

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа, у детей: современное состояние проблемы

М.А. Никольский

Type 6 human herpesvirus infection in children: state of the art

М.А. Nikol'sky

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 6, является актуальной проблемой современной педиатрии. Выделяют два подтипа вируса: подтип В вызывает розеола, лихорадку без сыпи, фебрильные судороги и менингит у детей; подтип А связывают с синдромом хронической усталости, рассеянным склерозом и прогрессированием ВИЧ-инфекции. Несмотря на то что инфекция, вызванная указанным вирусом, хорошо известна на Западе, в России правильный диагноз устанавливается редко. Освещаются различные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения у детей заболеваний, обусловленных вирусом герпеса человека типа 6.

Ключевые слова: дети, инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 6, розеола, внезапная экзантема.

Type 6 human herpesvirus (HHV-6) infection is a challenge to modern pediatrics. There are two subtypes of this virus: subtype B causes roseola, rash-free fever, febrile convulsions, and meningitis in children, while subtype A is associated with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and progressive HHV-6 infection. Despite the fact that the infection that is caused by the above virus is well-known in the West, it is correctly diagnosed in Russia in rare cases. The paper describes various matters of the epidemiology, clinical picture, diagnosis, and treatment of HHV-6 infection in children.

Key words: children, infection, type 6 human herpesvirus infection, roseola, exanthema subitum.

Актуальной проблемой современной педиатрии является инфекция, вызванная вирусом герпеса типа 6. Это связано с ее широкой распространенностью, частой манифестацией в грудном и раннем возрасте, тяжестью осложнений и отсутствием стандартов терапии.

После перенесенной первичной инфекции, которая может протекать как с явными клиническими проявлениями, так и бессимптомно, вирус герпеса типа 6 впадает в латентное состояние. Его реактивация возможна на фоне интеркуррентных заболеваний, при снижении иммунитета.

Вирус герпеса типа 6 был впервые выделен и идентифицирован в 1986 г. у больных с лимфопролиферативными заболеваниями [1]. В 1988 г. было доказано, что данный тип вируса является этиологическим агентом внезапной экзантемы (розеола, или шестая болезнь) [2]. До этого времени этиологическая принадлежность розеолы не была установлена. В отечественной литературе до 1981 г. внезапная экзантема была представлена в каждом руководстве по инфекционным болезням в виде

отдельной главы. Предполагалось, что это заболевание вызывается энтеровирусом. В настоящее время в отечественных учебниках и руководствах по инфекционным болезням сведения о розеоле отсутствуют.

Вирус герпеса типа 6 представляет собой ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству герпесвирусов. Вирус герпеса типа 6 имеет биологическое и генетическое родство с цитомегаловирусом, вместе с которым он входит в подсемейство бета.

Выделяют два подтипа вируса герпеса типа 6: А и В, различающиеся по эпидемиологии, географическому распространению, свойствам роста, последовательности нуклеотидов [3]. Вирус герпеса типа 6 подтипа В типа вызывает внезапную экзантему и энцефалит у детей, фебрильные судороги и эпилепсию. Вирус герпеса типа 6 подтипа А связывают с синдромом хронической усталости, рассеянным склерозом, угнетением иммунитета и прогрессированием ВИЧ-инфекции [4].

Распространенность и пути передачи вируса герпеса типа 6

Основной путь передачи вируса герпеса типа 6 — через слюну. Частота вирусоносительства у взрослых людей в слюне достигает 90% [5], хотя часть положительных результатов может быть связана

© М.А. Никольский, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 2:93–97

Адрес для корреспонденции: 197089 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8

с перекрестной реакцией с вирусом герпеса типа 7, который выявляется в слюне намного чаще [6]. Другим возможным резервуаром вируса могут быть небные миндалины [7]. Передача вируса при грудном вскармливании сомнительна [8]. У большинства взрослых людей вирус герпеса типа 6 можно обнаружить в периферических мононуклеарах крови в течение всей жизни.

Возможна перинатальная передача вируса от матери ребенку [9]. Большинство женщин репродуктивного возраста инфицированы вирусом герпеса типа 6, у 2% беременных женщин он обнаруживается в вагинальном секрете [10], у 1% обследованных — в пуповинной крови. У 40% беременных женщин в крови выявляется ДНК вируса [11]. Внутриматочная передача вируса герпеса типа 6 была заподозрена в случаях спонтанных аборт, гидроцефалии плода, фульминантного гепатита у новорожденных [12]; частота врожденной инфекции составляет около 1% [13].

Первичная инфекция, вызванная вирусом герпеса типа 6, встречается у детей первых 3 лет жизни. Более 90% всех случаев приходится на возраст до 2 лет, а пик заболеваемости регистрируется в возрасте от 7 до 13 мес [14]. Титр IgG-антител у детей, высокий при рождении за счет материнских антител, снижается к 3–4 мес жизни и достигает 70% к 15 мес жизни. ДНК вируса выявляется у 10% детей до 1 мес жизни, что отражает перинатальную передачу от матери ребенку [9].

Клинические проявления инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6

Основными клиническими формами первичной инфекции являются внезапная экзантема (розеола) и лихорадка без сыпи [15]. По некоторым данным, инкубационный период составляет от 1 до 2 нед [3]. Возможно, что манифестации заболевания способствуют прекращение грудного кормления, перенесенные ОРВИ, стресс [9].

Клиника розеолы типична. Обычно она начинается высокой лихорадкой в течение 3–5 дней (в среднем 3,8 дня). После снижения температуры на теле ребенка появляется обильная пятнисто-папулезная сыпь. Во время гипертермии обычно не отмечается никаких катаральных явлений, не считая гиперемии зева. Особенность розеолы в том, что, несмотря на болезнь, самочувствие ребенка страдает не сильно, может сохраняться аппетит и активность. Сыпь исчезает в течение 2 сут, не оставляя пигментации и шелушения. В редких случаях сыпь продолжается всего несколько часов [16]. В клиническом анализе крови отмечаются лейкопения и нейтропения, могут обнаруживаться атипичные мононуклеары и тромбоцитопения [17].

Другая форма первичной инфекции — острая лихорадка без сыпи. Среди детей до 2 лет, поступивших в больницу в связи с гипертермией, около 10% переносят первичную инфекцию, вызванную вирусом герпеса типа 6 [9].

Первичная инфекция часто начинается с фебрильных судорог; с ней связана примерно $\frac{1}{3}$ всех случаев фебрильных судорог у детей [18]. Судороги отличаются тяжелым течением, могут быть фокальными, продолжительными, повторными и являются фактором риска для последующего развития эпилепсии [19]. Риск фебрильных судорог при первичной инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6, составляет от 29 до 36% в зависимости от возраста [9]. Вирус играет большую роль в развитии первого эпилептического статуса как на фоне лихорадки, так и без нее [20].

Среди других проявлений первичной инфекции следует отметить менингоэнцефалиты различной степени тяжести, клинически схожие с герпетическими [21], фульминантные гепатиты [22], мононуклеозоподобный синдром [23], пневмонии [24], миокардиты [25], идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру [26]. Поскольку вирус часто активизируется на фоне острых заболеваний, не всегда можно решить, что является этиологически значимым агентом. Имеются сведения о роли инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6, в патогенезе синдрома гиперчувствительности к лекарствам и эозинофилии (DRESS — drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) [27].

Реактивация инфекции может протекать как с лихорадкой, так и без нее [10]. Особенно часто вирус герпеса типа 6 активизируется у больных с иммунодефицитами, особенно перенесших трансплантацию органов и получающих иммуносупрессивную терапию. Активация вируса у таких пациентов часто выражается в развитии серьезных осложнений, таких как пневмония, гепатит, энцефалит, когнитивные расстройства, отторжение трансплантата [28].

Диагностика инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6

Диагноз розеолы в большинстве случаев не вызывает затруднений и устанавливается на основе типичной клинической картины. Для подтверждения диагноза инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6 (особенно в случаях лихорадки без сыпи), используют дополнительные методы обследования — серодиагностику, диагностику с использованием полимеразной цепной реакции, вирусологический, иммуногистохимический методы.

Выявление IgM возможно с 4–7-го дня болезни, титр достигает максимума ко 2–3-й неделе

после болезни и перестает выявляться через 2 мес [29]. Тем не менее у многих детей с первичной инфекцией не развивается необходимый для определения уровень IgM. До 5% взрослых людей постоянно имеют антитела класса IgM [30]. Кроме того, IgM антитела не появляются при реактивации инфекции [4].

Выявление IgG антител возможно с 7–10-го дня болезни, титр достигает максимума ко 2–3-й неделе и сохраняется на всю жизнь. Поскольку большинство людей старше двухлетнего возраста имеют антитела к вирусу герпеса типа 6, для диагноза необходимы парные сыворотки: выявление четырехкратного нарастания титра IgG к вирусу герпеса типа 6 или переход отрицательного результата в положительный [31].

Кроме серодиагностики применяется прямое выявление вируса культуральным методом, а также количественной и качественной полимеразной цепной реакцией, методами моноклональных и поликлональных антител [4].

Культуральный метод позволяет выделить вирус герпеса типа 6 из периферических мононуклеаров у детей в фебрильную фазу инфекции до появления сыпи. Однако этот метод не всегда доступен. У детей старшего возраста выделение вируса затруднительно. Кроме того, у людей с иммунодефицитом, имеющих высокую репликацию вируса, затруднительна интерпретация результатов. Применение методов моноклональных и поликлональных антител позволяет дифференцировать инфекцию, вызванную разными вариантами вируса герпеса типа 6 — подтипом А или В.

Качественная и количественная полимеразная цепная реакция могут выявить вирус в тканях (в крови, слюне, спинномозговой жидкости) [32]. Необходимо отметить, что у детей, перенесших первичную инфекцию, вирус остается в латентном виде и способен персистировать в клетках и тканях в течение всей жизни, поэтому у большинства здоровых людей можно выделить ДНК вируса герпеса типа 6 из мононуклеаров крови или слюны [33]. Количественная полимеразная цепная реакция позволяет отслеживать количество вируса в крови, что актуально для контроля за его активацией и эффективностью лечения больных.

Лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6

Лечение первичной инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6, в подавляющем большинстве случаев не требуется. *In vitro* ацикловир демонстрирует крайне низкую активность против данного вируса. Препаратами выбора являются фоскарнет (действует на оба подтипа вируса) и ганцикловир

(действует преимущественно на вирус подтипа В) [34, 35]. Оба препарата разрешены для применения у детей с возраста 12 лет. Тем не менее в западных странах ганцикловир широко используется у детей в случаях осложненной инфекции [36].

Исследования инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6, в России

В России существуют единичные исследования, посвященные инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6 у детей [37, 38]. Не изучены ее эпидемиология и различия в вариантах инфекции, факторы манифестации, особенности клинического течения у различных групп пациентов, частота и виды осложнений, тактика их лечения.

Для ориентировочной оценки распространенности инфекции в Санкт-Петербурге мы обследовали 150 пациентов, поступивших в детскую инфекционную больницу с апреля по сентябрь 2007 г. Критерии включения в обследование были следующие: дети в возрасте до 4 лет с высокой лихорадкой без явных катаральных явлений и без явного бактериального очага инфекции.

Для установления диагноза инфекции, вызванной вирусом герпеса типа 6, использовались определение IgG-антител в динамике и/или полимеразная цепная реакция сыворотки крови. Диагноз считался подтвержденным при положительных результатах полимеразной цепной реакции сыворотки крови и/или сероконверсии или при нарастании титра IgG-антител в 4 раза и более.

Среди пациентов, включенных в исследование, у 52 на основании клинических проявлений был установлен диагноз розеола. У 31 ребенка (в том числе у 25 больных с розеолой, у 6 — с лихорадкой неясного генеза) лабораторно удалось подтвердить инфекцию, вызванную вирусом герпеса типа 6. В 15 неподтвержденных случаев пациенты не явились для повторного исследования крови на IgG-антитела. У 6 больных, несмотря на типичную клинику розеола, не было выявлено ни нарастания титра антител, ни положительных результатов полимеразной цепной реакции к вирусу герпеса типа 6, что может свидетельствовать о роли других вирусов в происхождении розеола (вирус герпеса типа 7, энтеровирус).

Можно сделать вывод, что инфекция, вызванная вирусом герпеса типа 6, не редкость в России, но диагноз устанавливается крайне редко. Это является следствием гипердиагностики краснухи на догоспитальном этапе, а в стационаре чаще неправильно устанавливается диагноз аллергической сыпи. Неправильный диагноз ведет к ошибкам ведения таких больных, необоснованному назначению антибиотиков. Большую важность правиль-

ная диагностика приобретает у больных с осложненным течением инфекции — энцефалитом, гепатитом, особенно у детей с иммунодефицитами. Актуален вопрос о выработке отечественных рекомендаций по применению специфических противовирусных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D. et al.* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986; 234: 596—601.
2. *Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al.* Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988; 1: 1065—1067.
3. *De Bolle L., Naesens L., De Clercq E.* Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy. *Clinical Microbiology reviews* 2005; 18: 217—245.
4. <http://www.hhv-6foundation.org/overview.html>
5. *Pereira C.M., Gasparetto P.F., Correa M.E. et al.* Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals. *Arch Oral Biol* 2004; 49: 1043—1046.
6. *Di Luca D.P., Mirandola P., Ravaioli T. et al.* Human herpesvirus 6 and 7 in salivary glands and shedding in saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J Med Virol* 1995; 45: 462—468.
7. *Roush K.S., Domiati-Saad R.K., Margraf L.R. et al.* Prevalence and cellular reservoir of latent human herpesvirus 6 in tonsillar lymphoid tissue. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 648—654.
8. *Kusuhara K., Takabayashi A., Ueda K. et al.* Breast milk is not a significant source for early Epstein-Barr virus or human herpesvirus 6 infection in infants: a seroepidemiologic study in 2 endemic areas of human T-cell lymphotropic virus type I in Japan. *Microbiol Immunol* 1997; 41: 4: 309—312.
9. *Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C. et al.* Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331: 432—438.
10. *Baillargeon J., Piper J., Leach C.T.* Epidemiology of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in pregnant and nonpregnant women. *J Clin Virol* 2000; 16: 149—157.
11. *Dahl H., Fjaertoft G., Norsted T. et al.* Reactivation of human herpesvirus 6 during pregnancy. *J Infect Dis* 1999; 180: 2035—2038.
12. *Ashshi A.M., Cooper R.J., Klapper P.E. et al.* Detection of human herpes virus 6 DNA in fetal hydrops. *Lancet* 2000; 355: 1519—1520.
13. *Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al.* Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr* 2004; 145: 472—474.
14. *Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S. et al.* A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 768—776.
15. *Leach Ch.T.* Human herpesvirus-6 and -7 infections in children: agents of roseola and other syndromes. *Current Opinion in Pediatrics* 2000; 12: 269—274.
16. *Cherry J.D.* Roseola infantum (Exanthem subitum). In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. R.D. Feigin, J.D. Cherry, G.J. Demmler, S.L. Kaplan, (Eds). 5th ed. Saunders, Philadelphia 2004; 772.
17. *Hashimoto H., Maruyama H., Fujimoto K. et al.* Hematologic findings associated with thrombocytopenia during the acute phase of exanthem subitum confirmed by primary human herpesvirus-6 infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 211—214.
18. *Freitas R.B., Monteiro T.A., Linhares A.C.* Outbreaks of human-herpes virus 6 (HHV-6) infection in day-care centers in Belem, Para, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 305—311.
19. *Suga S., Suzuki K., Ihira M. et al.* Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 2000; 82: 62—66.
20. *Juntunen A., Herrgard E., Mannonen L. et al.* A major role of viruses in convulsive status epilepticus in children: a prospective study of 22 children. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 37—42.
21. *Ahtiluoto S., Mannonen L., Paetau A. et al.* In situ hybridization detection of human herpesvirus 6 in brain tissue from fatal encephalitis. *Pediatrics* 2000; 105: 431—433.
22. *Mendel I., de Matteis M., Bertin C. et al.* Fulminant hepatitis in neonates with human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 993—997.
23. *Kanegane C., Katayama K., Kyoutani S. et al.* Mononucleosis-like illness in an infant associated with human herpesvirus 6 infection. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37:227
24. *Hammerling J.A., Lambrecht R.S., Kehl K.S., Carrigan D.R.* Prevalence of human herpesvirus 6 in lung tissue from children with pneumonitis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 802—804.
25. *Yoshikawa T., Ihira M., Suzuki K. et al.* Fatal acute myocarditis in an infant with human herpesvirus 6 infection. *J Clin Pathol* 2001; 54: 792—795.
26. *Hashimoto H., Maruyama H., Fujimoto K.* Hematologic findings associated with thrombocytopenia during the acute phase of exanthem subitum confirmed by primary human herpesvirus-6 infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 211—214.
27. *Descamps V., Valance A., Edlinger C. et al.* Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137: 301—304.
28. *Hentrich M., Oruzio D., Jager G. et al.* Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128: 66—72.
29. *Nielsen L., Vestergaard B.F.* A mu-capture immunoassay for detection of human herpes virus-6 (HHV-6) IgM antibodies in human serum. *J Clin Virol* 2002; 25: 145—154.
30. *Suga S., Yoshikawa T., Asano Y. et al.* IgM neutralizing antibody responses to human herpesvirus-6 in patients with exanthem subitum or organ transplantation. *Microbiol Immunol* 1992; 36: 495.
31. *Ethel C.S., Dolores B., Patricia B. et al.* Isotype immune response of IgG antibodies to the persistence and reactivation stages of human herpes virus 6 infection. *J Clin Virol* 2004; 31: 266—269.
32. *Fujiwara N., Namba H., Ohuchi R. et al.* Monitoring of human herpesvirus-6 and -7 genomes in saliva samples of healthy adults by competitive quantitative PCR. *J Med Virol* 2000; 61: 208—213.

33. Blumberg B.M., Mock D.J., Powers J.M. et al. The HHV6 paradox: ubiquitous commensal or insidious pathogen? A two-step in situ PCR approach. *J Clin Virol* 2000; 16: 159—178.
34. Denes E., Magy L., Pradeau K. et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 729—731.
35. Tokimasa S., Hara J., Osugi Y. et al. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 595—598.
36. Janoly-Dumenil A., Galambrun C., Basset T. et al. Human herpes virus-6 encephalitis in a paediatric bone marrow recipient: successful treatment with pharmacokinetic monitoring and high doses of ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 11: 769—770.
37. Мюкке Н.А., Зубкова И.В. HHV-6-ассоциированная инфекция в структуре лихорадочных заболеваний у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии* 2006; 5: 5: 401.
38. Никольский М.А. Внезапная экзантема (розеола) у детей. *Российский семейный врач* 2007; 1: 10—12.

Поступила 19.11.07

Буллезный эпидермолиз: вопросы ухода, лечения и транспортировки

Epidermolysis bullosa: a case study in transport, treatment, and care

W. Price-Douglas, B. Diehl-Svrjcek

Adv Neonatal Care 2007; 7: 6: 289—294

В педиатрической практике часто встречаются различные поражения кожи, такие как сыпь, язвы, мацерации. Поражения кожи у новорожденных требуют немедленной диагностики и лечения. Основным источником информации о буллезном эпидермолизе новорожденных, как правило, является литература дерматологического профиля, например, дерматологический атлас. В случае подозрения на это заболевание необходимо организовать специальный транспорт для доставки новорожденного в отделение интенсивной терапии.

В статье приводится описание клинического случая с обсуждением вопросов транспортировки, этиологии, частоты встречаемости, патогенеза, способов диагностики заболевания, особенностей ухода за ребенком до и во время транспортировки и парентеральных введений лекарственных средств.

Референт А.И. Асманов