

ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

И.Ф. Баринский, Н.В. Шабалина, А.А. Никитина

ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России, Москва

При вирусологическом обследовании крови, мочи и слюны 75 больных хроническим гломерулонефритом (ГН) у 95% выявлены герпесвирусные инфекции, обусловленные вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го типа (34,4%), 2-го типа (2,6%), цитомегаловирусом (ЦМВ; 12%), или смешанная (ВПГ и ЦМВ) инфекция (46%). В контрольной группе детей без почечной патологии уровень инфицированности достоверно и значительно ниже 12% (ВПГ-1 – 9% и ЦМВ – 3%). У большинства (94%) больных ГН выявлен диагностически значимый уровень противогерпетических IgG-антител, что также свидетельствует о хронической герпес-вирусной инфекции. При выделении вирусов определялись и специфические IgM-антитела.

Ключевые слова: герпесвирусы, гломерулонефрит, вирусемия, антиген

PERSISTENT HERPES VIRUS INFECTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Barinsky I.F., Shabalina N.V., Nikitina A.A.

Virological studies of blood, urine, and saliva in 75 patients with chronic glomerulonephritis (GN) revealed that 95% had herpesvirus infections, caused by herpes simplex virus (HSV) types 1 (34.4%) and 2 (2.6%), cytomegalovirus (CMV) (12%) or mixed (HSV + CMV) infection (46%). In the control group, the children without renal diseases had the infection rate significantly less – 12% (HSV (9%) and CMV (3%). Most (94%) patients were found to have a diagnostically significant level of antiherpetic IgG antibodies, which also suggests chronic herpesvirus infection. Specific IgM antibodies were also detectable when the viruses were isolated.

Key words: herpesviruses, glomerulonephritis, viremia, antigen

Введение

Гломерулонефрит (ГН) является одной из наиболее частых причин развития почечной недостаточности. Важным патогенетическим механизмом развития ГН является отложение в клубочках почек иммунных комплексов, включающих IgG и различные, в том числе вирусные, антигены. Большинство исследований посвящены изучению роли вируса гепатита В [1-3]; приводятся данные и о роли инфекций, обусловленных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции [4-6], особенно у

больных с аллотрансплантатами почек [7, 8]. Системное поражение органов при хронических заболеваниях, вызываемых указанными выше герпес-вирусами, сопровождается вирусемией в период обострения инфекций, обусловило необходимость проведения специальных исследований по изучению частоты их выявляемости у больных хроническими формами ГН.

Материалы и методы

Исследовали материал от 75 больных ГН, находившихся на лечении в отделении нефро-

логии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. Диагноз ГН (клинический и морфологический) ставили в соответствие с классификацией Г.Н. Сперанского и соавт., с дополнением М.С. Игнатовой и Ю.Е. Велтищева (1993). Контрольную группу составили 30 детей без почечной патологии в возрасте от 3 до 15 лет. В группу сравнения вошли 24 ребенка того же возраста, из них 12 детей с пиелонефритом и 12 – с интерстициальным нефритом. Достоверных различий по полу и возрасту в обследуемых группах не отмечено.

Выявление ВПГ-1 и ВПГ-2, а также ЦМВ в биологических материалах от больных (кровь, слюна, моча) осуществляли путем заражения диплоидных клеток легких эмбриона человека и перевиваемой линии клеток почек обезьян Vero, полученных из лаборатории клеточных культур НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. Диплоидные клетки легких эмбриона человека культивировали на среде Игла с 10% инактивированной прогреванием эмбриональной телячьей сывороткой в 96 луночных планшетах (Италия). Для определения вирусов в каждую лунку от больных вносили по 0,2 мл исследуемого материала, адсорбцию проводили в течение 1 часа при комнатной температуре, трижды отмывали раствором Хэнкса, и заливали инфицированные клетки средой Игла с 5% эмбриональной телячьей сывороткой. Учет проводили ежедневно в течение 4 суток – для ВПГ 1 и 2, и 14 дней – для выявления ЦМВ, до появления характерного для каждого вируса цитопатического эффекта. При отсутствии цитопатического эффекта на 6 сутки производили 2-й пассаж. Для дополнительного контроля пробы, содержащие по предварительным данным ВПГ-1 или ВПГ-2, пассировали на клетках линии Vero для исключения ЦМВ инфекции (ЦМВ инфекция не вызывает на используемой линии клеток Vero цитопатический эффект). Окончательное типирование изолятов осуществляли в реакции нейтрализации на культуре диплоидных клеток с использованием иммунных сывороток, как указано ранее [9].

Определение антигенов ВПГ-1 и ВПГ-2, а также цитомегаловируса в материалах от больных осуществляли и иммуноферментным методом. Для определения антигенов указанных выше вирусов использовался «сэндвич» – вариант иммуноферментного анализа, и иммуноферментные моноклональные тест-системы,

разработанные в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН [10]. Учет результатов проводили спектрофотометрически по величине оптической плотности в лунках планшет («Медполимер») при длине волны 492 нм. Определение IgG и IgM антител к ВПГ-1 и ВПГ-2, а также к ЦМВ осуществляли иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разработанных в нашем институте [9]. Учет результатов выполняли спектрофотометрически на спектрофотометре «Мультискан» при длине волны 492 нм. Исследуемые сыворотки оценивались как положительные при оптической плотности, превышающей 0,2.

Статистическая обработка результатов проводилась по общепринятым методам с использованием пакета MS Excel 4,0. Рассчитывали достоверность по критериям Стьюдента. Различия считались существенными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании 75 больных с хроническими формами гломерулонефрита (ГН) у 95% биологическим или ИФА методами выявлялись герпесвирусные инфекции: либо ВПГ-1 или ВПГ-2 инфекции, либо ЦМВ инфекция, либо оба вируса выявлялись одновременно. Необходимо отметить, что процент совпадения результатов выявления антигенов вирусов в ИФА и обнаружения вирусов в культуре клеток составляет для ВПГ при исследовании крови – 92%, мочи – 90%, слюны – 83%. Для ЦМВ эти данные соответственно составляют 93, 90 и 78%. Клиническими проявлениями вирусемии, помимо основного заболевания, являются обнаружение у 14 из 75 обследованных детей герпетического стоматита или *herpes labialis*. При этом у всех 14 больных ВПГ в крови был выявлен при вирусологическом обследовании, а иммуноферментным методом вирус был обнаружен у 10 больных.

В группе детей без почечной патологии уровень инфицирования герпесвирусами был достоверно и значительно ниже, чем у детей с ГН (рис.). Вирусы в биологических жидкостях (кровь, моча, слюна) обнаружены только у 12% здоровых детей, при этом ВПГ-1 и ЦМВ идентифицированы, соответственно, у 9% и 3% детей ($p < 0,05$). ВПГ-2 не обнаружен ни у одного ребенка. Одновременное выявление ВПГ-1 и ЦМВ в биожидкостях детей контрольной группы не отмечено. В анамнезе у ряда детей без почечной патологии имели место герпетические

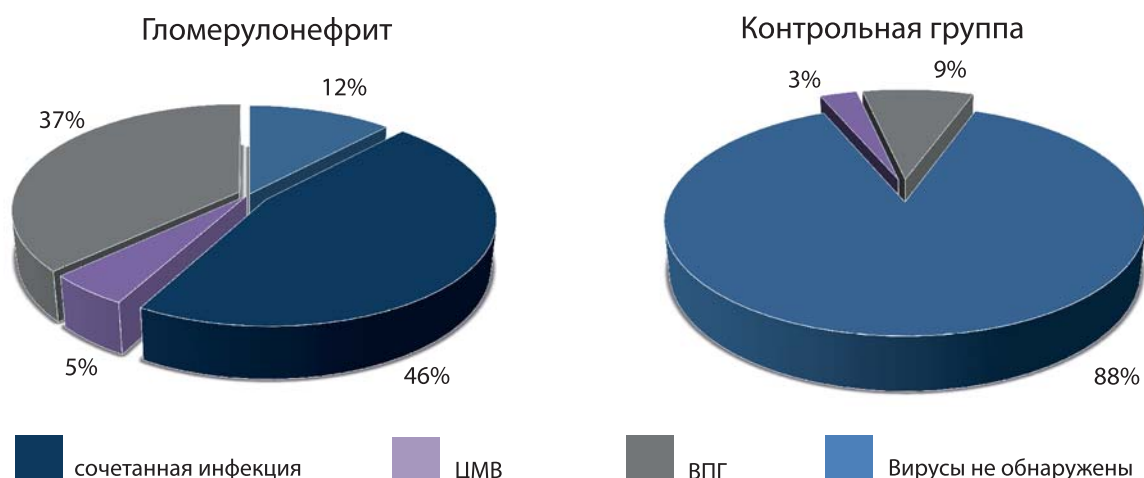


Рис. Частота выявления вирусов в биологических жидкостях у больных хроническим гломерулонефритом и у детей без почечной патологии.

заболевания кожи и слизистых. При хроническом ГН ВПГ-1 был выявлен у 34,4%, ЦМВ – у 12% детей, сочетанная инфекция (ВПГ-1 и ЦМВ) у 46% больных. ВПГ-2 определялся редко и только в крови у 2-х человек (2,6%). Чаще всего ВПГ-1 и ЦМВ у больных ГН обнаруживались в крови (35% и 5%, реже – в моче (12% и 3%) и слюне (5% и 1% соответственно). У больных пиелонефритом реже выявлялась герпесвирусная инфекции (83%). У большинства пациентов с заболеваниями почек (94%), независимо от характера заболевания, определялся высокий уровень противовирусных антител класса IgG, что свидетельствует о хронической герпесвирусной инфекции. Особенно часто наблюдался повышенный уровень антител IgG класса к ВПГ-1 (88%). Этот показатель в контрольной группе (дети без почечной патологии) не превышал 60%. Повышенный уровень антител класса IgG к ЦМВ определялся достоверно чаще у больных ГН, чем у больных интерстициальным нефритом (85% и 50% соответственно). Установлена взаимосвязь между выявлением ВПГ-1 или ЦМВ из материалов от больных и определением повышенного уровня соответствующих противовирусных антител класса IgM. Антитела класса IgM к ВПГ-1 или ЦМВ определялись только у тех больных ГН детей, у которых был выделен соответствующий вирус.

В случае, если вирусы не были выделены от больных ГН, антитела класса IgM определялись очень редко.

Суммируя полученные результаты, следует отметить, что ВПГ-1 и ЦМВ выявлялись в материалах от больных ГН достоверно чаще, чем у детей без почечной патологии, а также от больных пиелонефритом. Проведенный анализ данных позволил установить, что высокая частота обнаружения этих герпесвирусов у больных ГН не связана ни с продолжительностью течения ГН, ни с возрастом больных этой почечной патологией детей, ни с их полом. Выделение вирусов сопровождается выявлением у больных ГН специфических IgM антител, а также выявлением повышенного уровня противогерпетических антител IgG класса, что свидетельствует о хроническом инфицировании. Системный характер поражения организма при герпесвирусных инфекциях отмечен нами ранее [11], а выявление вирусемии совпадало с началом клинического обострения [12]. Поэтому можно предположить, что у больных ГН детей, в связи с известным по данным литературы иммунодефицитным состоянием, обнаружена высокая инфицированность ВПГ и ЦМВ, или указанные вирусы имеют определенное патогенетическое значение в развитии и прогрессировании ГН.

Литература

1. Herrera GA, Alexander RW, Cooley CF et al. Cytomegalovirus glomerulopathy: a controversial

lesion// *Kidney Int.* 1986 Mar;29(3):725-33.

2. Wong SN, Yu EC, Lok AS et al. Interferon treatment for hepatitis B-associated membranous

glomerulonephritis in two Chinese children// *Pediatr Nephrol.* 1992 Sep;6(5):417-20.

3. Бирюков Ю.А. Гломерулонефрит у детей с НВ-вирусной инфекцией// *Педиатрия.* 1980. №2, стр. 20-23.

4. Harmon IB, Sibley RK, Peterson P, Ferguson R. Cytomegalovirus viremia and renal allograft morphology: are there distinct pathologic features? *Lab Invest.* 1986; v46., p.35.

5. Катышева О.В., Новикова А.В., Длин В.В. и др. Вирусные антигены в биоптатах почечной ткани у детей с гломерулонефритом// *Вопр вирусол.* 1995. Т. 40, №1, стр. 35-39.

6. Вартамян Р.В., Моргунов К.В., Кетиладзе Е.С. и др. Клинико-иммунологические особенности смешанной цитомегаловирусной и респираторной вирусной инфекции у детей раннего возраста. *Педиатрия.* 1988. №9, стр 15-19.

7. Войлокова Р.Я., Посевая Т.А., Карахан Н.М., Видута О.Д., Гараев М.М, Баринский И.Ф., Шабалина Н.В. Диагностика герпесвирусной инфекции у больных с аллотрансплантационными органами//*Вопр вирусол.* 1991. Т. 36, №5 стр. 214-216.

8. Войлокова Р.Я., Посевая Т.А., Шабалина

Н.В. и др. Влияние герпесвирусной инфекции на результаты аллотрансплантации почки// *Вопр вирусол.* 1992. Т. 37, №4, стр 204-206.

9. Львов Н.Д., Никитина А.А., Свешников П.Г. и др. Использование набора современных методов исследования для экспресс-диагностики герпесвирусной инфекции в клиническом материале гинекологического, офтальмологического и стоматологического профиля. Сб-к "Герпесвирусные инфекции (диагностика, лечение)", М., 1990, стр 5-14.

10. Львов Н.Д., Никитина А.А., Свешников П.Г. и др. Сопоставление результатов анализа клинических материалов гинекологического, офтальмологического и стоматологического профилей набором экспресс-методов диагностики герпесвирусной инфекции// *Вопр вирусол.* 1991. Т. 36., №4, стр. 315-318.

11. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес, этиология, диагностика, лечение. М.: Медицина, 1986. 322 с.

12. Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. и др. Инактивированные специфические вакцины как средство иммунопрофилактики при хронических вирусных инфекциях// *Биопрепараты.* 2002. №2, стр. 18-21.

Информация об авторах:

Баринский Игорь Феликсович – руководитель лаборатории сравнительной вирусологии ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ и СР РФ, д.м.н., профессор.

Москва, 123098, ул. Гамалеи, 16. Тел.: (499) 190 3048. E-mail barinsky@mail.ru

Шабалина Наталья Владимировна – ведущий н.с. ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ и СР РФ

Никитина Александра Алексеевна – ведущий н.с. ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ и СР РФ