

УДК 616.523:616.988:578.825.13-053.2

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА ТИПА 6, В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

А.Е. Лаврова¹, Л.Н. Варначева¹, Н.Е. Сенягина², С.А. Абрамов¹,
Н.М. Хохлова¹, Е.Ю. Борисова¹, Е.В. Ермолина¹,

¹ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии»,

²ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Лаврова Алла Евгеньевна – e-mail: lavrova26@mail.ru

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 6 (ВГЧ-6), широко распространена среди здоровых и больных людей, особенно иммунокомпрометированных. У детей первого года жизни она ассоциируется с внезапной экзантемой, псевдокраснухой. Приведены сведения о высокой частоте выделения ВГЧ-6 у детей с заболеваниями органов пищеварения (свыше 50%). Представлен клинический случай заболевания, ассоциированного с ВГЧ-6, осложненного эрозивным процессом слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, и результаты успешной терапии у ребенка первого года жизни.

Ключевые слова: дети, болезни, вирус герпеса человека типа 6.

Infection with human herpes virus type 6 (HHV-6), is widely distributed among healthy and sick people, especially immunocompromised. In children, the first year of life is associated with sudden exanthema, pseudorubella. The information about high frequency allocation HHV-6 in children with digestive diseases (over 50%). Presented a clinical case of disease associated with HHV-6, a process complicated by erosive mucous membranes of the gastrointestinal tract, and the results of successful treatment of a child's first year of life.

Key words: children, disease, human herpes virus type 6.

Герпетическая инфекция относится к одной из наиболее распространенных в мире. Это обусловлено высокой восприимчивостью человека к вирусам простого герпеса и ветряной оспы, разнообразием путей передачи и способностью возбудителя персистировать в организме пожизненно. В настоящее время известно более 100 герпесвирусов из которых от человека выделено лишь 8 [1, 2]. В последние годы появляется все больше исследований, посвященных изучению вируса герпеса человека типа 6 (ВГЧ-6) инфекции у детей [3, 4, 5]. Установлено, что ВГЧ-6 является этиологическим фактором или кофактором многих патологических состояний у детей и взрослых. После первичного заражения ребенка ВГЧ-6 возможны несколько вариантов развития болезни: от классической Roseola infantum (10% случаев) до возникновения недифференцируемых заболеваний, сопровождающихся лихорадочным состоянием, судорожным

приступом, сыпью. Причиной почти трети всех судорожных приступов, регистрируемых у детей в возрасте до 2 лет, является ВГЧ-6, что свидетельствует об активном размножении вируса в центральной нервной системе (ЦНС). ВГЧ-6 способен инфицировать эпителиоциты, эндотелиоциты, гепатоциты, олигодендроциты, фибробласты, стволовые клетки (CD34+), мононуклеарные клетки крови, но наиболее эффективно HHV-6 реплицируются в CD4+ Т-лимфоцитов, проявляя цитопатическое действие [1, 3, 6].

По результатам последних исследований в России антитела к ВГЧ-6 выделяются у 80% здоровых доноров, у 65% ВИЧ-инфицированных и у 73% онкологических больных. Большинство новорожденных серопозитивны за счет материнских антител, титр которых снижается к 5-6 месяцам. Однако к году частота серопозитивных малышей становится такой же, как у школьников и взрослых [3, 6]. Исследованиями

показано, что заражение детей ВГЧ-6 происходит в возрасте 0,5–3 года и он может быть этиологическим фактором внезапной экзантемы (псевдокраснуха, шестая болезнь). Высокая частота определения антител и ранний возраст инфицирования свидетельствуют о присутствии вируса в ближайшем окружении. Уровень заболеваемости ВГЧ-6 инфекцией не зависит от времени года [1]. Основной путь передачи – воздушно-капельный, но нельзя исключить парентеральный, вертикальный и половой пути [1, 2].

Интерес к ВГЧ-6 инфекции, возникший в последние годы, вполне оправдан. Недостаточное знакомство педиатров с этой проблемой, полиморбидность, тяжелое течение болезни в раннем детстве, сложность диагностики, отсутствие четко разработанных схем лечения, неясность прогноза являются тому подтверждением. До настоящего времени практически отсутствуют данные об участии ВГЧ-6 в формировании заболеваний органов пищеварения у детей. Необходимость правильной и своевременной диагностики данного заболевания обеспечит адекватное и эффективное лечение специфическими и иммуномодулирующими препаратами.

Цель исследования: определить частоту встречаемости инфицированности ВГЧ-6 у детей раннего и дошкольного возраста с патологией органов пищеварения и демонстрация случая моноинфекции ВГЧ-6 с поражением ЖКТ у ребенка первого года жизни.

Материал и методы

Наблюдали 38 детей в возрасте от 9 месяцев до 7 лет с различной патологией органов пищеварения. Методы обследования: клинические, биохимические, иммунологические, аллергологические, эндоскопические, гистологические. ПЦР-диагностика вирусов герпетической группы осуществлялась в различных биосредах с детекцией в режиме «реального времени» (Bio-Rad, США). Дети были разделены на группы в зависимости от наличия/отсутствия ДНК ВГЧ-6 в крови. Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 6.0. Рассчитывали t-критерий Стьюдента для сравнения групп. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенного обследования в клинике института было установлено, что ДНК ВГЧ-6 в крови выделялась у 59% из 38 обследованных детей дошкольного возраста (таблица). Обращало внимание, что ВГЧ-6 положительные дети чаще имели хронический инфекционный и неинфекционный гепатит, дисфункциональные расстройства билиарного тракта и аномалии желчного пузыря, хронический гастродуоденит и эрозивно-язвенный процесс слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У ВГЧ-6 отрицательных детей существенно чаще диагностировалась пищевая аллергия ($P = 0,002$).

Мы считаем целесообразным привести в статье собственное наблюдение ВГЧ-6-инфекции, которая может быть расценена как образец моноинфекции и которая, по всей вероятности, послужила этиологическим фактором развития эрозивного процесса в желудочно-кишечном тракте ребенка первого года жизни.

Ваня Ф. в возрасте 9 месяцев поступил в институт с жалобами на беспокойный сон, полиморфную пятнисто-папулезную сыпь по всему телу, подъемы температуры до

39° и выше, в анамнезе – кишечное кровотечение и один эпизод клонико-тонических судорог. Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, во время которой мать принимала постоянно метипред (1/2 таблетки) в связи с угрозой прерывания, имевшей место в начале беременности; роды срочные, безводный период 8 часов, околоплодные воды зеленого цвета, к груди приложен на 2-е сутки, грудное вскармливание до 3 месяцев, затем молочные смеси, к началу заболевания в 7 месяцев получал каши, овощи, мясо. Аллергических проявлений на коже до настоящего заболевания не наблюдалось. Анамнез заболевания: в возрасте 7 месяцев, через 24 часа после плановой вакцинации, повысилась температура до фебрильных цифр и внезапно на туловище была обнаружена обильная пятнисто-папулезная сыпь. После введения дексаметазона сыпь быстро исчезла, температура снижалась постепенно на фоне 10-дневного курса лечения Вифероном. Далее в течение 2 месяцев родители отмечали только сильное беспокойство ребенка, особенно по ночам. Рецидив заболевания наступил через 2 месяца, возможно, он был спровоцирован употреблением цельного коровьего молока. Появились фебрильная температура и пятнисто-папулезная сыпь, был экстренно госпитализирован в стационар по месту жительства, где выявились признаки кишечного кровотечения: примесь алой крови в стуле, снижение гемоглобина до 64 г/л. При проведении фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) – в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК) отмечен дефект слизистой до 0,8 см, неровной формы, с налетом фибрина, контактной кровоточивостью, сгустки крови в луковице. После очередной трансфузии компонентов крови отмечены кратковременные клонико-тонические судороги без потери сознания на фоне нормальной температуры. Через 2 недели после второго эпизода заболевания и купирования кровотечения мальчик был переведен в клинику института с диагнозами: Острая аллергическая крапивница, ангиоотек мягких тканей лица, кистей стоп смешанного генеза. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки, острое течение. Кишечное кровотечение. Анемия нормохромная, смешанного генеза, тяжелой степени. Реконвалесцент переливания компонентов крови.

Объективно при поступлении: состояние средней тяжести, физическое и нервно-психическое развитие соответствуют возрасту. Костно-суставная система без изменений. Полиадения, лимфоузлы затылочные, шейные и подчелюстные 2–3 размера, эластичные, безболезненные. Кожные покровы чистые, бледные, в правом верхнем квадранте живота кавернозная гемангиома (15x20 мм). На 3-й день пребывания в НИИ наступил рецидив сыпи, которая в дальнейшем сохранялась, меняясь по интенсивности: мелкие папулы быстро трансформировались в крупные элементы – полиморфные, сливающиеся, пятнисто-папулезные, местами геморрагические, локализованные по всему телу, во время наиболее интенсивных высыпаний отмечены отеки в области лица, кистей рук, голеней, стоп. Дыхание пуэрильное. Тоны сердца чистые, ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, печень на 1,0–1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка на 2,0 см, консистенция их эластическая. Стул разжижен, без примесей в первые дни пребывания в институте, затем оформленный, коричневого цвета, регулярный. На 10-й день госпитализации отмечен приступ

судорог в виде ларингоспазма. В гемограммах признаки легкой гипохромной анемии (Hb 98–118 г/л, ПГ 0,73–0,81), микро-нормоцитоз, пойкилоцитоз, гипоанизохромия, нестойкий воспалительный сдвиг (СОЭ от 18 до 7 мм/час), геморагический комплекс без особенностей. Анализы мочи и копрограммы – без существенных отклонений от нормы. Биохимические анализы крови (печеночный комплекс, глюкоза, липидный спектр, натрий, калий, хлориды, кальций, фосфор) без существенных особенностей. УЗИ органов брюшной полости – признаки холестаза (расширены желчные ходы).

ТАБЛИЦА.

Структура гастроэнтерологических заболеваний у обследованных детей в зависимости от выделения ДНК ВГЧ-6 в крови (n=38)

Нозологическая форма	ВГЧ-6 положительные		ВГЧ-6 отрицательные		P
	дети (n=23)		дети (n=15)		
	абс.	отн.	абс.	отн.	
Хронический вирусный гепатит В, С	10	44%	3	20%	P>0,05
Фиброз печени	1	4	0	0	P>0,05
Цитомегаловирусная инфекция	2	9	3	20	P>0,05
Эпштейна-Барр инфекция	1	4	0	0	P>0,05
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта и врожденные аномалии желчного пузыря	3	13	1	7	P>0,05
Хронический гастродуоденит	3	13	0	0	P>0,05
Эрозивно-язвенный процесс слизистых оболочек ЖКТ	1	4	0	0	P>0,05
Пищевая аллергия	2	9	8	53	P=0,002

Примечание: n – число наблюдений, P – достоверность различий между группами.

Дифференциальный диагноз проводили между герпетической инфекцией как причиной рецидивирующей крапивницы, хронической крапивницей пищевой, лекарственной этиологии, первичным гипоиммунным состоянием (селективным дефицитом IgA), гастроинтестинальной формой пищевой аллергии, хроническим воспалительным заболеванием толстой кишки.

Были проведены следующие дополнительные исследования: иммунограмма CD3 54% – 2,83x10⁹ г/л, CD4 38% – 1,99x10⁹, CD8 27% – 1,42x10⁹, CD19 30% – 1,57x10⁹, CD16 14% – 0,73x10⁹, CD4/CD8 – 1,41, IgG 9,04, IgA 1,08, IgM 1,57 г/л, ЦИК 400 мкг/мл, НСТ-тест спонтанный 14%, индуцированный 64%. Изменения показателей преимущественно касались повышения CD3, CD4, ЦИК, позволяющих предполагать наличие в организме ребенка иммунокомплексного процесса. По результатам аллергологического обследования: общий IgE 20 МЕ/мл, специфические IgE к 11 пищевым аллергенам отрицательны; повышены титры IgG к цельному молоку 1:2450 (высокий титр), β-лактальбумину 1:2263 (умеренный титр), сое, казеину (слабый титр), отрицательные титры – к глиадину, овальбумину, бычьему сывороточному альбумину, α-лактальбумину. Результаты расценены как аллергия ЖКТ (к белкам коровьего молока).

Эндоскопическое и морфологическое исследования ЖКТ. ФГДС: язвы (две) луковицы ДПК в стадии 1–2, выраженный бульбит, дистальный рефлюкс-эзофагит 1-й степени с еди-

ничной эрозией в стадии эпителизации 2–3, воспалительный полип кардии 1 типа, пангастрит экссудативный. Заключение гистолога: в пищеводе – папилломатоз на фоне гиперплазии эпителия, в желудке слабо выраженный хронический гастрит со слабой активностью, без перестройки слизистой оболочки, в ДПК – хронический дуоденит активный при наличии перестройки слизистой оболочки (возможно, заживающая язва). Helicobacter pilory не выявлен. Фиброколоноскопия: лимфофолликулярная гиперплазия слизистой толстой кишки в стадии 1, лимфофолликулярная гиперплазия слизистой терминального отдела подвздошной кишки в стадии 2. Заключение гистолога: подвздошная кишка – глубокий язвенный дефект с наличием некроза, диффузной инфильтрацией нейтрофилами (преимущественно), плазматическими и лимфоидными клетками; подвздошная кишка – формирующаяся острая язва; прямая кишка – край эрозии, вне ее диффузный, преимущественно плазматический инфильтрат; материал из подвздошной кишки представлен почти полностью глубоким язвенным дефектом. По результатам инструментального и гистологического исследования у ребенка имеется острый воспалительный процесс слизистых оболочек всех отделов ЖКТ, в том числе, эрозивный – в пищеводе, луковице ДПК, подвздошной и толстой кишке, воспалительный полип кардии.

ПЦР-диагностика: в крови получен положительный результат ВГЧ-6 (качественный), ВГЧ-6 (количественный) – 396 копий ДНК ВГЧ-6/10⁶ клеток; отрицательный результат – токсоплазмоз, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, герпес 1, 11. ВГЧ-6 выявлен при исследовании слизистой оболочки луковицы ДПК и подвздошной кишки.

Консультация инфекциониста: у больного имеется ВГЧ-6 вирусная инфекция, затяжное течение. Рецидивирующие проявления экзантемы являются проявлением васкулита, вероятнее всего, обусловленного иммунокомплексным поражением сосудистой стенки. Эрозивный процесс слизистой оболочки пищеварительного тракта следует считать проявлением выраженных микроциркуляторных поражений.

Клинический диагноз: Генерализованная инфекция, вызванная вирусом герпеса человека типа 6, осложненная хронической крапивницей, эрозивным процессом слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Язвы (две) луковицы двенадцатиперстной кишки в стадии развития 1–2. Выраженный бульбит. Дистальный (рефлюкс)-эзофагит 1-й степени с единичной эрозией в стадии эпителизации 2–3. Воспалительный полип кардии 1-го типа. Пангастрит экссудативный. Острый эрозивный илеит, колит. Синдром гипервозбудимости. Аллергия к белкам коровьего молока. Дисфункциональное расстройство билиарного тракта. Анемия нормохромная легкая, смешанной этиологии.

Проведено лечение: вскармливание смесью на основе гидролизата белка коровьего молока с постепенное расширением диеты (каши на воде рисовая, гречневая, кукурузная, пюре из кабачков, цветной капусты, фарш из говядины, кролика, скобленное яблоко); медикаментозное лечение – Виферон 500 мг x 2 раза 10 дней, кипферон 1 свеча x 2 раза 10 дней, затем по 1 свече через день длительно до 3 месяцев, Изопринозин 0,125 (1/4 таб.) x 4 раза 10 дней (1 курс – 10 дней), повторные курсы через 2 недели, всего 3 курса; в/в

иммуноглобулин человека 25,0 мл № 3; Зиртек, Креон, Маалокс, Мотилиум, Метилурацил, Галстена, Бифиформ, Аспаркам. На фоне проводимой терапии (изопринозином) высыпания на коже были купированы в течение 7 дней, в дальнейшем эпизоды сыпей повторялись, но интенсивность их значительно слабела. Через 1 месяц (после 2-го курса лечения изопринозином) сыпь исчезла и больше не появлялась, болевой синдром купирован, ребенок стал спокойно спать, нормально прибывать в массу. ФЭГДС в возрасте 10 месяцев (через 1 месяц после первичного обследования): постъязвенные рубцы передней и задней стенок луковицы ДПК (стадия развития дефектов 3). Бульбит. Рубцовая деформация выходного отдела луковицы ДПК. Количество копий ДНК ВГЧ-6, исследуемое после 3 курсов лечения противовирусной терапии постепенно снижалось от $396/10^6$ клеток (после курса терапии вифероном) до $264/10^6$ (после 1-го курса терапии изопринозином), $100/10^6$ (после 2-го курса терапии изопринозином), $10/10^6$ клеток (после 3-го курса терапии изопринозином).

Заключение

Исследование на ВГЧ-6 необходимо включать в стандарт оказания специализированной медицинской помощи детям

с заболеваниями ЖКТ, особенно в раннем и дошкольном возрасте.



ЛИТЕРАТУРА

1. Каратас Н.В., Малышев И.А., Рыбалкина Т.И., Калугина М.Ю., Бошняк Р.Е. и др. Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Методические рекомендации № 41. М. 2007. С. 118.
2. Исаков В.А., Рыбалкин О.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. СПб. 2006. С. 96.
3. Абатуров А.Е., Шостакович-Корецкая Л.Р. HHV-6-инфекция у детей. Инфекции у детей. 2007. Т. 3 (6): <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-28/article-390/>.
4. Никольский М.А., Мессорош В.Г., Минченко С.И. Сероконверсия и нарастание концентрации IgG-антител при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 4: <http://www.medlit.ru/eib/eid080422.htm>.
5. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Дзюба О.Л., Сребный М.М., Победимская Л.А., Вовк Г.Н. и др. Клиническое наблюдение герпетической экземы у двухлетнего мальчика. Здоровье ребенка. 2008. № 4 (13): <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-7045/article-7198/print.html>.
6. Белова Е.Г., Кускова Т.К. Герпесвирусы 6-, 7-, 8-го типов. Лечащий врач. 2006. № 2: <http://www.lvrach.ru/2006//02/4533467/>.