

# Влияние вируса герпеса человека 6 типа на течение пиелонефрита у детей

Т. В. БАРХАТОВА<sup>1</sup>, Н. Е. СЕНЯГИНА<sup>2</sup>, В. В. КРАСНОВ<sup>2</sup>

ГБУ Владимирская областная детская клиническая больница<sup>1</sup>,  
ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия<sup>2</sup>

Изучена частота встречаемости маркеров инфекции вирусом герпеса человека 6 типа (HHV 6) у 207 детей в возрасте от 1-го года до 7-ми лет (126 детей с острым пиелонефритом и 81 ребенок контрольной группы без признаков инфекции мочевой системы); установлено, что  $\geq 89,2\%$  пациентов с острым пиелонефритом и  $\geq 65,3\%$  детей, не имеющих инфекции мочевой системы, инфицированы HHV 6. Выявлены особенности течения HHV 6-инфекции у детей с острым пиелонефритом: наличие активной вирусной репликации с обнаружением ДНК HHV 6 в крови, что свидетельствует о риске развития повторного эпизода заболевания и является показанием для назначения противовирусной и/или иммунотропной терапии. Доказана низкая прогностическая значимость выявления ДНК HHV 6 в моче у детей с острым пиелонефритом.

**Ключевые слова:** дети, острый пиелонефрит, HHV 6 инфекция

## Infection of Human Herpes Virus Type 6 in Children with Pyelonephritis

T. V. Barkhatova<sup>1</sup>, N. E. Senyagina<sup>2</sup>, V. V. Krasnov<sup>2</sup>

Vladimir Regional City Children's Clinical Hospital<sup>1</sup>  
Nizhny Novgorod State Medical Academy<sup>2</sup>

The authors studied the incidence of detection of human herpes virus type 6 (HHV 6) infection markers in 207 children aged from 1 year to 7 years (126 children with acute pyelonephritis and 81 child in the control group with no signs of urinary tract infection). It was found out that of all the children studied  $\geq 89,2\%$  of the patients with acute pyelonephritis and  $\geq 65,3\%$  of the children without urinary tract infection are infected with HHV 6. The characteristic of HHV 6 infection in children with acute pyelonephritis is the presence of active viral replication with the presence of HHV 6 DNA in the blood. This fact indicates the risk of repeated episodes of the disease and is the condition for administration of antiviral and / or immunotropic therapy. The authors proved low predictive value of HHV 6 DNA detection in urine of children with acute pyelonephritis.

**Keywords:** children, acute pyelonephritis, 6 HHV infection

**Контактная информация:** Краснов Виктор Валентинович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских инфекций ГОУ ВПО Ниж ГМА; 603011, г. Н.Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66, Детская инфекционная больница № 8; р.т. 8 (831)248-80-09

УДК 616.022:578.825.11

Широкая распространенность герпесвирусов в популяции, множественность путей передачи, преимущественное заражение в детском возрасте, пожизненная персистенция в организме человека, пантропизм к различным органам и тканям, высокая частота внутриутробного инфицирования детей, полиморфизм клинических проявлений позволяют считать герпесвирусные инфекции (ГВИ) важной медико-социальной и педиатрической проблемой [1–5].

Доказана роль ГВИ в развитии ряда соматических заболеваний, однако не достаточно изучен вопрос о влиянии различных герпесвирусов на формирование и характер течения почечной патологии у детей [6–8].

Пиелонефриты (ПН) представляют собой наиболее распространенную клиническую проблему в детской нефрологии. В последние годы отмечается тенденция к росту частоты ПН, особенно у детей раннего возраста. Данная патология склонна к рецидивирующему течению и хронизации процесса. В настоящее время наряду с наличием бактериальной флоры многие авторы указывают на триггерную роль вирусных агентов в развитии инфекции мочевой системы [9]. В связи с чем, особый интерес приобретает изучение влияния ГВИ на формирование и характер течения ПН у детей [10, 11].

До настоящего времени в России изучение распространенности маркеров HHV 6-инфекции у детей различных возрастных групп и взрослых проводилось в ограниченном объеме [3], мало изучена роль данного герпетического вируса в развитии соматической, в том числе почечной патологии.

**Цель исследования:** изучить частоту встречаемости маркеров HHV 6-инфекции у детей с острым пиелонеф-

ритом, определить их диагностическую значимость при прогнозировании течения заболевания и установить показания к проведению противовирусной и/или иммунотропной терапии у данной категории пациентов.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 207 пациентов (76 мальчиков, 131 девочка) в возрасте от 1-го года до 7-ми лет, из них 126 детей (31 мальчик и 95 девочек) с острым ПН — 1-я (основная) группа и 81 ребенок (45 мальчиков и 36 девочек) — 2-я (контрольная) группа. Согласно данным анамнеза, никто из детей контрольной группы не имел хронической соматической патологии, в процессе обследования инфекция мочевой системы была исключена.

Для постановки диагноза «пиелонефрит» и оценки течения заболевания использованы критерии, предложенные М. С. Игнатовой и соавт. [12].

На 1-ом этапе работы проведено обследование детей основной и контрольной группы с целью установления частоты встречаемости серологических и молекулярно-генетических маркеров HHV 6-инфекции, выявления особенностей течения HHV 6-инфекции у детей раннего и дошкольного возраста с острым ПН.

В зависимости от возраста дети основной и контрольной групп были подразделены на 4 подгруппы:

- 1 «а» — основная группа в возрасте от 1-го до 3-х лет;
- 1 «б» — основная группа в возрасте от 3-х до 7-ми лет;
- 2 «а» — контрольная группа в возрасте от 1-го до 3-х лет;
- 2 «б» — контрольная группа в возрасте от 3-х до 7-ми лет.

В процессе катamnестического наблюдения за детьми с острым ПН в течение 12 мес., исходя из характера

**Таблица 1.** Частота выявления маркеров HHV-6 инфекции у анти-HHV 6 IgG (+) детей 1 группы (n = 113) и 2 группы (n = 60) в зависимости от возраста (в %)

Маркеры HHV 6-инфекции	Группы детей							
	1 «а» группа n = 74 (1)		1 «б» группа n = 39 (2)		2 «а» группа n = 32 (3)		2 «б» группа n = 28 (4)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
ДНК HHV 6 в крови	61	82,3р* = 0,0001	30	76,9р* = 0,0001	5	15,6	4	14,3
ДНК HHV 6 в моче	45	60,8	22	56,4	19	59,4	20	71,4

p\* — достоверность различий между группами (1) — (3); (2) — (4)

течения заболевания, все пациенты с ПН были разделены на две группы:

группа «А» — 30 детей с наличием повторных эпизодов острого ПН в течение 12 мес. катamnестического наблюдения;

группа «В» — 96 пациентов без повторных эпизодов острого ПН в течение 12 мес. катamnестического наблюдения.

На 2-ом этапе работы у пациентов с острым ПН, инфицированных HHV 6, имеющих повторные эпизоды заболевания и без них, ретроспективно проведен сравнительный анализ частоты выявления серологических маркеров и вирусных антигенов в крови и моче с целью определения лабораторных критериев, свидетельствующих о риске развития повторного эпизода ПН, и установления показаний для назначения противовирусной и/или иммуномодулирующей терапии.

Серологическая диагностика герпесвирусных инфекций включала определение анти-HHV 6 IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Векто HHV-6-IgG», производства ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск. Выявление ДНК HHV 6 в крови и моче проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-систем «АмплиСенс® HHV6-скрин-FL», производства Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора г. Москва.

Обработка цифрового материала полученных результатов проводилась с помощью программы обработки прикладных программ — «STATISTIKA 6.0». Для сравнения показателей между группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой на критерий Фишера. Определение значимых различий между связанными совокупностями осуществлялось с использованием коэффициента ранговой корреляции Кендалла. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия  $p < 0,05$ .

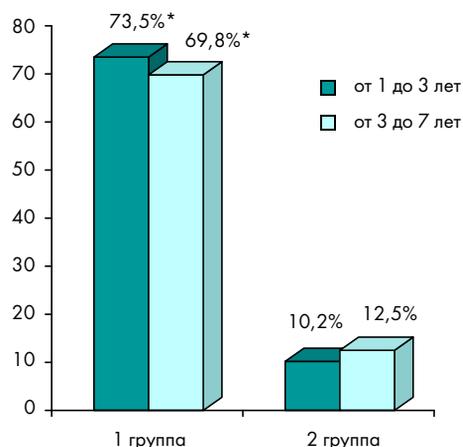
### Результаты и их обсуждение

При изучении частоты выявления анти-HHV 6 IgG у обследованных детей независимо от возраста установлена высокая частота инфицирования как детей основной, так и контрольной группы. Так, у пациентов 1-й и 2-й групп в возрасте от 1-го до 3-х лет и от 3-х до 7-ми лет анти-HHV 6 IgG выявлены соответственно в 89,2% (74 из

83) и 90,7% (39 из 43), в 65,3% (32 из 49) и 87,5% (28 из 32) случаев.

При сравнительном анализе течения заболевания у детей основной и контрольной групп установлено, что для детей с острым ПН было характерно наличие маркеров, свидетельствующих об активном инфекционном процессе, выявление признаков репликации HHV 6. Так, у пациентов в 1 «а» и 1 «б» группах ДНК HHV 6 обнаруживалась в  $\geq 69,8\%$  случаев, в то время как у детей контрольной группы, во все наблюдаемые возрастные периоды в  $\leq 12,5\%$  случаев (рис. 1).

При изучении возрастных особенностей течения HHV 6-инфекции у детей раннего и дошкольного возраста с острым ПН статистически достоверной разницы частоты выявления HHV 6 в крови и моче у анти-HHV 6 IgG-позитивных детей не выявлено: у пациентов 1 «а» и 1 «б» групп ДНК HHV 6 в крови и ДНК HHV 6 в моче выявлялись соответственно в  $\geq 76,9\%$ ,  $\geq 56,4\%$  случаев ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). У анти-HHV 6 IgG позитивных детей без инфекции мочевой системы ДНК HHV 6 в моче также выявлялись с одинаково высокой частотой как в возрасте от 1-го до 3-х, так и от 3-х до 7-ми лет, при этом активность инфекционного процесса у большинства детей отсутствовала. В ходе сравнительного анализа частоты обнаружения вирусного антигена в моче у пациентов с острым ПН и детей контрольной группы достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Одна-



**Рисунок 1.** Частота выявления ДНК HHV 6 в крови у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста (в %), \* — достоверность различий между группами,  $p_{1-2} < 0,05$

**Таблица 2.** Частота выявления маркеров HHV 6-инфекции у анти-HHV 6 IgG (+) детей (n = 113) групп «А» и «В» (в %)

Маркеры HHV 6-инфекции	Группы детей				AP, %	p <sub>1-2</sub>
	группа «А» анти-HHV 6 IgG (+) n = 30		группа «В» анти-HHV 6 IgG (+) n = 83			
	абс.	отн., %	абс.	отн., %		
ДНК HHV 6 в крови	29	96,7	62	74,7	22	0,020
ДНК HHV 6 в моче	22	73,3	45	54,2	19,1	—

p — достоверность различий между группами; AP — атрибутивный риск

ко, в отличие от детей контрольной группы, для пациентов с острым ПН в обеих возрастных группах была характерна активная репликация HHV 6, диагностируемая на основании выявления вирусного антигена в крови. Так, у детей 1 «а» и 1 «б» групп ДНК HHV 6 в крови выявлена соответственно в 82,3% и 76,9% случаев, что существенно чаще, чем в группах 2 «а» и 2 «б» (соответственно 15,6% и 14,3%,  $p = 0,0001$ ) (табл. 1).

На втором этапе проведенного исследования определялись различные маркеры HHV 6-инфекции у детей с острым ПН, имеющих повторные и единственный эпизод данной мочевой инфекции. В результате сравнительного анализа частоты выявления HHV 6-виремии у наблюдаемых детей удалось доказать, что активная HHV6-инфекция имела место у большинства (96,7%) пациентов раннего и дошкольного возраста с повторными эпизодами острого ПН (группа «А»), а выявление ДНК HHV 6 в крови является маркером, свидетельствующим о риске их развития. Так, установлено, что у детей с повторными эпизодами ПН ДНК HHV 6 в крови выявлялась достоверно чаще, чем в группе, имеющей один эпизод заболевания (группа «В») (табл. 2).

Доказано, что у детей с острым ПН выявление ДНК ВГЧ6 в крови коррелировало с наличием его повторных эпизодов ( $\chi^2 = 0,98$ ,  $p < 0,05$ ).

При этом, несмотря на то, что у детей с повторными эпизодами ПН ДНК HHV 6 в моче выявлялась в 1,4 раза чаще, чем у пациентов с однократными проявлениями данной патологии, статистически значимых различий частоты выявления вирусного антигена в моче у детей двух групп выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в ходе проведенного исследования изучена частота встречаемости маркеров HHV 6-инфекции и выявлены ее особенности у детей с острым ПН, определена прогностическая значимость различных маркеров HHV 6-инфекции и определены показания для назначения противовирусной и/или иммуноотропной терапии у данной категории пациентов.

## Выводы

1. Серологические маркеры HHV 6-инфекции (анти-HHV 6 IgG) у детей раннего и дошкольного возраста с острым пиелонефритом выявляются в  $\geq 89,2\%$  случаев, в 1,4 раза чаще, чем у детей, не имеющих инфекции мочевой системы.

2. Для детей от 1-го до 7 лет с острым пиелонефритом, характерно наличие активной вирусной репликации HHV 6 с обнаружением ДНК HHV 6 в крови ( $\geq 69,8\%$ ).

3. У детей с острым пиелонефритом, выявление ДНК HHV 6 в крови свидетельствует о риске развития повторного эпизода заболевания (AP = 22%,  $p = 0,020$ ), HHV6-вирусемия отмечается в 1/2—1/3 случаев и не имеет прогностического значения.

4. Установление диагноза «острый пиелонефрит» у детей раннего и дошкольного возраста диктует необходимость обследования пациентов на маркеры активности HHV 6-инфекции: определение ДНК HHV 6 в крови; HHV 6-виремия должна рассматриваться как показание для назначения противовирусной и/или иммуноотропной терапии.

## Литература:

1. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей / С.М. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: «Медицина», 2004. — 416 с.
2. Герпесвирусная инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: методические рекомендации. — М., 2007. — 120 с.
3. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — СПб.: Спец Лит., 2006. — 300 с.
4. Белозеров Е.С. Болезни герпесвирусной группы / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков. — Элиста: Джангар, 2005. — С. 36—45.
5. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей: Диагностика, клиника и лечение. Роль в формировании контингента часто болеющих детей. — М.: МАКС Пресс, 2008. — 144 с.
6. Герпес-вирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И.Ф. Баринский, Т.А. Посева, Н.В. Шабалина, А.Никитина // Вопросы вирусологии. — 2005. — Т. 50. — С. 35—36.
7. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулярной терапии: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 1993.
8. Длин В.В. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей // Лечащий врач. — 2004. — № 1. — С. 38—40.
9. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению / А.Н. Горяинова, И.Н. Захарова, Н.А. Корovina, Э.Б. Мумладзе // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15. — № 21. — С. 1533—1543.
10. Орехова С.Б. Особенности течения пиелонефрита у детей, инфицированных герпесвирусами, и тактика ведения с использованием иммуномодулятора: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2010. — 24 с.
11. Сафина А.И. Клинико-патогенетическая роль бактериальных и вирусных инфекций в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Н. Новгород, 2005. — 47 с.
12. Детская нефрология: руководство для врачей / под ред. М.С. Игнатовой. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 696 с.