифестировать в форме изолированной глазной патологии. Клиническая картина полиморфна и представлена поверхностными и глубокими кератитами, иритами и иридоциклитами. Наиболее часто встречаются стромальные кератиты с изъязвлением и кератоувеиты (до 60%). Различные формы нередко сочетаются друг с другом, что приводит к длительному течению болезни и осложняет лечение [1].

Согласно анализу, проведенному в МНИИ ГБ им. Гельмгольца, с герпетической инфекцией связано 66,6% случаев роговичной патологии и более 60% случаев роговичной слепоты (рассматривались различные представители семейства, кроме ВГЧ 6–8-го типа). Герпес роговицы среди взрослых, по разным источникам, составляет 20–75%, среди детей – 70–80% от числа всех воспалительных заболеваний роговицы.

В последние годы обсуждается влияние герпетической инфекции на исход сквозной кератопластики высокого риска (СКП) [8]. В наших ранее проведенных исследованиях с помощью ПЦР установлено, что при наличии ДНК какого-либо из вирусов группы герпеса в роговице реципиента, особенно донора, риск развития послеоперационных осложнений, в частности персистирующих эрозий и язв трансплантата, как и частота неблагоприятных исходов СКП, повышается в 2–3 раза [9, 10]. При этом особое внимание привлекает ВГЧ-6 [10].

ВГЧ-6 относительно недавно внесен в список известных человеческих патогенов и является серьезным претендентом на роль этиологического агента рассеянного склероза и лихорадки новорожденных с судорожным синдромом, инфекционных мононуклеозов и ВГЧ-6-ассоциированного энцефалита [11]. ВГЧ-6 – кофактор некоторых форм карцином шейки матки и назофарингеальных карцином [12].

Роль ВГЧ-6 в аспекте офтальмопатологии только начинает изучаться. В настоящее время обсуждается участие этого вируса в развитии и течении увеитов [13–15], кератитов [16] и невритов зрительного нерва [17–19]. В результате ПЦР-исследования влаги передней камеры и стекловидного тела пациентов с кератитами и эндофтальмитами ДНК вируса была обнаружена в высоких концентрациях у 2% (7 из 350) обследованных; у 0,3% (1 из 350) нашли мРНК вируса, что допускает возможность его размножения непосредственно в органе зрения [20].

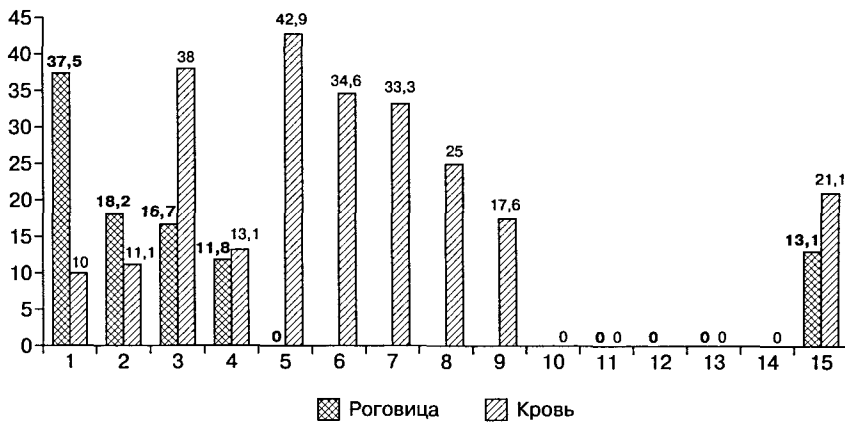
Таким образом, в настоящее время представители вирусов группы герпеса признаны как важнейший этиологический и/или отягощающий фактор офтальмопатологии, поражающий как передние, так и задние отделы глаза. Однако наряду с такими широко известными офтальмотропными вирусами, как ВПГ-1 и ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ, ВВЗ, до сих пор остаются малоизученными вирусы герпеса 6, 7 и 8-го типов, в частности их роль в возникновении и развитии заболеваний различных оболочек глаза.

Цель работы – ПЦР-исследование крови, тканевых биоптатов и внутриглазных жидкостей на ВГЧ-6 в сравнении с другими вирусами группы герпеса при разных клинических формах офтальмопатологии.

Материалы и методы

Всего обследовано 174 человека (94 мужского пола и 80-женского в возрасте от 4 до 82 лет) с заболеваниями глаз разной природы (посттравматической у 36, ревматоидной у 26, дистрофической у 10, герпетической у 10, бактериальной у 9, неясной этиологии у 83 пациентов). Распределение по клиническим формам: язвы роговицы у 54 человек, в том числе центральные у 42, бельмо роговицы у 33, эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы у 6, болезнь керато-трансплантата у 13, увеиты у 56, в том числе кератоувеиты у 4, передние у 43, периферические у 9, отслойка сетчатки у 4, травмы глаза у 8 человек.

Было проведено ПЦР-исследование на 5 вирусов группы герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6). Объектом ис-



Частота выявления ДНК ВГЧ 6-го типа в крови и роговице пациентов с разными клиническими формами офтальмопатологии.

По оси ординат – % выявляемости ДНК вируса; по оси абсцисс – форма офтальмопатологии: 1 – язва роговицы постоперационная, 2 – болезнь трансплантата, 3 – центральная язва роговицы неизвестной этиологии, 4 – бельмо поствоспалительное, 5 – травмы глаза, 6 – передний ревматоидный увеит, 7 – центральная язва роговицы бактериальная, 8 – РОС, 9 – передний увеит неизвестной этиологии, 10 – центральная язва роговицы герпетическая, 11 – бельмо постожоговое, 12 – эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы, 13 – кератоувеит, 14 – периферический увеит неясной этиологии, 15 – всего.

следования были пробы крови ($n = 152$), фрагменты роговицы ($n = 61$), пробы внутриглазных жидкостей ($n = 11$).

Забор венозной крови осуществляли в стандартные 4,5-миллилитровые пробирки Vacuette с ЭДТА-КЗ. Образцы ткани роговицы забирали в пробирки типа эппендорф с 500 мкл ТЕ-буфера. Весь биоматериал был заморожен и хранился при -70°C .

ПЦР проводили в реальном времени (система CFX96TM в комплексе с термоциклером С1000). Для выделения ДНК из биоматериала использовали тест-системы РеалБест ДНК-экстракция (кровь, субретинальная жидкость, влага передней камеры) и РеалБест ДНК-экспресс (роговица, стекловидное тело). Для определения ДНК вирусов применяли тест-системы РеалБест ДНК ЦМВ/ВПГ-1,2, РеалБест ВЭБ, РеалБест ВГЧ-6 (“Вектор-Бест”, Россия). Часть материала исследовали на базе лаборатории молекулярной диагностики Института молекулярной генетики РАН. Из крови ДНК выделяли с использованием набора ДНК-сорб-В (“АмплиСенс”, ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора РФ) согласно инструкции производителя. ДНК вирусов из образцов роговицы выделяли по протоколу лаборатории.

Статистическая обработка полученных данных проведена по системе BIOSTATD-1998 (описательная статистика, критерии χ^2 , Фишера и Стьюдента).

Результаты и обсуждение

В целом ПЦР-положительными оказалось около 1/3 образцов крови (46 из 152; 30,3%), более половины роговичных биоптатов (33 из 61; 54,1%) и 9,1% проб (1 из 11) внутриглазных жидкостей. В крови явно преобладала ДНК ВГЧ-6 (21%) по сравнению с ВЭБ (8,6%; $p = 0,004$) и особенно ВПГ (0,66%; $p < 0,001$), причем все они выявлялись преимущественно как моноинфекции (40 из 46 ПЦР-позитивных проб; 86,9%). ДНК ЦМВ в крови обследованных больных выявлена не была. В роговице чаще других вирусов обнаруживали – ДНК ВЭБ (14 из 61 пробы, 22,9%), заметно реже ДНК ВГЧ-6 и ВПГ (по 8 из 61; 13,1% в обоих случаях) и особенно ЦМВ (3 из 61 пробы; 4,9%), но статистически достоверная разница отсутствовала. При этом в роговице в отличие от крови ($p = 0,019$) преобладала микст-инфекция (20 из 33 ПЦР-позитивных проб; 60,6%). Следует отметить, что наличие ДНК ВГЧ-6 в обоих тест-пробах одновременно в целом отмечалось редко: только в 2 (5,1%) из 39 случаев при параллельном исследовании крови и роговицы.

Скрининг результатов ПЦР-диагностики на ВГЧ-6 в зависимости от нозологической формы офтальмопатологии представлен на рисунке.

В крови ДНК ВГЧ-6 обнаруживали в самых разных клинических группах (от 10 до 42,9%). При этом только в 3 (9,4%) из 32 ПЦР-положительных на ВГЧ-6 проб была выявлена микст-инфекция (только с ВЭБ). Привлекло внимание то, что у пациентов с клинически диагностированным офтальмогерпесом (центральная герпетическая язва) ДНК ВГЧ-6 в крови обнаружена не была, а частота выявления ВПГ и ВЭБ в общем не превысила 20%. Возможно, это явилось следствием применения этиотропной терапии. Следует отметить, что биоптаты собственно роговицы в этой группе больных не исследовали, поэтому судить о наличии ДНК вирусов непосредственно в пораженной ткани мы не могли. Лишь в трех клинических группах (давние послеожоговые бельма роговицы, кератоувеиты и периферические увеиты неясной этиологии) не было ни одного случая обнаружения в крови ДНК вирусов группы герпеса, включая ВГЧ-6.

В биоптатах ткани роговицы ДНК ВГЧ-6 выявлялся чаще всего у пациентов с тяжелыми исходами кератопластики – язвами роговицы (37,5%) и болезнью трансплантата (18,2%), а также у больных с центральными язвами роговицы (16,7%) и поствоспалительными бельмами (11,8%) неясной этиологии. При этом, как отмечалось выше, чаще имела место микст-инфекция с другими вирусами: всего в 5 из 8 ПЦР-положительных на ВГЧ-6 проб (с ВЭБ – 4, с ВПГ – 1). Характерно, что частота обнаружения ДНК ВГЧ-6 в роговице была такой же, как и ВПГ (по 8 из 61 пробы, 13,1%), и заметно выше, чем ЦМВ (3 из 61 пробы, 4,9%). Как известно, последние, как и ВЭБ, считаются «главными» офтальмотропными вирусами.

Следует отметить, что мы не обнаружили ВГЧ-6 во фрагментах роговицы, а также в крови у больных с кератоувеитами неясной этиологии и давними послеожоговыми бельмами, хотя другие вирусы в тех же образцах ткани выявлялись: микст-инфекция ВПГ и ВЭБ при кератоувеитах (50%) и ЦМВ при ожогах (12,5%).

Только при бытовых травмах глаза и эпителиально-эндотелиальных дистрофиях роговицы в образцах роговицы не удалось обнаружить ДНК ни одного из исследованных вирусов герпеса, включая ВГЧ-6, хотя в крови этих больных последний выявлялся довольно часто (44,4%), причем в основном в виде моноинфекции (33,3%).

При исследовании внутриглазных жидкостей ДНК ВГЧ-6 была обнаружена только во влаге передней камеры (в 1 из 7 проб; 14,3%) у ребенка с передним ревматоидным увеитом; другие вирусы при этом выявлены не были. Единичные пробы стекловидного тела ($n = 2$) и субретинальной жидкости ($n = 2$) у больных с увеитами и регматогенной отслойкой сетчатки (РОС) дали полностью отрицательный результат.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что ВГЧ-6 наряду с другими представителями семейства Herpesviridae может выявляться у пациентов с разными клиническими формами заболевания глаз. ДНК вируса обнаруживали как в крови, так и непосредственно в тканях и жидкостях глаза (в данной работе – в роговице и во влаге передней камеры). Исходя из полученных данных можно думать, что ВГЧ-6 может быть основной причиной (в случаях моноинфекции) или одним из этиологических факторов (в случаях микст-инфекции) офтальмогерпеса либо сопутствующим и, вероятно, тяготящим фактором при заболеваниях глаз другой природы (бактериальной, ревматоидной), как и при послеоперационных осложнениях (при кератопластике).

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что независимо от нозологической формы заболевания глаз па-

циентам с подозрением на инфекционную этиологию или с осложненным течением послеоперационного периода следует проводить ПЦР-исследование на инфицированность не только широкоизвестными в качестве офтальмотропных агентов вирусами группы герпеса, но и менее известным офтальмологом ВГЧ-6 с целью повышения точности этиологической диагностики заболевания, что необходимо для адекватного выбора терапии.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6, 7, 11–20 см. REFERENCES)

1. Каспаров А.А. *Офтальмогерпес*. М.: Медицина; 1994.
2. Майчук Ю.Ф. Герпесвирусные заболевания глаз. В кн.: *Неизвестная эпидемия: герпес*. Смоленск; 1997: 62–74.
3. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе. *Лечащий врач*. 2004; 5: 3–6.
4. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В., Денисова Е.В., Звонарев А.Ю. и др. Реактивация персистентных герпесвирусных инфекций как фактор патогенеза эндогенных увеитов у детей. *Вестник офтальмологии*. 2005; 121 (2): 22–4.
5. Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Матюхина Е.Н. Диагностика и лечение цитомегаловирусного хориоретинита. В кн.: *Материалы научно-практической конференции Восток-Запад 2012*. Уфа: ДизайнПресс; 2012: 360.
6. Слепова О.С., Быковская Г.Н., Макаров П.В., Балаян Т.Г., Оганесян О.Г., Илуридзе С.Л. Исследование эффективности применения циклоsporина у больных с высоким риском отторжения кератотрансплантата. Сообщение 2. Результаты иммунологического исследования. *Вестник офтальмологии*. 2007; 4: 19–22.
7. Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О.С., Садохина Т.С., Макаров П.В., Кугушева А.Э. Диагностика и роль ВГЧ-6 инфекции при кератопластике высокого риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 3: 30–4.
8. Миронкова Е.А., Макаров П.В., Слепова О.С., Гундорова Р.А., Кугушева А.Э., Демкин В.В. и др. Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 4: 48–51.

REFERENCES

1. Kasparov A.A. *Ophthalmoherpes [Ofial'mogerpes]*. Moscow: Meditsina; 1994. (in Russian)
2. Maychuk Yu.F. Herpesvirus diseases of the eye. In: *Unknown Epidemic: Herpes. [Neizvestnaya epidemiy: herpes]*. Smolensk; 1997: 62–74. (in Russian)
3. Kuskova T.K., Belova E.G. Herpesvirus family at the present stage. *Lechashchiy vrach*. 2004; 5: 3–6. (in Russian)
4. Krichevskaya G.I., Andzhelov V.O., Katargina L.A., Starikova A.V., Denisova E.V., Zvonarev A.Yu. et al. Reactivation of persistent herpesvirus infections as a factor in the pathogenesis of endogenous uveitis in children. *Vestnik oftal'mologii*. 2005; 121 (2): 22–4. (in Russian)
5. Shevchuk N.E., Mal'khanov V.B., Matyukhina E.N. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus chorioretinitis. In: *Materials of Scientific and Practical Conference East-West 2012. [Materialy Nauchno-prakticheskoy konferentsii Vostok-Zapad 2012]*. Ufa: DizaynPress; 2012: 360. (in Russian)

6. Fillet A.M., Reux I., Joberty C., Fournier J.G., Hauw J.J., Le Hoang P. et al. Detection of human herpes virus 6 in AIDS-associated retinitis by means of in situ hybridization, polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J. Med. Virol.* 1996; 49: 289–95.
7. Mitchell S.M., Fox J.D., Tedder R.S., Gazzard B.G., Lightman S. Vitreous fluid sampling and viral genome detection for the diagnosis of viral retinitis in patients with AIDS. *J. Med. Virol.* 1994; 4: 336–40.
8. Slepova O.S., Bykovskaya G.N., Makarov P.V., Balayan T.G., Oganeyan O.G., Iluridze S.L. Study of the efficacy of cyclosporine in patients with a high risk of rejection keratoplasty. Message 2. The results of immunological research. *Vestnik oftal'mologii*. 2007; 4: 19–22. (in Russian)
9. Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., Sadokhina T.S., Makarov P.V., Kugusheva A.E. Diagnostics and role of HHV-6 infection in high-risk keratoplasty. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2012; 3: 30–4. (in Russian)
10. Mironkova E.A., Makarov P.V., Slepova O.S., Gundorova R.A., Kugusheva A.E., Demkin V.V. et al. Herpes virus contamination of donor's tissue as a potential etiology of corneal graft disease after penetrating keratoplasty. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2012; 4: 48–51. (in Russian)
11. Barone S.R., Kaplan M.H., Krilov L.R. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J. Pediatr.* 1995; 127 (1): 95–7.
12. Amirian E.S., Adler-Storthz K., Scheurer M.E. Associations between human herpesvirus-6, human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Lett.* 2013; 336 (1): 18–23.
13. de Boer J.H., Verhagen C., Bruinenberg M., Rothova A., de Jong P.T., Baarsma G.S. et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1996; 121 (6): 650–8.
14. de Groot-Mijnes J.D., de Visser L., Zuurveen S., Martinus R.A., Völker R., ten Dam-van Loon N.H. et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (5): 628–36.
15. Maslin J., Bigaillon C., Froussard F., Enouf V., Nicand E. Acute bilateral uveitis associated with an active human herpesvirus-6 infection. *J. Infect.* 2007; 54 (4): 237–40.
16. Okuno T., Hooper L.C., Ursea R., Smith J., Nussenblatt R., Hooks J.J. et al. Role of human herpes virus 6 in corneal inflammation alone or with human herpesviruses. *Cornea*. 2011; 30 (2): 204–7.
17. Mechai F., Boutolleau D., Manceron V., Gasnault J., Quertainmont Y., Brosseau J.P. et al. Human herpesvirus 6-associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient: response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (7): 931–4.
18. Moschetti D., Franceschini R., Vaccaro N.M., Cermelli C., Pezzini F., Balestrieri M. et al. Human herpesvirus-6B active infection associated with relapsing bilateral anterior optic neuritis. *J. Clin. Virol.* 2006; 37 (4): 244–7.
19. Oberacher-Velten I.M., Jonas J.B., Jünemann A., Schmidt B. Bilateral optic neuropathy and unilateral tonic pupil associated with acute human herpesvirus 6 infection: a case report. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005; 243 (2): 175–7.
20. Sugita S., Shimizu N., Watanabe K., Ogawa M., Maruyama K., Usui N. et al. Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (8): 4692–8.

Поступила 15.08.14