

МАРКЕРЫ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

УДК 616.523+616.61—053.2/5

Поступила 9.03.2010 г.



Т.В. Бархатова, аспирант кафедры детских инфекций¹; зав. инфекционным отделением²;
В.В. Краснов, д.м.н., зав. кафедрой детских инфекций¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Областная детская клиническая больница, Владимир

Цель исследования — определить частоту выявления различных маркеров активности герпетических инфекций у детей с острыми и хроническими гломерулонефритами, пиелонефритами, тубулоинтерстициальными нефритами.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 180 детей с различными видами нефрологической патологии: острые и хронические формы гломерулонефритов, тубулоинтерстициальных нефритов, пиелонефритов. Всем детям проводилось обследование методом ИФА с целью выявления серологических маркеров герпетических инфекций, у большинства детей выполнены анализы крови и мочи методом ПЦР на герпесвирусы.

Результаты. Серологические маркеры активности герпетических инфекций определялись чаще при хронических заболеваниях почек, причем наиболее часто при гломерулонефритах и гораздо реже при пиелонефритах. Наиболее распространены маркеры ВПГ- и ВЭБ-инфекций. Геномы вирусов выявлялись преимущественно при острых формах почечных заболеваний. Широко распространено латентное течение цитомегаловирусной инфекции, которое подтверждено выделением ДНК цитомегаловируса из мочи.

Ключевые слова: почечная патология, герпетические инфекции, серологические маркеры.

English

Markers of herpetic infections in children with renal diseases

T.V. Barkhatova, Postgraduate, the Department of Children Infections¹; Head of Infectious Diseases Department²;
V.V. Krasnov, D.Med.Sc., Head of the Department of Children Infections¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. Novgorod;

²Regional Children Clinical Hospital, Vladimir

The aim of the study is to determine the detection frequency of various activity markers of herpetic infections in children with acute and chronic glomerulonephrites, pyelonephrites, tubulointerstitial nephrites.

Materials and Methods. There have been examined 180 children with various types of nephrological pathologies: acute and chronic forms of glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis, pyelonephritis. All children have been examined using enzyme multiplied immunoassay to reveal serological markers of herpetic infections, and the majority of children have had their blood and urine tested for human herpes virus by means of polymerase chain reaction.

Results. Serological activity markers of herpetic infections were determined more frequently in chronic renal diseases, and particularly frequently in glomerulonephrites, and more rarely — in pyelonephrites. **The markers of HSV- and EBV-infections are the most common ones.** Viral genomes have been revealed mainly in acute forms of renal diseases. A latent cytomegaloviral infection is widespread that is confirmed by cytomegalovirus DNA isolation in urine.

Key words: renal pathology, herpetic infections, serological markers.

На фоне снижения удельного веса заболеваний бактериальной природы растет число вирусных инфекций, причем все большее значение приобретают патологические процессы, инициированные вирусами семейства *Herpesviridae*.

Герпетические вирусы широко распространены в человеческой популяции, они пантропны и способны поражать практически все органы и системы организ-

ма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы заболевания. В настоящее время известно 8 антигенных типов вирусов, относящихся к данному семейству: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы — опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна—Барра (ВЭБ), а также вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов.

Для контактов: Бархатова Татьяна Валерьевна, тел. моб. +7 909-274-27-30; e-mail: barhatova74@mail.ru.

Характерной особенностью всех форм герпеса является тканевая тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Обычно к 18 годам более 90% жителей городов инфицируются одним или несколькими штаммами по меньшей мере 7 клинически значимых герпесвирусов (ВПГ 1-го и 2-го типов, опоясывающего герпеса, ЦМВ, ВЭБ, вируса герпеса человека 6-го и 8-го типов) [1, 2].

По данным сероэпидемиологических исследований, антитела к ВПГ выявляются у 70—100% взрослого населения земного шара, к ВЭБ — у 95%, к ЦМВ — у 60% [3].

Согласно данным ВОЗ, заболевания, обусловленные ВПГ, занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) в качестве причины смерти от вирусных инфекций [1, 2].

Доказана роль герпетических инфекций в развитии целого ряда соматических заболеваний, в том числе и нефрологических [4—6].

Проблема патологии почек и мочевыводящих путей в детском возрасте до настоящего времени продолжает оставаться актуальной. Это обусловлено высокой распространенностью заболеваний мочевыводящей системы, склонностью их к хроническому и прогрессирующему течению и, нередко, к развитию почечной недостаточности. Затяжное, рецидивирующее течение болезни ведет к хронизации и необратимости патологического процесса в почках. Участие бактериальных инфекций в этиологии пиелонефритов считается в настоящее время доказанным, также известно, что рецидивы пиелонефритов связаны с обострением инфекционных процессов. В то же время в последние годы изучается изменение этиологической структуры заболеваний мочевыводящей системы, в частности — вопрос о возможном участии в этиологии пиелонефритов различных вирусных инфекций. Значительно снижена роль стрептококковой инфекции как основного этиологического фактора острого гломерулонефрита. Развитие и особенно прогрессирование этого заболевания у детей все чаще связывают с другими факторами, в частности с вирусными инфекциями, и они в настоящее время рассматриваются как один из этиологических факторов при гломерулонефрите.

В литературе широко обсуждается роль персистенции вирусов в почечной ткани при развитии иммунопатологических процессов у больных гломерулонефритом. Имеются единичные сообщения о возможной роли герпесвирусов (в том числе ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) в его развитии у детей [5, 6]. Данные о связи ЦМВ с поражением почек немногочисленны и противоречивы, в основном касаются клинически манифестной генерализованной или посттрансплантационной цитомегаловирусной инфекции. Имеются описания как тубулоинтерстициального нефрита, так и гломерулонефрита, ассоциированных с ЦМВ [4]. Противоречивы данные о развитии гломерулярной патологии у больных с ЦМВ-инфекцией, как латентной, так и активной. Однако большинство авторов указывают, что исключить вероятность участия ЦМВ в патогенезе гломе-

рулонефрита в настоящее время не представляется возможным и необходимы дальнейшие исследования.

Цель исследования — определить частоту выявления различных маркеров активности герпетических инфекций у детей с острыми и хроническими гломерулонефритами, пиелонефритами, тубулоинтерстициальными нефритами.

Материалы и методы. Исследования проводились на базе Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Владимира. Обследовано 180 детей с различными заболеваниями почек, в возрасте от 1 мес до 15 лет, госпитализированных в педиатрическое и 3-е инфекционное отделения. Серологические исследования выполнялись на базе клинической лаборатории ОДКБ с использованием тест-систем Euroimmun (Германия). Исследование крови методом ПЦР проводилось на базе лаборатории ООО «АВК-Мед» (Н. Новгород), многопрофильной диагностической лаборатории Института иммунологии ФМБА России (Москва).

Для выявления герпесвирусных инфекций исследовали сыворотки крови методом ИФА и ПЦР на ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, а также мочу методом ПЦР на ЦМВ.

Все пациенты обследованы серологически с выявлением антител к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ (ИФА крови с определением IgM, IgG с авидностью к ВПГ, ЦМВ; IgM, IgG VCA, IgG EA, IgG NA к ВЭБ). У 100 человек помимо серологического исследования сывороток проводилась ПЦР-диагностика крови с определением ДНК ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, у 29 человек — дополнительно ПЦР-обследование мочи на ЦМВ.

Активность герпесвирусной инфекции диагностировалась в случае обнаружения геномов вирусов в сыворотке крови, выявления IgM, низкоавидных IgG в диагностическом титре, IgM VCA к ВЭБ, IgG EA к ВЭБ. Наличие ДНК вирусов в моче при отсутствии маркеров активности инфекции в крови расценивалось как латентное течение инфекции.

Статистическая обработка материала выполнена в программе Statistica 6.0. Для определения статистически значимых различий ($p < 0,05$) использовались непараметрические критерии оценки.

Результаты и обсуждение. Все дети разделены на три группы в зависимости от вида нефрологической патологии: 1-ю группу составили пациенты с диагнозом «гломерулонефрит» — 54 человека (30%), 2-ю группу — с диагнозом «пиелонефрит» — 81 человек (45%), в 3-ю группу входили больные с диагнозом «тубулоинтерстициальный нефрит» — 45 человек (25%).

Заболевания в острой форме протекали у 80 человек (44,4%), в хронической — у 100 человек (55,6%).

По результатам проведенного серологического обследования антитела класса IgM к ВПГ, ЦМВ в крови пациентов не выявлены.5

Наиболее часто обнаруживались антитела класса IgG к ВПГ.

Инфицирование ВПГ диагностировано в 61,6% случаев. Низкоавидные антитела в диагностическом титре, расцениваемые как маркеры активности инфекционного процесса, выявлены у 16,6% обследованных.

Маркеры инфицирования ВЭБ (IgG NA к ВЭБ) при серологическом обследовании обнаружены у 7,7% человек, активность инфекции выявлена у 3,8% в виде IgM VCA, IgG EA к ВЭБ.

Наряду с серологическим обследованием у 100 пациентов проведено обследование сывороток крови методом ПЦР на наличие ДНК ВПГ, ЦМВ, ВЭБ. Только в 9% случаев обнаружены ДНК различных представителей герпесвирусов в сыворотке крови. Наиболее часто (6%) обнаруживалась ДНК ВЭБ. Выявление геномов вирусов в крови никогда не сопровождалось повышением титров антител к данным возбудителям, и наоборот, выявленная серологическая активность не сопровождалась обнаружением ДНК вирусов в крови.

При хронических формах заболеваний серологические маркеры инфицирования ВПГ (IgG) определялись у 65% больных, ВЭБ — у 9%, маркеры ЦМВ в крови не обнаружены. Маркеры активности ВПГ-инфекции выявлены у 21% детей в виде низкоавидных антител в диагностическом титре, маркеры активности ВЭБ (IgM VCA, IgG EA) — у 5% (рис. 1).

При серологическом обследовании детей с острыми формами заболеваний маркеры инфицирования ВПГ (IgG) обнаружены у 57,5%, ВЭБ — у 6,2%, антитела к ЦМВ не выявлены. Активность ВПГ-инфекции по данным ИФА-обследования сыворотки крови обнаружена у 11,2%, ВЭБ — у 2,5%.

Таким образом, количество инфицированных ВПГ и ВЭБ пациентов с острыми и хроническими формами заболевания практически одинаково, однако серологические маркеры активности герпесвирусов (ВЭБ, ВПГ) в 2 раза чаще встречаются у пациентов с хроническими формами заболевания ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание факт, что у обследованных не найдены антитела к ЦМВ.

Выявленная серологическая активность не коррелировала с активностью инфекционного процесса по данным ПЦР-диагностики. Геномы герпесвирусов обнаруживались преимущественно при острых формах

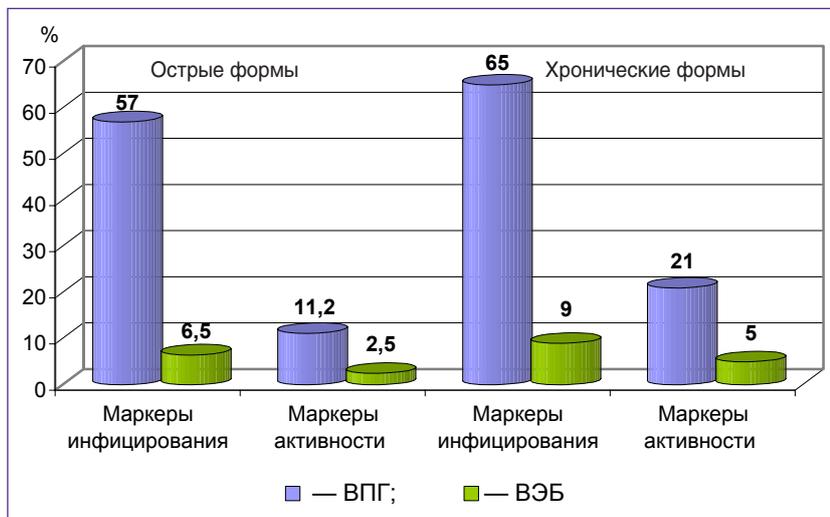


Рис. 1. Частота обнаружения маркеров герпесвирусов при острых и хронических заболеваниях почек

Частота обнаружения ДНК герпесвирусов в крови при острых и хронических формах почечной патологии, %

ДНК герпесвирусов	Всего (n=100)	Острые формы (n=56)	Хронические формы (n=44)
ВЭБ кровь +	6	8,9	2,27
ВЭБ кровь –	94	91	97,7
ВПГ кровь +	2	1,78	2,27
ВПГ кровь –	98	98	97,7
ЦМВ кровь +	1	1,78	0
ЦМВ кровь –	99	98	100

заболеваний (см. таблицу). Обнаружение ДНК вирусов в сыворотке крови не сопровождалось нарастанием уровня антител к соответствующим инфекционным агентам.

У 29 пациентов помимо серологической и ПЦР-диагностики сыворотки крови одновременно проводилось обследование мочи методом ПЦР. У 13,7% обследованных обнаружена ДНК ЦМВ в моче при отсутствии маркеров активности в крови. Данный факт расценен как латентное течение ЦМВ-инфекции. Сравнение процентного соотношения обнаружения ДНК ЦМВ в крови и в моче (1 и 13,7% соответственно) позволяет говорить о ценности ПЦР-диагностики мочи как метода выявления латентного течения ЦМВ-инфекции.

Распределение больных по типу почечной патологии в зависимости от формы течения заболевания выглядело следующим образом (рис. 2).

Таким образом, по результатам обследования пациентов с различной почечной патологией установлено, что серологически активность ВПГ и ВЭБ чаще определялась при гломерулонефритах, чем при пиелонефритах и тубулоинтерстициальных нефритах (24,1, 18,5, 17,7% соответственно), причем преимущественно при хронических формах заболеваний. Геномы вирусов в сыворотке крови обнаруживались чаще при острых

формах заболеваний. Серологическая активность никогда не коррелировала с выявлением ДНК вирусов в крови. Данный факт можно объяснить тем, что при острых формах происходит репликация вируса в крови, тогда как при хронических вирус персистирует в тропных тканях без виремии, с выработкой соответствующего серологического ответа.

Латентное течение ЦМВ-инфекции (обнаружение ДНК ЦМВ в моче при отсутствии активности инфекции) наиболее часто выявлялось у детей с гломерулонефритом (23,1% обследованных), реже — у пациентов с пиелонефритом (11,1%), совсем не обнаруживалось при тубулоинтерстициальных нефритах ($p < 0,05$).

В 1-й группе из 54 пациентов с диагнозом «гломерулонефрит» острая

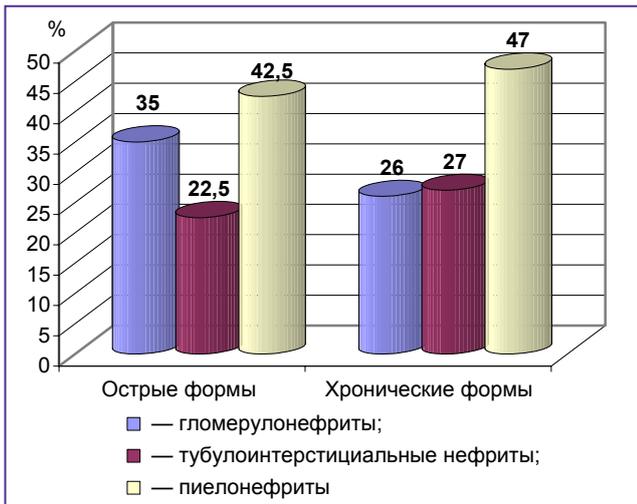


Рис. 2. Структура почечной патологии обследованных больных

форма заболевания диагностирована у 28 больных, хроническая — у 26; нефротическая форма имела место у 29 детей, гематурическая — у 25.

Серологически активность герпесвирусов определялась достоверно чаще при хронических формах гломерулонефритов, чем при острых: 30,7% в сравнении с 17,8% ($p < 0,05$), с преобладающей частотой выявления активности ВПГ в сравнении с ВЭБ (16,7 и 3,9% соответственно, $p < 0,05$). При нефротических формах гломерулонефритов активность герпесвирусов определялась чаще, чем при гематурических (31 и 16% соответственно, $p < 0,05$). По данным ПЦР-диагностики, ДНК вирусов в крови обнаруживалась с одинаковой частотой при острых и хронических формах заболеваний, не выявлено преобладания какого-либо определенного вида герпеса при различных формах гломерулонефритов.

Во 2-й группе (81 пациент с диагнозом «необструктивный пиелонефрит») в 43,2% случаев имела место острая форма заболевания, в 56,8% — хроническая.

По результатам обследования детей с пиелонефритом, серологически активность герпесвирусов определялась чаще при хронических формах заболевания, чем при острых (26,1 и 8,6% соответственно), с преобладанием частоты обнаружения активности ВПГ. ДНК герпесвирусов обнаружены в крови у 10,2% обследованных методом ПЦР, преимущественно при острой форме заболеваний. В большинстве случаев определялся геном ВЭБ. Как и в других нозологических группах, не было корреляции между выявленной серологической активностью и обнаружением геномов вирусов в крови.

В 3-й группе (45 пациентов с диагнозом «тубулоинтерстициальный нефрит») острая форма заболевания диагностирована в 42,3% случаев, хроническая — в 57,7%. Как и при других видах рассмотренной почечной патологии, более часто выявлялись маркеры активности ВПГ (17,7%), маркеры активности ВЭБ не обнаружены. В одном случае выделена ДНК ВЭБ из сыворотки крови при острой форме. ДНК ЦМВ в моче не обнаружена ни в одном случае.

Заключение. Активность герпесвирусных инфекций, по данным серологического обследования крови, чаще обнаруживается при хронических формах почечной патологии, наиболее часто выявляются маркеры активности ВПГ-инфекции.

Не наблюдается соответствия между результатами ИФА- и ПЦР-исследований сывороток крови: серологические маркеры активности герпесвирусных инфекций определяются чаще при хронических формах заболеваний, тогда как геномы вирусов выявляются преимущественно при острых формах.

В сыворотках крови больных с почечной патологией не обнаруживаются маркеры инфицирования и активности ЦМВ. Несмотря на это, отмечается широкая распространенность латентного течения ЦМВ-инфекции, которая подтверждается выявлением ДНК ЦМВ в моче пациентов. Такая ситуация наиболее часто выявляется у больных гломерулонефритом (23,1%), реже — у пациентов с пиелонефритом (11,1%), совсем не обнаруживается при тубулоинтерстициальных нефритах.

Наиболее часто маркеры активности ВПГ и ВЭБ, а также латентное течение ЦМВ обнаруживаются при гломерулонефритах. Серологически активность герпесвирусов определяется достоверно чаще при хронических формах заболевания, чем при острых. При нефротических формах гломерулонефритов герпесвирусы активны чаще, чем при гематурических.

При пиелонефритах серологически активность герпесвирусов выявляется чаще при хронических формах заболевания, чем при острых, с преобладанием частоты обнаружения активности ВПГ. Это позволяет предположить влияние герпесвирусов на течение хронических пиелонефритов.

Для выявления герпесвирусных инфекций необходимо комплексное обследование пациентов с использованием ИФА-, ПЦР-исследования сыворотки крови, ПЦР-исследования мочи.

Литература

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Болезни герпесвирусной группы. Элиста: АПП «Джангар»; 2005; 64 с.
2. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. М: Медицина; 2001; 80 с.
3. Симовьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М., Денисенко В.Б. Хроническая Эпштейн—Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения. Доктор. Ру 2006; с. 37—44.
4. Практическое руководство по детским болезням. Нефрология детского возраста. Под ред. В.А. Таболина. М: Медпрактика-М; 2005; с. 309.
5. Горчакова Л.С. Роль герпес-вирусной инфекции в прогрессировании остропротекающего гломерулонефрита у детей и обоснование применения рекомбинантного альфа-2-интерферона. Дис. ... канд. мед. наук. М; 1999.
6. Лутошкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонрезистентным и гормончувствительными вариантами нефротического синдрома. Дис. ... канд. мед. наук. М; 2005.