

УДК 616.523-022+616.61-002.2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Т.В. Бархатова¹, Н.Е. Сенягина², В.В. Краснов²,

¹Областная детская клиническая больница, г. Владимир, ²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Бархатова Татьяна Валерьевна – e-mail: barhatova74@mail.ru

Статья посвящена изучению распространенности маркеров герпесвирусных инфекций при хронических заболеваниях почек у детей. Установлено, что маркеры герпесвирусных инфекций выявляются у 46,7–85,7% детей с хронической патологией почек; у 1/3–1/4 пациентов с хроническим гломерулонефритом выявляются маркеры активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции: анти-VCA IgM, ДНК ЭБВ в крови; при хронических тубулоинтерстициальных нефритах и гломерулонефритах отмечается высокая частота (>51,6%) выявления Эпштейна-Барр вируса, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа в моче.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, хронические заболевания почек, дети.

The article describes prevalence of markers of herpesvirus infections in children with chronic kidney diseases. Markers of herpesvirus infections were detected in 46.7-85.7% children with chronic kidney pathology, and in 1/3-1/4 patients with chronic glomerulonephritis markers of active Epstein-Barr virus infection were detected: anti-VCA IgM, Epstein-Barr virus DNA in blood. In case of chronic tubulointerstitial nephritis and glomerulonephritis Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpesvirus 6 were frequently detected in the urina (>51,6%).

Key words: herpesvirus infections, kidney chronic diseases, children.

В настоящее время во всем мире одной из актуальных медико-социальных проблем являются герпесвирусные инфекции (ГВИ). Известно 8 антигенных серотипов вирусов, относящихся к данному семейству: вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типа (ВПГ-1, 2), ветряной оспы – опоясывающего герпеса (ВЗВ), цитомегаловируса (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусы герпеса человека (ВГЧ) 6-, 7- и 8-го типов. По данным сероэпидемиологических исследований, антитела к ВПГ-1, 2 выявляются у 70–100% взрослого населения земного шара, к ВЭБ – у 95%, ЦМВ – у 60%, ВГЧ 6 – 80–100%. Характерной особенностью всех ГВИ является пожизненная персистенция в организме инфицированного человека, пантропизм к органам и тканям и способность вызывать многообразные манифестные формы заболевания, особенно в условиях возникновения иммунодефицита [1, 2, 3, 4].

Доказана роль ГВИ в развитии целого ряда соматических заболеваний, в том числе нефрологических [5, 6, 7, 8].

Патология почек и мочевыводящих путей до настоящего времени продолжает оставаться одной из актуальных проблем педиатрии. Это связано с высокой распространенностью, возможностью хронического и прогрессирующего течения и, нередко, развитием почечной недостаточности. За последнее десятилетие значительно снизилась роль стрептококковой инфекции как основного этиологического фактора гломерулонефрита. Развитие и, особенно, прогрессирование данной патологии у детей все чаще связывают с вирусными инфекциями, в том числе с ГВИ. Наряду с вирусиндуцированными иммунопатологическими процессами у больных с гломерулонефритами в литературе широко обсуждается роль персистенции вирусов в почечной ткани [7, 8].

Среди факторов, этиологически связанных с развитием тубулоинтерстициальных нефритов, также особое место занимают вирусные инфекции. Так, по данным Г.А. Маковецкой с соавт. (1991 г.), поствирусные тубулоинтерстициальные нефриты диагностируются у 46% больных данной патологией [9]. Патогенез тубулоинтерстициального поражения почек вирусами включает цитотоксическое воздействие инфекционного фактора на различные отделы нефрона с развитием нарушений внутрпочечной гемодинамики, иммуноопосредованное поражение с отложением иммунных депозитов в эпителии канальцев или интерстиции, содержащих антиген возбудителя [10]. Во то же время, в литературе мало данных о причастности ГВИ к тубулоинтерстициальному поражению почек.

В развитии пиелонефритов (ПН) наряду с доказанным участием бактериальных инфекций в последние годы изучается роль вирусных агентов, большой интерес вызывает триггерная роль вирусов семейства герпесгруппы [11].

В связи с вышеизложенным, **цель настоящего исследования** – выявить взаимосвязь развития хронической патологии почек у детей с наличием и характером течения герпесвирусных инфекций.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе педиатрического и инфекционного отделения ОДКБ г. Владимира в 2008-2010 гг. Обследованы 104 пациента (36 мальчиков и 68 девочек) с хроническими заболеваниями почек в возрасте от 6 мес до 14 лет, из них дети до 1 года составили 1,9% (2 из 104), от 1 до

3 лет – 2,9% (3 из 104), от 3 до 7 лет – 33,7% (35 из 104), старше 7 лет – 61,5% (64 из 104 человек).

В зависимости от вида почечной патологии пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – 45 детей с хроническими необструктивными пиелонефритами (ХПН), 2-я группа – 31 ребенок с хроническими тубулоинтерстициальными нефритами (ХТИН), 3-я группа – 28 человек с хроническими гломерулонефритами (ХГН). Обследование проводилось в соответствии со стандартами медицинской помощи при данных видах нефрологической патологии. Использованы критерии постановки диагноза ХПН, ХТИН, ХГН А.И. Рывкина, Р.М. Ларюшкиной (2006 г.) [12].

Всем детям выявление маркеров ГВИ проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Методом ИФА определяли: антитела к капсидному (анти-VCA), раннему (анти-EA), нуклеарному (анти-EBNA) антигенам вируса ЭВБ: анти-VCA IgM, анти-VCA IgG, авидность анти-VCA IgG, анти-EA IgG, анти-EBNA IgG; анти-ВПГ-1, 2 IgM, анти-ВПГ-1, 2 IgG, авидность анти-ВПГ-1, 2 IgG, анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgG, авидность анти-ЦМВ IgG, использованы тест-системы: «ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-VCA-M», «ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-VCA-G», «ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-VCA-G-АВИДНОСТЬ», «ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-EA-G», «ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-NA-G», «ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ 1, 2-M», «ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ 1, 2-G», «ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ 1, 2-G-АВИДНОСТЬ», «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-M», «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-G», «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-G-АВИДНОСТЬ» (НПО «Диагностические системы», Россия). Методом ПЦР проводилось определение ДНК ВПГ-1, 2 в моче, ДНК ЦМВ, ЭВБ, ВГЧ 6 в моче, крови, были использованы наборы «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», «АмплиСенс® HSV I II-FL» («ФГУ ЦНИИЭ Роспотребнадзора», Россия).

Интерпретация результатов проводилась в соответствии с рекомендациями производителей тест-систем.

Полученные результаты обработаны с помощью программы «STATISTIKA 6.0», «БИОСТАТ» для Windows XP, при помощи прикладных пакетов Microsoft Word 6.0 и Microsoft Excel 5.0 для Windows XP. Для сравнения показателей между группами использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе возрастного состава детей с ХПН, ХТИН, ХГН установлено, что во всех группах преобладали дети от 3 до 7 лет и старше 7 лет. Так, в 1-й группе дети от 3 до 7 лет составили 33,3% (15 из 45), старше 7 лет – 57,8% (26 из 45), во 2-й и 3-й группах, соответственно, 41,2% (14 из 31) и 47,1% (16 из 31) и 21,4% (6 из 28) и 78,6% (22 из 28).

Среди детей 1-й и 2-й групп преобладали девочки (соответственно, 86,7% (39 из 45) и 61,3% (19 из 31)), в 3-й группе 2/3 пациентов составили мальчики – 67,9% (19 из 28) человек.

В ходе исследования выявлена высокая частота распространенности маркеров Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), ВПГ 1, 2-инфекции у детей с различными вариантами хронической патологии почек (таблицы 1, 2, 3), что объясняется возрастом пациентов – большая часть детей относилась к возрастной категории старше 5 лет, когда, по данным литературы, уровень инфицированности ЭВБ, ЦМВ, ВПГ-1, 2 может составлять более 50% [1, 2, 13].

ТАБЛИЦА 1.

Частота выявления маркеров Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей с хронической патологией почек (в %)

Маркеры ЭБВИ	Группы детей					
	1-я группа n=45		2-я группа n=31		3-я группа n=28	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
анти-VCA IgG	31	68,9	25	80,6	24	85,7
н/а анти-VCA IgG	5	11,1	5	16,1	4	14,3
анти-VCA IgM	3	6,7	4	12,9	7	25*
анти-EA IgG	6	13,3	6	19,4	5	17,9
анти-EBNA	27	60	23	74,2	22	78,6
ДНК ЭБВ в крови	6	13,3	5	16,1	10	35,7*
ДНК ЭБВ в моче	13	28,9	16	51,6	19	67,9

Примечание: n – число детей; * – p 1-3 < 0,05.

ТАБЛИЦА 2.

Частота выявления маркеров цитомегаловирусной инфекции у детей с хронической патологией почек (в %)

Маркеры ЦМВИ	Группы детей					
	1-я группа n=45		2-я группа n=31		3-я группа n=28	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
анти-ЦМВ IgM	7	15,6	3	9,6	3	10,7
анти-ЦМВ IgG	35	77,8	24	77,4	23	82,1
н/а анти-ЦМВ IgG	6	13,3	5	16,1	4	14,3
ДНКЦМВ в крови	1	2,2	1	3,22	0	0
ДНК ЦМВ в моче	26	57,8	19	61,3	16	57,1

Примечание: n – число детей.

ТАБЛИЦА 3.

Частота выявления маркеров ВПГ-1, 2-вирусной инфекции у детей с хронической патологией почек (в %)

Маркеры ВПГ 1,2-инфекции	Группы детей					
	1 группа n=45		2 группа n=31		3 группа n=28	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
анти-ВПГ 1,2 IgM	8	17,8	4	12,9	5	17,8
анти-ВПГ 1,2 IgG	30	66,7	22	70,9	20	71,4
н/а анти-ВПГ 1,2	5	11,1	5	16,1	4	14,3
ДНК ВПГ 1,2 в моче	7	15,6	4	12,9	3	10,7

Примечание: n – число детей.

В ходе исследования установлена высокая частота выявления маркеров активности ЭБВИ у детей с ХГН: у 25% (7 из 28) детей присутствовали анти-VCA IgM, у каждого третьего ребенка (35,7%) ДНК ЭБВ в крови. Учитывая, что низкоavidные анти-VCA IgG, свидетельствующие в пользу первичного инфицирования [1, 14], отмечались лишь у 4 из 24 (16,7%) пациентов, в большинстве случаев у детей с ХГН имела место активно текущая хроническая ЭБВИ. При сравнительном анализе доказано, что анти-VCA IgM и ДНК ЭБВ в крови выявлялись у детей 3-й группы достоверно чаще, чем у детей 1-й группы (соответственно, у 25% (7 из 28) и 6,7% (3 из 45), $p=0,034$; 35,7% (10 из 28) и 13,3% (6 из 45), $p=0,026$). Выявление ЭБВ в моче отмечалось с одинаково высокой частотой у пациентов 2-й и 3-й групп (соответственно, у 51,6% (16 из 31), 67,9% (19 из 28) и в 1,8–2,3 раза реже у детей с ХП – в 28,9% (13 из 45)) случаев.

Изучение распространенности маркеров ЦМВИ у детей с хроническими заболеваниями почек показало, что острая и активная ЦМВИ наблюдалась с одинаково низкой частотой при ХПН, ХТИН, ХГН ($\leq 16,1\%$).

Достоверной разницы в частоте выявления различных маркеров ЦМВИ, ВПГ-1, 2-инфекции у пациентов 3 групп не получено ($p > 0,05$). При этом во всех группах обращает внимание высокая распространенность ЦМВ-вирусии, которая обнаруживалась у каждого второго ребенка, что может косвенно указывать на этиологическую роль ЦМВИ в развитии различных вариантов хронической патологии почек у детей.

При изучении и сравнительном анализе частоты выявления маркеров ВГЧ 6-инфекции у пациентов с различными вариантами хронической патологии почек установлено, что у детей 2-й и 3-й группы ДНК ВГЧ 6 в крови выявлялась достоверно чаще, чем у пациентов 1-й группы (соответственно, у 38,7% (12 из 31), 42,8% (12 из 28) и 15,5% (7 из 45), $p=0,025$, $p=0,017$). ВГЧ 6-вирусии у пациентов 1-, 2-, 3-й группы отмечалась с одинаково высокой частотой (соответственно, у 46,7% (21 из 45), у 61,2% (19 из 31) и у 71,4% (20 из 28) пациентов) (рис.).

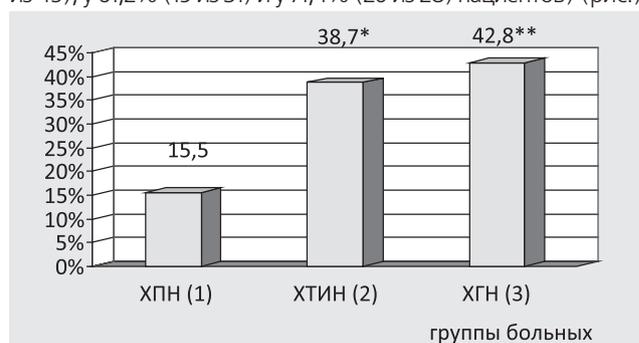


РИС.

Частота выявления ДНК ВГЧ 6 в крови у пациентов с хронической патологией почек (в %). Достоверность различий между группами * $p_{(1)-(2)}$ ** $p_{(1)-(3)}$ < 0,05.

Известно, что у 90% детей первичная ВГЧ 6-инфекция развивается в первые 3 года жизни [1], с связи с чем, наличие ДНК ВГЧ 6 в крови у детей более старшей возрастной группы, вероятнее всего, отражает хроническое течение активной инфекции, которая может являться этиологическим фактором развития ХТИН и ХГН.

Таким образом, в ходе проведенного исследования отмечена высокая распространенность маркеров герпесвирусных инфекций у детей с хроническими заболеваниями почек, при этом у каждого третьего ребенка выявлена ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ 6-вирусии. Активная вирусная репликация ЭБВ, ВГЧ 6 может расцениваться как фактор риска развития ХТИН, ХГН у детей. Детям, имеющим хроническую патологию почек, показано обследование на маркеры герпесвирусных инфекций для уточнения наличия заболевания, фазы и активности инфекционного процесса, с целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Выводы

1. Маркеры герпесвирусных инфекций выявляются у 46,7–85,7% детей с хроническими заболеваниями почек.
2. При хронических гломерулонефритах у детей в 1/4–1/3 случаев выявляются маркеры активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции: в 25% – анти-VCA IgM, у каждого третьего ребенка – ДНК ЭБВ в крови.
3. У пациентов с хроническими тубулоинтерстициальными и гломерулонефритами более чем в 1/3 случаев отмечаются признаки вирусной репликации ВГЧ 6: выявляется ДНК ВГЧ 6 в крови.

4. У детей с хроническими тубулоинтерстициальными нефритами и гломерулонефритами отмечается высокая частота выявления ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ б-вирусии (более, чем в 51,6% случаев).



ЛИТЕРАТУРА

1. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. /Под ред. В.А. Исакова. С.-Пб.: СпецЛит., 2006. С. 303.
2. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. М.: МАКС Пресс, 2008. С. 144.
3. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Болезни герпесвирусной группы. Элиста: АПП «Джангар», 2005. С. 64.
4. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. М: Медицина, 2001. С. 80.
5. Симовьян Э.Н. и др. Хроническая Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения. Доктор. Ру. 2006. С. 37-44.
6. Практическое руководство по детским болезням. Нефрология детского возраста. /Под ред. В.А. Таболина. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. С. 712.
7. Горчакова Л.С. Роль герпес-вирусной инфекции в прогрессировании остро протекающего гломерулонефрита у детей и обоснование применения рекомбинантного альфа-2-интерферона: дис. ...к-та мед. наук. Москва. 1999. С. 194.
8. Лутошкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонрезистентным и гормончувствительными вариантами нефротического синдрома: дис. ... к-та мед. наук. Москва. 2005. С. 166.
9. Маковецкая Г.А. Структура интерстициального нефрита у детей. Педиатрия. 1991. № 7. С. 47-50.
10. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек. Педиатрия. 2009. Т. 87. № 3. С. 122-127.
11. Коровина Н.А. и др. Острый цистит у детей. Лечащий Врач. 2003. № 7. С. 63-69.
12. Диагностические технологии в педиатрии: руководство для врачей. / Под ред. А.И. Рывкина, Р.М. Ларюшкиной. Иваново: ГОУ ВПО «ИвГМА РОСЗДРАВ», 2006. 380 с.
13. Бошьян Р.Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика. Автореф. дисс. к. м. н. 2009. 25 с.
14. Симовьян Э.Н., Денисенко В.Б., Бовтало Л.Ф. Эпштейна-Барра вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Лечащий Врач. 2007. № 7. С. 36-41.