

УДК : 616.611-002+616.988-053.32-07-037

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИРУССОЦИИРОВАННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*Наврұзова Ш.И., Эргашева М.У.,
Ашурова Н.Г., Мухаммадиева М.И.*

*Бухарский государственный медицинский институт имени
Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан*

Резюме. В данной статье приведен обзор литератур, посвящённых результатам исследований по выявлению этиопатогенетических факторов, клинического течения, особенности диагностики и лечения гломерулонефрита у детей. По данным многочисленных литератур, вирусные инфекции временно ассоциируются с началом многих гломерулярных заболеваний, особенно у детей. В других случаях гломерулонефрита, когда инфекция клинически бессимптомна, вирусные синдромы все еще могут быть задействованы в качестве триггера. Тем не менее убедительных доказательств вирусной этиологии большинства гломерулярных заболеваний все еще недостаточно. В то время как многочисленные сообщения о случаях у детей документируют появление специфических форм гломерулярных заболеваний после сероконверсии к широкому спектру вирусов, относительно небольшое количество сообщений предоставляет патологические доказательства вирусной инфекции, связанной с гломерулярными поражениями при биопсии почек. В контексте лечения гломерулярных заболеваний при диагностике важную роль играет лечение вируса гепатита В, цитомегаловируса и вируса иммунодефицита человека у детей с мембранопролиферативной, мембранозной и коллапсирующей гломерулопатией. В противном случае нет никаких доказательств того, что выявление вирусной инфекции у ребенка с гломерулопатией должно изменить лечение инфекции или гломерулонефрита. Поэтому очень необходимы дополнительные исследования по этой теме.

Ключевые слова: вирус, гломерулонефрит, нефропатия, педиатрия, патология

Актуальность: Вирусные синдромы часто рассматриваются как вероятные триггеры аутоиммунных заболеваний. Исследования в педиатрических когортах также подтверждают эту связь при острых гломерулопатиях. Проспективное канадское исследование связало 71% обострений нефротического синдрома (НС) со специфической вирусной респираторной инфекцией [1]. В этом

исследовании 32 ребенка с НС наблюдались в течение двух лет с повторными посевами и ежедневными анализами мочи. В течение 10 дней после многих рецидивов были выявлены инфекции респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), гриппом, парагриппом, ветряной оспой или аденовирусом. Точно так же в проспективной когорте из десяти детей с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС) у восьми были признаки аденовирусной или энтеровирусной инфекции, а у двух других были культурально-положительные семейные контакты [2]. Хотя ни один штамм вируса не вызывает какой-либо специфической патологии почек, некоторые гломерулярные заболевания связаны с инфекцией или противовирусными реакциями хозяина. [3]. Большинство этих ассоциативных исследований датированы и включают небольшое количество пациентов. Теперь, когда доступны новые методы молекулярной диагностики, многие классификации гломерулярных болезней были пересмотрены, а вакцины изменили характер вирусной инфекции, требуется повторное изучение этих ассоциаций. В конечном счете, детские нефрологи могут обнаружить, что исходы вирус-ассоциированных гломерулопатий значительно отличаются от исходов истинно идиопатических форм [4]. По данным Международного комитета по таксономии вирусов, существует семь отрядов, 103 семейства, 455 родов и более 2800 видов вирусов. Хотя известно, что только часть этих видов инфицирует людей, число вирусных патогенов человека продолжает расти. Вирусы в целом политропны, поражая несколько тканей или систем органов. Клетки почек часто инфицируются во время вирусных заболеваний, но оказываются необычайно устойчивыми к повреждениям по сравнению с другими органами и тканями. Как вирурия, так и виремия часто поддаются измерению при вирусных синдромах. Клетки почек человека обычно используются для культивирования нескольких вирусов в лаборатории, включая аденовирус, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Коксаки, вирусы кори и ветряной оспы [3]. Почки редко несут основную тяжесть инфекции либо из-за цитотоксических эффектов, либо из-за противовирусных реакций хозяина, в отличие от вирусного артрита, гепатита, менингита, отита, фарингита, перикардита, пневмонита и тонзиллита, и это лишь некоторые из них. Когда почечная инфекция приводит к повреждению почек, она может быть неотличима от инфекции неинфекционной этиологии [6].

По мнению авторов Сидорова С.С., Петрова М.М., (2018г) существует несколько механизмов, посредством которых вирусные синдромы могут привести к гломерулопатии. Прямая инфекция гломерулярных клеток может вызвать цитопатическое повреждение. Как и любое фильтруемое переносимое кровью вещество, вирусные частицы (диаметром 5–300 нм) могут захватывать

аппарат клубочковой фильтрации, что приводит к образованию иммунных комплексов (ИК) *in situ*. Вирусы могут быть антигенным стимулом для иммунной системы, что приводит к аутоиммунитету против перекрестно-реактивных эпитопов гломерулярных клеток [4]. Альтернативно, прямая инфекция может модифицировать либо тканевый антиген, либо клеточный иммунный ответ, вызывая аутоиммунитет [5]. Вирусные инфекции почек могут привести к хронической нефропатии по целому ряду механизмов, включая реактивацию латентного вируса в гломерулярных клетках, приводящую к рецидивирующим поражениям клеток почек.

Для установления ассоциированной с вирусом гломерулопатии необходимы диагностические доказательства вирусной инфекции, а также клинические или патологоанатомические данные о повреждении почек, полученные либо гистопатологией, вирусной культурой, либо доказательствами репликации вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Это непростая задача, и она не выполнялась должным образом во многих клинических случаях или когортных исследованиях поражения почек при вирусных синдромах. Альбуминурия и эритроцитурия возникают неспецифически при многих лихорадочных заболеваниях и сами по себе не указывают на поражение клубочков. Вирурия или клетки с включениями в моче могут быть либо причиной, либо следствием повреждения клубочков, либо могут просто отражать захват клубочков во время виремии. Некоторые вирусы являются комменсалами в почках и могут безвредно выделяться. Хотя известно, что вирусы полиомы (вирусы ВК и JC) инфицируют канальцевые и, реже, гломерулярные эпителиальные клетки в почках и вызывают интерстициальный нефрит и, реже, полулунный гломерулонефрит (ГН) в трансплантированных почках, о случаях этих заболеваний не сообщалось.

Если конкретный вирус действительно вызывает гломерулопатию, вирурия может наблюдаться в продромальном периоде, во время болезни, в период выздоровления или на неопределенный срок. При биопсии вирусная инфекция может быть определена путем выявления клеток, несущих включения, обнаружения репликации вируса с помощью ПЦР (для ДНК-вирусов, или ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ) (для РНК-вирусов) или культивирования вируса из незафиксированных образцов. Клеточные включения неспецифичны, и подобные тельца могут появляться в моче при невирусных инфекциях и у здоровых лиц. При проведении иммуноокрашивания на противовирусные антитела следует использовать надлежащие контроли, и тесты могут быть ложноотрицательными, если эпитопы скрыты эндогенным связыванием антител. Данные серологических антител также могут вводить в заблуждение. При системных аутоиммунных заболеваниях неспецифическая иммунная активация

может привести к повышению титра противовирусных антител [6]. В этом отношении может помочь скрининг общих титров иммуноглобулинов. Напротив, абсорбция патогенных противовирусных антител в клубочках может снизить уровень определяемых антител в кровотоке, что приведет к ложноотрицательному результату теста. Таким образом, измерение титра антител само по себе не следует рассматривать как доказательство наличия или отсутствия вирус-ассоциированной гломерулопатии.

Цель этого обзора — представить имеющиеся данные об известных вирусных патогенах, которые могут быть связаны с развитием или обострением гломерулопатий в нативных почках, с акцентом на данные, полученные от детей. Педиатрические случаи нефропатии, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), не будут включены, поскольку они стали редкостью в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии и недавно были рассмотрены [7]. Подробный обзор вирусных нефропатий у пациентов с трансплантированной почкой уже опубликован в журнале *Pediatric Nephrology* [8]. Однако в литературе по-прежнему отсутствуют систематические исследования вирусной инфекции у детей или взрослых с гломерулярными заболеваниями, сравнимые с проводимыми анализами микробиома. До тех пор, пока такой подход не будет разработан, важность выявления вирусных инфекций для лечения гломерулярных заболеваний будет оставаться неопределенной.

Многочисленные вирусы причинно связаны с развитием острого иммунокомплексного гломерулонефрита. Аденовирус был культивирован у детей с пневмонией и ICGN [9] (в настоящее время классифицируется как гломерулопатия С3 [10]). Вирус *Varicella zoster* (VZV) был первым вирусом, связанным с нефритом, идентифицированным Эдуардом Генрихом Генохом в 1884 году [3]. У больных развивается протеинурия и микроскопическая или макрогематурия либо до, либо во время экзантемы [11]. VZV был связан с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (RPGN) [10]. Также были опубликованы серии случаев детей с ЦМВ- [12] и парвовирус-ассоциированным ГН (также известным как постинфекционный/ постстрептококковый гломерулонефрит, PIGN [13]), а также сообщения о случаях вируса Эпштейна-Барра (EBV)-, гриппа. ГН, ассоциированный с эпидемическим паротитом, денге, эховирусом, Коксаки, вирусом гепатита А (HAV) и вирусом гепатита В (HBV) [14].

Гистологические изменения, как правило, напоминают постстрептококковый ГН, но могут сопровождаться признаками вирусной инфекции. При VZV идентифицируются везикулярные поражения капсулы почки или внутриядерные включения как в стенках гломерулярных капилляров, так и в мезангии. Антигены VZV были обнаружены в мезангии с помощью

иммуноокрашивания, а вирусные частицы были выделены из ткани почек. Полученные из биоптатов почек при EBV-ассоциированном ICGN, содержали антитела Пола-Баннелла (антигетерофильные) иммуноглобулина М (IgM) [15]. При коревой инфекции в слизистой оболочке мочевого пузыря обнаружены характерные гигантские клетки [3], в цитоплазме париетальных гломерулярных эпителиоцитов обнаружен вирусный антиген, в моче обнаружены двуядерные клетки. Вирус Коксаки В4 был выделен из мочи [3], а поверхностный антиген HBV (HBsAg) был обнаружен в клубочках с помощью иммуноокрашивания [14].

Исходы различаются, но у некоторых взрослых с вирусным ICGN развивается азотемия, олигурия, отеки и гипертония [10]. Стероиды оказались безопасной и эффективной терапией у 14-летнего мальчика с мононуклеозом и БПГН [16]. Два из трех случаев ГН, ассоциированного с эпидемическим паротитом, в США закончились летальным исходом. Однако большинство пациентов спонтанно реагируют на консервативное лечение.

По оценкам, цитомегалическая болезнь включения (СІD) встречается у 1–2% всех живорождений. Диагноз диссеминированной ЦМВ-инфекции ставится с помощью цитологического исследования мочи, при котором в отслоившихся эпителиальных клетках канальцев можно обнаружить «совиные» внутрицитоплазматические включения. Сообщалось о двух случаях диффузного пролиферативного ГН. Дополнительные отчеты о случаях СІD с гломерулярными включениями также показали очаговый сегментарный и глобальный некротизирующий ГН и диффузный мезангиальный склероз, что указывает на ЦМВ-инфекцию как одну из причин врожденного НС.

Подобно ответам, наблюдаемым при антиретровирусной терапии при ВИЧ-нефропатии [7], ремиссия НС в случаях ЦМВ-инфекции была достигнута с помощью ганцикловира. Хотя последующее наблюдение в исследованиях ЦМВ-нефропатии не было длительным, о рецидивах не сообщалось. У некоторых взрослых с ЦМВ и коллапсирующей гломерулопатией развилась прогрессирующая почечная недостаточность и терминальная стадия почечной недостаточности, но в других случаях восстановление функции почек наблюдалось при ганцикловире и стероидах. Прогноз при парвовирусной инфекции и ХГ варьирует от спонтанной ремиссии после разрешения инфекции до прогрессирования ФСГС и хронической болезни почек. Нет никаких данных, позволяющих предположить, что рецидивы НС, вызванные вирусной инфекцией, реагируют быстрее или медленнее, чем рецидивы, вызванные другими триггерами, или что любая связь начала НС с конкретными инфекциями будет иметь какое-либо влияние на чувствительность или зависимость от стероидов.

Заключение: Имеющиеся данные не поддерживают отдельные стратегии лечения идиопатических и вирус-ассоциированных гломерулопатий, за исключением ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита и ЦМВ-инфекций, при которых могут быть эффективны противовирусные препараты. Сообщения о случаях спонтанного выздоровления ставят под сомнение представление о том, что все гломерулярные поражения требуют иммуномодулирующего лечения независимо от статуса вирусной инфекции. Некоторые распространенные вирусы, связанные с гломерулопатиями, такие как ветряная оспа, грипп и ВГВ, можно предотвратить с помощью вакцинации. Для сообщения о будущих случаях вирус-ассоциированного ГН исследователи должны включать биопсию почки с ультраструктурным анализом, оценку вирусной инфекции почечной ткани и временную связь между инфекцией, специфическим ответом антител и течением заболевания. Увеличение титров антител, гибридизация *in situ* и посев крови и мочи могут быть подтверждающими, но могут просто идентифицировать хроническую инфекцию или носительство. Дополнительные проспективные исследования, аналогичные исследованию Нефровируса, должны быть выполнены для изучения роли новых вирусов. Ясно, что вирусные синдромы действуют как пусковой механизм для возникновения и рецидива НС, но в этом случае важно различать первичные и вторичные формы гломерулопатии.

Литература:

1. Кальметьева Л.Р., Хайруллина Р.М., Сираева Т.А. Клинико-лабораторные маркеры прогрессирования хронических гломерулонефритов у детей // Медицинский вестник Башкортостана. - 2021. – Т. 6, № 2. – С. 392-397.
2. Карзакова Л.М., Автономова О.И., Степанова И.М. и др. Особенности цитокинового статуса при различных вариантах гломерулонефрита. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. - №6. – С. 33-36.
3. Ray CG, Tucker VL, Harris DJ, Cuppage FE, Chin TD. Энтеровирусы, ассоциированные с гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрия*. 1970;46:378–388 .
4. Рейманн Х.А. Нефропатии и вирозы . *Postgrad Med J*. 1968;44:853–860 . DOI : 10.1136/pgmj.44.517.853
5. Альберт Л.Дж., Инман Р.Д. Молекулярная мимикрия и аутоиммунитет. *N Engl J Med*. 1999;341:2068–2074 . doi : 10.1056/NEJM199912303412707.
6. Маккей И.Р. Наука, медицина и будущее: толерантность и аутоиммунитет. *БМЖ*. 2000;321:93–96 . doi : 10.1136/bmj.321.7253.93.

7. Уилсон С.Б., Диксон Ф.Дж., Эванс А.С., Глассок Р.Дж. Реакции противовирусных антител у пациентов с почечными заболеваниями. *Клин Иммунол Иммунопатол*. 1973; 2:121–132. doi : 10.1016/0090-1229(73)90042-1.
8. Бхимма Р., Пурсвани М.Ю., Кала У. Заболевания почек у детей и подростков с перинатальной инфекцией ВИЧ-1. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18596. doi : 10.7448/IAS.16.1.18596
9. Комоли П., Джиневри Ф. Мониторинг и лечение вирусных инфекций у детей, перенесших трансплантацию почки. *Педиатр Нефрол*. 2012;27:705–717. doi : 10.1007/s00467-011-1812-2.
10. Chany C, Lepine P, Lelong M, Le TV, Satge P, Virat J. Тяжелая и фатальная пневмония у младенцев и детей младшего возраста, связанная с аденовирусными инфекциями. *Ам Джз Хюг*. 1958; 67: 367–378.
11. Smith MC, Cooke JH, Zimmerman DM, Bird JJ, Feaster BL, Morrison RE, Reimann BE. Бессимптомный гломерулонефрит после нестрептококковой инфекции верхних дыхательных путей. *Энн Интерн Мед*. 1979;91:697–702. doi : 10.7326/0003-4819-91-5-697.
12. Юцеоглу А.М., Беркович С., Минковиц С. Острый гломерулонефрит как осложнение ветряной оспы. *ДЖАМА*. 1967; 202:879–881. doi : 10.1001/jama.1967.03130220067011.
13. Озава Т., Стюарт Дж.А. Иммунокомплексный гломерулонефрит, ассоциированный с цитомегаловирусной инфекцией. *Ам Джей Клин Патол*. 1979; 72:103–107.
14. Уолдман М., Копп Дж.Б. Парвовирус В19 и почки. *Clin J Am Soc Нефрол*. 2007; 2 (Приложение 1): S 47–S56. doi : 10.2215/CJN.01060307.
15. Brzosko WJ, Krawczynski K, Nazarewicz T, Morzycka M, Novoslawski A. Гломерулонефрит, связанный с иммунными комплексами поверхностного антигена гепатита В у детей. *Ланцет*. 1974; 2: 477–482. doi : 10.1016/S0140-6736(74)92012-1.
16. Андрес Г.А., Кано К., Элвуд С., Презина А., Сепульведа М., Милгром Ф. Нефрит иммунных отложений при инфекционном мононуклеозе. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1976; 52:136–144. DOI : 10.1159/000231675.
17. Дасс Р., Сингх С., Кумар В., Вайпхей К., Агравал С., Саид Т., Минз Р.В. Гломерулонефрит ветряной оспы, имитирующий микроскопический полиангиит. *Ревматол Интерн*. 2004; 24:362–364. doi : 10.1007/s00296-003-0429-6.