

УДК 616.611-002-036.12-02:616.523]-053.2

І.В. Круглікова, С.П. Фоміна, І.В. Багдасарова **Герпесвірусна інфекція у дітей,** **хворих на хронічний гломерулонефрит**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):117-119; doi10.15574/SP.2015.71.117

Мета: вивчення ролі герпесвірусних інфекцій у виникненні та перебігу гломерулонефриту (ГН) у дітей.

Пацієнти і методи. Інфікованість вірусами групи *Herpesviridae* та перебіг ГН вивчалися у 110 пацієнтів віком від 2 до 17 років (гематурична форма: n=64; нефротичний синдром: n=46) без клінічних ознак інфікування.

Результати. У 77,2% спостережень ГН поєднувався з герпесвірусною інфекцією. Найчастіше діагностовано інфікування вірусом Епштейн–Барра (60,9%), відносно часто – у моноваріанті (41,5%). Вірус простого герпесу (1/2 тип) та цитомегаловірус переважно супроводжували поєднане інфікування (93,6% та 82,9% відповідно). Клінічні варіанти ГН відрізнялися структурою інфекції: у пацієнтів з гематуричною формою переважало інфікування одним типом вірусу (40,6%); при нефротичному синдромі – поєднане ураження (56,6%), частіше виявлена цитомегаловірусна інфекція (47,8%), переважно при стероїдорезистентності (54,5% проти 41,7% при стероїдоочувливих). Супутня інфекція впливала на результат ГН, моделюючи несприятливий перебіг і сприяючи збереженню активності захворювання при гематуричній формі та стероїдорезистентному нефротичному синдромі (64,5% і 83,3% відповідно), раннім рецидивам стероїдоочувливого нефротичного синдрому (60,0%).

Висновки. Отримані дані свідчать про необхідність превентивного обстеження пацієнтів з ГН для визначення їх інфекційного статусу та перегляду терапевтичного супроводу.

Ключові слова: діти, гломерулонефрит, герпесвірусна інфекція.

Вступ

Останні роки визначили чітку тенденцію до зростання частки важких варіантів гломерулонефриту (ГН) з нетиповим для дітей рецидивним або торпідним перебігом, поліорганністю ураження, раннім зниженням ниркових функцій [10]. Одним з факторів, які обтяжують прогноз захворювання, є наявність супутнього інфікування хворого вірусами групи герпесу (*Herpesviridae*). Поширеність герпесвірусної інфекції (ГВІ) приблизно становить від 65% до 90%, а на пострадянському просторі нові випадки інфікування сягають 20 млн осіб на рік [2]. Герпесвірусній інфекції притаманна довічна персистенція в організмі після первинного контакту, можливість реактивації, доведений механізм «вислизання» від імунної відповіді, нетипове антитілоутворення, розвиток вірус-асоційованої імуносупресії, на шарування клінічної симптоматики (хибний патоморфоз) [6,8,9]. Зазначені фактори ускладнюють перебіг ГН, але віруси родини *Herpesviridae*, відомі політропністю до тканин організму людини, можуть приймати і безпосередню участь в імунотоксичній патології нирок [1,3,4,9]. Найбільш вразливими в цьому відношенні є діти, оскільки саме у них імунний захист є недостатнім у зв'язку з незрілістю його в перші роки життя та пригніченням через несприятливі екологічні умови [5,8]. Складність діагностики та значна мінливість ГВІ не дає змоги визначити її реальну поширеність і остаточну роль у розвитку і наслідках ГН.

Метою дослідження стало вивчення інфікованості *Herpesviridae* дітей, хворих на ГН, та перебіг патології нирок залежно від наявності супутнього інфікування.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 110 дітей віком від 2 до 17-ти років, які спостерігалися у відділі дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – дитяча клінічна лікарня №7 м. Києва). У дослідження були включені хворі з ГН, гематурична форма (ГФ, n=64/58,2%) та нефротичний синдром (НС, n=46/41,8%). Клінічну

верифікацію діагнозу проведено за прийнятою в Україні класифікацією первинного ГН у дітей (м. Вінниця, 1976). Обов'язковою умовою включення в дослідження була тривалість захворювання не менше 12-ти місяців і термін спостереження в клініці не менше 12-ти місяців.

Пацієнти отримували терапію ГН за протоколом, затвердженого МОЗ України [7]. Відповідь на терапію класифікували як: ремісія (повна ремісія: нормалізація біохімічних показників та аналізів сечі); часткова ремісія (покращення біохімічних показників, зменшення протеїнурії <2 г/доба при НС, значне зменшення або ліквідація гематурії при ГФ); торпідний перебіг (відсутність ефекту впродовж трьох і більше місяців: збереження активності НС або ступеня гематурії при ГФ).

Хворі з НС додатково були розподілені на стероїдоочувливих та стероїдорезистентних (СЧ та СР, відповідно) залежно від чутливості до глюкокортикостероїдів на 6-му тижні терапії. Окремо при СЧ НС виділено підгрупу з рецидивним перебігом (за умови рецидиву захворювання на фоні імунотропного лікування та протягом 6-ти місяців після його завершення – ранній рецидив).

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик (клінічних, інструментальних та лабораторних), включав визначення інфікованості пацієнтів вірусом простого герпесу 1/2 типів (ВПГ), цитомегаловірусом (ЦМВ) і вірусом Епштейн–Барра (ВЕБ). Дослідження виконані в лабораторії мікробіології ДУ «ІН НАМН» (свідоцтво про атестацію № ПТ-375/13 від 23.10.2013).

Активну (реактивовану) ГВІ встановлено за допомогою імуноферментного аналізу (тест-системи 4-го покоління: DRG, Німеччина, «Вектор Бест», Росія; імуноферментний аналізатор Stat Fax 2100, США). Діагностично значущими щодо інфікування вважали рівень специфічних антитіл класу G у сироватці, у чотири і більше разів вищий за контрольні значення («норму» – згідно з інструкцією виробника), наявність специфічних IgM у сироватці.

У пацієнтів з діагностично значущими результатами ІФА наявність ГВІ підтверджено додатково в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) сечового осадку (тест-система

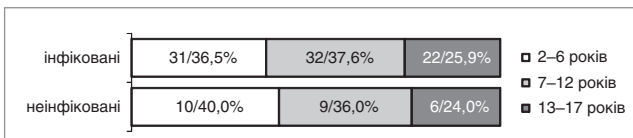


Рис. 1. Вік манифестації ГН у дітей з урахуванням наявності ГВІ (дані представлено як n/%; $p > 0,05$)

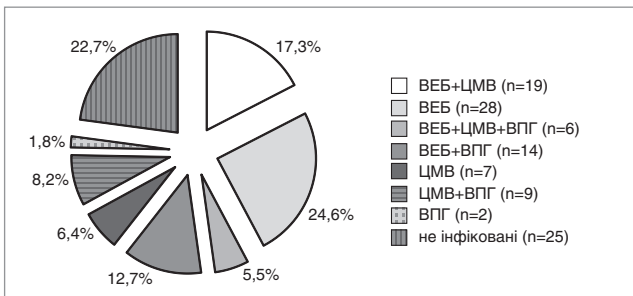


Рис. 2. Структура інфікованості вірусами групи герпесу дітей, хворих на ГН

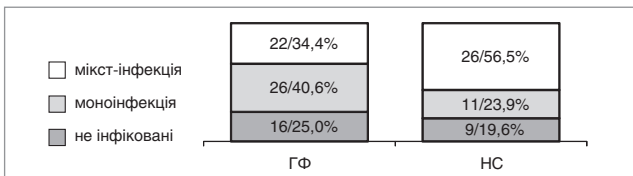


Рис. 3. Інфікованість ГВІ у обстежених залежно від клінічного синдрому ГН (дані представлено як n/%; $p = 0,011$ для мікст-варіанту інфікування)

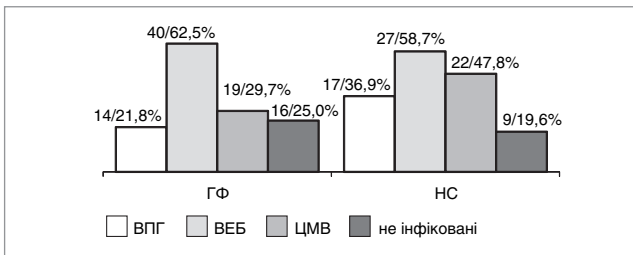


Рис. 4. Спектр ГВІ у обстежених залежно від клінічного синдрому ГН (дані представлено як n/%; $p > 0,05$)

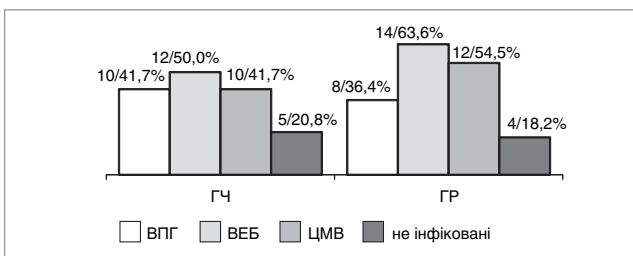


Рис. 5. Спектр ГВІ у дітей, хворих на ГН з НС, з урахуванням чутливості до глюкокортикостероїдної терапії (дані представлено як n/%; $p > 0,05$)

«Амплиценс» Росія; ампліфікатор «Терцик», детекція – електрофоретичний аналіз в агарозному гелі).

Залежно від результатів обстеження виділено групу неінфікованих пацієнтів (діти, у яких жодний з маркерів інфекції не був позитивним або антитіла класу G менше 4-х «норм») і групу інфікованих, в останній окремо розглянуто варіанти з моно- і мікст-інфікуванням (поєднання двох і більше типів вірусу).

Отриманий матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (пакети SigmaPlot 2000

for Windows Version 6.00, 1986–2000 SPSS Inc.) та непараметричних статистичних підходів. Якісні перемінні представлено за числом варіант (n) та її частки (%). Рівень значущості вважали достовірним при $p < 0,05$ (довірча вірогідність на рівні 95%) з уточненням реальної величини p до третього знаку.

Результати дослідження та їх обговорення

Діагностично значущі титри ГВІ були виявлені у 85 (77,3%) обстежених, 25 (22,7%) хворих віднесено до групи неінфікованих.

Аналіз інфікованості залежно від віку хворих на момент початку ГН не виявив значних відмінностей у розподілі серед інфікованих та неінфікованих (рис. 1). Манифестація ГН переважно документована у віці дитини до 13 років.

Найчастіше виявлялося інфікування ВЕБ (67/60,9%), при цьому кожна четверта дитина мала моноінфекцію (28/24,6% для всієї когорти, 41,5% для інфікованих ВЕБ) (рис. 2). Друге місце займала ГВІ, викликана ЦМВ (41/37,2%), однак інфікування цим вірусом здебільшого належало до мікст-варіанту (34 із 41, або 82,9%). Найменша частка серед обстежених припадала на ураження ВПГ (31/28,2%), якому теж було притаманне поєднане інфікування двома чи більше типами вірусів (29 із 31, або 93,6%).

У 48/43,6% випадках визначено наявність специфічних антитіл до двох і більше типів *Herpesviridae*, при цьому мікст-інфекція частіше підтверджена при НС (рис. 3).

У понад половині спостережень (як при ГФ, так і при НС) діагностовано інфікування ВЕБ, і майже половина випадків НС супроводжувалась ЦМВ (рис. 4).

У дітей з ГФ частота виявлення ЦМВ і ВПГ була вдвічі меншою, ніж ВЕБ, тоді як при НС частка всіх досліджуваних вірусів виявилася високою. Слід нагадати, що підгрупа НС має більш скомпрометовану імунну систему, як через особливості імуногенезу захворювання, так і через препарати, які хворі отримують за протоколом лікування.

У більшості хворих з виявленою ГВІ при ГФ відмічено торпідний перебіг ГН (31/64,6%), тоді як серед неінфікованих пацієнтів у кожному другому випадку документовано досягнення ремісії (8/50,0%, $p > 0,05$).

Пацієнти з НС у випадку СР частіше мали ознаки інфікування ВЕБ та ЦМВ порівняно із підгрупою СЧ (рис. 5).

Перебіг ГН з НС відрізнявся за наявності інфікування. Так, стійку ремісію підтверджено впродовж терміну дослідження у більшості хворих із СЧ за умови відсутності ГВІ (3/60,0%) і тільки у третини інфікованих (7/36,8%, $p > 0,05$). Так само ремісії досягнуто у половині неінфікованих СР пацієнтів (2/50,0%) проти незначної частки у інфікованих (3/16,7%, $p > 0,05$).

Висновки

Таким чином, хворим на ГН дітям з тривалістю ниркової патології понад 12 місяців притаманна висока частота супутнього інфікування ВПГ, ЦМВ та ВЕБ (77,2%). Найчастіше при ГН виявляють ВЕБ (60,9%), відносно часто – у моноваріанті (41,5%). Для ВПГ та ЦМВ-інфікованих характерне мікст-інфікування (93,6% та 82,9%, відповідно). Клінічні варіанти ГН відрізняються структурою ГВІ: при ГФ частіше зустрічається інфікованість одним типом вірусу (40,6% проти 23,9% при НС) або відсутність інфікування (25,0% проти 19,6%); у хворих з НС частіше документують ЦМВ-інфекцію (47,8% проти 29,7% при ГФ), причому рівень інфікованості вище за умови СР (54,5% проти 41,7% при СЧ). Супутня ГВІ впливала на клінічну ситуацію, змінюючи чутливість до традицій-

ної терапії неінфекційних захворювань, моделюючи їх несприятливий перебіг. Гломерулонефриту із супутньою ГВІ притаманні торпідний перебіг при ГФ (64,6% проти 50,0% у неінфікованих) та СР НС (83,3% проти 50,0%, відповідно), ранній рецидив НС при СЧ (60,0% проти 36,8%, відповідно).

Отримані дані свідчать про необхідність обов'язкового превентивного обстеження на ГВІ дітей, хворих на ГН, та робить нагальним перегляд терапевтичного супроводу пацієнтів із зазначеною патологією для розширення можливості клініциста щодо покращення наслідків захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Герпесвирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И. Ф. Баринский, Т. А. Посева, Н. В. Шабалина, А. А. Никитина // Вопросы вирусол. — 2005. — № 1. — С. 35—36.
2. Казмірчук В. Є. Герпесвірусні інфекції у імунікомпетентних осіб / В. Є. Казмірчук, Д. В. Мальцев // Клиническая иммунол., алергол., инфектол. — 2010. — № 9—10. — С. 7—16.
3. Лутошкин И. С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормоно-резистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / И. С. Лутошкин. — Москва, 2005. — 23 с.
4. Лындин А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А. А. Лындин // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 6. — С. 69—77.
5. Лындин А. А. Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией у детей и повышение эффективности его лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / А. А. Лындин. — Москва, 2012. — 24 с.
6. Матейко Г. Б. Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування та діагностики / Г. Б. Матейко // Клінічна імунол., алергол., інфектол. — 2013. — № 8. — С. 23—29.
7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: наказ МОЗ України від 20.07.2005 №365 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050720_365.html. — Назва з екрану.
8. Alpers Ch. E. Emerging paradigms in the renal pathology of viral diseases / Ch. E. Alpers, J. Kowalewska // Clin. Nephrol. — 2007. — Vol. 2. — P. 6—12.
9. Bruggeman L. A. Viral subversion mechanisms in chronic kidney diseases pathogenesis / L. A. Bruggeman // Clin. Nephrol. — 2010. — Vol. 2. — P. 13—19.
10. Glasscock R. J. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? / R. J. Glasscock, C. Winearls // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23. — P. 1117—1121.

Герпесвирусная инфекция у детей с хроническим гломерулонефритом

И.В. Кругликова, С.П. Фомина, И.В. Багдасарова

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Цель: изучение роли герпесвирусных инфекций в возникновении и течении гломерулонефрита (ГН) у детей.

Пациенты и методы. Инфицированность вирусами группы *Herpesviridae* и течение ГН изучено у 110 пациентов в возрасте от 2 до 17-ти лет (гематурическая форма: n=64; нефротический синдром: n=46) без клинических признаков инфицирования.

Результаты. В 77,2% наблюдений для ГН была характерна сопутствующая герпесвирусная инфекция. Наиболее часто диагностировано инфицирование вирусом Эпштейн—Барра (60,9%), относительно часто — в моноварианте (41,5%). Вирус простого герпеса (1/2 типы) и цитомегаловирус в большинстве наблюдений сопровождали сочетанное инфицирование (93,6% и 82,9% соответственно). Клинические варианты ГН отличались структурой инфекции: у пациентов с гематурической формой преобладало инфицирование одним типом вируса (40,6%); при нефротическом синдроме — сочетанное поражение (56,6%), чаще выявлена цитомегаловирусная инфекция (47,8%), преимущественно при стероидорезистентности (54,5% против 41,7% при стероидочувствительности). Сопутствующая инфекция влияла на исход ГН, моделируя неблагоприятное течение и способствуя сохранению активности заболевания при гематурической форме и стероидорезистентном нефротическом синдроме (64,5% и 83,3% соответственно), ранним рецидивам стероидочувствительного нефротического синдрома (60,0%).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости превентивного обследования пациентов с ГН для определения их инфекционного статуса и пересмотра терапевтического сопровождения.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, герпесвирусная инфекция.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):117-119; doi10.15574/SP.2015.71.117

Herpesvirus infection in children with chronic glomerulonephritis

I. Kruglikova, S. Fomina, I. Bagdasarova

SI «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Introduction. In article studied clinical aspects of virus associated glomerulonephritis in children.

Materials and methods. Herpesviridae virus infection and course of glomerulonephritis was studied in 110 patients aged 2 to 17 years (hematuria: n=64; nephrotic syndrome: n=46) without clinical signs of infection.

Results and discussion. Concomitant infection was detected in 77.2% of cases. Epstein—Barr virus diagnosed most frequently (60.9%), relatively often as monovariante (41.5%). Herpes simplex virus (type 1/2) and Cytomegalovirus were diagnosed as combined infection in most cases (93.6% and 82.9%, respectively). Clinical types of glomerulonephritis had the different infections' structure: one type of virus infection prevailed in patients with hematuria (40.6%); nephrotic syndrome was accompanied by combined infection (56.6%), most often detected Cytomegalovirus (47.8%) mainly in steroid-resistant patients (54.5% vs. 41.7% in steroid-sensitive). Accompanying infection affected the glomerulonephritis' outcome due to simulation of kidney disease unfavorable course and facilitating active disease in the case of hematuria and steroid-resistant nephrotic syndrome (64.5% and 83.3%, respectively) or early relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome (60.0%).

Conclusions. The data indicate the necessity of preventive examination in patients with glomerulonephritis to identify their infection status and to revise the therapeutic support.

Key words: children, glomerulonephritis, Herpes virus infection.

Сведения об авторах:

Кругликова Ирина Вадимовна — аспирант ГУ «ИН НАМН», Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 17в; тел. (044) 285-36-44.

Фомина Светлана Петровна — д. мед. н., ст.н.с., вед. н. с. отдела детской нефрологии ГУ «ИН НАМН»,

Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 17в; тел. (044) 285-36-44.

Багдасарова Ингретта Вардановна — д. мед. н., проф., зав. отделом детской нефрологии ГУ «ИН НАМН»,

Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 17в; тел. (044) 285-36-44.

Статья поступила в редакцию 09.12.2015 г.