

Наукові огляди

С.Р. Меленко, Н.А. Богачик, Я.В. Венгловська, Ю.О. Рандюк, О.В. Тимошук

КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНФЕКЦІЙ, ВИКЛИКАНИХ ВІРУСАМИ ГЕРПЕСУ 6-ГО ТА 7-ГО ТИПІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті висвітлено сучасні уявлення про герпесвірусні інфекції, спричинені вірусами герпесу людини 6-го та 7-го типів. Проаналізовано результати досліджень щодо поширеності цих інфекцій, шляхів зараження, варіантів клінічного перебігу та можливостей їх етіологічної діагностики й лікування. Акцентовано

увагу на необхідності подальшого спрямування зусиль науковців на вивчення даної патології.

Ключові слова: вірус герпесу 6-го типу, вірус герпесу 7-го типу, імунodefіцит, лімфопроліферативні захворювання.

Герпесвірусні інфекції є чи не найбільш поширеною інфекційною патологією людини. Герпесвіруси уражають практично всі органи і системи організму людини і можуть призводити до суттєвих порушень стану здоров'я. Захворювання, спричинені цими вірусами, за спектром клінічних проявів не поступаються жодному іншому захворюванню і стійко посідають друге місце в структурі летальності від інфекційних хвороб. Це визначає не лише медичну, а й соціальну значущість цієї патології.

Відомо біля 100 представників родини герпесвірусів, із яких лише вісім патогенні для людини. Причому патогенні для людини герпесвіруси 6-го (HHV-6) та 7-го (HHV-7) типів були відкриті відносно недавно – наприкінці минулого століття. Зважаючи на здатність цих вірусів викликати захворювання з екзантемою, їх почасти називають розеоловірусами (Roseolovirus). Обидва віруси та захворювання, з якими вони асоціюються, ще недостатньо вивчені і наразі є об'єктом інтенсивного дослідження [12, 19, 30].

Підсумки вивчення HHV-6 були підведені на V Міжнародній конференції, яка відбулася у 2006 році в Барселоні (Іспанія), де підкреслено необхідність подальшої інтенсифікації досліджень цього вірусу, зважаючи на його надзвичайно високу поширеність, а також уточнення ролі в патології ряду тяжких захворювань нервової системи, а саме енцефалітів, множинного склерозу, синдрому хронічної втоми (СХВ) та епілепсії [24].

Сероепідеміологічні дослідження, проведені в різних країнах світу, свідчать про убіквітарність HHV-6 та існування двох антигенних варіантів □ HHV-6 А та HHV-6 В [15, 35]. Встановлено їх високий тропізм *in vitro* до лімфоцитарних, нервових і дендритних клітин ЦНС. Вірус репродукується у багатьох клітинних культурах різного походження. У середньому репродуктивний цикл HHV-6 продовжується чотири – п'ять днів з утворенням синцитію і внутрішньоплазматичних і внутрішньоядерних включень. На 5-10-й день

відбувається деструкція та лізис майже всіх інфікованих клітин [3].

Первинне інфікування HHV-6, як правило, відбувається в дитячому віці, у більшості випадків до двох-трьох років життя [6]. У США та Японії набута HHV-6-інфекція виявляється в більшості дітей віком 6-18 місяців [5]. Можливо, діти інфікуються контактним шляхом від дорослих, носіїв HHV-6, однак не виключається реалізація й інших шляхів передачі вірусу [2]. У країнах Європи виявлення антитіл до HHV-6 у дорослих сягає майже 100 % [26]. Персистенція HHV-6 після первинного інфікування відбувається в крові, дихальному секреті, сечі та інших фізіологічних секретах із подальшим формуванням нестерильного позитивного імунітету.

Первинне інфікування HHV-6 немовлят та дітей до трьох років частіше клінічно проявляється гарячкою, діареєю і екзантемою (roseola infantum). Рідше первинна інфекція, спричинена цим вірусом, може викликати фебрильні судоми та енцефаліт [36]. У дорослих із нескомпрометованою імунною системою первинна HHV-6-інфекція рідко проходить із наявністю клінічної симптоматики, однак, в окремих випадках, може маніфестувати у вигляді мононуклеозоподібного синдрому з гарячкою, лімфаденопатією, гепатитом та енцефалітом.

Наразі до захворювань, асоційованих із первинною HHV-6-інфекцією, відносяться: синдром хронічної втоми (міалгічний енцефаломієліт), раптова екзантема в новонароджених та старших дітей (roseola infantum exantema subitum), інфекційний мононуклеоз у підлітків і дорослих, не пов'язаний з EBV-інфекцією, гістіоцитарний некротичний лімфаденіт (Kikuchi's lymphadenitis) [9].

Подібно до інших герпесвірусів, HHV-6 може тривалий час перебувати в латентному стані і, за певних умов, час від часу активуватися. Реактивація HHV-6 частіше спостерігається у хворих з імуносупресією чи імунodefіцитом (особи із фізичним, аліментарним, алкогольним чи нарко-

тичним виснаженням, хворі на туберкульоз, системні захворювання сполучної тканини, злоякісні новоутворення, ВІЛ-інфіковані, пацієнти, які тривало отримують імунодепресанти, цитостатики, глюкокортикоїди тощо) [1]. Реактивація персистувальної ННВ-6-інфекції може супроводжуватися різноманітними клінічними проявами залежно від локалізації патологічного процесу: головний мозок, легені, серце, нирки, шлунково-кишковий тракт. В осіб з ослабленим імунітетом реактивація ННВ-6 призводить до більш тяжкого ураження органів і систем [21]. У таких пацієнтів внаслідок реактивації вірусу можуть розвинутися гепатит, ідіопатична пневмонія, пригнічення функцій кісткового мозку, енцефаліт, гарячка, висипка, відторгнення трансплантата та ін. [10, 27, 33].

В окремих випадках, ураження ННВ-6 внутрішніх органів та мозку може призвести до інвалідності і навіть смерті [19, 34]. У 2003 році Y.L. Chang, M.E. Parker описали випадок блискавичного міокардиту та гепатиту, асоційованих із ННВ-6, в імунокомпетентного чоловіка. Пацієнт помер на 3-й день захворювання від серцевої аритмії. При розтині виявлено дрібновогнищевий міокардит з гранулематозною та моноцитарною інфільтрацією, некротизуючий артерійт коронарних артерій та блискавичний гепатит зі стеатозом і некрозом. Методом ПЛР у зразках тканини серця, печінки та легенів виявлено ДНК ННВ-6 [31].

Загалом захворювання, асоційовані з персистувальною ННВ-6-інфекцією, поділяються на лімфопроліферативні (імунодефіцит, лімфаденопатія, поліклональна лімфопроліферація) та злоякісні лімфоми (неходжкінська лімфома, периферична Т-клітинна лейкемія, В-клітинна лімфома, дерматопатична лімфаденопатія, хвороба Ходжкіна, синусоїдальна В-клітинна лімфома, плеоморфна Т-клітинна лімфома). Зростаюче число досліджень показує, що реактивація ННВ-6 може відігравати певну роль у прогресуванні хронічних неврологічних захворювань, таких, як розсіяний склероз, епілепсія і синдром хронічної втоми [29].

ННВ-6 пов'язують не лише з різними лімфопроліферативними і імуносупресивними захворюваннями, раптовою екзантемою новонароджених та деякими захворюваннями ЦНС, але й зі злоякісними новоутвореннями та аутоімунною патологією. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів ННВ-6-інфекція впливає на інтенсивність реплікації вірусу імунодефіциту людини і прискорює прогресування хвороби.

Діагноз ННВ-6-інфекції встановлюється на підставі результатів мікроскопічних (електронна та люмінесцентна мікроскопія), вірусологічних (виділення вірусу в культурі клітин), імунологічних (імуноферментного аналізу, імуноблотингу, імунопреципітації, реакції нейтралізації та ін.), молекулярно-біологічних (полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР, ЗТ-ПЛР), дот-гібридації) методів дослідження [18, 23, 32].

Антитіла до ННВ-7 виявляються в 95 % дорослого населення. Більша частина (75 %) людей

вперше інфікується цим вірусом так само, як і ННВ-6 у дитячому віці. Первинне зараження, як правило, відбувається у дітей віком від двох до п'яти років [20, 25, 28]. Набута ННВ-7-інфекція рідко виникає в перші місяці життя, що зумовлюється наявністю в дитини специфічного природного пасивного імунітету.

Шляхи зараження ННВ-7-інфекцією вивчені недостатньо. Є дані про виділення ННВ-7 зі слини, секретів статевих органів, грудного молока та ліквору інфікованих осіб, а також про його персистенцію в Т-лімфоцитах, що доводить можливість передачі інфекції повітряно-краплинним та гемотрансфузійним шляхами [8].

На сьогодні немає чітких доказів прямої участі ННВ-7 у розвитку будь-якого захворювання, але цей вірус може бути ко-фактором у розвитку ННВ-6-асоційованих патологічних станів, а також імунодефіцитів, спричинених іншими чинниками. Доведено взаємозв'язок ННВ-7 із раптовою екзантемою і рецидивною екзантемою в дітей старшого віку [4]. Генетичний матеріал ННВ-7 виявляється в біопсійних зразках легеневої тканини імунокомпетентних пацієнтів із клінічно-рентгенологічною картиною пневмоніту [22]. Разом із інфікованими клітинами крові ННВ-7 здатний проникати в центральну нервову систему, де найчастіше циркулює в неактивному стані, проте при зниженні противірусного імунітету або за наявності іншої активної вірусної інфекції може реактивуватися і викликати запальні захворювання ЦНС [28].

У дітей захворювання центральної нервової системи, асоційовані з ННВ-7, частіше проявляються судомою на тлі гарячки, рідше спостерігаються менінгеальні та енцефалопатичні симптоми [17]. У дорослих активна ННВ-7-інфекція може переходити у вигляді енцефаліту, менінгоенцефаліту, специфічного неврити лицьового нерва і СХВ [20].

Як самостійне захворювання, СХВ вперше був виділений у 1988 р. Центром із контролю захворювань (The Centers for Disease Control □ CDC, Атланта, США). Причиною цього стало раптове збільшення числа хворих зі скаргами на постійну втомлюваність, яка супроводжувалася низкою соматичних і психологічних симптомів, які виникали без видимої причини [14]. З часом були виділені діагностичні ознаки СХВ: немотивована слабкість, постійна втомлюваність, зниження працездатності; порушення сну, вранці □ почуття розбитості; тривалий субфебрилітет протягом шести місяців; збільшення лімфатичних вузлів (шийних, потиличних, пахових); зниження пам'яті, уваги; швидка немотивована втрата маси тіла; зниження апетиту; відсутність інших захворювань зі схожими симптомами [13]. Діагноз СХВ встановлюється за наявністю кількох із наведених симптомів, якщо вони утримуються впродовж півроку і більше. Разом із цим необхідно зазначити, що діагноз СХВ встановлюється після повного обстеження пацієнта та виключен-

ня ВІЛ-інфекції, онкологічних захворювань, захворювань крові, нервових і психічних хвороб тощо.

Реактивація HHV-7 зазвичай поєднується з активізацією HHV-6 чи цитомегаловірусу (CMV) [7]. Захворювання, асоційовані з HHV-7, частіше проходять подібно до інфекції, викликані EBV. У таких осіб спостерігався мононуклеозоподібний синдром, гепатит, енцефаліт, СХВ. Однак роль HHV-7 у розвитку патології людини при його взаємодії з іншими вірусами герпесу досі не встановлена. Цікавим є і те, що реактивація HHV-7 у ВІЛ-інфікованих осіб не супроводжується зростанням концентрації ВІЛ у плазмі крові [16].

Для виділення та ідентифікації HHV-7 використовують вірусологічний метод (посів матеріалу на культуру мононуклеарів периферичної крові), методи непрямі імунофлуоресценції, електронної мікроскопії, молекулярної гібридації та сиквенс-аналізу ДНК.

Доступним і надійним матеріалом для виявлення збудника є ліквор [17]. У лікворі пацієнтів, інфікованих HHV-7, неактивний вірус знаходиться всередині лімфоцитів, але в разі його активації/реактивації в центральній нервовій системі фрагменти ДНК вірусу виявляються як у клітинному осаді, так і позаклітинно. У клітинному осаді, одержаному з ліквору, генетичний матеріал HHV-7 виявляється з однаковою частотою як в осіб із симптомами різних неврологічних захворювань, так і в здорових осіб. На противагу цьому в безклітинній частині ліквору здорових осіб фрагменти ДНК HHV-7 не виявляються взагалі, тоді як в осіб із неврологічною симптоматикою – виявляються з частотою від 8,8 до 14 % [25]. Тому виявлення фрагментів ДНК HHV-7 у безклітинній частині ліквору можна вважати беззаперечним доказом активної HHV-7-інфекції центральної нервової системи.

Проблема лікування пацієнтів із захворюваннями, асоційованими з HHV-6 та HHV-7, до сьогодні залишається не вирішеною і вимагає подальших досліджень. За первинного інфікування вказаними вірусами імунокомпетентних осіб лікування не потрібне. У немовлят із раптовою екзантемою та дітей старшого віку з рецидивною екзантемою – терапія проводиться симптоматичними засобами. Особи з ураженнями головного мозку, легень, серця, нирок, асоційованих з HHV-6 та HHV-7, потребують стаціонарного лікування з призначенням етіотропних засобів. Окремі фахівці рекомендують як етіотропні засоби застосовувати ганцикловір і фоскарнет, хоча їх ефективність при HHV-6 та HHV-7-інфекціях не доведена [11].

Отже, для герпесвірусних інфекцій, спричинених HHV-6 та HHV-7, властиві повсюдне поширення, надзвичайно широкий спектр асоційованих з ними захворювань, складності етіологічної діагностики та відсутність дієвих засобів етіотропної терапії, що вимагає подальшого спрямування зусиль науковців на вивчення цієї патології.

Література

1. Белова Е.Г. Герпесвіруси 6, 7, 8-го типів / Е.Г. Белова, Т.К. Кускова // *Леч. врач.* – 2006. – № 2. – С. 24-30.
2. Крамарев С.А. Герпесвірусні інфекції викликані герпесвірусами 6, 7 і 8-го типів / С.А. Крамарев // *Здоров'я України.* – 2006. – Т. 19, № 1. – С. 12-17.
3. Львов Н.Д. Віруси герпеса людини 6, 7 і 8-го типів – нові патогени родини Herpesviridae / Н.Д. Львов, А.В. Мельниченко // *Вопр. вирусол.* – 1999. – № 3. – С. 105-111.
4. A new cause of intra and extrahepatic cholangitis: the drug hypersensitivity syndrome or DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) / B. Condat, D. Zanditenas, V. Collot [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 142-146.
5. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection / D.M. Zerr, A.S. Meier, S.S. Selke [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 8. – P. 768-776.
6. Abdel-Haq N.M. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection / N.M. Abdel-Haq, B.I. Asmar // *Indian. J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 7, № 1. – P. 89-96.
7. An assessment of herpesvirus co-infections in patients with CMV disease: Correlation with clinical and virologic outcomes / A. Humar, A. Asberg, D. Kumar [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9. – P. 374-381.
8. Ashshi A.M. Detection of human cytomegalovirus, human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 in urine specimens by multiplex PCR / A.M. Ashshi, P.E. Klapper, R.J. Cooper // *J. Infect.* – 2003. – Vol. 47, № 1. – P. 59-64.
9. Borghi E. Detection of herpes virus-6 A in a case of subacute cerebellitis and myoclonic dystonia / E. Borghi, E. Pagani, R. Mancuso // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 75, № 3. – P. 427-429.
10. Bowden R. *Transplant Infections*. 2nd / R. Bowden, P. Ljungman, C. Paya. – Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2004. – P. 365-374.
11. CARI. Donor sepsis / CARI // *Nephrology.* – 2005. – Vol. 10, Suppl. 4. – P. 129-132.
12. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers / P.E. Pellett, D.V. Ablashi, P.F. Ambros [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 144-155.
13. Chronic fatigue syndrom / R. McKenzie [et al.] // *Adv. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 40. – P. 119-153.
14. Chronic fatigue syndrom in community. Prevalence and associations / S.M. Lawrie [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166. – P. 793-797.
15. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variant A and B / Y. Isegawa, T. Mukai, K. Nakano [et al.] // *J. Virology.* – 1999. – Vol. 73. – P. 8053-8063.
16. Detection of human herpesvirus 7 DNA in peripheral blood reflects mainly CD4+ cell count in patients infected with HIV / D. Boutolleau, O. Bonduelle, A. Sabard [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 76. – P. 223-228.
17. Detection of human herpesvirus type 7 (HHV7) in the cerebrospinal fluid (CSF) of children with aseptic meningitis/encephalitis and other central nervous system diseases by polymerase chain reaction (PCR) / M. Blay, M. Weiss, G. Jäger [et al.] // *Pediatric research.* – 1998. – Vol. 44. – 429 p.
18. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) / M.T. Caserta, C.B. Hall, K. Schnabel [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2010. – Vol. 48, № 1. – P. 55-57.
19. Fatal pulmonary failure attributable to viral pneumonia with human herpes virus 6 (HHV-6) in a young immunocompetent woman / J. Merk, F.X. Schmid, M. Fleck [et al.] // *J. Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 302-306.
20. Furukawa S. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients

- with neurological signs and symptoms / S. Furukawa, Y. Asano // Arch. Dis. Child. – 2000. – Vol. 83. – P. 170-171.
21. Harris R.C. Long-term effects of human herpesvirus 6 infection / R.C. Harris // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, № 3. – 679 p.
 22. HHV-6 and 7 DNA loads in lung tissues collected from patients with interstitial pneumonia / K. Yamamoto, T. Yoshikawa, S. Okamoto [et al.] // J. Med. Virol. – 2005. – Vol. 75. – P. 70-75.
 23. HHV-6 and HHV-7 antigenemia related to CMV infection after liver transplantation / M. Härmä, K. Höckerstedt, O. Lyytikäinen [et al.] // J. Med. Virol. – 2006. – Vol. 78, № 6. – P. 800-805.
 24. Highlights from 5th International Conference on HHV-6 and-7 / A.L. Komaroff, St. Jacobson, D.V. Ablashi [et al.] // Herpes. – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 81-82.
 25. Human herpes virus type 7 DNA in the cerebrospinal fluid of children with central nervous system diseases / A. Pohl-Koppe, M. Blay, G. Jäger [et al.] // Europ. J. of Pediatrics. – 2001. – Vol. 160, № 6. – P. 351-358.
 26. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children / M.T. Caserta, M.P. McDermott, S. Dewhurst // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 145, № 4. – P. 478-484.
 27. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? / B.C. Betts, J.A. Young, C. Ustun [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 1562-1568.
 28. Human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 infection in Iranian patients with neurological illness / S.H. Monavari, S. Noorbakhsh, F.E. Taj [et al.] // Intern. Research J. of Biotechnology. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 1-4.
 29. Human herpesviruses □ 6 and 7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland / K.N. Ward, N.J. Andrews, C.M. Verity [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2005. – Vol. 90. – P. 619-623.
 30. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders / C.Z. Salahuddin, D.V. Albashi, P.D. Markham [et al.] // Science. – 1986. – Vol. 243. – P. 596-601.
 31. Leveque N. A fatal case of Human Herpesvirus 6 chronic myocarditis in an immunocompetent adult / N. Leveque // J. Clin. Virol. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 142-145.
 32. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens / I. Engelmann, D.R. Petzold, A. Kosinska [et al.] // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80, № 3. – P. 467-477.
 33. Singh N. Infections with Human Herpesvirus 6, 7, and 8 after hematopoietic stem-cell or solid organ transplantation / N. Singh // Clinical microbiology and infection. – 2000. – Vol. 6, № 9. – P. 453-459.
 34. Tatrai E. The role of viral infections in the development of dilated cardiomyopathy / E. Tatrai // Pathol. Oncol. Res. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 29-35.
 35. Yamanishi K. Human herpesvirus 6: an evolving story / K. Yamanishi // Herpes. – 2000. – Vol. 7, № 3. – P. 70-75.
 36. Zerr D.M. Human herpesvirus 6: a clinical update / D.M. Zerr // Herpes. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 20-24.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕРПЕСА 6-ГО И 7-ГО ТИПОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Р. Меленко, Н.А. Богачик, Я.В. Венгловская, Ю.А. Рандюк, А.В. Тимошук

Резюме. В статье изложены современные представления об инфекциях, ассоциированных с вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов. Проанализированы результаты исследований, касающихся распространенности этих инфекций, путей заражения, вариантов клинического течения и возможностей их этиологической диагностики, а также лечения. Акцентируется внимание на необходимости дальнейшего изучения данной патологии.

Ключевые слова: вирус герпеса 6-го типа, вирус герпеса 7-го типа, иммунодефицит, лимфопролиферативные заболевания.

CLINICOEPIDEMIOLOGICAL SPECIFIC CHARACTERISTICS OF INFECTIONS CAUSED BY THE VIRUSES OF HERPES OF TYPES 6 AND 7 (A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW)

S.R. Melenko, N.A. Bohachek, Ya. V. Venglovs'ka, Yu. O. Randiuk, O.V. Tymoshchuk

Abstract. The paper highlights the current conceptions of infections caused by human herpes virus of the 6th and 7th types. The results of the studies concerning the prevalence of these infections, their channels of contagion, clinical course options and opportunities for their etiologic diagnosis and treatment. Attention is accentuated on the need of further directing the efforts of scientists at studying this particular pathology.

Key words: herpesvirus of type 6, herpesvirus of type 7, immunodeficiency, lymphoproliferative diseases.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 2 (66). – P. 151-154

Надійшла до редакції 21.02.2013 року