Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

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.2015.4(68):115-118; doi10.15574/SP.2015.68.115

Мета: *вивчення інфікованості Herpesviridae дітей, хворих на гломерулонефрит, і перебігу патології нирок залежно від наявності супутньої інфекції.*

Пацієнти і методи. *Було обстежено 110 дітей віком від 2 до 17 років — пацієнтів нефрологічного відділення. Комплекс обстеження, крім загальноприйнятих методик (клінічних, інструментальних і лабораторних), включав визначення інфікованості вірусом простого герпесу 1/2 типів, цитомегаловірусом і вірусом Епштейн—Барра.*

Результати. *У 77,2% спостережень гломерулонефриту була властива супутня герпесвірусна інфекція. Найчастіше діагностовано інфікування вірусом Епштейн—Барра (60,9%), відносно часто у моноваріанті (41,5%). Вірус простого герпесу (1/2 тип) та цитомегаловірус здебільшого супроводжували поєднане інфікування (93,6% і 82,9% відповідно). Клінічні варіанти гломерулонефриту 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 стероїдочутливості). Супутня інфекція впливала на результат гломерулонефриту, моделюючи несприятливий перебіг і сприяючи збереженню активності захворювання при гематуричній формі та стероїдорезистентному нефротичному синдромі (у 64,5% і 83,3% відповідно), раннім рецидивам стероїдочутливого нефротичного синдрому (60,0%).*

Висновки. *Отримані дані свідчать про необхідність превентивного обстеження пацієнтів з гломерулонефритом для визначення їхнього 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*). За приблизними даними, поширеність герпесвірусної інфекції (ГВІ) становить від 65% до 90%, а на пострадянському просторі нові випадки інфікування сягають 20 млн осіб на рік [2]. Для ГВІ характерна довічна персистенція в організмі після первинного контакту, можливість реактивації, доведений механізм «вислизання» від імунної відповіді, нетипове антитілоутворення, розвиток вірусасоційованої імуносупресії, нашарування клінічної симптоматики (хибний патоморфоз) [6,8,9]. Зазначені фактори ускладнюють перебіг ГН, але віруси родини *Herpesviridae*, відомі політропністю до тканин організму людини, можуть брати і безпосередню участь в імунокомплексній 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 дозволяють визначити її реальну поширеність і справжню 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 років, які спостерігалися у відділенні дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база — дитяча клінічна лікарня №7 м. Києва). У дослідженні були включені хворі з ГН, гематурична форма (ГФ, n=64/58,2%) та нефротичний синдром (НС, n=46/41,8%). Клінічну верифікацію діагнозу проведено відповідно до прийнятої в Україні класифікації первинного ГН у дітей (м. Вінниця, 1976). Обов'язковою умовою включення в дослідження була тривалість захворювання не менше 12 місяців і термін спостереження в клініці не менше 12 місяців.

Пацієнти отримували терапію ГН за протоколом, затвердженим МОЗ України [7]. Відповідь на терапію класифікували як: ремісія (повна ремісія — нормалізація біохімічних показників та аналізів сечі; часткова ремісія — покращання біохімічних показників, зменшення протеїнурії <2 г/добу 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 розподілялися на стероїдочутливих та стероїдорезистентних (СЧ та СР, відповідно) залежно від чутливості до глюкокортикостероїдів на шостому тижні терапії. Окремо при СЧ НС виділено підгрупу з рецидивним перебігом (за умови рецидиву захворювання на тлі імунотропного лікування та протягом шести 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 в сироватці, у чотири і більше разів вищий за контрольні значення («норму» — відповідно до інструкції виробника), наявність специфічних IgM у сироватці.

У пацієнтів з діагностично значущими результатами ІФА наявність ГВІ підтверджено додатково методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) сечового осаду (тест-система «АмплиСенс», Росія; ампліфікатор

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

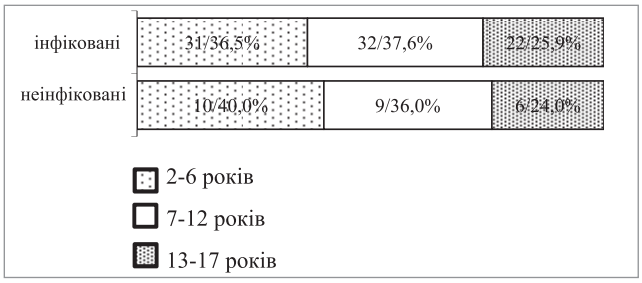

Рис. 1. Вік маніфестації ГН у дітей з урахуванням наявності ГВІ (дані представлено як n/%; p>0,05)

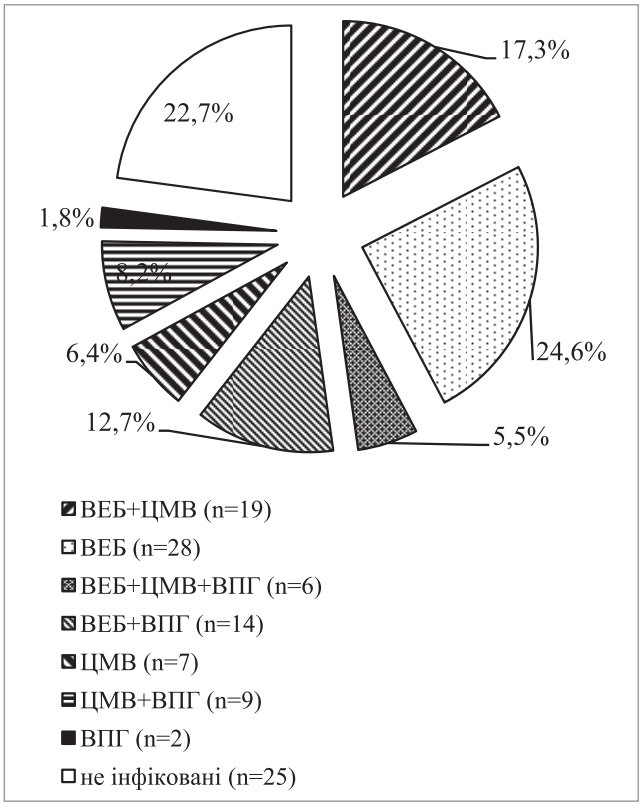

Рис. 2. Структура інфікованості вірусами групи герпесу дітей, хворих на ГН

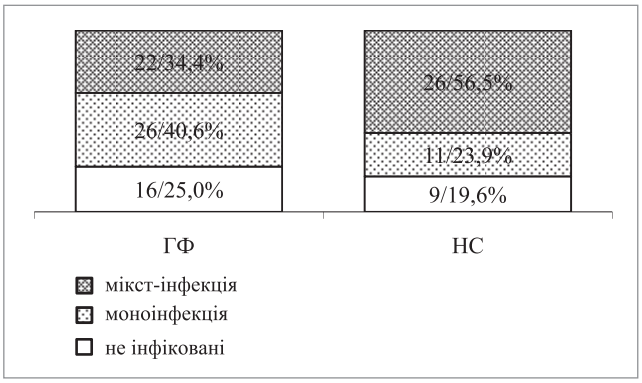

Рис. 3. Інфікованість дітей ГВІ залежно від клінічного синдрому ГН (дані представлено як n/%; p=0,011 для мікст-варіанту інфікування)

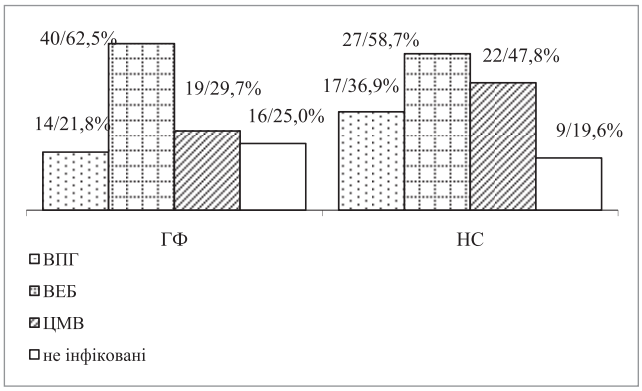

Рис. 4. Спектр ГВІ у обстежених залежно від клінічного синдрому ГН (дані представлено як n/%; p>0,05)

«Терцик», детекція — електрофоретичний аналіз в агарозному гелі).

Залежно від результатів обстеження виділено групу не інфікованих пацієнтів (діти, у яких жодний з маркерів інфекції не був позитивним або антитіла класу G менше чотирьох «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 частки її у відсотках (%). 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, відповідно 25 (22,7%) хворих віднесено до групи неінфікованих.

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

Найбільш часто виявлялося інфікування ВЕБ (67/60,9%), при цьому кожна четверта обстежена 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 переважно належало до мікст-варіанту (34 дитини з 41-ї, або 82,9%). Найменша частка обстежених була уражена ВПГ (31/28,2%), якому теж було притаманне поєднане інфікування двома і більше типами вірусів (29 хворих з 31-го, 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-інфекцією (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 імуноґенезу захворювання, так і через препарати, які хворі отримують відповідно до протоколу 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 задокументовано досягнення ремісії (8/50,0%, p>0,05).

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

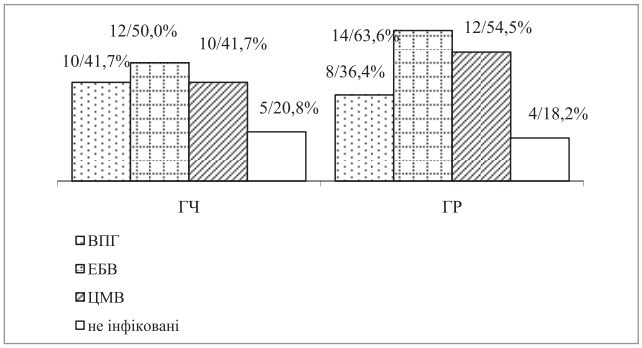

Рис. 5. Спектр ГВІ у дітей, хворих на ГН з НС, з урахуванням чутливості до глюкокортикостероїдної терапії (дані представлено як n/%; p>0,05)

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 половини не інфікованих СР пацієнтів (2/50,0%) проти незначної частки у інфікованих (3/16,7%, p>0,05).

Висновки

Дітям з ГН з тривалістю ниркової патології понад 12 місяців притаманна висока частота супутнього інфікування ВПГ, ЦМВ та ВЕБ (77,2%). Найбільш часто при ГН виявляють ВЕБ (60,9%), відносно часто — у моноваріанті (41,5%). Для ВПГ та ЦМВ-інфікованих характерна поєднана ГВІ — 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 виявленого ЦМВ-інфекцію (47,8% проти 29,7% при ГФ), причому рівень інфікованості вищий за умови СР (54,5% проти 41,7% при СЧ).

Супутня ГВІ впливала на клінічну ситуацію, змінюючи чутливість до традиційної терапії неінфекційних захворювань, моделюючи їх несприятливий перебіг. Гломерулонефриту із супутньою ГВІ властиві 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 з ГН, перегляду терапевтичного супроводу пацієнтів із зазначеною патологією для розширення можливостей клініциста щодо покращення наслідків захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Герпес-вирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И. Ф. Баринский, Т. А. Посевая, Н. В. Шабалина, А. А. Никитина // Вопросы вирусол. — 2005. — № 1. — С. 35—36.
2. Казмірчук В. Є. Герпесвірусні інфекції у імунокомпетентних осіб / В. Є. Казмірчук, Д. В. Мальцев // Клин. иммунол., аллергол., инфектол. — 2010. — № 9—10. — С. 7—16.
3. Лутошкин И. С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.09 / И. С. Лутошкин. — М., 2005. — 23 с.
4. Лындин А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А. А. Лындин // Рос. 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 / А. А. Лындин. — М., 2012. — 24 с.
6. Матейко Г. Б. Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування та діагностики / Г. Б. Матейко // Клін. імунол., алергол., інсектол. — 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 // Clinic. Nephrology. — 2007. — Vol. 2. — P. 6—12.
9. Bruggeman L. A. Viral subversion mechanisms in chronic kidney diseases pathogenesis / L. A. Bruggeman // Clinic. Nephrology. — 2010. — Vol. 2. — P. 13—19.
10. Glassock R. J. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? / R. J. Glassock, C. Winearls // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23. — P. 1117—1121.

Герпесвирусная инфекция у детей, больных хроническим гломерулонефритом

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

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев

Цель: изучение инфицированности Herpesviridae детей, больных гломерулонефритом, и течения патологии почек в зависимости от наличия сопутствующей инфекции.

Пациенты и методы. Было обследовано 110 детей в возрасте от 2 до 17 лет — пациентов нефрологического отделения. Комплекс обследования, кроме общепринятых методик (клинических, инструментальных и лабораторных), включал определение инфицированности вирусом простого герпеса 1/2 типов, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейн—Барра.

Результаты. В 77,2% наблюдений для гломерулонефрита была характерна сопутствующая герпес-вирусная 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 гло-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

мерулонефрита 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 стероидорезистености (54,5% против 41,7% при стероидочувствительности). Сопутствующая инфекция влияла на исход гломерулонефрита, моделируя неблагоприятное течение и способствуя сохранению активности заболевания при гематурической форме и стероидорезистентном нефротическом синдроме (в 64,5% и 83,3% соответственно), ранним рецидивам стероидочувствительного нефротического синдрома (60,0%).

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

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, герпесвирусная инфекция.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):115-118; doi10.15574/SP.2015.68.115

Herpesvirus infections in children with chronic glomerulonephritis

I.V. Kruglikova, S.P. Fomina, I.V. Bagdasarova

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

Objective: To study the Herpesviridae infection in children with glomerulonephritis and kidney pathology course, depending on the availability of co-infection.

Patients and methods. A total of 110 children in the age from 2 to 17 years, the patients of the Nephrology department are observed. Complex survey, in addition with conventional methods (clinical, instrumental and laboratory), included the definition of infection with herpes simplex virus type 1/2, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus.

Results. In 77.2% of cases for glomerulonephritis was typical related herpes virus infection. Most commonly diagnosed infection with Epstein-Barr virus (60.9%), relatively often in monovariant (41.5%). Herpes simplex virus (types 1/2) and cytomegalovirus in the majority of cases was accompanied by a combined infection (93.6% and 82.9%, respectively). Clinical variants glomerulonephritis were differ by its structure of infections: patients with hematuric form was dominated infection by one type of virus (40.6%); during the nephrotic syndrome was marked combined lesion (56.6%), most often found cytomegalovirus infection (47.8%), mainly at presence of steroid resistance (54.5% vs. 41.7% at steroid sensibility). Associated infections affected on the outcome of glomerulonephritis, simulating unfavorable course and promoting conservation of disease activity during the hematuric form and steroid resistant nephrotic syndrome in 64.5% and 83.3%, respectively), early relapse steroid sensitive nephrotic syndrome (60.0%).

Conclusions. The obtained data certifies about the need of preventive examinations of patients with glomerulonephritis for the aim of determination of their infection status and review of therapeutic support.

Key words: children, glomerulonephritis, herpes virus infection.

Сведения об авторах:

Кругликова И.В. — отдел детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины».
Адрес: г. Киев, ул. П. Запорожца, 26; тел. (044) 529-8525.
Фомина Светлана Петровна — отдел детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины».
Адрес: г. Киев, ул. П. Запорожца, 26; тел. (044) 529-8525.
Багдасарова Ингретта Вартановна — д-р мед. н., проф., зав. отделом детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Запорожца, 26; тел. (044) 529-8525.

Статья поступила в редакцию 24.06.2015 г.