

са», «Кандидоз», «CD4-лимфоцитов менее 25%». Тестирование указанных предикторов в однофакторной модели логистической регрессии выявило статистическую значимость для всех исследованных показателей (табл. 4). В связи с этим предикторы были включены в многофакторную модель. Статистическую значимость в многофакторной модели продемонстрировал только показатель «CD4-лимфоцитов менее 25%», что позволило считать его независимым предиктором быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных парентеральным путем.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ВИЧ-инфекция у обследованных детей характеризовалась различной скоростью прогрессирования. У 19,8% пациентов имел место вариант быстрого течения заболевания, при котором стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД) развилась в течение первых двух лет от начала заболевания. При сопоставлении анамнестических, клинических и иммунологических данных с учетом скорости прогрессирования инфекционного процесса выявлены достоверные различия по ряду показателей. Однако их тестирование в многофакторной модели логистической регрессии показало, что только снижение CD4-лимфоцитов менее 25% являлось независимым предиктором неблагоприятного течения заболевания. Это можно объяснить тем, что CD4-лимфоциты (Т-хелперы) являются основной мишенью для ВИЧ, поэтому степень их снижения определяет способность иммунной системы не только элиминировать вирус, но и противостоять различным возбудителям оппортунистических инфекций [5–7]. Чувствительность показателя «CD4-лимфоцитов менее 25%» через шесть месяцев после заражения для прогнозирования быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции составила 77,1%, специфичность — 94,4%.

Выводы

1. У 19,8% детей, инфицированных ВИЧ парентеральным путем, имеет место быстрое прогрессирование заболевания с развитием клиники СПИДа в течение первых двух лет от момента заражения.

2. Независимым предиктором неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции служит снижение количества CD4-лимфоцитов менее 25% через шесть месяцев после заражения ВИЧ.

3. Чувствительность этого предиктора быстрого прогрессирования инфекционного процесса составляет 77,1%, специфичность — 94,4%.

Литература:

1. Садовникова В.Н. Особенности заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей и меры по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции // Педиатрия. — 2010. — № 1. — С. 14–20.
2. Варাপетова Н.В. Актуальные проблемы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку / Н.В. Варাপетова, Н.В. Карпушкина, Т.А. Епоян. — М., 2011. — С. 55.
3. Клинико-лабораторные особенности течения ВИЧ-инфекции у детей при различных механизмах инфицирования / В.Ф. Балакин и др. // Мат. X Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2006. — С. 45.
4. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
5. Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner et al. — Cambridge, 2005. — 784 p.
6. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский и др. — М.: Геотар-Медицина, 2004. — 496 с.
7. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.
8. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. / К. Фризе, В. Кахель — М.: Медицина, 2003. — 424 с.
9. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children / E.J. Abrams et al. // AIDS. — 2003. — V. 17, № 6. — P. 867–877.
10. Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children: an international meta-analysis / J.P. Ioannidis et al. // AIDS. — 2004. — V. 18, № 1. — P. 99–108.
11. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 240 с.
12. Влияние случаев ВИЧ-инфекции, связанных с нозокомиальными очагами, на дальнейшее развитие эпидемического процесса / С.Р. Саухат и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 4. — С. 16–20.

Инфекция, обусловленная вирусом герпеса человека 7 типа у детей

М. А. Никольский¹, А. А. Вязовая², О. В. Нарвская²

СПбГМУ имени академика И. П. Павлова¹,
ФБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера²

Вирус герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7) — сравнительно недавно открытый вирус, вызывающий внезапную экзантему (ВЭ) и лихорадку без сыпи (ЛС) у детей. Учитывая отсутствие отечественных исследований по данной теме, изучены клинические формы, течение и осложнения ВГЧ-7 инфекции у детей в Санкт-Петербурге. Выявление ДНК ВГЧ-7 в плазме крови осуществляли методом ПЦР; дифференциальный диагноз проводился с ВГЧ-4, -5, -6-инфекцией. Среди 157 обследованных выявлено 7 с первичной ВГЧ-7 инфекцией, из них 5 — с ВЭ, 2 — с ЛС. У 4 пациентов отмечены фебрильные судороги, у 6 — лейкопения. Клинические и лабораторные проявления ВГЧ-7- и ВГЧ-6-инфекции сходны. Для этиологической диагностики ВГЧ-7- и ВГЧ-6-инфекции целесообразно проводить определение вирусной ДНК в плазме крови методом ПЦР.

Ключевые слова: ВГЧ-6, ВГЧ-7, внезапная экзантема, лихорадка без сыпи, фебрильные судороги

Infection Caused by Human Herpesvirus Type 7 in Children

M. A. Nikolsky, A. A. Vyazovaya², O. V. Narvskaya²

St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov¹,
St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur²

Human herpes virus type 7 (HHV-7) is a relatively newly discovered virus that causes exanthema subitum (ES) and fever without a rash in young children. Given the lack of domestic research on the topic, clinical forms, course and complications of HHV-7 infection in children in St. Petersburg were studied. Detection of HHV-7 DNA in blood plasma was performed by PCR; differential diagnosis with HHV-4, -5, -6 infection was performed. Of 157 examined, seven children were diagnosed with primary HHV-7 infection, 5 of them had ES, 2 — fever without rash. Four patients developed febrile seizures, 6 had leukopenia. Clinical and laboratory manifestations of HHV-7 and HHV-6 infection were similar. The detection of viral DNA in blood plasma by PCR is necessary for etiologic diagnosis of HHV-7 and HHV-6 infection.

Key words: HHV-6, HHV-7, exanthema subitum, fever without rash, febrile seizures

Контактная информация: Никольский Михаил Андреевич — врач-педиатр, к.м.н., асс. каф. педиатрии СПбГМУ им. академика И.П. Павлова; 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, 134; nicolm@inbox.ru

УДК 616.9:578.825.11

Вирус герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7, HHV-7) относят к роду ДНК-содержащих Розеоловирусов, семейству β -герпесвирусов, которое также включает цитомегаловирус (ВГЧ-5) и вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6).

ВГЧ-7 был открыт в 1990 году [1], на 4 года позже ВГЧ-6, с которым он тесно связан. ВГЧ-7 — лимфотропный вирус, поражающий CD4+ Т-лимфоциты и моноциты [2]. ВГЧ-7 обнаружен в слюне у 95% взрослых, что указывает на высокий уровень инфицированности населения и склонность вируса к персистенции [3]. Большинство людей переносят первичную инфекцию в детском возрасте, однако несколько позже, чем ВГЧ-6 инфекцию, и в более широком возрастном диапазоне [3]. В связи с данными о выделении ВГЧ-7 из слюны инфицированных, а также о персистенции вируса в Т-лимфоцитах предполагается возможность воздушно-капельного пути передачи инфекции, особенно у детей раннего возраста, и передачи инфекции при переливании крови и ее компонентов [4–6]. Кроме того, поскольку ВГЧ-7 обнаруживается в грудном молоке, возможна передача при грудном вскармливании [7]. Инкубационный период точно не известен, по аналогии с ВГЧ-6 можно предположить, что он составляет от 7 до 15 дней.

После перенесенной первичной инфекции ВГЧ-7 не элиминируется, а длительно персистирует в организме,

обуславливая латентную форму инфекции [8]. Реактивация ВГЧ-7 может происходить при иммуносупрессии, на фоне иммунодефицита и характеризуется как просто лихорадкой, так и развитием пневмонии, энцефалита, реакции «трансплантат против хозяина» и отторжением пересаженного органа [9].

Основными клиническими проявлениями первичной ВГЧ-7 инфекции у детей являются внезапная экзантема (ВЭ) и лихорадка без сыпи [10]. В классификации МКБ-10 они занимают место в классе I «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» блок B00-B09, код B08.2 наряду с другими вирусными инфекциями, такими как корь, краснуха, парвовирусная инфекция и др.

ВЭ проявляется высокой лихорадкой в течение трех дней с последующим появлением на голове и туловище пациента пятнисто-папулезной сыпи, самостоятельно исчезающей в течение двух дней. При объективном обследовании выявляется также гиперемия зева и увеличение затылочных лимфоузлов. Лихорадка без сыпи протекает точно так же как ВЭ, но без сыпи. По данным литературы, 10% ВЭ ассоциировано с ВГЧ-7, в основном это заболевание связывают с ВГЧ-6 [11].

Среди других проявлений ВГЧ-7-инфекции выделяют мононуклеозоподобный синдром за счет активации вируса Эпштейна-Барр (ВГЧ-4) [12]. Описаны также случаи гепа-

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные при ВГЧ-7 инфекции

№ случая	Возраст, месяцы	Клинический вариант	Судороги	IgG-АТ к ВГЧ-6	ПЦР ВГЧ-6	Кол.ПЦР ВГЧ-6	Лейкоциты периф крови $\times 10^9$ /л
1	11	Лихорадка без сыпи	—	0	—	0	4,6
2	15	ВЭ с сыпью	+	19,5 Е/л	—	0	3
3	9	ВЭ с сыпью	—	0	—	0	4,4
4	9	ВЭ с сыпью	—	0	—	0	12,9
5	22	Лихорадка без сыпи	+	0	—	0	2,9
6	23	ВЭ с сыпью	+	0	—	0	4
7	11	ВЭ с сыпью	+	0	—	0	3
8	58	ИМ EBV	—	119 Е/л	—	0	19,2

тита, менингоэнцефалита; обсуждается роль ВГЧ-7 в развитии синдрома хронической усталости и розового лишая [13, 14]. Частым неврологическим осложнением первичной ВГЧ-7 инфекции являются фебрильные судороги [15].

Для постановки диагноза ВГЧ-7-инфекции используют вирусологический (культуральный), серологические методы и выявление ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [16].

В настоящее время в отечественной и зарубежной научной литературе сведения о роли и клинических проявлениях ВГЧ-7 инфекции в патологии детей представлены недостаточно [17, 18]. Число подтвержденных случаев первичной ВГЧ-7 инфекции обычно небольшое и варьирует от 3 до 22 за период от полугода до нескольких лет [15, 19].

Цель исследования: выявить случаи ВГЧ-7 инфекции у детей в Санкт-Петербурге, определить клинические формы, течение болезни и ее осложнения; сравнить клинические и лабораторные параметры пациентов с первичной ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекцией.

Материалы и методы исследования

В период с мая по сентябрь 2009 года обследовали 157 детей в возрасте до 4 лет, поступивших в детский стационар с высокой температурой тела при отсутствии явных катаральных явлений и очагов бактериальной инфекции. Также в исследование включали пациентов с фебрильными судорогами и инфекционным мононуклеозом независимо от возраста.

Стандартное лабораторное обследование включало клинические анализы крови и мочи, посева кала на патогенную флору, мазки из зева и носа на флору.

На 2–3 сутки с момента поступления в стационар проводили выявление ДНК ВГЧ-4, 5, 6, 7 в плазме крови методом ПЦР и определение IgG-антител к ВГЧ-6, а также IgM и IgG к ВГЧ-4 и ВГЧ-5. Для выделения ДНК ВГЧ из плазмы крови использовали реагенты и приборы фирмы «ДНК-технология», а также набор реагентов GenePak® DNA PCR test (ООО «Лаборатория Изоген», Москва); амплификаторы «Терцик», РТС-100 (MJ-Research Inc., USA). Детекцию ПЦР продукта ВГЧ-6 осуществляли по конечной точке, исполь-

зуя флуоресцентный детектор «Джин ¼», ВГЧ-7 — по наличию специфического фрагмента амплификации размером 437 пн при электрофорезе в 1,2% агарозном геле с бромистым этидием с последующей визуализацией под УФ светом с длиной волны 312 нм.

Статистические методы включали в себя определение достоверности различия средних величин по t-критерию Стьюдента (для количественных данных) и точному критерию Фишера (для качественных данных).

Результаты и их обсуждение

У восьми (5%) из 157 пациентов в плазме крови с помощью ПЦР был выявлен ВГЧ-7 (четыре мальчика и четыре девочки) (табл. 2).

У девочки 4,5 лет (случай № 8) ВГЧ-7 был обнаружен на фоне инфекционного мононуклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр (EBV-инфекция). У пациентки была типичная клиническая картина мононуклеоза: заложенность носа, ангина, увеличение шейных лимфоузлов, лихорадка в течение трех дней, гепатоспленомегалия, лейкоцитоз, повышение АЛТ, IgM VCA (+), IgG EA (-), IgG NA (-), ПЦР плазмы крови (+). Данный случай может свидетельствовать о реактивации ВГЧ-7-инфекции на фоне течения EBV-инфекции.

Причиной госпитализации остальных семи пациентов с ВГЧ-7 инфекцией была высокая лихорадка, у четырех из них отмечены фебрильные судороги. У одного мальчика наблюдали повторные судороги. Пациенты поступили в больницу в 1–2 сутки болезни. Возраст больных был от 9 до 23 месяцев. Мы расценили этих семерых больных как имеющих первичную инфекцию ВГЧ-7 и именно эти пациенты явились объектом нашего дальнейшего анализа.

В стационаре пять из семи пациентов с первичной инфекцией разревернули клинику внезапной экзантемы. Средняя продолжительность лихорадки составила 4,1 суток. За это время никаких катаральных явлений не появилось, при объективном осмотре, кроме высокой температуры тела, отмечалась легкая гиперемия зева и увеличение затылочных лимфатических узлов. На 4–5 сутки появлялась типичная пятнисто-папулезная сыпь разной интенсивности на ли-

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с первичной ВГЧ-6- и ВГЧ-7- инфекцией

Признак	ВГЧ-6	ВГЧ-7	Достоверность различий
Всего пациентов	47	7	–
Внезапная экзантема	37 (79%)	5 (71%)	–
Лихорадка без сыпи	10 (21%)	2 (29%)	–
Фебрильные судороги	8 (17%)	4 (57%)	$p > 0,05$
Средний возраст, месяцы, ($M \pm m$)	$13 \pm 0,86$	$15 \pm 2,43$	$p > 0,05$
Среднее число лейкоцитов ($M \pm m$)	$6,3 \times 10^9 \pm 0,43$	$4,9 \times 10^9 \pm 1,46$	$p > 0,05$
Средняя длительность лихорадки, дни, ($M \pm m$)	$3,7 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,44$	$p > 0,05$
Пол	29 (62%) мальчиков 18 (38%) девочек	4 (57%) мальчика 3 (43%) девочки	

це, груди и спине; в единичных случаях сыпь распространялась на конечности. Зуда или пигментации не отмечалось. Сыпь исчезала бесследно на 2—3 сутки от появления.

У двух пациентов была зафиксирована лихорадка без сыпи продолжительностью четыре дня.

В клинических анализах крови у шести из семи пациентов отмечена лейкопения от 2,9 до 4,6 × 10⁹/л. Всем больным был поставлен диагноз ОРВИ (о. фарингит) и, тем не менее, была назначена антибактериальная терапия. Появляющаяся инфекционная сыпь при ВЭ была расценена как аллергическая на антибиотики, что было в дальнейшем отмечено в историях болезни и выписных справках.

Все пациенты с ВГЧ-7 выздоровили, осложнений не наблюдалось. Среднее время пребывания больных с ВГЧ-7 в больнице составило 6 койко-дней.

Учитывая указания в литературе на возможную защитную роль грудного вскармливания при ВГЧ-7 инфекции [20], мы проанализировали время его окончания у наших пациентов. Оказалось, что на момент заболевания ни один пациент не находился на грудном вскармливании, причем у двух больных ВГЧ-7 инфекция манифестировала через 2 недели после его окончания.

С целью дифференциального диагноза ВГЧ-7 инфекции с другими герпетическими инфекциями мы оценивали присутствие в плазме крови вирусной ДНК, а также IgG-антител к ВГЧ-6, IgM и IgG-антител к вирусу Эпштейна-Барр и цитомегаловирусу.

У всех пациентов с подтвержденной ВГЧ-7 инфекцией присутствии ВГЧ-4, ВГЧ-5, ВГЧ-6 методом ПЦР в плазме крови не обнаружено. IgM антител к ВГЧ-4 и ВГЧ-5 также обнаружено не было. У одного пациента (случай № 2) были выявлены IgG антитела к ВГЧ-6, что свидетельствовало о раннее перенесенной инфекции, остальные шесть пациентов с первичной ВГЧ-7 инфекцией были серонегативны к ВГЧ-6 (табл. 1).

Из 157 пациентов, включенных в исследование, у 47 больных была выявлена первичная ВГЧ-6 инфекция. Мы произвели сравнительный анализ некоторых клинических и лабораторных параметров пациентов с первичными ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекцией (табл. 2).

Таким образом, достоверных различий клинических, лабораторных данных у пациентов с первичной ВГЧ-6 и ВГЧ-7 инфекцией не выявлено.

Выводы

1. ВГЧ-7 инфекция является причиной части случаев внезапной экзантемы и лихорадки без сыпи у детей. ВГЧ-7 инфекция чаще протекает в средне-тяжелых формах, нередко осложняется фебрильными судорогами, характерна лейкопения. ВГЧ-7 инфекция является причиной госпитализации детей раннего возраста и ошибочного назначения антибиотикотерапии.

2. Клинические и лабораторные проявления ВГЧ-7- и ВГЧ-6-инфекции сходны.

3. Для этиологической диагностики ВГЧ-7- и ВГЧ-6-инфекции целесообразно проводить определение вирусной ДНК в плазме крови методом ПЦР.

Работа выполнена при поддержке гранта правительства Санкт-Петербурга № 102/09 от 16.10.09

Литература:

1. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells / N. Frenkel et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. — 1990 Oct. — 87 (19): 77—97.
2. CD4 is a critical component of the receptor for human herpesvirus 7: interference with human immunodeficiency virus / P. Lusso et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. — 1994. — 91: 38—72.
3. Elisabetta Caselli, Dario Di Luca. Molecular biology and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 // NEW MICROBIOLOGICA. — 2007. — 30. — P. 173—187.
4. Measurement of human herpesvirus 7 load in peripheral blood and saliva of healthy subjects by quantitative polymerase chain reaction / I.M. Kidd et al. // J Infect Dis. — 1996. — 174: 396.
5. Variation of human herpesvirus 7 shedding in saliva / M. Ihira et al. // J Infect Dis. — 2003. — 188: 13—52.
6. Transmission of human herpesvirus 7 through multigenerational families in the same household / Y. Takahashi et al. // Pediatr Infect Dis J. — 1997. — 16: 975.
7. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children / H. Fujisaki et al. // J Med Virol. — 1998. — 56: 275.
8. Miyake F. Latent infection of human herpesvirus 7 in CD4(+) T lymphocytes / F. Miyake, T. Yoshikawa, H. Sun // J Med Virol. — 2006 Jan. — 78(1): 112—116.
9. Stephanie Yee-Guardino, Kate Gowans, Belinda Yen-Lieberman. β-Herpesviruses in Febrile Children with Cancer / Emerg Infect Dis. — 2008 April. — 14 (4): 579—585.
10. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection / Sadayoshi Torigoe et al. // Archives of Disease in Childhood. — 1995. — 72: 518—519.
11. Hall C.B. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6 / C.B. Hall, M.T. Caserta, K.C. Schnabel // J Infect Dis. — 2006 Apr. 15. — 193 (8): 1063—1069.
12. Mononucleosis syndrome and coincidental human herpesvirus-7 and Epstein-Barr virus infection / H.H. Chiu et al. // Arch Dis Child. — 1998. — 78 (5): 479—480.
13. Additional evidence that pityriasis rosea is associated with reactivation of human herpesvirus-6 and -7 / F. Broccolo et al. // J Invest Dermatol. — 2005. — 124: 12—34.
14. Kondo K. Chronic fatigue syndrome and herpesvirus reactivation // Nihon Rinsho. — 2007 Jun. — 65 (6): 1043—1048. Review.
15. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland / K.N. Ward et al. // Arch Dis Child. — 2005 Jun. — 90 (6): 619—623.
16. Исаков В. А. и др. Герпесвирусные инфекции человека. — СПб.: СпецЛит., 2006. — 303 с.
17. Никольский М.А. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов, у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 4. — С. 52—55.
18. Белова Е.Г., Кускова Т.К. Герпесвирусы 6, 7, 8-го типов // Лечащий врач. — № 2. — 2006. — С. 12—15.
19. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum / Magalhães Ide M. et al. // Mem Inst Oswaldo Cruz. — 2011. — 106 (3): 371—373.
20. Risk factors for the early acquisition of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections in children / B.P. Lanphear, C.B. Hall, J. Black, P. Avinger // Pediatr Infect Dis J. — 1998. — 17: 792.