ИНФЕКЦИЯ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 7 ТИПА У ДЕТЕЙ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ

Г.Р. Фаткулина, В.А. Анохин, А.Р. Мусина

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Human Herpes virus 7 infections in children. Clinical and laboratory aspects

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin, A. R. Musina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Резюме

Цель: изучение активности ВПГ 1,2, ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ6, ВГЧ7 у детей различных возрастных групп, определение частоты встречаемости различных симптомов и синдромов у обследованных детей в зависимости от моноинфекции ВГЧ7 и сочетанной герпетической инфекции в возрастном аспекте.

Материалы и методы: обследовано 56 детей в возрасте от 2 до 18 лет в Республиканской клинической инфекционной больнице им. проф. А.Ф. Агафонова г. Казани, ООО «Лечебно-диагностическом центре БИОМЕД» г. Казани и детской клинике «ЛУЧ» г. Набережные Челны (мальчики составили 62,5% наблюдений, девочки – 37,5%). Верификация диагноза и оценка динамики этиологических маркеров инфекционного процесса у всех наблюдавшихся детей производилась методикой ПЦР. Исследовали кровь и слюну для обнаружения маркеров вируса герпеса человека 7 типа (в качественной ПЦР), в полуколичественной методике ПЦР исследовали кровь, смыв из ротоглотки, мочу с целью определения других вирусов из семейства герпесов (ВГЧ6, ЦМВ, ЭБВ). В иммуноферментном анализе определяли IgM к капсидному и IgG к раннему антигену ЭБВ, IgM к ЦМВ, IgG к ВГЧ 6 с коэффициентом позитивности. Параллельно исследовали варианты сочетания лабораторных маркеров активности герпес-вирусов и изменения основных лабораторных показателей, используемых в рутинной практике. Изучалась динамика наблюдаемых параметров на фоне комплексной противовирусной терапии в течение последующих после первичного обследования 3 месяцев. Определялась частота встречаемости различных симптомов и синдромов в зависимости от активности различных представителей семейства герпесов, их сочетания, возраста исследуемых.

Результаты: ВГЧ7-моноинфекция более характерна для возрастной категории 7–14 лет. Значимость смешанной инфекции ВГЧ6+ВГЧ7 с возрастом уменьшалась. Сочетание активности 4 герпес-вирусов чаще регистрировалось в возрастных категориях 2–7 лет и 14–18 лет. Чаще у пациентов отмечались тонзиллит, генерализованная шейная лимфаденопатия, периодическое повышение температуры до субфебрильных или фебрильных цифр, фарингит, рекуррентные острые респираторные инфекции, ринит, что позволяет рассматривать их как основные проявления ВГЧ7-инфекции.

Заключение: ВГЧ7-инфекция значима в современной патологии ребенка. Наличие таких синдромов, как реци-

Abstract

Objective: to study the activity of HSV 1,2, EBV, CMV, HHV6, HHV7 in children of different age groups, to determine the frequency of various symptoms and syndromes in the examined children depending on hhv7 monoinfection and combined herpetic infection in the age aspect.

Materials and methods: 56 children aged 2 to 18 years were examined at the state MEDICAL research Institute named after Prof. A. F. Agafonov in Kazan, at the BIOMED medical and diagnostic center in Kazan and at the LUCH children's clinic in Naberezhnye Chelny (boys accounted for 62.5% of cases, girls-37.5%). Verification of the diagnosis and evaluation of the dynamics of etiological markers of the infectious process in all observed children was performed by PCR. Blood and saliva were examined to detect markers of human herpes virus type 7 (in qualitative PCR), and blood, oropharyngeal flushing, and urine were examined in semi-quantitative PCR to determine other viruses from the herpes family (HHV6, CMV, EBV). In enzyme immunoassay is determined At the same time, we studied options for combining laboratory markers of herpesvirus activity and changes in the main laboratory parameters used in routine practice. We studied the dynamics of the observed parameters against the background of complex antiviral therapy for the next 3 months after the initial examination. The frequency of occurrence of various symptoms and syndromes was determined depending on the activity of various representatives of the herpes family, their combination, and the age of the subjects.

Results of the study: HHV7-monoinfection is more typical for the age group of 7-14 years. The significance of mixed HHV6+HHV7 infection decreased with age. The combination of activity of 4 herpesviruses was more often registered in the age categories 2-7 years and 14-18 years. More often, patients had tonsillitis, generalized cervical lymphadenopathy, periodic temperature rise to subfebrile or febrile numbers, pharyngitis, recurrent ARI, rhinitis, which allows us to consider them as the main manifestations of HHV7 infection.

Conclusion: HHV7 infection is significant in the modern pathology of the child. The presence of such syndromes as recurrent tonsillitis, cervical lymphadenopathy or isolated enlargement of submandibular lymph nodes, periodic fever, pharyngitis, recurrent ARI in combination with hepato- and/or splenomegaly, fatigue, and headache is often associated with HHV7. HHV7-viremia is relatively rare, despite obvious clinical and laboratory signs of inflammation indicating the presence of a viral disease, which, apparently, and is the

гивирующий тонзиллит, шейная лимфаденопатия или изолированное увеличение подчелюстных лимфоузлов, периодическое повышение температуры, фарингит, рекуррентные острые респираторные инфекции в сочетании с гепато- и/или спленомегалией, усталостью, головной болью, часто ассоциировано с ВГЧ7. ВГЧ7-виремия регистрируется сравнительно редко, несмотря на очевидные клиничко-лабораторные признаки воспаления, указывающие на наличие вирусного заболевания, что, по-видимому, и является причиной гиподиагностики и отсутствия должного внимания к этой инфекции.

Ключевые слова: гети, инфекции, герпес-вирусы, вирус герпеса человека 7, вирус герпеса человека 6, Эпштейна — Барр-вирус, цитомегаловирус, противовирусная терапия.

Введение

По прогнозам Всемирного банка информации, заболевания, вызываемые герпес-вирусами, уже в ближайшее время станут серьезной глобальной проблемой человечества [1]. И тому есть немало предпосылок: от социально-демографических до традиционных, медицинских. Это активно изучаемые современные инфекции. Понимание многих разделов их патогенеза легло в основу сегодняшних представлений о хронической патологии человека как природного явления. Поражая иммунные клетки и уклоняясь от иммунного надзора, вирусы приводят к развитию целого спектра инфекционных, аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваний [2, 3], что и определяет интерес к этой проблеме широкого круга врачей и ученых. Неудивительно, что знания в области классической вирусологии герпетических вирусов также постоянно расширяются. Так, в 2012 г. Международный комитет по вирусной таксономии определил ранее известные подтипы ВГЧ6А и ВГЧ6В как вполне самостоятельные, доведя, таким образом, общее число антропогенных типов до 9 [4].

Вирус герпеса человека 7 типа (HNHV7 — Human Herpes virus type 7, ВГЧ7) — сравнительно недавно описанный представитель рода *Roseolovirus*, подсемейства *Betaherpesvirinae*. Впервые был выделен в 1990 г. из CD4+ -лимфоцитов здорового человека, проявлявших в культуре цитопатические эффекты [5]. Хотя структура вируса достаточно неплохо изучена, роль его в патологии человека пока еще не совсем понятна. Считается, что ВГЧ7 ассоциирован с упомянутыми выше вирусами герпеса 6А и 6В [6–8]. Вирус во многом похож на ВГЧ6, реплицируется в CD4+ -лимфоцитах [9] и лабораторно может культивироваться в линиях CD4+ лимфобластных (SupT1) и моноклеарных клеток пуповинной крови (CBMC) [10,11], при этом диапазон клеток-хозяев *in vitro* у него уже, чем у вирусов 6 типа [12–15]. Помимо этого, ВГЧ7 был обнаружен также в CD68+ -моноцитах/ма-

крофагах, ассоциированных с саркомой Капоши [16].

ВГЧ7, как показали многочисленные исследования, достаточно широко распространен. Более 95% взрослых в популяции серопозитивны, и вирус можно обнаружить в периферических мононуклеарах крови; а у 75% его находят и в слюне [17, 18]. Первичная инфекция чаще регистрируется среди детей [7]. В связи с частым обнаружением ВГЧ7 именно в слюне инфицированных и учитывая возможность персистенции вируса в CD4+ -лимфоцитах, вполне реальны контактный и капельный пути передачи инфекции. В первую очередь, это касается детей. Возможно заражение и при переливании компонентов крови. ВГЧ7 обнаруживают в грудном молоке, что указывает на возможность инфицирования ребенка и при грудном вскармливании [8]. Считается, что серопозитивность матерей и протективные (противоинфекционные) свойства грудного молока объясняют и относительно позднее формирование первичной ВГЧ7 инфекции у детей в сравнении, к примеру, с заболеваниями, вызванными вирусами 6 типа [19, 20]. ДНК ВГЧ7 была выделена и из секрета шейки матки [21], однако описаний случаев внутриутробного инфицирования пока нет [22].

После перенесенного эпизода первичной инфекции вирус не элиминируется и формирует латентный вариант инфекции. Иммуносупрессия — вполне самостоятельный и мощный фактор последующей реактивации хронического вирусного процесса. Классическим примером подобных реакций может быть, в частности, ятрогенный иммунодефицит на фоне проведенных операций трансплантации органов и тканей. В подобной ситуации ВГЧ7-инфекция может проявляться длительной лихорадкой, развитием пневмонии, энцефалита, реакциями «трансплантат против хозяина» и отторжением пересаженного органа [23]. Есть описания случаев острых миелитов, неврита зрительного нерва, менингита и энцефалита, ассо-

цированных с ВГЧ7, у пациентов после пересадки стволовых клеток [24]. ВГЧ7 может выступать кофактором аналогичных манифестаций ЦМВ- и ВГЧ6А-инфекций у реципиентов пересаженных почек [9].

Основными клиническими формами первичной ВГЧ7 инфекции у детей считаются внезапная экзантема (ВЭ) и длительная лихорадка [25]. Частым ее проявлением могут быть и фебрильные судороги, которые встречаются даже чаще, чем при ВГЧ6В-инфекции [26, 27]. Описаны случаи энцефалопатии, гемиплегий, острой миелорадикулонейропатии [28], синдромов Гийена — Барре и хронической усталости. Среди других проявлений инфекции — моноклеозоподобный синдром [7], гепатит, болезнь Кикучи — Фуджимото. Имеются сообщения о связи инфекции с розовым и с красным плоским лишаем [7, 9]. Медикаментозная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS); синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности замедленного типа (DIHS) также ассоциированы с реактивацией ВГЧ7 [29, 30].

В постановке диагноза используются результаты вирусологического и серологического обследований (ИФА, ELISA), качественная и полуколичественная ПЦР [31]. Выделение вируса из плазмы крови обычно подтверждает его роль в развитии текущего лихорадочного состояния [32]. Материалом могут служить также ликвор, образцы тканей, полученные при биопсии. В России общедоступным является только метод качественного определения ДНК вируса в плазме крови и в слюне с помощью ПЦР [8]. Виремия ВГЧ7, как показали наблюдения, может маркировать как первичную, так и реактивированную инфекцию [7].

Местом персистенции ВГЧ7 являются ткани выводных протоков слюнных желез [33]. Данные, полученные во время острой фазы заболевания, свидетельствуют о высокой вирусной нагрузке, ассоциированной в том числе и с моноклеарами крови. При этом в образцах слюны ДНК вируса не была обнаружена. В то же время есть описания положительного результата ПЦР-исследования крови и слюны при реактивации и/или реинфекции ВГЧ7 [34].

Имеются данные, позволяющие предполагать, что ВГЧ7 способен интегрироваться в хромосомный аппарат клеток. Однако документальных доказательств этому явлению пока нет. Напротив, считается, что этот вирус не передается вертикально, как это имеет место, к примеру, в случаях с хромосом-интегрированными вариантами ВГЧ6А и 6В [35].

На сегодняшний день спорными остаются и вопросы терапии. Считается, что возбудитель устойчив к действию ацикловира, пенцикловира

и ганцикловира [9]. В то же время есть описания случаев успешного совместного применения ацикловира и/или ганцикловира, метилпреднизолона и внутривенного иммуноглобулина [36, 37]. In vitro фоскарнет, цидофовир и тенофовир ингибируют репликацию вируса в терапевтических концентрациях.

Ниже приводим описание собственного опыта работы с детьми, больными ВГЧ 7-инфекцией.

Материалы и методы

Под амбулаторным наблюдением находилось 56 детей в возрасте от 2 до 18 лет в Республиканской клинической инфекционной больнице им. профессора А.Ф. Агафонова г. Казани, ООО лечебно-диагностическом центре БИОМЕД г. Казани и детской клинике «ЛУЧ» г. Набережные Челны. Медиана времени дебюта симптомов заболевания составила 4 месяца (1 — 18 мес.). Мальчики составили 62,5% наблюдений, девочки — 37,5% (35 и 21 человек соответственно). Распределение пациентов по возрасту (n = 56) выглядело следующим образом: дети в возрасте от 2 лет до 6 лет 11 мес. 30 дней — 25 человек (43,7%), дети от 7 лет до 13 лет 11 мес. 30 дней — 14 (25%), дети от 14 лет до 17 лет 11 мес. 30 дней — 17 человек (31,3%).

С целью верификации диагноза и оценки динамики инфекционного процесса у всех наблюдавшихся нами детей исследовали кровь и слюну для обнаружения маркеров вируса герпеса человека 7 типа в качественной, а также кровь, смыв из ротоглотки, мочу других вирусов из семейства герпесов (ВГЧ6, ЦМВ, ЭБВ) в полуколичественной методике ПЦР. В иммуноферментном анализе определяли IgM к капсидному и IgG к раннему антигену ЭБВ, IgM к ЦМВ, IgG к ВГЧ 6 с коэффициентом позитивности. В случаях, когда у пациентов регистрировали афтозный стоматит, их дополнительно обследовали на наличие IgM к ВПГ1,2, параллельно определяли ДНК ВПГ 1,2 в крови и в соскобе с эрозий слизистой ротовой полости качественной ПЦР. В остальных случаях мы акцентировали внимание на активности вирусов герпеса, начиная с 4-го, поскольку первые 3 вируса ответственны преимущественно за формирование кожно-слизистого процесса. Что же касается ВГЧ8, ранее у небольшого числа пациентов нами предпринимались попытки определения маркеров его активности как качественной методикой ПЦР, так и в ИФА, однако ни в одном случае у детей с нижеописанной симптоматикой активности вируса нами зафиксировано не было.

Всем больным проводилось исследование клинического и биохимического анализов крови (определялись показатели АЛТ, АСТ, билирубина свободной и прямой фракции, СРБ), общего анализа мочи, посева из зева и носа на флору, при необхо-

димости — УЗИ органов брюшной полости, мягких тканей шеи, рентгенография органов грудной клетки/придаточных пазух, эхокардиография, ЭКГ.

Вариант моноинфекции ВГЧ7 мы констатировали при обнаружении в крови и/или в слюне ДНК ВГЧ7 при использовании качественной ПЦР и при отсутствии активности других герпес-вирусов по совокупному результату исследования крови, смыва из ротоглотки, мочи. В частности, для этого использовались методы полуколичественной ПЦР на ДНК ВГЧ6, ЭБВ, ЦМВ и определения в сыворотке крови антител к антигенам этих вирусов, маркирующих их активность (IgM к капсидному и/или IgG к раннему антигенам ЭБВ, IgM к ЦМВ, IgG к ВГЧ6 с коэффициентом позитивности, а также при отсутствии IgM в сыворотке крови и ДНК ВПГ1,2 в крови и соскобе с эрозий ротовой полости). За смешанную инфекцию нами принимались ситуации, когда ДНК ВГЧ7 обнаруживалась в крови и/или слюне и выявлялись маркеры активности других герпес-вирусов, т.е. обнаруживалась ДНК одного или более представителей семейства в одном или более исследуемых локусах плюс антитела одного или более классов к исследуемым антигенам (см. выше). К сожалению, мы не имели возможности отдельно типировать ВГЧ 6А и 6В, поэтому ограничились общим указанием на ВГЧ6.

Результаты и обсуждение

Чаще маркеры ВГЧ7 инфекции выявляли в двух возрастных категориях: 2–7 лет и 14–18 лет. У 46 (82,1%) пациентов был выделен ВГЧ7 из слюны, у 25 (44,6%) из крови. У 5 детей (8,9%) наблюдалась ВГЧ7-моноинфекция, у 51 пациента (91,1%) — сочетанная герпетическая инфекция. Из маркеров других вирусов были обнаружены: ВГЧ-6 у 35 (62,5%) детей, ЭБВ — у 28 (50%) и ЦМВ — у 14 (25%) обследованных. Доля (%) ВГЧ7-моноинфекции и сочетанной ВГЧ7 герпетической инфекции в различных возрастных категориях представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, ВГЧ7-моноинфекция — явление нечастое и более характерное для возрастной категории 7–14 лет. Маркеры активности ВГЧ6 чаще встречались в группе детей 2–7 лет, причем значимость смешанной инфекции ВГЧ6+ВГЧ7 с возрастом уменьшалась. Высокая активность ЭБВ-инфекции наблюдалась в возрастной группе 7–14 лет. Активность хронической ЦМВ-инфекции во всех обследованных возрастных категориях была сравнительно небольшой с максимумом у детей 14–18 лет. Сочетание активности 4 герпес-вирусов чаще регистрировалось в возрастных категориях 2–7 лет и 14–18 лет.

Клинические синдромы и симптомы

Согласно нашим наблюдениям, чаще у пациентов отмечались тонзиллит, генерализованная шейная лимфаденопатия, периодическое повышение температуры до субфебрильных или фебрильных цифр, фарингит, рекуррентные ОРИ, ринит, что позволяет рассматривать их как основные проявления инфекции (см. табл. 1). Помимо этого, обнаруживали гепатомегалию, инъекцию сосудов слизистых ротовой полости, изолированное увеличение подчелюстных лимфоузлов, стоматит (в т.ч. и хронический рецидивирующий афтозный, ХРАС), головную боль, как видно из таблицы 2.

Реже определялись усталость, утомляемость, снижение работоспособности, афебрильные судороги, экзантемы различного характера, повышенная температура в течение длительного времени, гепатоспленомегалия, длительный кашель, расстройства стула различного характера, изменения слизистых ротовой полости (мелкие кровоизлияния, энантемы, участки некротизированного эпителия, изменения чувствительности, в том числе по гемитипу) и др. (табл. 3).

Среди лабораторных показателей при первичном обследовании выявлены следующие изменения (табл. 4).

Таблица 1

Частота моно- и сочетанной ВГЧ7-инфекции в разных возрастных категориях (n=56)

Маркеры активности герпес-вирусов	2–7 лет		7–14 лет		14–18 лет	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
ВГЧ7 моноинфекция	2	8	2	14,3	1	5,8
ВГЧ 7 + ВГЧ 6	12	48	0	0	2	11,8
ВГЧ 7 + ЭБВ	0	0	2	14,3	7	41,2
ВГЧ 7 + ЦМВ	0	0	0	0	4	23,5
ВГЧ 7 + ВГЧ 6 + ЭБВ	4	16	7	50	1	5,9
ВГЧ 7 + ВГЧ 6 + ЦМВ	3	12	0	0	0	0
ВГЧ 7 + ЭБВ + ЦМВ	0	0	2	14,3	0	0
ВГЧ 7 + ВГЧ 6 + ЭБВ + ЦМВ	4	16	1	7,1	2	11,8

Таблица 2

Основные клинические проявления ВГЧ7-инфекции (n=56)

№	Клинический признак	Частота встречаемости	
		Абсолютное число	%
1	Тонзиллит	46	82,1
2	Генерализованная шейная лимфаденопатия	42	75
3	Периодическое повышение температуры	33	58,9
4	Фарингит	28	50
5	Реккурентные ОРИ	24	42,8
6	Заложенность носа	20	36,0
7	Гепатомегалия	18	32,1
8	Инъецированность слизистых оболочек ротовой полости	18	32,1
9	Изолированное увеличение подчелюстных лимфоузлов	17	30,4
9	Стоматит/ХРАС	14	25
11	Периодическая лихорадка (температура тела 38,0 – 39,0 °С)	11	19,6
12	Головная боль	11	19,6
13	Периодический субферилитет (температура тела 37,0 – 37,9 °С)	10	17,9

ОРИ – острые респираторные инфекции, ХРАС – хронический рецидивирующий афтозный стоматит.

Таблица 3

Редкие клинические проявления ВГЧ7-инфекции (n=56)

№	Клинический признак	Частота встречаемости	
		Абсолютное число	%
1	Усталость	9	16,1
2	Боль/першение в горле	9	16,1
3	Афебрильные судороги	8	14,3
4	Экзантема	8	14,3
5	Постоянное повышение температуры	8	14,3
6	Гепатоспленомегалия	8	14,3
7	Метеоризм/жидкий стул	6	10,7
8	Нарушения чувствительности слизистой оболочки ротовой полости	5	8,9
9	Длительный сухой кашель	7	12,5
10	Другие изменения слизистой оболочки полости рта	7	12,5
11	Артралгии/миалгии	8	14,3
12	Боли другой локализации	5	8,9
13	Аденоидные вегетации	9	16,1
14	Запоры	4	7,1
15	Длительное чихание	4	7,1
16	Снижение аппетита	9	16,1
17	Нарушения сна	8	14,3
18	Спленомегалия	7	12,5
19	Длительная осиплость голоса	3	5,4
20	Боли в животе	5	8,9

Таблица 4

Лабораторные изменения, выявленные при первичном обследовании пациентов (n=56)

№	Лабораторный признак	Частота встречаемости	
		Абсолютное число	%
1	Лейкопения менее $3 \times 10^9/\text{л}$	15	26,8
2	Лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$	31	55,4
3	Лимфоцитоз	11	19,6
4	Моноцитоз	18	32,1
5	Атипичные мононуклеары в количестве менее 10% клеток	3	5,4
6	Атипичные мононуклеары в диапазоне от 10 до 30% клеток	5	8,9
7	Снижение содержания гемоглобина и/или тромбоцитопения	21	37,5
8	Снижение количества эритроцитов	3	5,4
9	Повышение уровня С-реактивного белка	31	55,4
10	Повышение уровня аспартатаминотрансфераз	35	62,5
11	Повышение уровня аланинаминотрансфераз	13	23,2
12	Выделение микробной флоры из зева	12	21,4

Показательно, что развитие (обострение хронической) вирусной инфекции (в нашем случае ВГЧ7) часто сопровождается гематологическими сдвигами. Как видно из таблицы 4, лейкоцитоз или лейкопения зарегистрированы в общей сложности более чем у 80% больных. У 17 (30,4%) пациентов был выявлен сдвиг лейкоформулы влево. Атипичные мононуклеары выявили у 8 человек (14,3%) (при этом только в 2 случаях обнаружены маркеры активности ЭБВ инфекции). У 21 (37,5%) из обследованных выявили анемию и/или тромбоцитопению, при этом ЦМВ был активен у 6 (28,6%). Уровень АСТ был повышен у 35 (62,5%) пациентов, в то время как аланинаминотрансферазы — лишь у 13 (23,2%). Только у 12 (21,4%) больных в посевах из зева была выделена микробная флора, доминировал при этом золотистый стафилококк у 8 (58,3%).

Все пациенты, независимо от возраста, получали комплексную противовирусную терапию препаратами интерферона $\alpha 2\beta$ ректально в сочетании с ацикловиром *per os* не менее 30 мг/кг в сутки. У детей старше 3 лет схема терапии была дополнена препаратами инозина пранобекса.

Эффективность лечения оценивали по комплексу клинико-лабораторных изменений в процессе ее проведения. У 11 (19,6%) детей наблюдали положительную динамику уже на второй неделе лечения, а у 4 (7,1%) — через 2 недели от начала лечения. У 7 (12,5%) разрешение симптоматики констатировали через 1 мес. лечения, у 11 (19,6%) — через 3 мес. Однако у 25 (44,6%) признаки заболевания сохранялись более 3 месяцев.

Заключение

Сопоставляя собственные наблюдения с многочисленными по этому вопросу литературными данными, мы убедились в значимости ВГЧ7-инфекции в современной патологии ребенка. Наличие таких синдромов, как рецидивирующий тонзиллит, шейная лимфаденопатия или изолированное увеличение подчелюстных лимфоузлов, периодическое повышение температуры, фарингит, рекуррентные ОРВИ в сочетании с гепато- и/или спленомегалией, усталостью, головной болью часто ассоциировано с ВГЧ7. При этом следует учесть один важный аспект: при очевидных клинико-лабораторных признаках воспаления, указывающих на наличие вирусного заболевания, ВГЧ7-виремия регистрируется сравнительно редко, что, по-видимому, и является причиной гиподиагностики и отсутствия должного внимания к этой инфекции. Все это требует использования всех существующих на сегодняшний день возможных вариантов этиологической расшифровки инфекции (обнаружение генетического материала возбудителя в слюне, серологические сдвиги, лабораторные признаки вовлечения в процесс органов, традиционно поражаемых этим вирусом, и т.п.). Терапия больных с ВГЧ7-инфекционным заболеванием должна быть комплексной и, с учетом неизбежной хронизации процесса, достаточно длительной, в том числе с обязательным мониторингом основных клинических и лабораторно-инструментальных признаков возможного спектра ассоциированной с этим вирусом патологии.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Кусельман, А.И. Герпес-вирусные инфекции у детей: руководство для врачей / А.И. Кусельман, И.А. Соловьева, А.П. Черданцев. — Ульяновск: УлГУ, 2017. — 280 с.
2. Егорова, Н. Ю. Активная герпес-вирусная инфекция у детей раннего возраста / Н.Ю. Егорова [и др.] // Детские инфекции. — 2018. — № 17(4). — С. 22–28.
3. Лобзин, Ю.В. Проблема инфекции в медицине / Ю.В. Лобзин // Казанский медицинский журнал. — 2011. — № 92(5). — С. 707–717.
4. Крамарь, Л.В. Герпетическая инфекция человека 6 типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики / Л.В. Крамарь, О.А. Карпухина, О.Г. Крамарь // Лечение и профилактика. — 2014. — № 4 (12). — С. 53–63.
5. Frenkel, N. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells / N. Frenkel, E.C. Schirmer, L.S. Wyatt // Proc Natl Acad Sci U S A. — 1990. — Vol. 87. — P. 748.
6. Magalhães, I.M. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum / I.M. Magalhães, R.V. Martins, R.O. Vianna, N. Moysés, L.A. Afonso, S.A. Oliveira, S.M. Cavalcanti // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. — 2011. — Vol. 106 (3). — P. 371–373.
7. Никольский, М.А. Вирус герпеса человека 7 типа / М.А. Никольский // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 15–20.
8. Никольский, М.А. Инфекция, обусловленная вирусом герпеса человека 7 типа у детей / М.А. Никольский, А.А. Вязовая, О.В. Нарвская // Детские инфекции. — 2012. — № 4. — С. 36–39.
9. Tremblay Cécile. Human herpesvirus 7 infection. 2019: <http://www.uptodate.com>.
10. Klusmann J. P. Ultrastructural study of human herpesvirus-7 replication in tissue culture / J. P. Klusmann, E. Krueger, T. Sloots, Z. Berneman, G. Arnold, G. R. Krueger // Virchows Arch. — 1997. — Vol. 430(5). — P. 417.
11. Cermelli C. Supt-1: a cell system suitable for an efficient propagation of both HHV-7 and HHV-6 variants A and B / C. Cermelli, P. Pietrosoli, M. Meacci et al // New Microbiol. — 1997. — Vol. 20. — P. 187.
12. Zhang Y. Productive infection of primary macrophages with human herpesvirus 7 / Y. Zhang, L. D. Bolle, S. Aquaro et al // J Virol. — 2001. — Vol. 75. — P. 10511-10514.
13. Berneman Z. N. Human herpesvirus 7 is a T-lymphotropic virus and is related to, but significantly different from, human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus / Z. N. Berneman, D. V. Ablashi, G. Li et al // Proc Natl Acad Sci U S A. — 1992. — Vol. 89. — P. 10552.
14. Yasukawa M. Human herpesvirus 7 infection of lymphoid and myeloid cell lines transduced with an adenovirus vector containing the CD4 gene / M. Yasukawa, Y. Inoue, H. Ohminami et al // J Virol. — 1997. — Vol. 71. — P. 1708.
15. Miranda P. Infection of CD34(+) hematopoietic progenitor cells by human herpesvirus 7 (HHV-7) / P. Miranda, P. Secchiero, S. Pierpaoli et al // Blood. — 2000. — Vol. 96. — P. 126.
16. Kempf W. CD68+ cells of monocyte/macrophage lineage in the environment of AIDS-associated and classic-sporadic Kaposi sarcoma are singly or doubly infected with human herpesviruses 7 and 6B / W. Kempf, V. Adams, N. Wey et al // Proc Natl Acad Sci U S A. — 1997. — Vol. 94. — P. 7600.
17. Ihira M. Variation of human herpesvirus 7 shedding in saliva / M. Ihira, T. Yoshikawa, M. Ohashi, Y. Enomoto, S. Akimoto, S. Suga, H. Saji, Y. Nishiyama, Y. Asano // J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 188. — P. 1352–1354.
18. Lazarevic V. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques / V. Lazarevic, K. Whiteson, N. Gaia, Y. Gizard, D. Hernandez, L. Farinelli, M. Oster s, P. François, J. Schrenzel // J. Clin. Bioinform. — 2012. — Vol. 2. — P. 4.
19. Lanphear B. P. 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. Auinger // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1998. — Vol. 17. — P. 792–795.
20. Yamada M. Human herpesviruses 6 and 7: effects on hematopoiesis and mode of transmission / M. Yamada // Jpn J. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 54(2). — P. 47–54.
21. Caserta M. T. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women / M. T. Caserta, C. B. Hall, K. Schnabel et al // J Infect Dis. — 2007. — Vol. 196. — P. 1296.
22. Hall C. B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / C.B. Hall, M. T. Caserta, K. C. Schnabel, C. Boettlich, M. P. McDermott, G. K. Lofthus, J. A. Carnahan, S. Dewhurst // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 45(4). — P. 472–477.
23. Yee-Guardino S. β -Herpesviruses in Febrile Children with Cancer / S. Yee-Guardino, K. Gowans, B. Yen-Lieberman // Emerg Infect Dis. — 2008. — Vol. 14(4). — P. 579-585.
24. Chan P. K. Risk factors and clinical consequences of human herpesvirus 7 infection in paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients / P. K. Chan, C. K. Li, K. W. Chik et al // J Med Virol. — 2004. — Vol. 72. — P. 668.
25. Torigoe S. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection / S. Torigoe, T. Kumamoto, W. Koide, K. Taya // Archives of Disease in Childhood. — 1995. — Vol. 72. — P. 518-519.
26. Epstein L. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study / L. Epstein, S. Shinnar, D. Hesdorffer // Epilepsia. — 2012 — Vol. 53(9). — P. 1481–1488.
27. Ward K. N. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland / K. N. Ward, N. J. Andrews, C. M. Verity, E. Miller // Arch. Dis. Child. — 2005. — Vol. 90(6). — P. 619–623.
28. Rangel M. A. Meningoradiculopathy Associated with Human Herpesvirus 7-A Virus with Potential to Cause Severe Neurologic Disease with Sequelae / M. A. Rangel, D. Moreira, M. Vila Real, F. Santos // Pediatr Infect Dis J. — 2017. — Vol. 36. — P. 427.
29. Drago F. A fatal case of DRESS induced by strontium ranelate associated with HHV-7 reactivation / F. Drago, L. Corgo, F. Broccoli et al // Osteoporos Int. — 2016. — Vol. 27. — P. 1261.
30. Picard D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response / D. Picard, B. Janela, V. Descamps et al // Sci Transl Med. — 2010. — Vol. 2. — P. 46ra62.
31. Ward K. N. Evaluation of the specificity and sensitivity of indirect immunofluorescence tests for IgG to human herpesviruses-6 and -7 / K. N. Ward, P. X. Couto, J. Passas, A. D. Thiruchelvam // J. Virol. Methods. — 2002. — P. 106–107.
32. Wylie K. M. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children / K. M. Wylie, K. A. Mihindukulasuriya, E. Sodergren // PLoS One. — 2012. — Vol. 7(6). — P. 10.
33. Sada E. Detection of Human Herpesvirus 6 and Human Herpesvirus 7 in the Submandibular Gland, Parotid Gland, and Lip Salivary Gland by PCR / E. Sada, M. Yasukawa, C. Ito, A. Takeda, T. Shiosaka, H. Tanioka, S. Fujita // Journal of clinical microbiology. — 1996. — Vol. 34(9). — P. 2320–2321.

34. Clark D. Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction / D. Clark, I. Kidd, K. Collingham, M. Tarlow, T. Ayeni, A. Riordan, P. Griffiths, V. Emery, D. Pillay // *Arch Dis Child*. — 1997. — Vol. 77(1). — P. 42–45.

35. Prusty B. K. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7 / B. K. Prusty, N. Gulve, S. Rasa et al // *J Gen Virol*. — 2017. — Vol. 98. — P. 266.

36. Aburakawa Y. Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan / Y. Aburakawa, T. Katayama, T. Saito, J. Sawada, T. Suzutani, H. Aizawa, N. Hasebe // *Intern Med*. — 2017. — Vol. 56(14). — P. 1919–1923.

37. Parra M. Encephalitis associated with human herpesvirus-7 infection in an immunocompetent adult / M. Parra, A. Alcalá, C. Amoros, A. Baeza, A. Galiana, D. Tarragó, M. A. García-Quesada, V. Sánchez-Hellín // *Virol J*. — 2017. — Vol. 14. — P. 97.

References

1. Kusel'man, A.I. Gerpesvirusnye infektsii u detey: rukovodstvo dlya vrachey / A.I. Kusel'man, I.L. Solov'yeva, A.P. Cherdantsev. — Ul'yanovsk: UIGU, 2017. — 280 s.

2. Egorova, N. Yu. Aktivnaya gerpesvirusnaya infektsiya u detey rannego vozrasta / N. Yu. Egorova, O. V. Molochkova, L. N. Guseva, N. L. Val'ts, K. P. Chusov // *Detskie infektsii*. — 2018. — №17(4). — S. 22–28.

3. Lobzin, Yu. V. Problema infektsii v meditsine / Yu. V. Lobzin // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. — 2011. — №92(5). — S. 707–717.

4. Kramar', L. V. Gerpetcheskaya infektsiya cheloveka 6 tipa: ehpidemiologiya, klini-cheskie proyavleniya, sovremennye kriterii diagnostiki / L. V. Kramar', O. A. Karpuhina, O. G. Kramar' // *Nauchno-prakticheskij medicinskiy zhurnal lechenie i profilaktika*. — 2014. — №4 (12). — S. 53–63.

5. Frenkel, N. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells / N. Frenkel, E. C. Schirmer, L. S. Wyatt // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 1990. — Vol. 87. — P. 748.

6. Magalhães, I. M. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum / I. M. Magalhães, R. V. Martins, R. O. Vianna, N. Moysés, L. A. Afonso, S. A. Oliveira, S. M. Cavalcanti // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. — 2011. — Vol. 106 (3). — P. 371–373.

7. Nikol'skiy, M. A. Virus gerpesa cheloveka 7 tipa / M. A. Nikol'skiy // *Infektsiya i immunitet*. — 2013. — T. 3, № 1. — S. 15–20.

8. Nikol'skiy, M. A. Infektsiya, obuslovlennaya virusom gerpesa cheloveka 7 tipa u detey / M. A. Nikol'skiy, A. A. Vyazovaya, O. V. Narvskaya // *Detskie infektsii*. — 2012. — № 4. — S. 36–39.

9. Tremblay Cécile. Human herpesvirus 7 infection. 2019: <http://www.uptodate.com>.

10. Klusmann J. P. Ultrastructural study of human herpesvirus-7 replication in tissue culture / J. P. Klusmann, E. Krueger, T. Sloots, Z. Berneman, G. Arnold, G. R. Krueger // *Virchows Arch*. — 1997. — Vol. 430(5). — P. 417.

11. Cermelli C. SupT-1: a cell system suitable for an efficient propagation of both HHV-7 and HHV-6 variants A and B / C. Cermelli, P. Pietrosemoli, M. Meacci et al // *New Microbiol*. — 1997. — Vol. 20. — P. 187.

12. Zhang Y. Productive infection of primary macrophages with human herpesvirus 7 / Y. Zhang, L. D. Bolle, S. Aquaro et al // *J Virol*. — 2001. — Vol. 75. — P. 10511–10514.

13. Berneman Z. N. Human herpesvirus 7 is a T-lymphotropic virus and is related to, but significantly different from, human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus / Z. N. Berneman, D. V. Ablashi, G. Li et al // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 1992. — Vol. 89. — P. 10552.

14. Yasukawa M. Human herpesvirus 7 infection of lymphoid and myeloid cell lines transduced with an adenovirus vector containing the CD4 gene / M. Yasukawa, Y. Inoue, H. Ohnami et al // *J Virol*. — 1997. — Vol. 71. — P. 1708.

15. Mirandola P. Infection of CD34(+) hematopoietic progenitor cells by human herpesvirus 7 (HHV-7) / P. Mirandola, P. Secchiero, S. Pierpaoli et al // *Blood*. — 2000. — Vol. 96. — P. 126.

16. Kempf W. CD68+ cells of monocyte/macrophage lineage in the environment of AIDS-associated and classic-sporadic Kaposi sarcoma are singly or doubly infected with human herpesviruses 7 and 6B / W. Kempf, V. Adams, N. Wey et al // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 1997. — Vol. 94. — P. 7600.

17. Ihira M. Variation of human herpesvirus 7 shedding in saliva / M. Ihira, T. Yoshikawa, M. Ohashi, Y. Enomoto, S. Akimoto, S. Suga, H. Saji, Y. Nishiyama, Y. Asano // *J. Infect. Dis*. — 2003. — Vol. 188. — P. 1352–1354.

18. Lazarevic V. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques / V. Lazarevic, K. Whiteson, N. Gaia, Y. Gizard, D. Hernandez, L. Farinelli, M. Oster s, P. François, J. Schrenzel // *J. Clin. Bioinform*. — 2012. — Vol. 2. — P. 4.

19. Lanphear B. P. 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. Auinger // *Pediatr. Infect. Dis. J*. — 1998. — Vol. 17. — P. 792–795.

20. Yamada M. Human herpesviruses 6 and 7: effects on hematopoiesis and mode of transmission / M. Yamada // *Jpn J. Infect. Dis*. — 2001. — Vol. 54(2). — P. 47–54.

21. Caserta M. T. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women / M. T. Caserta, C. B. Hall, K. Schnabel et al // *J Infect Dis*. — 2007. — Vol. 196. — P. 1296.

22. Hall C. B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / C. B. Hall, M. T. Caserta, K. C. Schnabel, C. Boettlich, M. P. McDermott, G. K. Lofthus, J. A. Carnahan, S. Dewhurst // *J. Pediatr*. — 2004. — Vol. 45(4). — P. 472–477.

23. Yee-Guardino S. β -Herpesviruses in Febrile Children with Cancer / S. Yee-Guardino, K. Gowans, B. Yen-Lieberman // *Emerg Infect Dis*. — 2008. — Vol. 14(4). — P. 579–585.

24. Chan P. K. Risk factors and clinical consequences of human herpesvirus 7 infection in paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients / P. K. Chan, C. K. Li, K. W. Chik et al // *J Med Virol*. — 2004. — Vol. 72. — P. 668.

25. Torigoe S. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection / S. Torigoe, T. Kumamoto, W. Koide, K. Taya // *Archives of Disease in Childhood*. — 1995. — Vol. 72. — P. 518–519.

26. Epstein L. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study / L. Epstein, S. Shinnar, D. Hesdorffer // *Epilepsia*. — 2012 — Vol. 53(9). — P. 1481–1488.

27. Ward K. N. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland / K. N. Ward, N. J. Andrews, C. M. Verity, E. Miller // *Arch. Dis. Child*. — 2005. — Vol. 90(6). — P. 619–623.

28. Rangel M. A. Meningoradiculopathy Associated with Human Herpesvirus 7-A Virus with Potential to Cause Severe Neurologic Disease with Sequelae / M. A. Rangel, D. Moreira, M. Vila Real, F. Santos // *Pediatr Infect Dis J*. — 2017. — Vol. 36. — P. 427.

29. Drago F. A fatal case of DRESS induced by strontium ranelate associated with HHV-7 reactivation / F. Drago, L. Corgorno, F. Broccolo et al // *Osteoporos Int*. — 2016. — Vol. 27. — P. 1261.

30. Picard D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response / D. Picard, B. Janela, V. Descamps et al // *Sci Transl Med.* — 2010. — Vol. 2. — P. 46ra62.
31. Ward K. N. Evaluation of the specificity and sensitivity of indirect immunofluorescence tests for IgG to human herpesviruses-6 and -7 / K. N. Ward, P. X. Couto, J. Passas, A. D. Thiruchelvam // *J. Virol. Methods.* — 2002. — P. 106–107.
32. Wylie K. M. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children / K. M. Wylie, K. A. Mihindukulasuriya, E. Sodergren // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7(6). — P. 10.
33. Sada E. Detection of Human Herpesvirus 6 and Human Herpesvirus 7 in the Submandibular Gland, Parotid Gland, and Lip Salivary Gland by PCR / E. Sada, M. Yasukawa, C. Ito, A. Takeda, T. Shiosaka, H. Tanioka, S. Fujita // *Journal of clinical microbiology.* — 1996. — Vol. 34(9). — P. 2320–2321.
34. Clark D. Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction / D. Clark, I. Kidd, K. Collingham, M. Tarlow, T. Ayeni, A. Riordan, P. Griffiths, V. Emery, D. Pillay // *Arch Dis Child.* — 1997. — Vol. 77(1). — P. 42–45.
35. Prusty B. K. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7 / B. K. Prusty, N. Gulve, S. Rasa et al // *J Gen Virol.* — 2017. — Vol. 98. — P. 266.
36. Aburakawa Y. Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan / Y. Aburakawa, T. Katayama, T. Saito, J. Sawada, T. Suzutani, H. Aizawa, N. Hasebe // *Intern Med.* — 2017. — Vol. 56(14). — P. 1919–1923.
37. Parra M. Encephalitis associated with human herpesvirus-7 infection in an immunocompetent adult / M. Parra, A. Alcalá, C. Amoros, A. Baeza, A. Galiana, D. Tarragó, M. A. García-Quesada, V. Sánchez-Hellín // *Virol J.* — 2017. — Vol. 14. — P. 97.

Авторский коллектив:

Фаткуллина Гузель Роальдовна — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-917-867-91-48, e-mail: ftkguzel@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

Мусина Аделина Рафиковна — студентка 6-го курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета; тел.: +7-950-309-20-84, e-mail: m.adelina-1995@mail.ru