

**Е.В. Мелёхина¹, О.Л. Чугунова¹, А.Д. Николич¹,
П.В. Шумилов¹, А.С. Акопян², М.Ю. Калугина³**

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

³ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей

Высокая частота инфицирования детского населения вирусами герпетической группы, отсутствие единого общепринятого алгоритма диагностики стадий инфекции диктуют необходимость дальнейшего изучения состояний, связанных с недавно открытыми вирусами этой группы, такими как вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6). Описаны клинические особенности течения инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, на основании обследования 163 детей: из них 105 – амбулаторно и 58 – стационарно. При диагностике инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, использовали методы ПЦР, культуры клеток, НРИФ, ИФА. Сопоставлены особенности течения инфекции в зависимости от возраста пациента, тяжести заболевания. Показана роль ВГЧ-6 в формировании фебрильных судорог у детей до 3 лет.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, вирус герпеса человека 6-го типа, часто болеющие дети.

Контактная информация: Мелёхина Елена Валериевна.

E-mail: e.melekhina@mail.ru

© Коллектив авторов, 2013

В последние годы в научно-практической литературе активно ведется дискуссия по поводу роли герпетической инфекции в формировании хронической соматической патологии у детей и взрослых. Исследования в этой области крайне противоречивы. С одной стороны, инфицированность населения вирусами герпетической группы

достигает, по данным ряда авторов, 70–90% [1–3], с другой стороны, у пациентов с хронической соматической патологией и активными формами герпесвирусной инфекции назначение противовирусной и иммуномодулирующей терапии дает очевидный положительный клинический эффект [4].

E.V. MELYOKHINA, O.L. CHUGUNOVA, A.D. NICKOLICH, P.V. SHUMILOV, A.S. AKOPYAN, M.Yu. KALUGINA

Course of infection associated with Human Herpes Virus, type 6, in children

High incidence of herpes virus infections in children's population, absence of universal established diagnostic algorithm of the infection stages necessitate further study of the conditions associated with recently discovered viruses belonging to this group, such as Human Herpes Virus, type 6 (HHV-6). Clinical course of the HHV-6-associated infection is described based on examination of 163 children, including 105 and 58 children examined in out-patient and hospital setting, respectively. Diagnosis of HHV-6-associated infection was based on PCR, cell culture, indirect immunofluorescence test, EIA. Infection characteristics depending of the patient's age and severity of the disease are compared. The contribution of HHV-6 to formation of febrile convulsions in children under 3 years is shown

Key words: acute respiratory infections, Human Herpes Virus, type 6, sickly children.

Зарубежные и российские вирусологи (Н.В. Каражас, S. Salahuddin, В.А. Исаков; P. Pruksananonda и др.) ведут активные исследования по выделению новых типов вирусов семейства *Herpesviridae*. За последние 20 лет открыт вирус герпеса человека 6-го, 7-го, 8-го типов. Все они выделены от больных с лимфолиферативными заболеваниями.

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) был выделен в 1985 году у иммунодефицитных пациентов со СПИДом, а в 1986-м группа сотрудников лаборатории Роберта Галло Национального института рака США под руководством S. Salahuddin выделила вирус у больных с лимфолиферативными заболеваниями. Установлено, что он относится к подсемейству *Betaherpesvirinae* (вместе с ВГЧ-7 и ЦМВ) и роду *Roseolavirus* (вместе с ВГЧ-7).

Доказано, что ВГЧ-6 – этиологический агент ряда инфекционных заболеваний: внезапной экзантемы, лихорадки с судорожным синдромом, инфекционного мононуклеоза [5]. Кроме того, ВГЧ-6 – ко-фактор онкологических и лимфолиферативных заболеваний (назофарингеальной карциномы, неходжкинской лимфомы, периферической Т-клеточной лейкемии, В-клеточной лимфомы, синусоидальной В-клеточной лимфомы, плеоморфной Т-клеточной лимфомы, болезни Ходжкина) [1]. В литературе обсуждается роль ВГЧ-6 в развитии аутоиммунной патологии (синдром Шегрена [6], тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) [7]. Как все вирусы герпетической группы, ВГЧ-6 тропен к клеткам нервной ткани. Он был выделен в активной форме у больных с такими поражениями нервной системы, как рассеянный склероз [8], прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия [3].

Роль герпетической инфекции, возможно, как триггерного фактора в формировании соматической патологии у детей и взрослых была показана на примере патологии органов желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, эрозивное поражение слизистой желудка и кишечника) [9], сердечно-сосудистой (атеросклероз, миокардит) [10, 11] и мочевыводящей системы (гломерулонефриты, хронические циститы) [4, 12, 13], гистиоцитарного некротического лимфаденита [1].

Результаты исследований последних лет указывают на то, что и в развитии синдрома хронической усталости (СХУ) ведущую роль играет вирусная инфекция. Этот синдром впервые был описан у взрослых в США, штат Невада. Он характеризуется длительным субфебрилитетом, ночной потливостью, катаральными явлениями, мышечной слабостью и миалгиями, артралгиями, распространенной лимфаденопатией (шейные, затылочные, подмышечные лимфоузлы), прогрессирующими невро-

логическими изменениями, среди которых ведущее место занимает нарастающая хроническая слабость, приводящая к потере трудоспособности. У пациентов возрастает частота обострений хронических бактериальных и вирусных инфекций [14]. Для диагностики СХУ используют критерии, опубликованные Центром контроля за заболеваниями (США) в 1988, 1991, 1992 и 1994 годах [1].

Инфекция, вызываемая ВГЧ-6 типа, является антропонозом. Все штаммы по способности расти на первичных культурах и на перевиваемых клеточных линиях делятся на две группы – А и В. В зарубежной литературе есть данные о том, что ВГЧ-6В (но не ВГЧ-6А) – этиологический фактор развития острых инфекционных состояний у детей [15]. Кроме того, группы А и В ВГЧ-6 участвуют в формировании различных клинических форм эпилепсии [16].

Как и другие представители подсемейства *Betaherpesvirinae*, ВГЧ-6 проникает в клетку и реплицируется, он обладает также способностью к персистенции и латенции в организме. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно циклично размножаться в инфицированных клетках, латенция – пожизненное сохранение вирусов в неактивной форме в ганглиях [3].

На сегодняшний день считается, что инфицирование происходит преимущественно в раннем детском возрасте. После первичного заражения ребенка возможно несколько вариантов развития болезни: от классической *Roseola infantum* до недифференцируемого заболевания, сопровождающегося лихорадочным состоянием, раздражительностью, отитом, судорожными приступами, сыпью. Первичная инфекция у взрослых может вызывать заболевание, сходное по своим проявлениям с мононуклеозом [2].

Диагностика герпесвирусной инфекции включает в себя интерпретацию характерной клинической картины, а также вирусологические и иммунологические исследования. общепринятый метод диагностики – определение титров IgM и IgG к антигенам вирусов, а также их avidности. Однако для определения стадии инфекции основополагающим является исследование различных сред организма больного (слюны, мочи, крови) с целью выделения вируса. Диагноз устанавливается на основании обнаружения повышенного содержания вируса путем определения вирусного генома, разновидность которого – полимеразная цепная реакция (ПЦР). Достоинства метода: высокая специфичность (100%), чувствительность (90–97%), быстрота исследования (несколько часов). Недостатки ПЦР-исследования: для ВГЧ-6 не установлены критерии активации инфекционного агента; качественный метод ПЦР не позволяет определить концентра-

цию ДНК вируса, а следовательно, выявляет все стадии развития вирусной инфекции, включая латентную.

«Золотой стандарт» диагностики – вирусологический метод. Его отличительные особенности: высокая степень достоверности, высокая чувствительность (85–100%) и специфичность (100%), возможность получения чистой культуры возбудителя; недостаток – длительность проведения (от 2 до 5–14 дней).

В лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ была создана экспериментальная тест-система на основе метода НРИФ. Она высокоэффективна, проста, доступна, экономична и характеризуется быстротой получения результатов (около 2 ч). Ее чувствительность – 88%, специфичность – 97,2%; преимущество – возможность применения как для работы с патанатомическими препаратами, так и для исследования различных биологических жидкостей. Вирусная инфекция должна быть верифицирована, как минимум, двумя методами [2].

На основании многолетних клинико-лабораторных наблюдений *Н.В. Каражас и соавт.* (2012) предложили алгоритм диагностики стадий инфекций, ассоциированных с вирусами герпетической группы, в том числе с ВГЧ-6 (табл. 1).

Исследования последних лет [17] показали, что ВГЧ-6, как и другие герпесвирусные инфекции, может вызывать у детей не только острые, но и хронические формы заболевания. Этот факт играет важную роль в формировании группы часто болеющих детей, приводя к развитию вторичного иммунного дисбаланса с преимущественным повреждением В-клеточного звена [18].

Возможность коррекции инфекционного процесса путем своевременного назначения противовирусной и иммунокорректирующей терапии, а также отсутствие единого общепринятого алгоритма диагностики делают крайне актуальным дальнейшее изучение состояний, ассоциированных с вирусами герпетической группы. ВГЧ-6 – один из наименее изученных в педиатрической практике – обладает способностью к персистенции и реактивации, способен вызывать у детей разного возраста как острые, так и хронические формы заболевания.

Цель исследования: установление у детей клинических особенностей течения острой и хронической форм инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6.

Задачи исследования: определить частоту выявления активных форм инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6; установить возрастные и клинические особенности течения острых и хронических ее форм у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2008 по 2013 год под наблюдением находились 163 ребенка (90 мальчиков и 73 девочки); 105 детей обратились амбулаторно в клинко-диагностический центр при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, 58 пациентов с диагнозом ОРВИ наблюдались стационарно в отделениях ДИБ №12 и ДГКБ №9 г. Москвы.

Все дети были обследованы по стандартному плану: физикальные и инструментальные методы исследования, рентгенограмма грудной клетки, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Дополнительно проводили серологическое исследование на герпетические инфекции путем определения титров IgM и IgG, авидности к вирусам герпеса 1-го, 2-го, 4-го, 5-го, 6-го типов, а также их антигенов в крови, слюне и моче методом ПЦР.

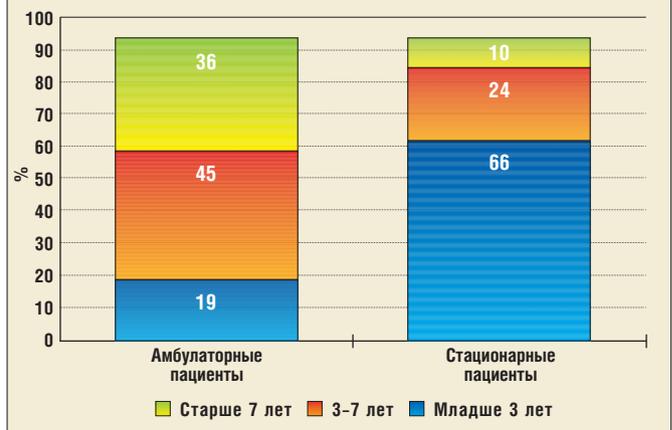
Детям, обследованным амбулаторно, проводили вирусологическое исследование: определение в крови и слюне ранних (методом культуры клеток) и поздних (методом непрямой реакции иммунофлюоресценции) антигенов вышеперечисленных вирусов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были установлены особенности течения острой и хронической инфекций, вызванных ВГЧ-6, в возрастном аспекте. Дети, переносившие ОРЗ на фоне течения инфекции ВГЧ-6 и требовавшие стационарного лечения, относились преимущественно к возрастной группе до 3 лет – 38 (66%) человек. Детей до 3 лет с хроническими формами ВГЧ-6, обратившихся амбулаторно, было 20 (19%). Наиболее часто хро-

График

Распределение пациентов по возрасту в зависимости от тяжести течения инфекции



нические формы ВГЧ-6 регистрировали у детей от 3 до 7 лет – 47 (45%) случаев, острые формы – у 14 (24%) детей этой возрастной группы. У школьников также чаще регистрировали хронические формы инфекции – 38 (36%) случаев, острые – у 6 (10%) детей (график).

За период с 2000 по 2011 год на консультативно-диагностическом приеме в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи были осмотрены 3798 детей, среди них 795 (21%) – из группы часто и длительно болеющих (ЧДБ). В ходе обследования более чем у половины из них – у 461 (58%) ребенка – были выявлены хронические персистирующие герпесвирусные инфекции – как моно- так и микст-инфекции (диаграмма 1).

Часть детей с установленной инфекцией ВГЧ-6 относилась к группе часто болеющих на основании



значения инфекционного индекса – отношения суммы всех случаев ОРЗ (в течение года) к возрасту [18]. Таким образом, более половины детей, наблюдавшихся амбулаторно (71 человек, 68%), имели инфекционный индекс более 1,1. Среди детей, поступивших в стационар, к группе ЧДБ были отнесены 28 (48%) человек.

У детей, наблюдавшихся в стационаре и обратившихся амбулаторно, клиническое течение инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, имело следующие особенности: 71 (68%) ребенок обратился амбулаторно с жалобами на частые ОРЗ (преимущественно патология ЛОР-органов); 17 (16%) – по направлению гематолога, с изменениями в анализах крови (неиммунная нейтропения, лейкомоидные реакции); 17 (16%) пациентов жаловались на изменения самочувствия после перенесенного ОРЗ (астения, субфебрилитет).

Показанием для обследования детей, поступивших в стационар с ОРЗ, служили: выраженная полилимфоаденопатия с длительной лихорадкой, лимфоцитоз периферической крови, нейтропения. При анализе клинической картины поражения верхних дыхательных путей (тонзиллит, ангина) были диагностированы у 8 (14%) детей, поражения ЛОР-органов (отит, гайморит) – у 5 (9%); неосложненное ОРЗ – у 6 (10%); поражение нижних отделов дыхательных путей (острый и обструктивный бронхиты, бронхоальвеолит, трахеит, ларинготрахеит) – у 17 (29%), у 1 (2%) ребенка была выявлена пневмония. У 3 (5%) детей после поступления в стационар

Таблица 1

Выявление маркеров ВГЧ-6-инфекции на разных стадиях заболевания (по Н.В. Каражас и др., 2012)

Стадия развития заболевания	Маркеры инфекции			
	антитела (ИФА)	антигены общие и поздние (НРИФ)	метод культуры клеток; ранние антигены	ДНК (ПЦР)
	IgG			
Нет встречи с возбудителем	-	-	-	-
Встреча с возбудителем в прошлом	+ (анамнестические титры)	-	-	-
Первичная инфекция (вирусемия)	-	±	+	+
начало	-	±	+	+
Острая инфекция	+ (диагностические титры)	+	±	+
разгар	+ (высокие титры)	±	-	±
конец	+ (диагностические титры)	-	-	-
Реконвалесценция	+ (анамнестические или начальные диагностические титры)	±	-	±
Хроническая персистирующая инфекция – латентная форма, (вирус находится в депо)	+ (диагностические титры)	+	+	+
Хроническая персистирующая инфекция в стадии обострения (реактивация)	+ (высокие титры, нарастание антител в 10 и более раз)	+	+	+

отмечено появление пятнисто-папулезной сыпи (внезапная экзантема), все они принадлежали к возрастной группе до 3 лет. У 5 (9%) детей были выявлены лимфадениты, мезадениты; у 1 (5%) – экзема Капоши.

В литературе активно обсуждается вопрос о роли ВГЧ-6 в развитии фебрильных судорог у детей. Ряд исследований, проведенных в США и Японии, показал, что с ВГЧ-6-инфекцией могут быть связаны 13–33% первых эпизодов фебрильных судорог. С другой стороны, в одном из последних исследований, проведенном в США (2005), ни у одного из 130 детей с диагностированной первичной HHV-6-инфекцией фебрильных судорог не было [18]. В исследовании, проведенном Н.А. Мюкке и соавт. (2006), у 15 из 50 обследованных детей возникли фебрильные судороги, однако ни у одного из них активная HHV-6-инфекция не выявлена. Единственный ребенок с судорогами и HHV-6-инфекцией страдал симптоматической эпилепсией с 6 мес [20]. Однако, по данным М.А. Никольского (2007), примерно треть всех фебрильных судорог у детей связана с ВГ-6-инфекцией [21].

На базе 12 ДИБ обследованы 24 ребенка – 15 (62,5%) мальчиков и 9 (37,5%) девочек в возрасте от 9 мес до 9 лет с фебрильными судорогами. Маркеры инфекции ВГЧ-6 выявлены у 4 (20%) из них. У 13 (22%) детей с установленной инфекцией ВГЧ-6 показанием к госпитализации стали впервые возникшие судороги на фоне лихорадки; все дети были младше 3 лет (см. график).

Клинико-лабораторную форму течения инфекций, ассоциированных с ВГЧ-6, устанавливали в соответствии с классификацией, предложенной Н.В. Каражас и соавт. (2012) (табл. 1).

Активные формы инфекции (острая, хроническая персистирующая в стадии реактивации) выявлены при лабораторном обследовании в половине случаев как у стационарных, так и у амбулаторных пациентов (табл. 2).

В виде моноинфекции ВГЧ-6 чаще наблюдали у детей в стационаре (60%) по сравнению с амбулаторным приемом (49%). Микст-инфекции распределились следующим образом: сочетание ВГЧ-6 и ЦМВ-инфекции преобладало у стационарных больных (28%) по сравнению с амбулаторными (7%); сочетание ВГЧ-6 и ВЭБ-инфекции, напротив, чаще диагностировали у детей на амбулаторном приеме (23%) по сравнению с госпитализированными (10%). Инфицирование тремя и более вирусами группы герпеса зафиксировано у 17% амбулаторных пациентов



Таблица 2
Активность герпесвирусных инфекций у стационарных и амбулаторных пациентов

Инфекция ВГЧ-6	Амбулаторные пациенты		Стационарные пациенты	
	п	%	п	%
Активные формы инфекции	55	52	28	48
Хронические формы инфекции	50	48	30	52

Таблица 3
Этиологическая структура герпесвирусных инфекций у детей с верифицированной инфекцией ВГЧ-6

Инфекция ВГЧ-6	Амбулаторные пациенты		Стационарные пациенты	
	п	%	п	%
Моноинфекция	52	49	35	60
+ЦМВ	7	7	16	28
+ВЭБ	24	23	6	10
+ВПГ	4	4	0	0
Более двух герпетических инфекций	18	17	1	2
ВСЕГО	105	100	58	100

и лишь у двоих стационарных. Вирус простого герпеса 1-го типа выявлен у детей только на амбулаторном приеме в 4% случаев (табл. 3).

Таким образом, инфекция, ассоциированная с ВГЧ-6, имеет у детей не только острое течение (внезапная экзантема, фебрильные судороги, тяжелое ОРЗ), но и хроническое с формированием вторичного иммунодефицитного состояния (рецидивирующая инфекция ЛОР-органов, длительный субфебрилитет). Учитывая частоту выявления ВПЧ-6 при различных соматических заболеваниях у детей, можно рекомендовать практическим врачам включать в план обследования детей с тяжелыми ОРЗ, часто болеющих детей, а также развивающих фебрильные судороги исследование слюны, крови и мочи на антигены и антитела ВГЧ-6, по результатам которого корректировать терапию.

ВЫВОДЫ

Более чем у половины детей (58%), обратившихся с жалобами на частые ОРЗ (инфекционный индекс – более 1,1), выявлены активные формы моно- и микст-герпесвирусных инфекций. Наиболее тяжелые, требующие госпитализации формы инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, развиваются у детей до 3 лет (66%). Хронические формы чаще выявляют у детей дошкольного возраста (45%).

Хроническая инфекция ВГЧ-6 наиболее часто проявляется у детей рецидивирующими ОРЗ с поражением ЛОР-органов, длительным субфебрилитетом, полилимфоаденопатией и умеренной гепатомегалией, неиммунной нейтропенией. Сочетание ВГЧ-6 с другими герпесвирусными инфекциями выявляется более чем в половине случаев. Течение активных герпесвирусных инфекций у детей раннего и старшего возраста утяжеляет клинические проявления ОРЗ (длительная фебрильная лихорадка, фебрильные судороги, поражение нижних отделов органов дыхания).

Литература

1. Калугина М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа // Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – М., 2009.
2. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: методические рекомендации. – М.: Спецкнига, 2012, 128 с.
3. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Герпесвирусная инфекция: Методические рекомендации. – М., 2007.

4. Филипов А.В. Клинические особенности, диагностика и лечение хронических циститов у детей // Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – М., 2008.
5. Новосад Е.В. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа // Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – М., 2010.
6. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. – СПб., 2006, 96 с.
7. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. PLoS Pathog 2012; 8 (10).
8. Simpson S. Jr., Taylor B., Dwyer D.E., et al. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. Mult Scler 2012; 18 (6): 799–806.
9. Лаврова А.Е., Варначева Л.Н., Сенягина Н.Е. и др. Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 6, в практике педиатра-гастроэнтеролога // Медицинский альманах, 2011, № 4 (17).
10. Magnoni M., Malnati M., Cristell N., et al. Molecular study of human herpesvirus 6 and 8 involvement in coronary atherosclerosis and coronary instability. J Med Virol 2012; 84 (12): 1961–6.
11. Combes A. Acute myocarditis. Rev Prat 2013; 63 (5): 611–6.
12. Чугунова О.Л., Мелехина Е.В., Филипов А.В. и др. Особенности лечения хронических циститов у детей // Вопросы практической педиатрии, 2007, т. 2, № 3, с. 74–77.
13. Лындин А.А. Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией у детей, и повышение эффективности его лечения // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012, 22 с.
14. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. – СПб: СпецЛит, 2006, 303 с.
15. Braun D.K., Dominguez G., Pellett P.E. Human herpesvirus 6. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 521–67.
16. Fotheringham J., Donati D., Akhyani N., et al. Association of human herpesvirus – 6B with mesial temporal lobe epilepsy. PLoS Med 2007; 4 (5): e180.
17. Бокковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. – М.: МАКС Пресс, 2008, 140 с.
18. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 352 с.
19. Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. N Engl J Med 2005; 352 (8): 753–5.
20. Мюкке Н.А., Сенцова Т.Б., Таточенко В.К. Клинико-вирусологическое обоснование патогенетической терапии герпетической инфекции типа 6 у детей // Педиатрическая фармакология, 2006, т. 3, № 4, с. 17–21.
21. Никольский М.А. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов, у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2008, т. 87, № 4, с. 52–55.