



Д. В. МАЛЬЦЕВ

Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

Клініка, діагностика та лікування HHV-7-нейроінфекції

Вірус герпесу людини 7-го типу (human herpes virus type 7, HHV-7) — найчастіша знахідка при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) лейкоцитів крові у людей. Як свідчать результати останніх епідеміологічних досліджень, цей збудник нерідко є причиною нейроінфекційних уражень як в Україні, так і в інших країнах.

HHV-7 може спричинити такі самі форми нейроінфекції, як і HHV-6, однак частіше зумовлює серозний лімфоцитарний менінгіт, стовбуровий та моно- або мультифокальний лейкоенцефаліт, рідше — ураження лімбічної ділянки головного мозку. Вірус відомий як збудник мієліту, менінгорадикуліту, енцефалорадикуломієліту. Серед уражень периферичної нервової системи описано неврит лицьового нерва і полірадикулоневропатію, яка нагадує синдром Гієна—Барре. HHV-7 залучений у патогенез скроневого медіанного склерозу, скроневі медіанної епілепсії, фебрильних судом та епілептичного статусу фебрильних судом. Фенотип синдрому хронічної втоми часто формується при реактивації HHV-7 із персистувального стану.

У діагностиці HHV-7-нейроінфекції провідну роль відіграє ПЛР ліквору. З огляду на ймовірність хибнонегативних результатів ПЛР ліквору, проводять також серологічні тести, зокрема вивчення авідності антивірусних анти-тіл та субкласового складу специфічних імуноглобулінів G. При синдромі хронічної втоми, асоційованому з HHV-7, діагностично значущою є ПЛР лейкоцитів крові, а не ліквору.

У лікуванні HHV-7-нейроінфекції застосовують противірусні хіміопрепарати із групи ациклічних аналогів гуанозину — ганцикловір, валіновий ефір ганцикловіру, фоскарнет або цидофовір, які слід поєднувати із лікуванням імунодефіцитної хвороби, котра спричинила реактивацію вірусу із персистувального стану внаслідок послаблення імунного нагляду.

Ключові слова: HHV-7, енцефаліт, мієліт, менінгіт, діагностика, лікування.

Вірус герпесу людини 7-го типу (human herpes virus type 7, HHV-7) — найчастіша знахідка при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) лейкоцитів крові у людини. Як свідчать результати останніх епідеміологічних досліджень, цей збудник нерідко є причиною нейроінфекційних уражень як в Україні, так і в інших країнах. Однак лікарі недостатньо поінформовані щодо інфекції HHV-7, а деякі великі лабораторно-діагностичні центри не включили тести для виявлення цього вірусу в перелік досліджень. Тому вважаємо за потрібне навести інформацію щодо клінічних виявів, методів діагностики і лікування HHV-7-нейроінфекції із міжнародних електронних наукометричних баз даних

рецензованих медичних періодичних видань PubMed і Embase для поліпшення ідентифікації уражень нервової системи, спричинених HHV-7.

Етіологія

HHV-7 — опортуністичний лімфотропний β-герпесвірус, який належить до роду *Roseolovirus* родини *Herpesviridae*. Розмір віріона становить близько 170 нм. ДНК HHV-7 принаймні на 60% гомологічна такій HHV-6, що зумовлює подібність низки клініко-інструментальних симптомів інфекцій, спричинених цими близькоспорідненими вірусами. Загалом стратегія паразитування HHV-7 найбільше відповідає біологічній програмі HHV-6A, яка формує агресивнішу інфекцію, ніж HHV-6B. Показано, що HHV-7 може індукувати реактивацію

© Д. В. Мальцев, 2019

HHV-6 із латентного стану, тобто діє як трансактивуючий агент щодо цього вірусу [19], що зумовлює високу частоту мікст-інфекцій.

Епідеміологія

HHV-7 спричиняє антропонозну інфекцію. Основним механізмом передачі вірусу є орооральний, а не аерозольний. Убіквітарно поширений. Цим вірусом інфіковано близько 95% популяції людей. Більшість заражаються до досягнення шестирічного віку. Первинна інфекція здебільшого безсимптомна, рідше має перебіг у вигляді раптової екзантеми. Найуразливішими до раптової екзантеми є діти віком від 2 до 5 років. К. L. Schwartz та співавт. показали, що відтерміновані епізоди первинної інфекції HHV-7 (пізніше 6-річного віку) асоційовані з підвищеним ризиком розвитку HHV-7-індукованих нейроінфекційних уражень у подальшому [50].

Імуноскомпрометовані особи є групою ризику розвитку тяжких, загрозливих для життя форм інфекції HHV-7, хоча в осіб з нормальним імунним статусом зазвичай не розвиваються клінічні симптоми хвороби. Поширеність реактивованої інфекції HHV-7 в загальній популяції не уточнено у зв'язку з обмеженою діагностикою [19]. I. Corral та співавт. у недавньому проведеному епідеміологічному дослідженні виявили, що HHV-7-інфекція трапляється щонайменше в 5,6% випадків серед пацієнтів з неврологічними ураженнями, госпіталізованих у стаціонар, причому майже в половині випадків помилково встановлюють попередній діагноз неінфекційної хвороби нервової системи [16]. К. Takasawa та співавт. показали, що HHV-6/HHV-7 були причиною розвитку нейроінфекції в 32% випадків нейроінфекційних уражень за досвідом роботи територіального госпітального центру у 2010—2014 рр. [53]. За даними ретроспективного аналізу українського центру інфекційних уражень центральної нервової системи (ЦНС), нейроінфекцію HHV-7 діагностували в 12,1% випадків хвороб нервової системи, спричинених різними герпесвірусами [23].

Патогенез

Вхідними воротами інфекції здебільшого є верхні дихальні шляхи. Збудник швидко потрапляє до регіонарних лімфатичних органів, де вражає насамперед Т-лімфоцити, в які проникає завдяки рецептору до молекули CD4. Тому основним біологічним резервуаром вірусу в організмі людини є Т-хелпери, котрі експресують зазначену молекулу [19]. Цей феномен отримав назву «імунологічний парадокс». Інфіковані лімфоцити знижують експресію CD4, що пояснює відому конкуренцію HHV-7 з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [41]. Пацієнти з ідіопатичною CD4⁺-Т-клітинною лімфопенією є природно резистентними до HHV-7 через зменшення біологічного резервуару вірусу в організмі людини.

Після короткочасного періоду літичної інфекції, котра супроводжується транзиторною вірусемією, вірус витісняється імунною системою організму-хазяїна в зони персистенції, насамперед у слинні залози. Відзначається феномен нестерильного імунітету. Імунний нагляд стримує вірус у персистувальному стані, який може зберігатися довічно. Однак у разі імуносупресії можлива реактивація патогену з повторним формуванням віремії та ураженням внутрішніх органів і ЦНС [10, 19]. Описані реактивовані форми інфекції HHV-7 при таких первинних імунодефіцитах, як загальний варіабельний імунодефіцит [1], Х-зчеплена агаммаглобулінемія [51], синдром Ді Джорджі [49], Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром [30], дефіцит маннозозв'язувального протеїну [2] та дефіцит мілопероксидази нейтрофілів [4]. Вірус може реактивуватися у пацієнтів зі СНІДом [25], реципієнтів алогенного кісткового мозку, пуповинної крові та стовбурових гемопоетичних клітин крові [10], після призначення імуносупресивних препаратів, зокрема глюкокортикостероїдів у великій дозі [52]. Однак відомі випадки тяжкої реактивованої інфекції HHV-7 в імунокомпетентних осіб, які не отримали належного пояснення [45].

Особливостями патогенезу інфекції HHV-7, котрі відрізняють її від інфекції, спричиненої HHV-6, є переважно безсимптомний перебіг первинного інфікування, частіші та триваліші епізоди віремії при реактивації, обернено пропорційна кореляція з ВІЛ у зв'язку з феноменом конкуренції за спільний рецептор, слабші онкогенні властивості та більша частка неврологічних уражень у структурі клінічних виявів, а також гірша чутливість до специфічних противірусних препаратів, хоча видається очевидним, що загалом HHV-7 може спричинити такі самі клінічні форми інфекції, що і HHV-6.

Патоморфологія

Не описано суттєвих відмінностей за патоморфологічними ознаками між інфекціями HHV-7 і HHV-6. Т. Chen та співавт. виявили HHV-7 при автопсії у пацієнтів з реактивованою інфекцією в слинних залозах, мигдаликах, лімфатичних вузлах і червоному кістковому мозку [13], а Р.К. Chan та співавт. — множинні мікроскопічні вогнища крововиливів і ознаки нейрональної дегенерації в стовбурі головного мозку при автопсії у випадку фатального HHV-7-енцефаліту в реципієнта алогенних стовбурових клітин крові [11]. При інтерстиційному лімфопролітарному пневмоніті HHV-7-етіології відзначають набряк та інфільтрацію інтерстицію легень лімфоцитами, моноцитами і меншою мірою — нейтрофілами. Має місце гіперплазія епітелію альвеол з феноменом матових скелець і еозинофільними інтрануклеарними включеннями (рис. 1) [17]. Ці дані будуть корисні неврологу з огляду на можливість поєднаної інфекції HHV-7 з одночасним ураженням декількох органів і систем.

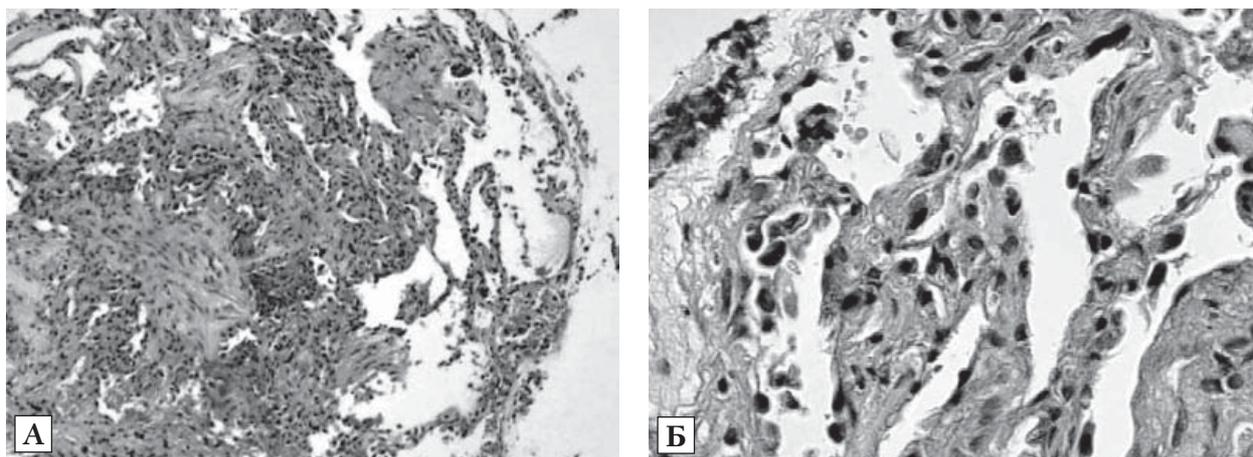


Рис. 1. Мікрофотографії біоптатів легень пацієнта з інтерстиціальним лімфоцитарним пневмонітом HHV-7-етіології. $\times 10$ (А), $\times 40$ (Б). Фарбування гематоксилином та еозином (17)

Клінічні вияви

Клінічні картини первинної і реактивованої інфекції HHV-7 можуть відрізнятися і нагадують такі при інфікуванні HHV-6 з більшою частотою неврологічних уражень.

Вірус є збудником **раптової екзантеми немовлят** у разі первинної інфекції, однак це трапляється рідше, ніж при HHV-6-інфекції. Описані випадки *exanthema subitum*, спричиненої коінфекцією HHV-7 і HHV-6 [59]. Показано, що раптова екзантема HHV-7-етіології має перебіг з вірогідно вищою температурою, ніж при інфікуванні HHV-6. У таких випадках у деяких дітей формуються фебрильні судоми [15]. Наслідком фебрильних судом може бути затримка когнітивного розвитку дитини і/або виникнення скроневої медіанної епілепсії, асоційованої зі скронеvim медіанним склерозом [40]. Крім того, при первинній інфекції можливий епілептичний статус фебрильних судом, що є загрозовим для життя. За результатами недавнього дослідження FEBSTAT, HHV-7 є причиною фебрильних судом у 7,1% випадків цієї патології у людей [24]. Іноді первинна інфекція має перебіг у вигляді гострої гарячкової хвороби, що певною мірою відповідає виявам гострої респіраторної вірусної інфекції, однак частіше є безсимптомною.

Крім того, вірус спричиняє гарячку невідомого походження у пацієнтів з нейтропенією [47], що часом призводить до марних пошуків бактеріального абсцесу, а також **мононуклеозоподібний синдром** [14] і *pityriasis rosea* (рис. 2) [21]. Патоген може бути коінфекційним агентом при хронічному інфекційному мононуклеозі, спричиненому вірусом Епштейна — Барр [14].

HHV-7 відомий як типова причина фенотипу **синдрому хронічної втоми та імунної дисфункції** у людей [12, 20]. S. Rasa та співавт. виявили коінфекцію HHV-7 і HHV-6 у 47,3% випадків синдрому хронічної втоми у спеціально спланованому клінічному дослідженні ($n = 165$) [48]. Дані останнього

контрольованого клінічного дослідження A. Krutina та співавт. продемонстрували у пацієнтів з фіброміалгією за результатами ПЛР лейкоцитів крові наявність ДНК HHV-6 і HHV-7 у 51% (23/43) і 75,5% (34/43) випадків відповідно [38].

HHV-7 може спричинити такі самі форми нейроінфекції, як і HHV-6, однак частіше зумовлює **серозний лімфоцитарний менінгіт, стовбуровий та моно- або мультифокальний лейкоенцефаліт** (рис. 3), рідше — ураження лімбічної ділянки головного мозку (рис. 4) [6, 10, 37]. Особливістю енцефалітів, зумовлених HHV-7, є відсутність пригнічення свідомості в гострий період або незначні порушення у вигляді приглушення та дезорієнтації, що суперечить класичним уявленням щодо виявів енцефаліту. Зокрема при **лімбічному HHV-7-енцефаліті** відзначають гарячку, ажитацію, дезорієнтацію, фармакорезистентну інсомнію з електроенцефалографічною картиною сну, галюцинації/ілюзії, порушення функції короткочасної пам'яті зі збереженням довготривалої, епілептичний синдром з переважанням простих і складних парціальних нападів над генералізованими тоніко-клонічними судомними пароксизмами. Комп'ютерна томографія головного мозку неін-



Рис. 2. Фото екзантеми при *pityriasis rosea* (21)

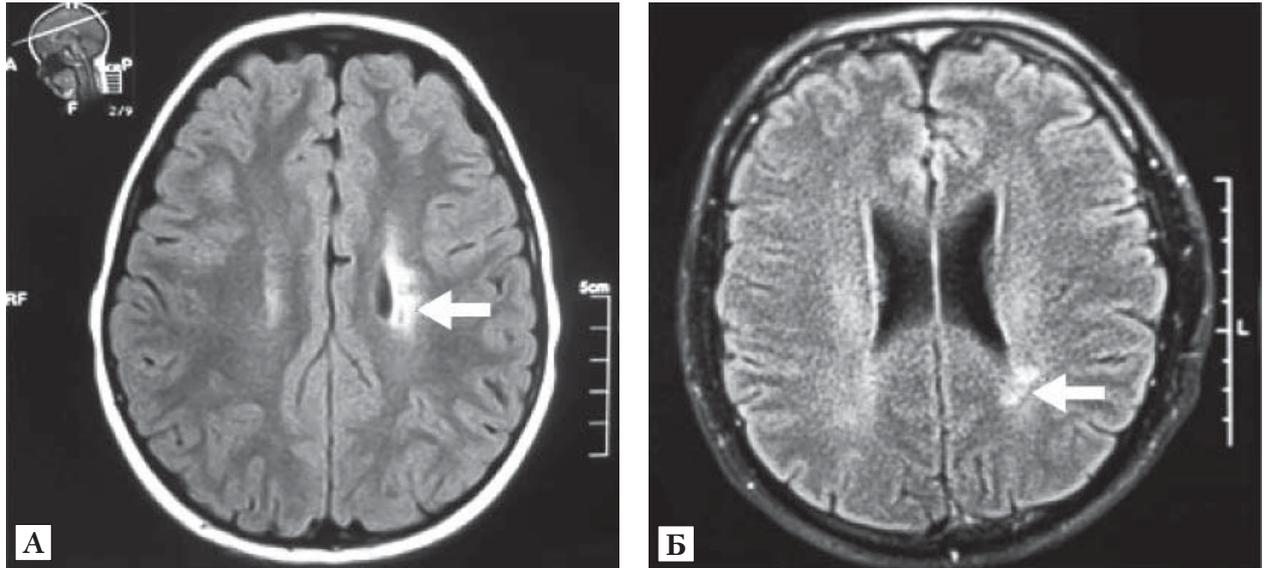


Рис. 3. Магнітно-резонансна томографія головного мозку в режимі FLAIR, аксіальна проекція. Ознаки перивентрикуліту (А) і монофокального лейкоенцефаліту (Б) HHV-7-етіології у пацієнта із загальним варіабельним імунodefіцитом (позначено стрілками; власне спостереження); у матері розвинувся інтерстиційний HHV-7-пневмоніт, а у бабусі вірус був тригером синдрому Гієна—Барре (1)

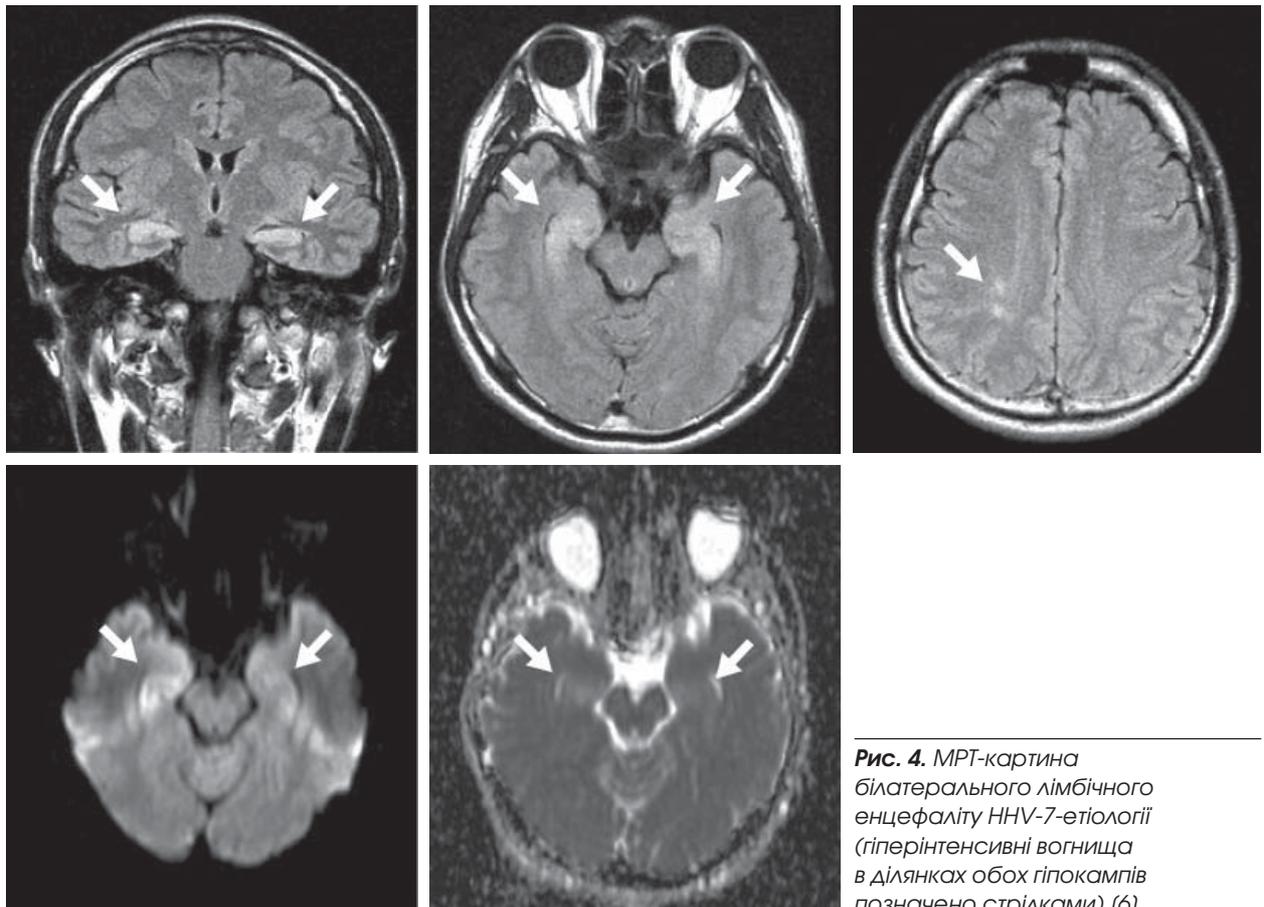


Рис. 4. МРТ-картина білатерального лімбічного енцефаліту HHV-7-етіології (гіперінтенсивні вогнища в ділянках обох гіпокампів позначено стрілками) (6)

формативна при лімбічному енцефаліті. Магнітно-резонансна томографія на томографах з величиною магнітної індукції не менше 1,5 Тл у конвенційних режимах демонструє уні- або білатеральні вогнища гіперінтенсивності у ділянці гіпокампів, парагіпокампальних звивин, мигдалеподібних тіл та острівців в T2-зваженому режимі та режимі FLAIR [6].

Лейкоенцефаліт, спричинений HHV-7, з клінічною картиною пірамідних, координаторних, чутливих і когнітивних розладів характеризується одно- або багатовогнищевим ураженням білої речовини півкуль великого мозку. Ця форма нейроінфекції нагадує за клініко-інструментальними виявами автоімунні демієлінізуювальні хвороби ЦНС, однак зазвичай з меншою тяжкістю рухових і координаторних розладів, більшим ураженням психічних функцій, атипівістю вогнищ за розміром, формою і локалізацією. Ці вогнища не накопичують контраст, можуть набувати химерних форм і розташовуватися в нехарактерних для розсіяного склерозу зонах [1, 10, 37].

Стовбуровий HHV-7-енцефаліт з картиною ураження ядер краніальних нервів, альтернувальними синдромами і/або гемі- або квадрипарезом важко відрізнити від ішемічних інсультів у стовбурі мозку, особливо через відсутність загальноінфекційних і загальномозкових симптомів у багатьох імуноскомпрометованих пацієнтів [10]. А. J. Fay та співавт. описали гострий геморагічний стовбуровий енцефаліт у дитини, спричинений HHV-7 [26].

За даними С. А. Tavares Rimério та співавт., HHV-7-мононейроінфекція траплялася лише у 18% випадків герпесвірусного енцефаліту, тоді як коінфекція HHV-7 і HHV-6 — у 45,4% [54]. Реактивація вірусу поліпшує перебіг синдрому Веста у дітей, однак механізм цього феномену вивчено недостатньо [61].

У деяких пацієнтів вірус залучений до патогенезу **скроневої медіанної епілепсії, асоційованої зі скронеvim медіанним склерозом** [40]. HHV-7-асоційований скронеvim медіанний склероз має прогресуючі нейропсихіатричні, вегетативні, когнітивні та епілептичні вияви, які можуть погіршити якість життя або спричинити недієздатність пацієнта [2].

Церебральний васкуліт HHV-7-етіології описано лише при X-зчепленому лімфопроліферативному синдромі [30].

HHV-7 може індукувати розвиток **гострої некротичної енцефалопатії**, яка нагадує за клініко-нейровізуалізаційними даними HHV-6-енцефалопатію, зокрема такі недостатньо схарактеризовані тяжкі енцефалопатичні синдроми, як **гостра енцефалопатія з біфазними судомами та пізньою редукованою дифузністю** та **гостра енцефалопатія з редукованою дифузністю в унілатеральній гемісфері** [46] з феноменом геміконвульсії-геміплегії [36].

Описано випадки **гострого поперечного та фокального мієліту** HHV-7-етіології на шийному і тораколюмбальному рівні з нижнім спастичним парапарезом, парагіпестезією, порушенням функції тазових органів, трофічними розладами у пацієнтів з

СНІДом [25, 28], **енцефалорадикуломієліту** з одночасним залученням головного мозку, корінців краніальних нервів і спинного мозку [29] та **менінгомієліту** з оболонковим больовим синдромом і руховими розладами в імуноскомпетентних осіб (рис. 5) [45].

Вірус може бути причиною неврити лицьового нерва (паралічу Белла) (рис. 6) [58] і гострого спінального полірадикулоневрити, котрий нагадує синдром Гієна — Барре, однак з асиметричним залученням нервових корінців [35].

Реактивована HHV-7-інфекція може погіршувати результати хірургічних втручань у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу [57].

Деякі випадки **DIHS/DRESS**, які включають вияви енцефалопатії, пов'язані з реактивацією HHV-7, а не HHV-6. Зокрема така асоціація може мати місце при гіперчутливості до зонізаміду, карбамазепіну, мексилетину і протитуберкульозних препаратів [32]. Токсичний епідермальний некроліз також може бути зумовлений реактивацією HHV-7 у деяких випадках [34].

У разі тривалої віремії поряд з нейроінфекцією існує ризик ураження внутрішніх органів та імунної системи, зокрема розвитку **гепатиту** [33], **інтерстиційного лімфоцитарного пневмоніту** [17] та **гранулематозного лімфаденіту** [39], однак згідно з даними літератури при реактивованій інфекції HHV-7 переважають саме нейроінфекційні ураження.

Відомі онкологічні ураження, індуковані HHV-7, зокрема **гемофагоцитарний синдром** і **T-клітинні лімфоми** [9].



Рис. 5. МРТ-картина HHV-7-індукованого шийного менінгомієліту (вогнища в спинному мозку позначено стрілками) [45]



Рис. 6. Випадок поєднання виявів pityriasis rosea і неврити лицьового нерва при реактивації HHV-7 [58]

Описано випадки **природженої інфекції HHV-7** із затримкою психомовленнєвого розвитку дитини, однак вони мають легший перебіг, ніж у разі інфікування CMV [31].

Ускладнення

При інфекції HHV-7 можуть траплятися такі самі ускладнення, що і при реактивації HHV-6, з огляду на подібність у клінічній маніфестації цих інфекцій. Небезпечним є розвиток епілептичного статусу фебрильних судом під час первинного інфікування. Вірус може зумовлювати автоімунні ускладнення, зокрема постінфекційну мієлорадикулоневропатію [44] або автоімунну тромбоцитопенію [49]. Відомий як тригер розсіяного склерозу [55]. При стовбуровому енцефаліті можлива смерть пацієнта через порушення роботи центрів контролю життєво важливих органів [10]. Після лімбічного HHV-7-енцефаліту залишається феномен скроневого медіанного склерозу, що може спричинити інвалідність [6]. Результати клінічного дослідження вказують на те, що HHV-7 найчастіше виявляється в реактивованому стані, ніж інші герпесвіруси, у пацієнтів зі скроневою медіанною епілепсією, асоційованою зі скронеvim медіанним склерозом [42]. Як показали М. Н. Martikainen та співавт., HHV-7 може бути тригером нейросаркоїдозу [43]. У разі вірусного пневмоніту, який може поєднуватися з нейроінфекційними ураженнями, іноді розвивається респіраторний дистрес-синдром [17]. У пацієнта з агаммаглобулінемією HHV-7 був причиною тромбозу печінкових вен [51].

Диференційна діагностика

HHV-7-інфекцію насамперед слід диференціювати від інфекції, спричиненої HHV-6, однак слід пам'ятати про змішані форми ураження [59]. У цілому напрями диференційної діагностики при продуктивній інфекції HHV-7 відповідають таким у разі реактивації HHV-6. Демієлінізувальний лейкоенцефаліт, зумовлений HHV-7, слід відрізнити від розсіяного склерозу, розсіяного енцефаломієліту та інших автоімунних демієлінізувальних хвороб ЦНС [1, 37], а лімбічний HHV-7-енцефаліт — від автоімунних енцефалітів, індукованих антинейрональним автоімунітетом, зокрема від анти-NMDA-енцефаліту [6]. Іноді лейкоенцефаліт HHV-7-етіології має рециди-

ви, що нагадує рецидивно-ремісивний перебіг розсіяного склерозу [37]. У такому разі слід вивчити олігоклональні смуги імуноглобулінів у лікворі для підтвердження або заперечення автоімунної природи неврологічного ураження. Іноді вірус реактивується в ЦНС при загостреннях розсіяного склерозу. Такі пацієнти потребують додаткового призначення протівірусних препаратів [22]. Якщо говорити про автоімунні лімбічні енцефаліти, то відомі випадки розвитку анти-NMDA-енцефаліту як постінфекційного ускладнення після початкової фази HHV-7-енцефаліту [56]. При гострій полірадикулоневропатії, спричиненій HHV-7, слід проводити диференційну діагностику із синдромом Гієна — Барре. Визначення антигангліозидних автоантитіл у сироватці крові та/або лікворі може допомогти встановити автоімунну природу хвороби. Асиметричність залучення периферичних нервів характерніша для інфекційного ураження [35].

Приклади формулювання діагнозу

Раптова екзантема HHV-7-етіології, середня тяжкість, неускладнений перебіг в імунокомпетентної особи.

Гострий неврит лівого лицьового нерва HHV-7-етіології з лівобічним помірним периферичним прозопарезом, гіперакузією та послабленням смакової чутливості на передніх 2/3 язика, ускладнений бактеріальним кон'юнктивітом лівого ока, у пацієнта з первинним тотальним дефіцитом маннозозв'язувального лектину.

Білатеральний лімбічний енцефаліт HHV-7-етіології з дезорієнтацією, ажитацією, інсомнією, зоровими і слуховими ілюзіями та скроневою медіанною епілепсією у реципієнта алогенних гемопоетичних стовбурових клітин крові.

Діагностичні підходи

У разі інфекції HHV-7 зазвичай інформативніші результати ПЛР ліквору і сироватки крові порівняно з HHV-6, що обумовлено формуванням високопродуктивної інфекції з великим вірусним навантаженням на організм людини [15]. Здебільшого вірорахія поєднується з віремією, що свідчить про гематогенний шлях поширення інфекції [1]. Трансольфакторний шлях міграції вірусу до ЦНС не доведено, хоча такий механізм описаний при

HHV-6-інфекції. Можливо, ця відмінність пояснює меншу частоту лімбічного енцефаліту, спричиненого HHV-7, і переважання уражень білої речовини півкуль великого мозку [6, 37].

ПЛР інформативніша за вірусологічний метод щодо виявлення HHV-7. Як показали А. М. Ashshi та співавт., мультиплексна ПЛР ідентифікувала ДНК герпесвірусів у 93,5% випадків, тоді як вірусна культура була позитивною лише в 28,3% [7].

ПЛР сечі протягом перших тижнів постнатального розвитку інформативна для діагностики природженої інфекції HHV-7 у новонароджених [31]. ПЛР лейкоцитів крові, але не сироватки крові, корисна при синдромі хронічної втоми, асоційованому з HHV-7 [12]. ПЛР слини дає змогу виявити лише персистуючий патоген у слинних залозах, а при високому вірусному навантаженні можна говорити про ризик реактивації патогену.

Показана інформативність LAMP-діагностики (loop-mediated isothermal amplification) уражень ЦНС HHV-7-етиології [63]. Імуногістохімічний метод дає змогу ідентифікувати антигени вірусу в зразках тканини головного мозку [40].

Серологічні тести слід проводити разом з ПЛР ліквору, оскільки жоден з методів не є достатньо надійним у діагностиці. Показано можливість вивчення авідності специфічних антитіл для диференціації первинної і реактивованої інфекції HHV-7. Продукція низькоавідних антитіл вказує на недавню інфекцію, а високоавідні імуноглобуліни є носіями імунної пам'яті [60]. При інтерпретації результатів серологічних досліджень слід урахувати, що імуноглобуліни (Ig) М до HHV-7 можуть перехресно реагувати з антигенами HHV-6 [27, 62]. Запропоновано вивчати авідність IgG до антигенів HHV-6 і HHV-7 методом непрямої імуофлуоресценції, щоб уникнути хибнопозитивних результатів, зумовлених перехресною реактивністю [60]. Показано, що до HHV-7 продукуються специфічні IgG1 і IgG3, а до HHV-6 — здебільшого IgG1, що також можна використовувати в диференційній діагностиці [8].

Лікування

Вірус нечутливий до ацикловіру, тому слід уникати призначення цього протівірусного хіміопрепарату при реактивованій інфекції HHV-7. Не проведено рандомізованих клінічних досліджень ефективності та безпечності протівірусних препаратів при реактивованій інфекції HHV-7, тому доказова база ґрунтується здебільшого на повідомленнях про клінічні випадки. У лікуванні реактивованої інфекції HHV-7 застосовують ганцикловір у дозі 5—10 мг/кг маси тіла двічі на добу краплинно протягом 7—21 доби і фоскарнет у дозі 60—90 мг/кг маси тіла на добу у вигляді инфузії протягом 7—14 діб поспіль [10, 37]. Е. De Clercq та співавт. указують на ефективність цидофовіру в дозі 5 мг/кг маси тіла на тиждень вну-

трішньовенно краплинно при HHV-7-нейроінфекції [18]. На жаль, іноді трапляються випадки резистентності вірусу до ганцикловіру, особливо у реципієнтів органів і тканин [10], що може зумовити летальний наслідок. Повідомлення про клінічні випадки [1, 2, 4] та результати невеликих контрольованих клінічних досліджень [3, 5] указують на ефективність комбінованої терапії за допомогою валацикловіру в дозі 3 г/добу та рекомбінантного інтерферону α -2b у дозі 3 млн МО протягом 1—3 міс. Немає даних щодо ефективності імунотерапії в монорежимі при реактивованій інфекції HHV-7, однак вона може знадобитися у пацієнтів з імунодефіцитами, наприклад внутрішньовенний нормальний імуноглобулін людини у дозі 600 мг/кг маси тіла на місяць при загальному варіабельному імунодефіциті для профілактики реактивації вірусу із персистувального стану [1]. Повідомлено про ефективність високодозової внутрішньовенної імуноглобулінотерапії (2 г/кг маси тіла на місяць) при автоімунних ускладненнях інфекції HHV-7 із ураженням периферичної нервової системи [44].

Диспансерне спостереження

Підходи до диспансерного спостереження при інфекції HHV-7 недостатньо розроблено. Пацієнти із синдромом хронічної втоми, асоційованим з HHV-7, мають перебувати під диспансерним наглядом невролога, інфекціоніста та клінічного імунолога, що передбачає мультидисциплінарність підходу до клінічного ведення, з регулярним контролем лейкоцитів крові методом ПЛР з видоспецифічними праймерами HHV-7 для ідентифікації вірусемії [12].

Профілактика

Не вивчено ефективність методів неспецифічної і специфічної профілактики при інфекції HHV-7 у клінічних дослідженнях. Якщо екстраполювати дані із загального вчення про герпесвіруси людини, методом первинної профілактики може бути поліпшення соціально-економічних умов життя, оскільки кількість зареєстрованих реактивацій менша в економічно розвинених країнах. Вторинна профілактика полягає у своєчасній діагностиці та лікуванні первинних і вторинних імунодефіцитів, які є причиною реактивації HHV-7 із персистувального стану в слинних залозах. Раціоналізація імуносупресивних втручань та моніторинг HHV-7 у пацієнтів з вторинною імуносупресією дають змогу запобігти нейроінфекційним ускладненням, зумовленим HHV-7. Так, К. Takahashi та співавт. повідомили про раптове і швидке прогресування виявів первинного автоімунного васкуліту церебральних судин унаслідок реактивації HHV-7 після призначення глюкокортикостероїдів у високій дозі. Вірус було ідентифіковано в біоптаті головного мозку, отриманому з вогнища ураження [52].

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Мальцев Д. В. Реактивована HHV-7-інфекція в сім'ї із загальним варіабельним імунodefіцитом // Український медичний часопис. — 2013. — № 3 (95). — С. 123—126.
2. Мальцев Д. В. Клінічні випадки дефіциту маннозозв'язуючого білка // Український медичний часопис. — 2015. — № 2 (106). — С. 91—96.
3. Мальцев Д. В., Климчук В. Є. Ефективність противірусного лікування при герпесвірусній нейроінфекції зі скроневою епілепсією // Міжнародний неврологічний журнал. — 2011. — № 4 (42). — С. 21—28.
4. Мальцев Д. В., Климчук В. В. Випадок ятрогенного аспергілюзу ретробульбарної клітковини і лімбічного герпесвірусного енцефаліту у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів // Український медичний часопис. — 2011. — № 1 (81). — С. 118—120.
5. Мальцев Д. В., Федірко В. О., Лісяний М. І., Васильєва І. Г. Рефрактерна атипова тригемінальна невралгія, асоційована з реактивованою герпесвірусною інфекцією: патогенетичний зв'язок і ефективність комбінованого противірусного лікування // Імунологія та алергологія. — 2014. — № 3. — С. 62—76.
6. Aburakawa Y., Katayama T., Saito T. et al. Limbic encephalitis associated with human herpesvirus-7 (HHV-7) in an immunocompetent adult: the first reported case in Japan // Intern. Med. — 2017. — Vol. 56 (14). — P. 1919—1923. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8185.
7. Ashshi A. M., Klapper P. E., Cooper R. J. et al. Detection of human cytomegalovirus, human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 in urine specimens by multiplex PCR // J. Infect. — 2003. — Vol. 47 (1). — P. 59—64.
8. Biganzoli P., Ferreyra L., Sicilia P. et al. IgG subclasses and DNA detection of HHV-6 and HHV-7 in healthy individuals // J. Med. Virol. — 2010. — Vol. 82 (10). — P. 1679—1683.
9. Cai P., Tong C. R., Yang J. F. et al. One case of correlation between the human herpesvirus 7 DNA load and the hemophagocytic syndrome // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. — 2011. — Vol. 25 (2). — P. 123—125.
10. Chan P. K., Chik K. W., To K. F. et al. Case report: human herpesvirus 7 associated fatal encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient // J. Med. Virol. — 2002. — Vol. 66 (4). — P. 493—496.
11. Chan P. K., Ng H. K., Cheung J. L. et al. Prevalence and distribution of human herpesvirus 7 in normal brain // J. Med. Virol. — 2000. — Vol. 62 (3). — P. 345—348.
12. Chapenko S., Krumina A., Kozireva S. et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome // J. Clin. Virol. — 2006. — Vol. 37 (1). — P. 47—51.
13. Chen T., Hudnall S. D. Anatomical mapping of human herpesvirus reservoirs of infection // Mod. Pathol. — 2006. — Vol. 19 (5). — P. 726—737.
14. Chiu H. H., Lee C. Y., Lee P. I. et al. Mononucleosis syndrome and coincidental human herpesvirus-7 and Epstein-Barr virus infection // Arch. Dis. Child. — 1998. — Vol. 78 (5). — P. 479—480.
15. Clark D. A., Kidd I. M., Collingham K. E. et al. Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction // Arch. Dis. Child. — 1997. — Vol. 77 (1). — P. 42—45.
16. Corral Í., Sainz de la Maza S., Rodríguez M. et al. Molecular detection of human herpesvirus 7 DNA in cerebrospinal fluid from adult patients with neurological disorders // J. Neurovirol. — 2018. — Vol. 24 (3). — P. 333—338. doi: 10.1007/s13365-018-0618-4.
17. Costa C., Bergallo M., Delsedime L. et al. Acute respiratory distress syndrome associated with HHV-7 infection in an immunocompetent patient: a case report // New Microbiol. — 2009. — Vol. 32 (3). — P. 315—316.
18. De Clercq E., Naesens L., De Bolle L. et al. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8 // Rev. Med. Virol. — 2011. — Vol. 11 (6). — P. 381—395.
19. Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system // Herpes. — 2004. — Vol. 11 (2). — P. 105A—111A.
20. Di Luca D., Zorzenon M., Mirandola P. et al. Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in chronic fatigue syndrome // J. Clin. Microbiol. — 1995. — Vol. 33 (6). — P. 1660—1661.
21. Drago F., Broccolo F., Ciccarese G. et al. Persistent pityriasis rosea: an unusual form of pityriasis rosea with persistent active HHV-6 and HHV-7 infection // Dermatology. — 2015. — Vol. 230 (1). — P. 23—26.
22. Dyachenko P., Dyachenko A., Smiianova O. et al. Identification of human herpesvirus 7 in the cerebrospinal fluid of adult ukrainian with relapsing-remitting multiple sclerosis. A case study // Wiad. Lek. — 2018. — Vol. 71 (8). — P. 1636—1638.
23. Dyachenko P., Dyachenko A., Smiianova O. et al. Ukrainian priorities for herpesvirus infections that affect the central nervous system // Wiad. Lek. — 2018. — Vol. 71 (7). — P. 1289—1294.
24. Epstein L. G., Shinnar S., Hesdorffer D. C. et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study // Epilepsia. — 2012. — Vol. 53 (9). — P. 1481—1488.
25. Escobar-Villalba A., Sainz de la Maza S., Pérez Torre P. et al. Acute myelitis by human herpes virus 7 in an HIV-infected patient // J. Clin. Virol. — 2016. — Vol. 77. — P. 63—65.
26. Fay A. J., Noetzel M. J., Mar S. S. et al. Pediatric hemorrhagic brainstem encephalitis associated with HHV-7 infection // Pediatr. Neurol. — 2015. — Vol. 53 (6). — P. 523—526.
27. Foà-Tomasi L., Avitabile E., Ke L., Campadelli-Fiume G. Polyvalent and monoclonal antibodies identify major immunogenic proteins specific for human herpesvirus 7-infected cells and have weak cross-reactivity with human herpesvirus 6 // J. Gen. Virol. — 1994. — Vol. 75 (Pt10). — P. 2719—2727.
28. Fukuhara T., Fujii K., Ogawa T. et al. Acute myelitis associated with human herpesvirus 7 infection // Pediatr. Int. — 2018. — Vol. 60 (2). — P. 198—199. doi: 10.1111/ped.13459.
29. Ginanneschi F., Donati D., Moschetti D. et al. Encephaloradiculomyelitis associated to HHV-7 and CMV co-infection in immunocompetent host // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2007. — Vol. 109 (3). — P. 272—276.
30. Gray P. E., O'Brien T. A., Wagle M. et al. Cerebral vasculitis in X-linked lymphoproliferative disease cured by matched unrelated cord blood transplant // J. Clin. Immunol. — 2015. — Vol. 35 (7). — P. 604—609. doi: 10.1007/s10875-015-0194-9.
31. Hall C. B., Caserta M. T., Schnabel K. C. et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 145 (4). — P. 472—477.
32. Hara H., Kobayashi M., Yokoyama A. et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbamazepine associated with reactivation of human herpesvirus 7 // Dermatology. — 2005. — Vol. 211 (2). — P. 159—161.
33. Hashida T., Komura E., Yoshida M. et al. Hepatitis in association with human herpesvirus-7 infection // Pediatrics. — 1995. — Vol. 96 (4Pt1). — P. 783—785.
34. Honma M., Tobisawa S., Iinuma S. et al. Toxic epidermal necrolysis with prominent facial pustules: a case with reactivation of human herpesvirus 7 // Dermatology. — 2010. — Vol. 221 (4). — P. 306—308.
35. Jara P., Matamala J. M., Verdugo R., Thompson L. Acute polyradiculoneuropathy associated with human Herpes Virus 7 in an immunocompetent patient. Case report // Rev. Med. Chil. — 2017. — Vol. 145 (9). — P. 1218—1221.
36. Kawada J., Kimura H., Yoshikawa T. et al. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and primary human herpesvirus 7 infection // Brain Dev. — 2004. — Vol. 26 (6). — P. 412—414.
37. Kim J.-M., Chu K. Human herpesvirus-7 associated recurrent encephalitis in an immunocompetent young man and successful foscarnet treatment // BMC Proc. — 2008. — Vol. 2. — P. 31.
38. Krumina A., Chapenko S., Kenina V. et al. The role of HHV-6 and HHV-7 infections in the development of fibromyalgia // J. Neurovirol. — 2019. Jan 7. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s13365-018-0703-8.
39. Labrador J., Aparicio M. A., Santos-Briz A. et al. Kikuchi-Fujimoto disease: a case supporting a role for human herpesvirus 7 involvement in the pathogenesis // Rheumatol. Int. — 2013. — Vol. 33 (12). — P. 3065—3068.
40. Li J. M., Huang C., Yan B. et al. HHV-7 in adults with drug-resistant epilepsy: a pathological role in hippocampal sclerosis? // J. Clin. Virol. — 2014. — Vol. 61 (3). — P. 387—392.
41. Lisco A., Grivel J. C., Biancotto A. et al. Viral interactions in human lymphoid tissue: Human herpesvirus 7 suppresses the replication of CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 via CD4 modulation // J. Virol. — 2007. — Vol. 81 (2). — P. 708—717.
42. Maltsev D. V., Kazmirchuk V. E. Diagnosis of Herpesvirus neuroinfections in patients with temporal mesial epilepsy // Allergy, Astma & Immunophysiology: From Basic Science to Clinical Application. — 2012 by MEDIMOND s.r.l. — P. 231—234.
43. Martikainen M. H., Grönroos J. O., Vuorinen T. et al. Detection of human herpesvirus 7 DNA from the CSF in association with neurosarcoidosis // J. Med. Virol. — 2013. — Vol. 85 (11). — P. 1935—1939. doi: 10.1002/jmv.23683.

44. Mihara T., Mutoh T., Yoshikawa T. et al. Postinfectious myeloradiculoneuropathy with cranial nerve involvements associated with human herpesvirus 7 infection // *Arch. Neurol.* — 2005. — Vol. 62(11). — P. 1755—1757.
45. Miranda C. M., Torres T. J. P., Larrañaga L. C., Acuña L. G. Meningomyelitis associated with infection by human herpes virus 7: report of two cases // *Rev. Med. Chil.* — 2011. — Vol. 139(12). — P. 1588—1591. doi: /S0034-98872011001200008.
46. Okumura A., Suzuki M., Kidokoro H. et al. The spectrum of acute encephalopathy with reduced diffusion in the unilateral hemisphere // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2009. — Vol. 13(2). — P. 154—159.
47. Persson L., Dahl H., Linde A. et al. Human cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in neutropenic patients with fever of unknown origin // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2003. — Vol. 9(7). — P. 640—644.
48. Rasa S., Chapenko S., Nora-Kruklic Z. et al. Co-infection of HHV-6 and HHV-7 in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // 8th international conference on HHV-6 and HHV-7. Program Book. — 2013. — P. 74.
49. Sato A., Nakagawa M., Nishizawa K. et al. Thrombocytopenia after human herpesvirus-7 infection in a patient with DiGeorge syndrome // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1999. — Vol. 21(2). — P. 171—172.
50. Schwartz K. L., Richardson S. E., Ward K. N. et al. Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease // *Pediatrics.* — 2014. — Vol. 133(6). — e1541—517. doi: 10.1542/peds.2013-3344.
51. Soden J. S., Narkewicz M. R., Haas J. E., Sokol R. J. Hepatic veno-occlusive disease and human herpes virus 7 infection in primary agammaglobulinemia // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 154(2). — P. 299—302.
52. Takahashi K., Sato H., Hattori H., Takao M. et al. Case report of a 28-year-old male with the rapid progression of steroid-resistant central nervous system vasculitis diagnosed by a brain biopsy // *Rinsho Shinkeigaku.* — 2017. — Vol. 57(9). — P. 509—514. doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001034.
53. Takasawa K., Nakagawa R., Takishima S. et al. Cause of acute encephalitis/encephalopathy in Japanese children diagnosed by a rapid and comprehensive virological detection system and differences in their clinical presentations // *Brain Dev.* — 2018. — Vol. 40(2). — P. 107—115. doi: 10.1016/j.braindev.2017.07.014.
54. Tavares Rimério C. A., Parola D. C., Almeida Bonatelli M. Q. et al. Human herpesvirus 6 and 7 infections in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis and neurological diseases // 8th international conference on HHV-6 and HHV-7. Program Book. — 2013. — P. 77.
55. Tomsone V., Logina I., Millers A. et al. Association of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 with demyelinating diseases of the nervous system // *J. Neurovirol.* — 2001. — Vol. 7(6). — P. 564—569.
56. Venâncio P., Brito M. J., Pereira G., Vieira J. P. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2014. — Vol. 33(8). — P. 882—883.
57. Vilks A., Ozols D., Boka V. et al. Outcomes of surgical correction of congenital tibia pseudarthrosis depending on the activation of HHV-6/HHV-7 viral infection in a child with neurofibromatosis type-1 // *Anesteziol. Reanimatol.* — 2014. — Vol. 1. — P. 61—63.
58. Voss V., Mattox A., Guo M. et al. Concurrent pityriasis rosea and Bell's palsy // *BMJ.* — Case Rep. — 2017. — Vol. 2017. — pii: bcr2016218069. doi: 10.1136/bcr-2016-218069.
59. Wananukul S., Nopponpunth V., Poovorawan Y. et al. Human herpesvirus infection in children with fever and maculopapular rash // *Asian Pac J. Allergy Immunol.* — 2003. — Vol. 21(4). — P. 217—221.
60. Ward K. N., Turner D. J., Parada X. C., Thiruchelvam A. D. Use of immunoglobulin G antibody avidity for differentiation of primary human herpesvirus 6 and 7 infections // *J. Clin. Microbiol.* — 2011. — Vol. 39(3). — P. 959—963.
61. Yamamoto H., Kamiyama N., Murakami H. et al. Spontaneous resolution of intractable epileptic seizures following HHV-7 infection // *Brain Dev.* — 2007. — Vol. 29(3). — P. 185—188.
62. Yoshida M., Torigoe S., Yamada M. Elucidation of the cross-reactive immunoglobulin M response to human herpesviruses 6 and 7 on the basis of neutralizing antibodies // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2002. — Vol. 9(2). — P. 394—402.
63. Yoshikawa T., Ihira M., Akimoto S. et al. Detection of human herpesvirus 7 DNA by loop-mediated isothermal amplification // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — Vol. 42(3). — P. 1348—1352.

Д. В. МАЛЬЦЕВ

Институт экспериментальной и клинической медицины
Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Киев

Клиника, диагностика и лечение HHV-7-нейроинфекции

Вирус герпеса человека 7-го типа (human herpes virus type 7, HHV-7) — самая частая находка при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) лейкоцитов крови у людей. Как свидетельствуют результаты последних эпидемиологических исследований, этот возбудитель нередко является причиной нейроинфекционных поражений как в Украине, так и в других странах.

HHV-7 может вызвать такие же формы нейроинфекции, как и HHV-6, однако чаще индуцирует серозный лимфоцитарный менингит, стволочной и моно- или мультифокальный лейкоэнцефалит, реже — поражение лимбической области головного мозга. Вирус известен как возбудитель миелита, менингоорадикулита, энцефалорадикуломиелита. Среди поражений периферической нервной системы описаны неврит лицевого нерва и полирадикулоневропатия, которая напоминает синдром Гийена—Барре. HHV-7 вовлечен в патогенез височного меданного склероза, височной медианной эпилепсии, фебрильных судорог и эпилептического статуса фебрильных судорог. Фенотип синдрома хронической усталости часто формируется при реактивации HHV-7 из персистирующего состояния.

В диагностике HHV-7-нейроинфекции ведущую роль играет ПЦР ликвора. Учитывая вероятность ложноотрицательных результатов ПЦР ликвора, проводят также серологические тесты, в частности изучение авидности антивирусных антител и субклассовый состав специфических иммуноглобулинов G. При синдроме хронической усталости, ассоциированном с HHV-7, диагностически значимой является ПЦР лейкоцитов крови, а не ликвора.

В лечении HHV-7-нейроинфекции применяют противовирусные химиопрепараты из группы ациклических аналогов гуанозина — ганцикловир, валлиновый эфир ганцикловира, фоскарнет или цидофовир, которые следует сочетать с лечением иммунодефицитной болезни, вызвавшей реактивацию вируса из персистирующего состояния вследствие ослабления иммунного надзора.

Ключевые слова: HHV-7, энцефалит, миелит, менингит, диагностика, лечение.

D. V. MALTSEV

Institute of Experimental and Clinical Medicine
of O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clinic, diagnosis and treatment of HHV-7 neuroinfection

Human herpes virus type 7 (HHV-7) is the most common finding in the PCR of human blood leukocytes. As shown by the results of recent epidemiological studies, this pathogen is often the cause of neuroinfectious lesions, both in Ukraine and around the world.

HHV-7 can cause the same forms of neuroinfection as HHV-6, however, it is more often induced by serous lymphocytic meningitis, brainstem and mono- or multifocal leukoencephalitis, and more rarely by damage to the limbic region of the brain. The virus is known as the causative agent of myelitis, meningoradiculitis, encephaloradiculomyelitis. Among the lesions of the peripheral nervous system, neuritis of the facial nerve and polyradiculoneuropathy, which recall Guillain—Barré syndrome, are described. HHV-7 has been implicated in the pathogenesis of temporal mesial sclerosis and temporal mesial epilepsy, febrile seizures, and the status epilepticus febrile seizures. The phenotype of chronic fatigue syndrome is often formed when HHV-7 is reactivated from a persistent state.

Cerebrospinal fluid PCR plays a leading role in the diagnosis of HHV-7 neuroinfection. Considering the possibility of pseudo-negative CSR results of CSF, a certain diagnostic niche is occupied by serological tests, in particular, the study of the avidity of antiviral antibodies and the subclass composition of specific IgG. In chronic fatigue syndrome, associated with HHV-7, PCR of blood leukocytes, but not CSF, is diagnostically significant.

In the treatment of HHV-7 neuroinfections, antiviral chemotherapy drugs from the group of acyclic analogues of guanosine — ganciclovir, valinium ganciclovir ether, foscarnet or cidofovir are used, which should be combined with the treatment of an immunodeficient disease that caused the virus reactivation from a persistent condition.

Key words: HHV-7, encephalitis, myelitis, meningitis, diagnosis, treatment.