

А.И. Кусельман, Ю.А. Антохина, А.М. Лебедево, И.Ю. Матвеева,
И.Л. Соловьева, Е.Н. Галич

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ВИРУСОМ ГЕРПЕСА 6-го ТИПА, У ДЕТЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКЕ

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», УЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница им. общественного и политического деятеля Ю.Ф. Горячева», г. Ульяновск, РФ



Целью исследования явилось определение взаимосвязи клинической картины инфекционного процесса от вирусной нагрузки герпеса 6-го типа (ВГ-6). Материалы и методы исследования: проведен ретроспективный анализ данных 100 детей, поступивших в стационар, у которых методом полимеразной цепной реакции количественно была определена вирусная нагрузка ВГ-6 (аппарат Rotor-Gene 6000, режим «реального времени»). Результаты: изучение клинической картины заболевания у детей показало, что наиболее частыми синдромами, встречающимися при ВГ-6-инфекции, являются лихорадка (65%), на фоне которой возникал катаральный синдром, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, реже – фебрильные судороги; региональная лимфаденопатия (38%), сыпь (29%) – везикулярная в ротовой полости и генерализованная пятнисто-папулезная; суставной синдром (18%). Наиболее часто встречалось поражение респираторного тракта и ЛОР-органов в виде острого тонзиллита (13%), ринофарингита (13%), пневмонии (9%) и бронхита (11%). Заключение: при герпетической инфекции 6-го типа имела место полиморфная клиническая картина, сопровождающаяся лихорадкой, артралгиями, лимфаденопатией, эфемерной сыпью, реже – пневмоническим процессом. Отсутствовала корреляционная связь между основными анализируемыми параметрами и вирусной нагрузкой, за исключением частоты встречаемости ослабленного дыхания и содержания нейтрофилов. В 57% случаев ВГ-6 был выделен в ассоциации с другими вирусами: вирусами герпеса 1–2-го типов, ЦМВ, ВЭБ, энтеровирусами, риновирусами. Анализ тяжести клинической картины у детей с моно-инфекцией ВГ-6 и с вирус-вирусной ассоциацией не показал достоверных различий.

Ключевые слова: вирус герпеса 6-го типа, вирусная нагрузка, лихорадка, региональная лимфаденопатия, сыпь, респираторный синдром, дети.

Цит.: А.И. Кусельман, Ю.А. Антохина, А.М. Лебедево, И.Ю. Матвеева, И.Л. Соловьева, Е.Н. Галич. Особенности клинической картины заболевания, обусловленного вирусом герпеса 6-го типа, у детей при различной вирусной нагрузке. Педиатрия. 2019; 98 (1): 57–63.

A.I. Kuselman, Yu.A. Antokhina, A.M. Lebedko, I.Yu. Matveyeva,
I.L. Solovyova, E.N. Galich

PECULIARITIES OF THE CLINICAL PICTURE OF THE DISEASE CAUSED BY HERPES VIRUS TYPE 6 IN CHILDREN WITH DIFFERENT VIRAL LOAD

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk Regional Children's Clinical Hospital named after a political and public figure Y.F. Goryachev, Ulyanovsk, Russia

Контактная информация:

Кусельман Алексей Исаевич – д.м.н., проф.,
зав. каф. педиатрии ФГБОУ ВО Ульяновский
государственный университет
Адрес: Россия, 432027, г. Ульяновск,
ул. Л. Шевцовой, 59а/63
Тел.: (842) 244-07-14, **E-mail:** alkuselman@mail.ru
Статья поступила 27.11.17,
принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Kuselman Alexey Isaevich – MD., prof., head of
Pediatrics Department, Ulyanovsk State University
Address: Russia, 432027, Ulyanovsk,
L. Shevtsovoy str., 59a/63
Tel.: (842) 244-07-14, **E-mail:** alkuselman@mail.ru
Received on Nov. 27, 2017,
submitted for publication on Jun. 6, 2018

Objective of the research – to determine interrelation of infectious process clinical picture and viral load of herpes type 6 (HV6). **Materials and methods:** researchers performed a retrospective analysis of the data of 100 children admitted to the hospital, in whom the HV6 viral load was quantified by a polymerase chain reaction (using RotorGene 6000, «real time» mode). **Results:** the study of disease clinical picture in children showed that the most frequent syndromes occurring with HV6 infection are fever (65%), which caused catarrhal syndrome, gastrointestinal tract disorders, less often febrile seizures; regional lymphadenopathy (38%), rash (29%) – vesicular in the oral cavity and generalized maculopapular; articular syndrome (18%). The most common lesions were in respiratory tract and ENT organs such as acute tonsillitis (13%), rhinopharyngitis (13%), pneumonia (9%) and bronchitis (11%). **Conclusion:** in the case of herpes infection type 6 there was a polymorphic clinical picture accompanied by fever, arthralgia, lymphadenopathy, ephemeral rash, less often – pneumonic process. There was no correlation between the main parameters analyzed and the viral load, except for the frequency of impaired respiration and neutrophils content. In 57% of cases HV6 was diagnosed in association with other viruses: herpes viruses of 1–2 types, CMV, EBV, enteroviruses, rhinoviruses. Analysis of clinical picture severity in children with HV6 mono-infection and with the virus association did not show significant differences.

Keywords: herpes virus type 6, viral load, fever, regional lymphadenopathy, rash, respiratory syndrome, children.

Quote: A.I. Kuselman, Yu.A. Antokhina, A.M. Lebedko, I.Yu. Matveyeva, I.L. Solovyova, E.N. Galich. Peculiarities of the clinical picture of the disease caused by herpes virus type 6 in children with different viral load. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 57–63.

Общеизвестен факт широкого распространения герпетической инфекции в мире. По данным ряда авторов, инфицированность вирусами семейства *Herpesviridae* среди населения составляет 90–95% [1, 2]. Одним из представителей этого семейства является вирус герпеса 6-го типа (ВГ-6). Согласно литературным данным, в США, Англии и Японии 97–100% первичной инфекции вызывается вирусами типа В в возрасте между 6 и 12 месяцами [3]. В работе М.Ю. Калугиной (2009) приведены результаты изучения серологического профиля у жителей различных регионов нашей страны, которые показывают, что IgG к ВГ-6 суммарно обнаруживаются у 78,8% жителей Москвы, у 93,8% – Омска, у 71,2% – Челябинска, у 92% – Чебоксар, что свидетельствует о его широкой повсеместной циркуляции [4]. По данным ВОЗ, частота инфицирования герпетическими вирусами (ГВ) уступает только гриппу и другим возбудителям ОРВИ, а в структуре смертности ГВ занимают также лидирующее место [5].

ВГ-6 относится к подсемейству *Betaherpesviridae*, роду *Roseolovirus*. В последнее время выделяют А- и В-подгруппы данного возбудителя. ВГ-6 – ДНК-содержащий сложный вирус, генетический аппарат которого представлен двухнитевой линейной молекулой. Снаружи вирусная частица покрыта суперкапсидом, состоящим из полиаминов, липидов и гликопротеиновых шипов. Последние выполняют роль рецепторного аппарата вируса. По гомологии и сходству в организации генома геном ВГ-6 наиболее близко примыкает к вирусу герпеса человека 7-го типа и к цитомегаловирусу (ЦМВ) (сходство аминокислот к ВГ-7 – от 46,6 до 84,9% и к ЦМВ – от 41 до 75,8%) [4]. Данные сходства затрудняют идентификацию вируса.

Вирус реплицируется во многих клеточных первичных и перевиваемых культурах различного происхождения: лимфоцитах Т-ряда, моноцитарно-макрофагальных и глиальных клетках, мегакариоцитах, клетках тимуса, в свежевыделенных лимфоцитах человека [6]. «В последних работах Н. Tang и соавт. (2013) было показано, что CD134 являются специфическим рецептором для первичной адгезии и репликации ВГ-6В. Очевидно, что идентификация CD134, как специфического рецептора для инфицирования клетки, является важным фактом для понимания патогенеза вызываемых им заболеваний» [4].

Уникальны свойства ГВ: тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в инфицированном организме [7]. Реактивация ВГ-6 приходится на периоды развития иммунодефицитного состояния в организме человека; он так же, как и большинство ГВ, благодаря своей мутабельности избегает эффективного иммунного ответа организма.

По данным ряда авторов, ВГ-6 способен вызывать внезапную экзантему (ВЭ) младенцев, возникающую, как правило, сразу после спада 3-дневной лихорадки, а также хронический субфебрилитет, мононуклеозоподобный синдром, менингоэнцефалит, рассеянный склероз, медианную височную эпилепсию [2, 7, 8]. Также одна из главных ролей ВГ-6 отводится возникновению острой внебольничной пневмонии, миокардита, тромбоцитопенической пурпуры, розеолезно-папулезной экзантемы по типу «перчаток и носков», папулезного акродерматита. У детей раннего возраста иногда диагностируются синдром Гийена–Барре, поражение периферических нервов [9]. Существуют данные о том, что ВГ-6 является кофактором СПИДа, некоторых форм карцином шейки матки и назофарингеальных

карцином [5]. Некоторые авторы приводят данные о способности ВГ-6 вызывать полисерозит наряду с такими заболеваниями, как опухоли, системные заболевания соединительной ткани, аутовоспалительные изменения – с пометкой о недостаточной изученности патогенеза данного клинического проявления и предположением о том, что этиологическим фактором полисерозита является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) 1 β . Именно с изменениями в системе цитокинового профиля связывают сегодня и ряд тяжелых патологических состояний при хронических герпетических инфекциях [10].

Широкая распространенность вируса в популяции, его пантропность, неспецифичность клинических проявлений, отсутствие имеющихся литературных данных о взаимосвязи вирусной нагрузки ВГ-6 и клинической картины заболевания делают эту тему актуальной проблемой современной медицины.

Цель исследования: определить взаимосвязь клинической симптоматики заболевания со степенью вирусной нагрузки ВГ-6.

Материалы и методы исследования

В качестве информационной базы были использованы данные историй болезней 100 детей, у которых по результатам лабораторного обследования во время госпитализации в ГУЗ УОДКБ была определена вирусная нагрузка ВГ-6 (минимальная вирусная нагрузка составила 100 копии/мл, максимальная – 73 600 копии/мл). На проведение данного обследования родителями было подписано информированное согласие. Исследовательская работа одобрена этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (протокол заседания № 3 от 14.03.2017). Средний возраст исследуемых детей составил 4,75 \pm 0,5 лет.

Определение вирусной нагрузки осуществляли с помощью аппарата Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия). Для исследования были использованы реактивы R-V48-S (RG, iQ, Mx) (производство ЦНИИ эпидемиологии) для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), ЦМВ и ВГ-6 в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» («Real Time») (АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL) с установленным программным обеспечением FRT-Manager.

ПЦР позволяет обнаружить вирусную ДНК непосредственно в исследуемом материале. «В качестве проб можно использовать кровь, взятую с антикоагулянтами, сыворотку крови, а также мочу, слюну, слезную жидкость, спинномозговую жидкость, лизаты клеток, биоптаты. Для взятия анализа также может использоваться буккальный соскоб, моча. Исследование буккального соскоба, мочи в связи с большим содержанием вируса в этих средах обладает высокой чувствительностью и, что важно для детей,

отсутствием инвазивности» [11]. В нашем исследовании ВГ-6 был обнаружен количественным методом из следующих сред: кровь 30% (30 чел.), мазок из ротоглотки 28% (28 чел.), буккальный соскоб 11% (11 чел.), слюна 5% (5 чел.), из нескольких сред одновременно: буккальный соскоб + ликвор 1% (1 чел.), кровь + мазок из ротоглотки 12% (12 чел.), кровь + слюна 7% (7 чел.), кровь + буккальный соскоб 6% (6 чел.).

У наблюдаемых детей ретроспективно были проанализированы жалобы на момент госпитализации, данные анамнеза заболевания, особенности анамнеза жизни, сведения о проводимом лечении по поводу основного заболевания на амбулаторном этапе и в стационаре, данные всех проведенных инструментальных и лабораторных исследований, а также ежедневные врачебные дневники наблюдения.

Статистическую обработку полученных данных проводили стандартной программой StatSoft Statistika 10.0. Наличие прямой взаимосвязи между вирусной нагрузкой и степенью выраженности клинических и лабораторных проявлений определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rS): значения коэффициента равные 0,3 и менее – показатели слабой тесноты связи; более 0,4, но менее 0,7 – показатели умеренной тесноты связи; значения 0,7 и более – показатели высокой тесноты связи. Для оценки относительных средних величин между собой в двух выборках использовали t-критерий Стьюдента (t) путем сравнения критического и рассчитанного значения критерия. Уровнем доверительной значимости принимали значение $p < 0,05$.

Все исследуемые дети были поделены на 6 групп в зависимости от вирусной нагрузки ВГ-6: 1-я группа – до 1000 копии/мл (43 чел.), 2-я группа – 1001–2500 копии/мл (18 чел.), 3-я группа – 2501–4000 копии/мл (9 чел.), 4-я группа – 4001–6000 копии/мл (10 чел.), 5-я группа – 6001–10 000 копии/мл (8 чел.), 6-я группа – 10 000 копии/мл и более (12 чел.).

Все дети были обследованы на наличие ряда инфекционных агентов: мазок из зева и носа на возбудители дифтерии – 27% (обнаружен у 1 чел. (1%) – дифтерия носа), на хламидийную инфекцию (*Cl. trachomatis*, *Cl. pneumoniae*) – 31%, пневмоцисты – 2%, микоплазменную инфекцию (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*) – 24%, *Ureaplasma urealyticum* – 13%, на возбудителя коклюша 3%, паракоклюша – 2%, гриппа А, В – 3%, на риновирусную инфекцию – 1% (у 1 чел. выявлен), эхинококкоз – 1%. Также у ряда детей (39%) определяли титр антител к стрептолизину-О для исключения воспаления стрептококковой этиологии (у одного ребенка (1%) – положительный результат). Всем детям проводили ПЦР-диагностику для верификации других вирусов семейства *Herpesviridae*, а также у 21% для определения энтеровирусов (выявлены у 5 детей (5%). У 66,7% наблюдаемых детей, у которых в клинической картине имелись симптомы, характерные для острой кишечной инфекции (ОКИ) – абдоминальная боль, тошнота, рвота, нарушение стула, явления метеоризма, проводили лабораторное обследование для исключения дизентерии, сальмонеллеза, тифа,

паратифа, гельминтозов, иерсиниоза, инфицированности *Clostridium difficile*, ротавирусной инфекции, кампилобактериоза. Ни в одном случае ОКИ не была подтверждена.

Результаты и их обсуждение

В проведенном исследовании наиболее частым клиническим проявлением инфицированности ВГ-6 стала лихорадка, которая встречалась у 65% детей. С равной частотой встречаемости была зафиксирована как субфебрильная температура тела (37–38 °С – 33,8% детей), так и температура тела в пределах 38,1–39 °С – 33,8% и выше 39 °С – 32,3% (рис. 1). У 2% детей на фоне гипертермии отмечались фебрильные судороги (ФС) (по данным ряда авторов, частота встречаемости ФС у детей колеблется от 4 до 41%) [9]. Четкой взаимосвязи между выраженностью вирусной нагрузки ВГ-6 и длительностью повышенной температуры тела выявлено не было. Наиболее часто лихорадка длилась либо 1–2 дня (у 20 детей – 30,8%), либо свыше 5 дней (у 20 детей – 30,8%). Среди наблюдаемых пациентов встречалась и «периодическая» лихорадка – чередование безлихорадочного периода (2–3 дня и 7 дней) с периодом повышенной температуры тела (1–2 дня и 7 дней) у 7,7 и 9,2% соответственно. В ряде случаев на фоне лихорадки возникал катаральный синдром – гиперемия зева (47%), кашель (43%), заложенность носа (36%), боль в горле при глотании (4%), не имеющей взаимосвязи с вирусной нагрузкой. Реже на фоне лихорадки встречались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта в виде тошноты (2%), рвоты (8%), диареи (6%), болей в животе (3%), ухудшения аппетита (20%), задержки стула до 2 дней (1%) и вздутия живота (1%).

Выделяют заболевания, ассоциированные с персистентной ВГ-6-инфекцией, одними из которых являются лимфопролиферативные заболевания [5]. В проведенном нами исследовании регионарная лимфаденопатия (увеличение шейных, подчелюстных и подмышечных лимфатических узлов) встречается у 38% детей. Увеличение носоглоточной миндалины II–III степени на момент госпитализации имели 6% детей.

В клинической картине 3% исследуемых детей имели значимое увеличение размеров печени (более чем +3 см из-под края правой реберной дуги), корреляционной связи между частотой встречаемости гепатомегалии и вирусной нагрузкой нет.

Поражая Т-клеточное звено иммунитета, ВГ-6 вызывает тем самым развитие вторичного иммунодефицитного состояния, в результате которого отмечаются обострения имеющихся хронических заболеваний и возникновение новых, чаще в виде острых респираторных заболеваний [12]. Анализируя этиологическую структуру у часто и длительно болеющих детей, исследователи пришли к выводу, что в ней не

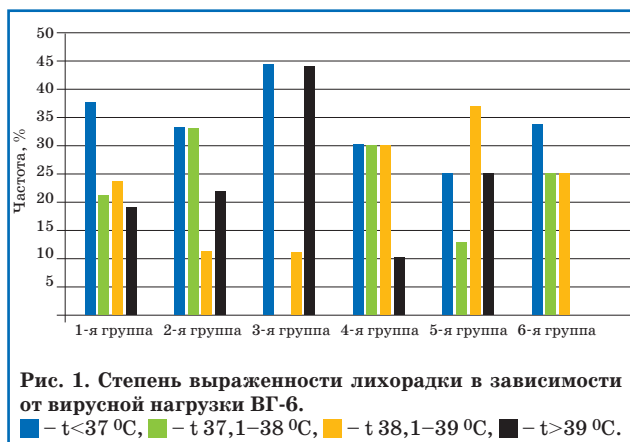


Рис. 1. Степень выраженности лихорадки в зависимости от вирусной нагрузки ВГ-6.

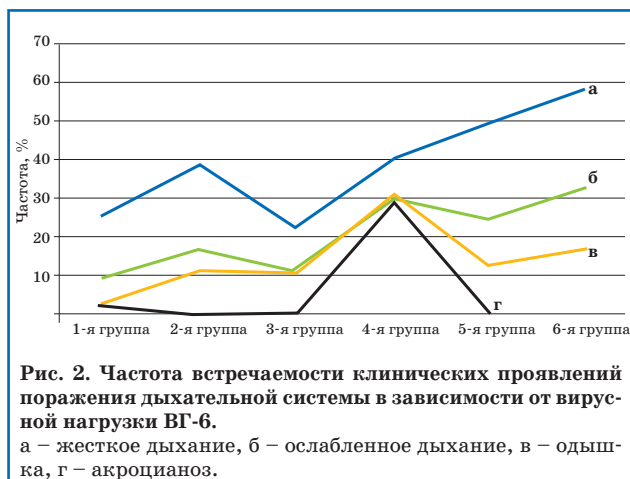


Рис. 2. Частота встречаемости клинических проявлений поражения дыхательной системы в зависимости от вирусной нагрузки ВГ-6.

последнее место занимает герпетическая инфекция: у 87% часто и длительно болеющих детей выделена ДНК герпесвирусов. Чаще выявляли ДНК герпеса 6-го типа (65%) и ВЭБ (63%), реже – ЦМВ (30%) [13].

В нашем исследовании патология респираторного тракта и ЛОР-органов встречалась в 69% случаев в виде острого тонзиллита (13%), ринофарингита (13%), пневмонии (9%) и бронхита (11%). Анализируя объективные данные состояния дыхательной системы, мы получили следующие выводы: в легких по мере увеличения вирусной нагрузки возрастают аускультативные изменения в виде увеличения частоты встречаемости ослабленного дыхания ($rS\ 0,943$, $p < 0,05$); остальные параметры – процент детей, у которых было выявлено жесткое дыхание ($rS\ 0,714$, $p > 0,05$), одышка ($rS\ 0,814$, $p > 0,05$) – хоть и имели корреляционную связь с нагрузкой ВГ-6, статистически значимой эта связь не оказалась. Перкуторные изменения в легких, частота встречаемости акроцианоза ($rS\ 0,314$, $p > 0,05$) взаимосвязи с концентрацией ВГ-6 не имели (рис. 2).

Распространенным клиническим проявлением инфицированности ВГ-6 стала сыпь, которую имели 29% детей. Более половины из них (55,3%) имели везикулярно-афтозную сыпь на задней стенке глотки, на дужках и в полости рта. В 29% случаев сыпь имела мелкий пятнисто-папулезный характер, располагалась преимущественно на туловище, лице, шее. Сыпь не

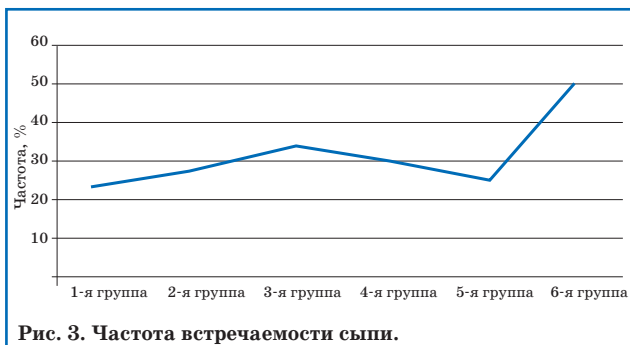


Рис. 3. Частота встречаемости сыпи.

зудела, при исчезновении не оставляла участков депигментации и шелушения. Значительно реже встречались эритематозные (5,3%), пустулезные высыпания (2,6%), геморрагические элементы встречались у 2,6% детей. 2,6% имели генерализованный фурункулез. Корреляционная связь между частотой встречаемости сыпи и вирусной нагрузкой не имеет статистической значимости ($rS\ 0,657, p>0,05$) (рис. 3). Почти у половины детей (48,3%), у которых была выявлена сыпь, проводилась ее дифференциальная диагностика с энтеровирусной экзантемой. У 17,5% из этих детей (5 чел.) имела место лабораторно подтвержденная методом ПЦР вирус-вирусная ассоциация: энтеровирус + ВГ-6. Чаще сыпь сохранялась около 4–5 дней (51,7%), у 20,7% детей высыпания длились 3 дня, у 20,7% – 2 дня и у 7% – один день. Интересен тот факт, что чем выше была концентрация ВГ-6 в организме, тем в более короткий временной период сыпь исчезала (в 1-й, 2-й, 3-й группах сыпь длилась 4–5 дней, в 4-й группе – 2, 3 и 4 дня поровну, в 5-й группе – 3–4 дня, в 6-й группе – 2–3 дня).

В 18% случаев у исследуемых детей был выявлен суставной синдром, который проявлялся в виде ограничения подвижности (72,2%), болезненности (66,7%), припухлости (66,7%) сустава. Поражались преимущественно крупные суставы: коленные (50%), тазобедренные (27,8%). По окончании курса стационарного лечения проявления суставного синдрома исчезали, ранее пораженные суставы полностью восстанавливали свою функциональную активность, не оставалось контрактур и местных изменений. В ходе обследования только у одного ребенка был подтвержден диагноз ювенильного идиопатического артрита, у 88,9% детей его исключили (диагноз: «реактивный артрит»). Длительность суставного синдрома в среднем составила 3–4 дня (38,9%), несколько реже – 1–2 дня (27,8%). Степень его выраженности не имела четкой взаимосвязи с вирусной нагрузкой (припухлость – $rS\ 0,257, p>0,05$; болезненность – $rS\ 0,257, p>0,05$; ограничение движений $rS\ 0,314, p>0,05$).

Определялось наличие корреляционной связи между некоторыми лабораторными показателями и выраженностью вирусной нагрузки. Не была она выявлена между вирусной нагрузкой и степенью выраженности анемии (анемия выявлена в 11% случаев, $rS\ 0,771, p>0,05$), СОЭ

(для уровня СОЭ 10–30 мм/ч – $rS\ 0,043, p>0,05$, для уровня >30 мм/ч – $rS\ 0,257, p>0,05$), лейкоцитоза (для уровня $Le\ 9–15$ тыс – $rS\ 0,286, p>0,05$; $Le\ >15$ тыс – $rS\ 0,157, p>0,05$), моноцитоза ($rS\ 0,014, p>0,05$), эозинофилии ($rS\ 0,143, p>0,05$). Корреляционная связь между высоким уровнем С-реактивного белка не имела статистической значимости (для CRP 5–55 мг/л – $rS\ 0,029, p>0,05$; для CRP 56 и выше мг/л – $rS\ 0,900, p>0,05$). Значения лейкоцитов в большинстве случаев находились в пределах нормы, среди повышенного количества наиболее часто их уровень находился в пределах 9–12 тыс, у 3% детей во время нахождения в стационаре лейкоцитоз сменялся лейкопенией. По мере увеличения вирусной нагрузки увеличивался процент детей с нейтрофилизом ($rS\ 0,943, p>0,05$) (рис. 4).

Диагноз ВГ-6-инфекции может быть верифицирован с использованием различных методов исследования: вирусологических, иммунологических, молекулярно-биологических [4]. Количественное определение вируса в сыворотке, плазме и спинномозговой жидкости с помощью ПЦР является в настоящее время наиболее достоверным методом диагностики активной ВГ6-инфекции [9, 14].

В проведенном нами исследовании ВГ-6 в 100% случаев был выделен с помощью метода ПЦР. В каждой из исследуемых групп дополнительно выделялись подгруппы: а – ВГ-6 в виде моноинфекции, б – ассоциация вируса с другими микроорганизмами. Более чем в половине случаев (57%) ВГ-6 был выделен вместе с другими вирусами. Наиболее часто встречались комбинации ВГ-6 и ЦМВ (методом ПЦР – 24%, + IgM к ЦМВ – 1,8%), ВГ-6 и ВЭБ (ПЦР 38,6%), ВГ-6 и ПЦР энтеровирусов (7%), ПЦР риновирусов (1,8%), ПЦР ВЭБ и ЦМВ (17,5%), ПЦР ВПГ 1–2 (1,8%), ПЦР ВЭБ+ЦМВ+энтеровирусы (1,8%), ВГ-6+ПЦР ВЭБ+ПЦР ЦМВ+IgM к ЦМВ (1,8%), ВГ-6+ПЦР ВЭБ+IgM к ЦМВ (1,8%). Как видно, наиболее часто ВГ-6 встречается в сочетании с ЦМВ и ВЭБ (рис. 6). Для оценки влияния вирус-вирусной ассоциации на клинические проявления некоторые параметры оценивали внутри

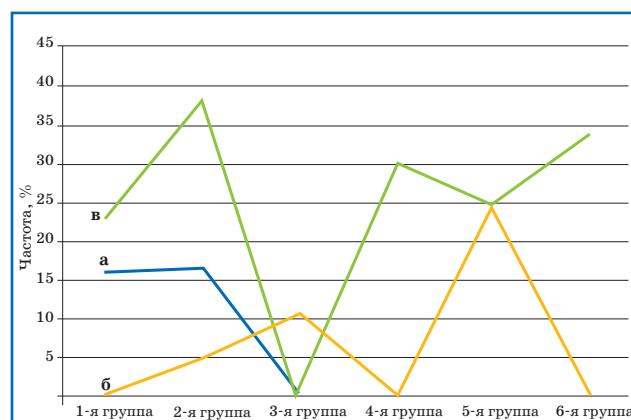


Рис. 4. Частота встречаемости моноцитоза, эозинофилии и нейтрофилии в зависимости от вирусной нагрузки ВГ-6. а – моноциты, б – эозинофилы, в – нейтрофилы.

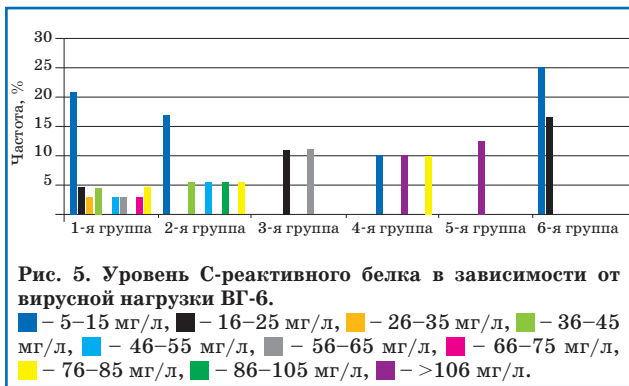


Рис. 5. Уровень С-реактивного белка в зависимости от вирусной нагрузки ВГ-6.

■ - 5-15 мг/л, ■ - 16-25 мг/л, ■ - 26-35 мг/л, ■ - 36-45 мг/л, ■ - 46-55 мг/л, ■ - 56-65 мг/л, ■ - 66-75 мг/л, ■ - 76-85 мг/л, ■ - 86-105 мг/л, ■ - >106 мг/л.

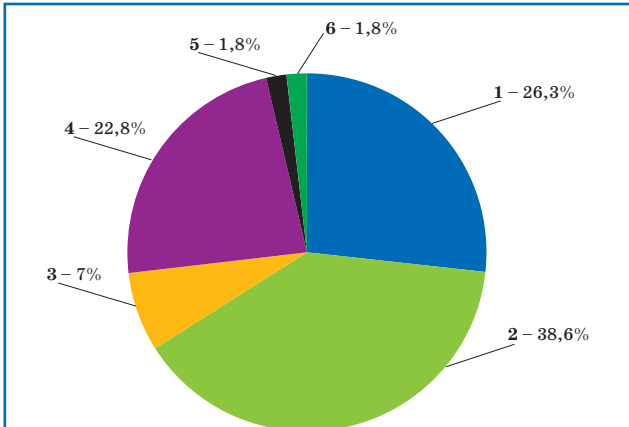


Рис. 6. Частота встречаемости ВГ-6 в сочетании с другими вирусами.

1 - ВГ-6+ЦМВ; 2 - ВГ-6+ВЭБ; 3 - ВГ-6+энтеровирусы; 4 - ВГ-6+ЦМВ+ВЭБ; 5 - ВГ-6+ВЭБ+ЦМВ+энтеровирусы; 6 - ВГ-6+ВПГ1, 2; 7 - ВГ-6+риновирусы.

подгрупп, после чего мы пришли к выводу, что наличие микстинфекции не влияло на тяжесть клинических проявлений: частота встречаемости жесткого дыхания (1-я группа - $t=0,09$, $p>0,05$; 2-я группа - $t=0,031$, $p>0,05$; 3-я группа - $t=0,69$, $p>0,05$; 4-я группа - $t=4,58$, $p<0,05$; 5-я группа - $t=1,41$, $p>0,05$; 6-я группа - $t=1,03$, $p>0,05$), ослабленного дыхания (1-я группа - $t=0,62$, $p>0,05$; 2-я группа - $t=0,001$, $p>0,05$; 3-я группа - $t=1,55$, $p>0,05$; 4-я группа - $t=0,48$, $p>0,05$; 5-я группа - $t=1,73$, $p>0,05$; 6-я группа - $t=0,8$, $p>0,05$), одышки (1-я группа - $t=0,1$, $p>0,05$; 2-я группа - $t=1,48$, $p>0,05$; 3-я группа - $t=1,0$, $p>0,05$; 4-я группа - $t=0,48$, $p>0,05$; 5-я группа - $t=1,00$, $p>0,05$; 6-я группа - $t=1,55$, $p>0,05$), акроцианоза (1-я группа - $t=0,1$, $p>0,05$; 2-я группа - $t=0,001$,

$p>0,05$; 3-я группа - $t=0,001$, $p>0,05$; 4-я группа - $t=0,48$, $p>0,05$; 5-я группа - $t=0,001$, $p>0,05$; 6-я группа - $t=1,55$, $p>0,05$), сыпи (1-я группа - $t=0,08$, $p>0,05$; 2-я группа - $t=0,34$, $p>0,05$; 3-я группа - $t=6,00$, $p<0,05$; 4-я группа - $t=1,53$, $p>0,05$; 5-я группа - $t=0,65$, $p>0,05$; 6-я группа - $t=0,09$, $p>0,05$). Т.е. статистически значимых различий в тяжести клинических проявлений в подгруппах, где ВГ-6 был в составе моноинфекции и в составе вирусной комбинации, выявлено не было.

Методы специфической профилактики и лечения заболеваний, вызываемых ВГ-6, не разработаны. Имеются отдельные сообщения об эффективности нециклических гуанозиновых аналогов, однако протоколов лечения данными препаратами до настоящего времени нет [4]. В нашем исследовании комплексная терапия ВГ-6-инфекции в составе противовирусных и иммуномодулирующих препаратов использовалась лишь у 17% наблюдаемых детей. Почти 40% детей не получали адекватной комбинированной терапии, что свидетельствует о недостаточной настороженности врачей в отношении данной вирусной инфекции.

Выводы

1. ВГ-6 вызывает полиморфную клиническую картину, проявляющуюся лихорадкой, лимфаденопатией, артралгиями, эфемерной сыпью, в ряде случаев развивается пневмония.
2. Выявлена взаимосвязь между вирусной нагрузкой и степенью поражения дыхательной системы, содержанием нейтрофилов в гемограмме.
3. Отсутствует корреляционная связь между концентрацией вируса в организме и выраженностью анемии, СОЭ, лейкоцитоза.
4. В 57% случаев ВГ-6 выделялся в ассоциации с другими вирусами: вирусами герпеса 1-2-го типов, ЦМВ, ВЭБ, энтеровирусами, риновирусами. Анализ тяжести клинической картины у детей с моноинфекцией ВГ-6 и с вирус-вирусной ассоциацией не показал достоверных различий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Kuselman A.I. 0000-0002-2674-1945

Antokhina Yu.A. 0000-0003-2327-5122

Solovyova I.L. 0000-0001-8766-7606

Литература

1. Исаков В.А., Арканова Е.И., Исаков Д.В. Герпес-вирусная инфекция человека. СПб.: СпецЛит, 2013.
2. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Украинский медицинский журнал. 2011; 9-10 (48-49): 32-48.
3. Agut H. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 infection in ptegnant and nonpregnant. Journal of Clinical Virology. 2000; 16 (3): 149-157.
4. Крамарь Л.В., Карпущина О.А., Крамарь О.Г. Герпетическая инфекция человека 6-го типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики. Инфекционные болезни. 2014; 4 (12): 53-63.
5. Савенкова М.С., Вашура Л.В., Абдулаев А.К., Анджелъ А.Е., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г., Кузнецова Е.С. Значение герпесвирусных инфекций у детей. Педиатрия. 2016; 95 (2): 134-141.
6. Arbuckle JN, Medveczky PG. The molecular biology of Human herpesvirus 6. Biolody, Clinical Features, and Therapy. Clinical Microbiology Rev. 2005; 18 (1): 217-245.
7. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М. Вирус герпеса человека 6-го типа: роль в поражении нервной системы. Педиатрия. 2016; 95 (2): 172-177.
8. Josephs SF, Salahuddin SZ, Ablashi DV, Schachter F, Wong Staal F, Gallo RC. Genomic analysis of the human B-lymphotropic virus (HBLV). Science. 1986; 234: 601-603.
9. Анохин В.А., Сабитова А.М. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 5 (61): 127-131.
10. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 5 (60): 174-178.

11. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпесвирусные инфекции у детей. Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2017: 279.

12. Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В., Куц А.А. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией. Педиатрия. 2014; 93 (1): 44–49.

13. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имя-

нитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 2 (62): 72–77.

14. Bressolette Bodin C, Nguyen TV, Illiaquer M, Besse B, Peltier C, Chevallier P, Imbert-Marcille BM. Quantification of two virul transcripts by real time PCR to investigate human herpesvirus type 6 active infection. J. Clin. Virol. 2014; 59 (2): 94–99.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-63-69
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-63-69>

О.Б. Тамразова^{1,2}, Т.А. Чеботарева³, А.С. Стадникова¹, А.В. Таганов²

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ЭКЗЕМА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: ПРОГНОЗ, КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

¹Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ, ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ



Герпетическая экзема (ГЭ), являясь проявлением диссеминированной герпетической инфекции, главным образом, осложняет течение атопического дерматита (АтД). Это потенциально опасная для жизни детей инфекция, летальность от которой, по данным литературы, доходит до 9%. Ранняя диагностика ГЭ способствует снижению частоты неблагоприятных исходов и улучшению качества лечения данных пациентов. Цель исследования – улучшение тактики ведения детей с ГЭ на основе пациентоориентированного алгоритма мониторинга детей с АтД групп риска с учетом комплекса предикторов развития и тяжести течения заболевания. Материалы и методы исследования: в одноцентровое проспективное обсервационное исследование включены 150 детей с АтД в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. Основную группу составили 113 детей с ГЭ, развившейся на фоне АтД, группу сравнения – 37 детей с АтД в периоде обострения, не сочетавшимся с ГЭ. ВПГ-инфекция подтверждена определением ДНК вируса в крови методом полимеразной цепной реакции. Диагноз АтД у детей верифицировали по критериям, предложенным J. Hanifin и G. Rajka. Степень тяжести АтД на момент осмотра оценивали по шкале SCORAD. Результаты: основными предикторами развития ГЭ у пациентов с АтД являются: возраст до 1 года (повышение относительного риска (ПОР) 2,86, 95% доверительный интервал (ДИ) –7,91/–0,68, $p<0,001$), осенне-зимний период года (ПОР 1,68, 95% ДИ –5,3/–0,15, $p=0,018$), наличие у ближайших родственников сочетания поллиноза и бронхиальной астмы (ПОР 2,56, 95% ДИ – 9,95/–0,16, $p<0,001$), среднетяжелая или тяжелая форма АтД (ПОР 0,91, 95% ДИ – 2,11/–0,17, $p<0,001$). К лабораторно-иммунологическим признакам риска развития ГЭ у детей с АтД относятся эозинофилия более $3 \cdot 10^9/л$ ($p<0,001$); повышенный уровень ИЛ8 более чем в 2 раза от нормативной величины ($p<0,001$); прогноз тяжелого течения заболевания – повышение уровня общего IgE до 850 кЕ/л ($p<0,017$) и рост сывороточной концентрации ФНО α выше 2 пг/мл ($p<0,001$). Заключение: сочетание не менее 3 факторов риска позволяет отнести пациента с АтД к группе высокого риска по заболеванию ГЭ с рекомендациями по неспецифической профилактике, а именно: разобщение с больными манифестной ВПГ-инфекцией. При наличии у ребенка высокого риска неблагоприятного течения ГЭ необходима дифференцированная терапия с учетом возможного присоединения вторичной инфекции и обострением АтД после регресса ГЭ.

Контактная информация:

Тамразова Ольга Борисовна – д.м.н., проф.
кафедры дерматовенерологии Российского
университета дружбы народов
Адрес: Россия, 117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 6
Tel.: (495) 434-53-00,
E-mail: anait_tamrazova@mail.ru
Статья поступила 4.09.18,
принята к печати 13.12.18.

Contact Information:

Tamrazova Olga Borisovna – MD., prof. of
Dermatology and Venereology, Peoples' Friendship
University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow,
Miklukho-Maklaya str., 6
Tel.: (495) 434-53-00,
E-mail: anait_tamrazova@mail.ru
Received on Sep. 4, 2018,
submitted for publication on Dec. 13, 2018.