

© Коллектив авторов, 2012

М.А. Никольский¹, Е.Д. Соколова², А.А. Вязовая³, С.И. Минченко², О.В. Нарвская³

ВНЕЗАПНАЯ ЭКЗАНТЕМА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ВОЗРАСТА

¹СПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, ³ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Внезапная экзантема (ВЭ) – распространенное детское инфекционное заболевание, являющееся частой причиной госпитализации, плохо изученное в России. Цель исследования состояла в выявлении ВЭ и определении этиологии этого заболевания у детей грудного и раннего возраста, госпитализированных в ДГКБ № 5. Обследованы 157 детей с лихорадкой без катаральных явлений. Присутствие ДНК вирусов герпеса человека (ВГЧ) 6-го и 7-го типов в плазме крови определяли методом ПЦР. Вирусемия ВГЧ-6 и ВГЧ-7 была выявлена у 54 (35%) обследованных, из них 7 (13%) имели ВГЧ-7. Большинство больных (42 из 54 – 77%) имели развернутую клинику ВЭ, у остальных была лихорадка без сыпи. До 7% детей в возрасте до 2 лет, поступивших в ДКБ № 5 с лихорадкой в мае–сентябре 2009 г., имели ВГЧ-6(7)-инфекцию.

Ключевые слова: дети грудного и раннего возраста, внезапная экзантема, лихорадка без сыпи, ВГЧ-6, ВГЧ-7.

Exanthem subitum (ES) is widespread infectious disease in children population and frequent reason for hospitalization, but it is not well-known in Russia. The goal of present study is ES identification and determination of its etiology in infants, hospitalized in Children Infectious Hospital № 5. 157 infants with fever and without any catarrhal signs were examined. Presence of human herpesvirus (HHV) type 6 and 7 in serum was determined by PCR. HHV-6 and/or HHV-7 in serum were detected in 54 (35%) of examined children, including 7 patients (13%) with HHV-7. Majority of patients (42/54, 77%) demonstrated complete clinical picture of ES, other patients had rash-free fever. HHV-6 (7) infection was diagnosed in 7% of children aged < 24 months hospitalized in Children Infectious Hospital № 5 in period may–september 2009.

Key words: infants, exanthem subitum, rash-free fever, HHV-6, HHV-7.

Внезапная экзантема (ВЭ, exanthem subitum, roseola infantum) – детское инфекционное заболевание, вызываемое вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) [1–3]. Это заболевание сопровождается лихорадкой без катаральных явлений в течение 3 дней и пятнисто-папулезной сыпью, образующейся после снижения температуры тела. У больных с нормальным иммунным статусом ВЭ протекает доброкачественно и требует только симптоматического лечения. До 1982 г. ВЭ называлась в отечественных руководствах по инфекционным заболеваниям детей

«шестой» болезнью или «розеолой». В настоящее время ВЭ имеет код В08.2 по МКБ 10 (без уточнения этиологии заболевания и клинических вариантов течения).

В практике детских инфекционных больниц Санкт-Петербурга диагноз ВЭ ставится крайне редко, хотя по данным западной литературы, до 10% лихорадящих детей младшего возраста госпитализируются именно с этим заболеванием [1]. Причин гиподиагностики ВЭ в стационарах несколько. Во-первых, современные данные по этиологии ВЭ не представлены во многих отечественных руко-

Контактная информация:

Никольский Михаил Андреевич – к.м.н., асс. каф. педиатрии
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 192289 г. Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, 134

Тел.: (921) 864-64-48, E-mail: nicolm@inbox.ru

Статья поступила 1.06.12, принята к печати 26.09.12.

водствах по инфекционным болезням. Более того, согласно отечественному опыту, сходная симптоматика (лихорадка, экзантема) наблюдается при энтеровирусной инфекции Коксаки А и В, ЕСНО [4]. Во-вторых, современные методы дифференциальной этиологической диагностики вирусных инфекций, вызывающих у детей сыпь, еще недостаточно используются в практической медицине [5].

Цель исследования состояла в выявлении ВЭ и определении этиологии этого заболевания у детей грудного и раннего возраста, госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в период с 5 мая по 10 октября 2009 г.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 157 детей (94 мальчика и 63 девочки) в возрасте от 1 мес до 4 лет (средний возраст 17 мес), поступивших в инфекционные отделения больницы с лихорадкой выше 38 °С, но при отсутствии катарального синдрома и/или явных очагов бактериальной инфекции.

Общая для всех пациентов форма обследования включала: подробный анамнез, клинический анализ крови, анализ мочи, посев кала на патогенную флору, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для выявления вирусемии ВГЧ-6 и ВГЧ-7. По показаниям проводили биохимическое исследование крови, посевы из зева и носа на флору, ИФА кала на ротавирусы, рентгенограмму легких и придаточных пазух носа, УЗИ почек, УЗИ головного мозга, электроэнцефалографию.

Кровь 70 пациентов исследовали методом ПЦР на присутствие ВГЧ других типов, инфицирование которыми может также сопровождаться появлением сыпи: вирусы герпеса 4-го и 5-го типов (вирус Эпштейна-Барра – ВЭБ и цитомегаловирус – ЦМВ).

С целью дифференциального диагноза с энтеровирусной инфекцией у 30 пациентов с клиническими проявлениями и/или лабораторно подтвержденным диагнозом ВЭ проводили выявление РНК энтеровируса в плазме крови.

Выявление вирусемии проводили методом ПЦР. Для выделения ДНК ВГЧ из плазмы крови, амплификации и детекции маркерного фрагмента ДНК ВГЧ использовали реагенты и приборы фирмы «ДНК-технология»: «Проба НК», смесь для амплификации под парафином, Tag-полимераза, минеральное масло, а также набор реагентов GenePak® DNA PCR test (ООО «Лаборатория Изоген», Москва); амплификаторы «Терцик», РТС-100 (MJ-Research Inc., USA). Детекцию ПЦР продукта ВГЧ-6 осуществляли по конечной точке, используя флуоресцентный детектор «Джин 1/4», ВГЧ-7 – по наличию специфического фрагмента амплификации размером 437 пн при электрофорезе в 1,2% агарозном геле с бромистым этидием с последующей визуализацией под УФ-светом с длиной волны 312 нм. Энтеровирус выявляли методом ПЦР, используя набор реагентов ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора «АмплиСенс Enterovirus», включающий комплекты реактивов для выделения РНК из клинического материала («РИБО-сорб»), для

получения кДНК на матрице РНК («РЕВЕРТА-Л») и для ПЦР-амплификации кДНК энтеровирусов с гибридизационно-флуоресцентной детекцией по конечной точке на детекторе «АЛА-1/4» (Biosan).

Результаты

Клинический диагноз ВЭ ставили при наличии температуры тела выше 38 °С в течение 2–3 дней с последующим появлением пятнисто-папулезной сыпи.

При наличии лихорадки без катаральных явлений, сопровождаемой выявлением ДНК ВГЧ 6-го или 7-го типа в плазме крови, устанавливали диагноз лихорадки без сыпи, ассоциированной с ВГЧ-6 и ВГЧ-7.

Всего выявлено 54 пациента, в основном, в возрасте 6–24 месяцев, у которых в крови были обнаружены ВГЧ-6 и ВГЧ-7.

У 14 пациентов с клинической картиной ВЭ этиология заболевания установлена не была (табл. 1).

Таблица 1

Возраст и число больных с ВЭ/лихорадкой без сыпи и ВЭ невыясненной этиологии

| Возраст, мес | ВГЧ-6 | ВГЧ-7 | ВЭ невыясненной этиологии |
|--------------|-----------|----------|---------------------------|
| До 6 | 2 | | 2 |
| 6–12 | 18/5 | 3/1 | 6 |
| 12–24 | 15/5 | 2/1 | 6 |
| 24–36 | 1 | | |
| Старше 36 | 1 | | 2 |
| Итого | 47 | 7 | 14 |

Присутствие в крови ВГЧ-6 было выявлено у 47 пациентов, из них у 10 (21,3%) была отмечена лихорадка без сыпи, у 2 (28%) из 7 пациентов, имеющих вирусемию ВГЧ-7, также наблюдалась лихорадка без сыпи.

Из табл. 1 видно, что большинство случаев верифицированной ВЭ были ассоциированы с ВГЧ-6 и лишь 13,5% – с ВГЧ-7. При этом ни у одного пациента не были выявлены одновременно ВГЧ-6 и ВГЧ-7, что может свидетельствовать о высокой специфичности диагностических ПЦР тест-систем.

Самому младшему ребенку с ВГЧ-6-инфекцией было 25 дней, самому старшему – 37 мес, средний возраст – 13 мес. Средний возраст больных с ВГЧ-7 инфекцией был 15 мес.

У 52 пациентов течение заболевания было среднетяжелым, у 2 – тяжелым. Тяжесть состояния обуславливалась синдромом интоксикации. Средняя продолжительность лихорадки составила 3,2 суток. При объективном осмотре отмечались лихорадка и фарингит, увеличение затылочных лимфоузлов. В клиническом анализе крови практически у всех детей отмечалась лейкопения

Таблица 2

Структура диагнозов детей, обследованных на ВГЧ-6 и ВГЧ-7

| ВЭ (n=56) | | | Лихорадка без сыпи (n=12) | | ОРВИ | Другие диагнозы |
|-----------|-------|------------------------|---------------------------|-------|------|-----------------|
| ВГЧ-6 | ВГЧ-7 | невъясненной этиологии | ВГЧ-6 | ВГЧ-7 | | |
| 37 | 5 | 14 | 10 | 2 | 76 | 13 |

или нормальное содержание лейкоцитов. У 10 пациентов заболевание начиналось как повторный подъем температуры тела на фоне текущего ОРВИ. 45 пациентов с момента поступления получали антибиотики широкого спектра действия (цефазолин, цефатоксим). В большинстве случаев ставился диагноз «ОРВИ+аллергическая сыпь». В 15 случаях врачами отделений был поставлен правильный диагноз. Все пациенты поправились, осложнений не наблюдалось.

Таким образом, вирусемия ВГЧ-6 и ВГЧ-7 была выявлена у значительной части – у 54 (35%) из 157 пациентов, включенных в исследование, при доминировании ВГЧ-6 – у 47 (87%) из 54. Значительная часть больных – 42 из 54 (77%) – демонстрировала полную клинику ВЭ, у остальных 12 (23%) пациентов была лихорадка без сыпи.

Дебют заболевания у обследованных пациентов проявлялся только лихорадкой. В дальнейшем у части из них появлялась сыпь (ВЭ с сыпью), у части лихорадка прекратилась без развития других симптомов (ВЭ без сыпи). У большинства пациентов на 2–3-й день появлялись катаральные симптомы (ринорея, кашель), что служило основанием для постановки диагноза ОРВИ (без уточнения этиологии). У остальных пациентов за период госпитализации были выявлены другие диагнозы, в том числе острый пиелонефрит, инфекционный мононуклеоз, герпетический афтозный стоматит (табл. 2).

ВЭ неясной этиологии была у 14 детей, что требует дальнейшего изучения (табл. 1 и 2). По возрасту (средний возраст 14 мес) пациенты этой группы соответствовали больным с подтвержденной ВЭ. У всех детей отмечалась лихорадка длительностью от 1,5 до 5 суток с последующим появлением пятнисто-папулезной сыпи длительностью от 1 до 3 суток. В анализах крови выявляли нормальное или сниженное содержание лейкоцитов. Диагноз при выписке был «ОРВИ, аллергическая сыпь».

Проанализирована встречаемость заболеваний, ассоциированных с ВГЧ-6 и ВГЧ-7, в структуре случаев острой лихорадки у детей в возрасте до 2 лет. Всего с мая по сентябрь 2009 г. из 751 пациентов в возрасте до 2 лет, поступивших в инфекционные отделения ДГКБ № 5 с лихорадкой, были выявлены 54 пациента с подтвержденной ВГЧ-6(7)-инфекцией. Таким образом, средняя частота

ВГЧ-6(7)-инфекции среди детей в возрасте до 2 лет, поступивших с лихорадкой в инфекционный стационар, составила 7%, что согласуется с данными зарубежной литературы [1]. Встречаемость ВГЧ-6(7) инфекции не зависела от месяца года.

Проанализирована выявляемость ВГЧ-6(7) при поступлении ребенка с лихорадкой в стационар. В целом при применении наших критериев включения (возраст до 4 лет, температура тела выше 38 °С, отсутствие катаральных явлений и явных очагов инфекции) ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекция была обнаружена в 40% случаев. У детей до 2 лет с теми же критериями и нормальным или сниженным количеством лейкоцитов в крови при поступлении выявляемость ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекции составила 64%.

Для дифференциального диагноза проведено обследование на энтеровирусную инфекцию 30 образцов крови пациентов с ВЭ. Изначально планировалось провести не только дифференциальный диагноз ВГЧ-6(7)-инфекций с заболеваниями, вызванными энтеровирусами, но и типирование энтеровирусов в случае их обнаружения. Однако ни в одном из 30 образцов крови больных ВЭ нам не удалось выявить РНК энтеровируса, соответственно типирование не проводилось.

20 пациентов с ВЭ были дополнительно обследованы на другие герпесвирусы. У 2 пациентов с ВЭ, вызванной ВГЧ-6, в крови методом ПЦР было обнаружено также присутствие ЦМВ, а также IgG-антитела к ЦМВ, что, возможно, свидетельствовало о реактивации сопутствующей ЦМВ-инфекции.

Обсуждение

В исследовании показана высокая частота (до 7%) встречаемости ВГЧ-6(7)-инфекции среди детей раннего возраста, поступающих в инфекционный стационар с лихорадкой. Правильный диагноз ставится редко, необоснованно назначаются антибиотики, а инфекционная сыпь интерпретируется как аллергическая.

Впервые в России нами определена частота встречаемости ВГЧ-7-инфекции у детей с ВЭ – 13,5%. Показано, что вероятность обнаружения ВГЧ-6(7)-инфекции у пациента в возрасте до 2 лет с лихорадкой без катаральных явлений при отсутствии лейкоцитоза достигает 64%.

Не обнаружена связь ВЭ с энтеровирусной

инфекцией. При этом большое число случаев ВЭ остается этиологически не распознанными, что может говорить как о несовершенстве применяемых методов диагностики, так и о неоднородности диагноза ВЭ.

Мы видим необходимость включения в МКБ расширенного понятия ВЭ с уточнением этиологии (ВГЧ 6-го или 7-го типов) и течения заболевания (с сыпью и без сыпи).

Выводы

1. Вариантами клинической картины первичных инфекций, ассоциированных с ВГЧ-6 и ВГЧ-7, являются ВЭ (с сыпью) или лихорадка без сыпи. До 7% детей в возрасте до 2 лет, поступив-

ших в ДГКБ № 5 с лихорадкой, имели ВГЧ-6(7)-инфекцию. У 64% пациентов в возрасте до 24 месяцев с лихорадкой без катаральных явлений и без лейкоцитоза в периферической крови выявлялись ВГЧ-6 или ВГЧ-7.

2. 13,5% случаев ВЭ были ассоциированы с ВГЧ-7.

3. Случаев ВЭ, ассоциированной с энтеровирусной инфекцией, не выявлено.

4. Диагноз ВЭ может быть подтвержден методом ПЦР в течение суток после поступления пациента в стационар. Целесообразно проводить такие исследования во избежание ошибочных диагнозов аллергической сыпи и неоправданного применения антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 (7): 432–438.

2. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, et al. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6. *J. Infect. Dis.* 2006; 193 (8): 1063–1069.

3. Caselli E, Di Luca D. Molecular biology and clinical associ-

ations of Roseoloviruses human herpes virus 6 and human herpes virus 7. *New Microbiol.* 2007; 30 (3): 173–187.

4. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика. Методические указания. М., 2006: 44 с.

5. Никольский М.А., Соколова Е.Д., Мессорош В.Г., Минченко С.И. Актуальность диагностики вируса герпеса человека 6-го типа у детей. *Детские инфекции.* 2009; 4: 65–66.