

© Н.В.Нечепоренко, Н.Д.Савенкова, Н.М.Калинина, 2016
УДК [616.253 +616.248] – 06: 616.61 – 008.6 – 08 – 053.32

Н.В. Нечепоренко¹, Н.Д. Савенкова¹, Н.М. Калинина²

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕРАПИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ТИПОВ 1/2, 4, 5, У ДЕТЕЙ С АТОПИЕЙ

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

N.V. Nepochorenko¹, N.D. Savenkova¹, N.M. Kalinina²

CLINICO-IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTIC AND THERAPY OF NEPHROTIC SYNDROME, ASSOCIATED WITH HERPESVIRUS INFECTION TYPES 1/2, 4, 5, IN CHILDREN WITH ATOPY

¹The Department of faculty Pediatrics of the Saint-Petersburg Pediatric State Medical University, Russia, ²The Federal State Institute of Public Health «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить особенности клинико-иммунологических проявлений и терапии нефротического синдрома (НС), ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5 у детей, имеющих клинические проявления аллергии и/или сенсibilизацию к аллергенам. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование включено 40 детей от 1 года до 18 лет с нефротическим синдромом с атопией, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5. Применены морфологический, иммуносерологический, иммуноцитохимический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический (ПЦР) методы исследования. Методом проточной цитометрии проводилось исследование субпопуляционного состава лимфоцитов (33 пациента). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** у детей с нефротическим синдромом с атопией в 83 % установлены активная герпесвирусная инфекция типов 1/2, 4, 5, клинические проявления аллергии – в 67,5%, латентная сенсibilизация к аллергенам – в 32,5%; снижение противовирусной защиты – в 68,8%, вторичный транзиторный иммунодефицит – в 43,8% (в активную стадию НС). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Нефротический синдром с атопией, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5 у детей характеризуется иммунными нарушениями, затрагивающими клеточное звено иммунной системы, обеспечивающее в норме противовирусный иммунитет. Показана значимость метода проточной цитометрии в диагностике иммунологических нарушений, обосновано проведение таким пациентам противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: нефротический синдром, атопия, герпесвирусная инфекция, противовирусный иммунитет, терапия, дети.

ABSTRACT

AIM: The purpose of investigation is to study the characteristics clinico-immunological manifestations and therapy of nephrotic syndrome (NS), associated with persistent herpesvirus infection of 1/2, 4, 5 types in children with clinical manifestations of allergy and/or sensibilization to allergens. **PATIENTS AND METHODS:** 40 children from 1 to 18 years old are included in investigation. The methods are: morphological, immunoserological, immunocytochemical and immunohistochemical. Flow cytometry method used for investigation of lymphocytes subsets (33 patients). **RESULTS:** The active herpesvirus infection of 1/2, 4, 5 types is revealed in 83% of all children with NS, clinical symptoms of allergy - in 67,5%, latent sensibilization to allergens in 32,5%; decreased level of antiviral protection-in 68,8%, the secondary immunodeficiency state - in 43,8% (active stage of NS). **CONCLUSION:** The NS, associated with herpesvirus infection of 1/2, 4, 5 types is characterized by immune disturbances, which affect the cell-mediated immune response, which antiviral immunity is provided in normal state. The role of flow cytometry method in diagnostics of immunological disturbances is demonstrated, the use of antiviral and immunomodulatory therapy is argued.

Key words: nephrotic syndrome, atopy, herpesvirus infection, antiviral immunity, therapy, children.

ВВЕДЕНИЕ

Среди идиопатического нефротического синдрома у детей преобладает нефротический синдром

Нечепоренко Н.В. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Тел.: 8(812)416-52-86, Email: NENAVA@gmail.com

(НС) с минимальными изменениями (НСМИ) [1–5]. Диагноз НМ с атопией у детей в возрасте 1–18 лет ставится на основании симптомокомплекса НС (без гематурии и артериальной гипертензии) с сохранной функцией почек, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почек, выявлению

клинических проявлений аллергии и/или повышения специфических IgE в крови [1–5]. Дебют и рецидивы нефротического синдрома у детей часто ассоциированы с вирусной инфекцией и/или атопией [1–10].

М. Shimada, С. Araya, С. Rivald et al. (2011) при нефротическом синдроме с минимальными изменениями предполагают двойной механизм нарушения функции подоцитов: прямая стимуляция подоцитов вирусными, бактериальными антигенами, аллергенами, провоспалительными цитокинами; повышенная экспрессия CD80 на подоцитах вследствие Т-клеточной дисфункции или нарушений ауторегуляции [11].

В настоящее время активно изучается роль персистирующей герпесвирусной инфекции в этиопатогенезе НС и гломерулонефрита [4, 12–20]. Известно, что вирусы семейства Herpesviridae широко распространены, относятся к плохо контролируемым инфекциям, характеризуются пантропностью, пожизненной персистенцией в организме человека, приводят к развитию вторичной иммунологической недостаточности, аутоиммунным и опухолевым заболеваниям.

Вирусассоциированным считают нефротический синдром, при котором установлена этиологическая и/или патогенетическая роль вирусной инфекции [1, 12, 13, 15–17].

О возможной этиопатогенетической роли герпесвирусов в развитии НС свидетельствуют ассоциация дебюта и рецидивов НС с клинико-лабораторными признаками активной герпесвирусной инфекции типов 1/2, 4, 5, идентификация антигенов и ДНК вирусов в ткани почек, положительная динамика в течении НС в результате противовирусной и иммуностимулирующей терапии [2, 12, 13, 15–20].

Отечественные и зарубежные авторы указывают на высокую степень инфицирования вирусами семейства Herpesviridae детей с НС [4, 12, 13–16].

С. Dossier, A.L. Sellier-Leclerc, A. Rousseau et al. (2014) в масштабном исследовании «NEPHROVIR» показали, что в дебюте идиопатического НС у 164 детей достоверно чаще выявляли признаки активной (ДНК в крови) VEB, CMV, HHV-7 инфекций (50,8, 11,3, 83% соответственно) по сравнению с контрольной группой (практически здоровые дети). Авторы указывают на возможную этиопатогенетическую роль VEB и CMV в развитии идиопатического НС у детей, не исключая аутоиммунную природу НС с вовлечением в патогенез инфицированных VEB (CMV) В-лимфоцитов [20]. Результаты исследования А.А. Лындина (2012) ука-

зывают на ведущую роль CMV-инфекции у детей с ГЧНС, в том числе и в дебюте [19].

Особенности параметров клеточного звена иммунитета, количественная и качественная характеристики клеток с цитотоксическим потенциалом, интерфероногенез у человека определяют эффективность противовирусной защиты [21–24]. И.С. Лутошкин (2005) показал, что для детей с НС, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией, характерны количественные отклонения Т-хелперов (снижение) и Т-киллеров (повышение), низкий иммунорегуляторный индекс, нарушения в работе системы интерферонов (повышение содержания IFN- α и IFN- γ в сыворотке крови, снижение их индуцированных фракций). Автор указывает на вторичный транзиторный характер иммунологических нарушений: в результате противовирусной и иммуномодулирующей терапии («Виферон») отмечались положительная клинико-лабораторная динамика, нормализация иммунологических показателей [15]. А.А. Лындин (2012) демонстрирует снижение индуцированной продукции IFN- α и IFN- γ при гормоночувствительном НС вне зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции, длительности заболевания. Противовирусная и иммуномодулирующая терапия препаратами рекомбинантного IFN- α приводит к уменьшению числа рецидивов у детей с НС в 2 раза, а также снижению продолжительности преднизолонотерапии [16]. В педиатрической нефрологии недостаточно представлены данные, характеризующие параметры клеточного звена иммунитета при вирусассоциированном (HSV, VEB, CMV) НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии и сенсибилизацию к аллергенам.

Целью исследования являлось изучение особенностей клинико-иммунологических проявлений и терапии нефротического синдрома (НС), ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5 у детей, имеющих клинические проявления аллергии и/или сенсибилизацию к аллергенам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии СПбГПМУ. Клинической базой являлась клиника СПбГПМУ. За период с 2008 по 2015 годы проведено обследование 40 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, госпитализированных с НС (16 девочек, 40% и 24 мальчика, 60%). Пациентам проведено полное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование. Для установления морфологического диагноза проводилась биопсия почки (8 детей). Вирусологическое исследование

включало в себя: иммуноферментный анализ (ИФА) образцов сыворотки крови с определением специфических (HSV 1/2, VEB, CMV) IgM и IgG; иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование буккального эпителия и мочи; ПЦР крови и мочи; иммуногистохимическое (ИГХ) (с использованием моноклональных антител к вирусам герпеса типов 1/2, 4, 5) исследование почечных биоптатов.

Исследование уровня IgA, IgM, IgG в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Использовали диагностические моносpezifические сыворотки против IgG (H+L), IgG (H), IgM (H), IgA (H) производства ФГУП НПО «Микроген» (г. Нижний Новгород).

Исследование уровня общего IgE и специфических IgE к аллергенам в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа; использовались наборы реагентов производства ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург).

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов проводился на проточном цитометре фирмы «Beckman Coulter EPYCSXL MCL (США) в лаборатории клинической иммунологии на базе научно-исследовательского центра СПбГПМУ. В ходе работы использованы меченные флюорохромом моноклональные антитела к CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD8+, CD19+, CD3+CD8+CD(16+56)+, CD3–CD8+CD(16+56)+, CD3+HLADR+ фирмы «Beckman Coulter (Франция).

В 82,5% случаев у 40 детей (33 ребенка) с НС с атопией и герпесвирусной инфекцией проведено исследование параметров клеточного звена иммунитета методом проточной цитометрии. В 51,5% 40 детям с НС с атопией иммунологическое исследование проводили в ремиссии НС, в 48,5% – в активной стадии НС.

При оценке иммунограмм детей с вирусассоциированным НС с атопией критериями снижения противовирусной защиты считали снижение абсолютного числа CD3+CD8+ (Т-киллеры), CD3–CD8+ (активированные НК-клетки), CD3–CD(16+56)+ (НК-клетки), критериями повышения противовирусной защиты – повышение абсолютного числа CD3+CD8+ (Т-киллеры), CD3–CD8+ (активированные НК-клетки), CD3–CD(16+56)+ (НК-клетки). Вторичный транзиторный иммунодефицит устанавливали при снижении абсолютного числа лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+CD4+ (Т-хелперы), иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Критериями активации клеточного звена иммунитета являлось повышение абсолютного числа лимфоцитов, CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD3+CD8+ (Т-киллеры),

CD3+HLADR+ (активированные Т-лимфоциты).

Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). В исследовании применены параметрический критерий Стьюдента, непараметрические ранговый U-критерий Манна–Уитни, ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. При сравнении частот качественных признаков в группах использовали критерий оценки равенства параметров биномиальных распределений (пропорций), двусторонний критерий Фишера. Достоверными считали различия сравниваемых показателей при вероятности их отсутствия менее 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 39 из 40 детей (97,5%) в дебюте заболевания диагностирован клинико-лабораторный комплекс чистого, полного, гормоночувствительного НС, без нарушения функции почек. У 1 ребенка (2,5%) в дебюте НС констатирована гормонорезистентность, обусловленная активной сочетанной герпесвирусной инфекцией. Средний возраст детей на момент исследования составил $7,9 \pm 0,64$ года (мальчики $7,9 \pm 0,88$ года, девочки $7,8 \pm 0,91$ года). Средний возраст детей на момент дебюта НС у 40 детей с атопией составил $3,20 \pm 0,53$ года. Средняя длительность заболевания у детей к моменту проведения исследования составила $3,94 \pm 0,47$ года. В 87,5% случаев дебют НС наблюдался у детей в раннем и дошкольном возрасте (1–7 лет).

Преобладающими факторами, предшествовавшими дебюту НС с атопией у детей, являлись ОРВИ (57,5%). У 2 из 40 детей (5%) развитие НС отмечено в периоде реконвалесценции инфекционного мононуклеоза (VEB). Из 14 детей в дебюте НС, которым проведено вирусологическое исследование (ИЦХ, ИФА, ПЦР), у 8 (57%) диагностирована активная герпесвирусная инфекция типов 1/2, 4, 5 [CMV (2), HSV1/2 (1), VEB (4)].

Протеинурия у детей с НС с атопией варьировала от 2,0 до 20,0 г, в среднем составила $10,0 \pm 0,88$ г/сут. Диагностированы следующие изменения протеинограммы: общий белок $46,21 \pm 1,23$ г/л (гипопротеинемия), альбумины $21,8 \pm 1,35$ г/л (гипоальбуминемия), глобулины- α_1 – $4,07 \pm 0,13\%$, α_2 – $22,27 \pm 1,58\%$, β – $14,17 \pm 0,48\%$, γ – $14,33 \pm 0,84\%$ (диспротеинемия). Уровни холестерина в сыворотке крови составили $9,31 \pm 0,52$ ммоль/л, фибриногена – $6,75 \pm 0,23$ г/л (гиперхолестеринемия,

гиперфибриногенемия). Лейкоцитурия (от 5 до 20 в п/зр., при стерильном посеве мочи) выявлена у 4 из 40 детей с НС с атопией (10%). СКФ по пробе Реберга у 40 детей составила $127,5 \pm 4,35$ мл/мин.

У 27 из 40 (67,5%) детей выявлены клинические проявления аллергии, у 13 из 40 (32,5%) – латентная сенсibilизация к аллергенам (изолированное повышение специфических IgE, без клинических проявлений) (рис. 1).

В 100% у 27 детей с клиническими проявлениями аллергии выявлено повышение уровня специфических IgE. Содержание общего IgE в сыворотке крови повышено у 15 из 40 детей (37,5%), у остальных детей с НС уровень общего IgE в сыворотке крови, в пределах возрастной нормы. Моносенсibilизация выявлена только у 5 (12,5%) из 40 детей с НС с атопией, у 35 (87,5%) детей диагностирована поливалентная сенсibilизация к пищевым, бытовым, эпидермальным, бактериальным и грибковым аллергенам. У детей с НС, ассоциированным с атопией и герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5, преобладала сенсibilизация к пищевым аллергенам (87,5%).

По результатам серологического исследования (ИФА) у 20 из 40 детей (50%) выявлены иммуноглобулины класса G к одному типу вируса герпеса [HSV (тип 1/2) – 6 детей, VEB (тип 4) – 6 детей, CMV (тип 5) – 8 детей], у 20 из 40 детей (50%)

с НС с атопией – к типам 2–3 герпесвирусов (HSV+VEB – 5 детей, HSV+CMV – 4 ребенка, VEB+CMV – 4 ребенка, HSV+VEB+CMV – 7 детей) (рис. 2).

Достоверных различий в частоте инфицирования конкретными типами герпесвирусов у детей с НС с атопией не выявлено, преобладало инфицирование CMV (57,5%) ($p > 0,05$).

У 33 из 40 детей (83%) с НС с атопией выявлены клинические и/или лабораторные признаки активной герпесвирусной инфекции (HSV1/2, VEB, CMV). Латентная герпесвирусная инфекция диагностирована у 7 (17%) из 40 детей с НС с атопией.

Установлено преобладание активной HSV1/2-инфекции (моноинфекция и в составе сочетанной герпесвирусной инфекции) – 17 случаев из 33 (51,5%). Активная CMV-инфекция (моноинфекция и в составе сочетанной герпесвирусной инфекции) диагностирована у 12 из 33 (36,4%), VEB-инфекция – у 10 из 33 (30,3%) детей с НС с атопией.

Установлено, что у 14 из 40 детей в активной стадии НС достоверно чаще выявляют активную сочетанную инфекцию герпесвирусной этиологии (35,7%), в ремиссии НС – латентную герпесвирусную инфекцию (31 из 40 детей, 76,5%) ($p < 0,05$). В активной стадии НС с атопией у 27 из 40 (67,5%) диагностирована вируссурия (HSV1/2, VEB, CMV),

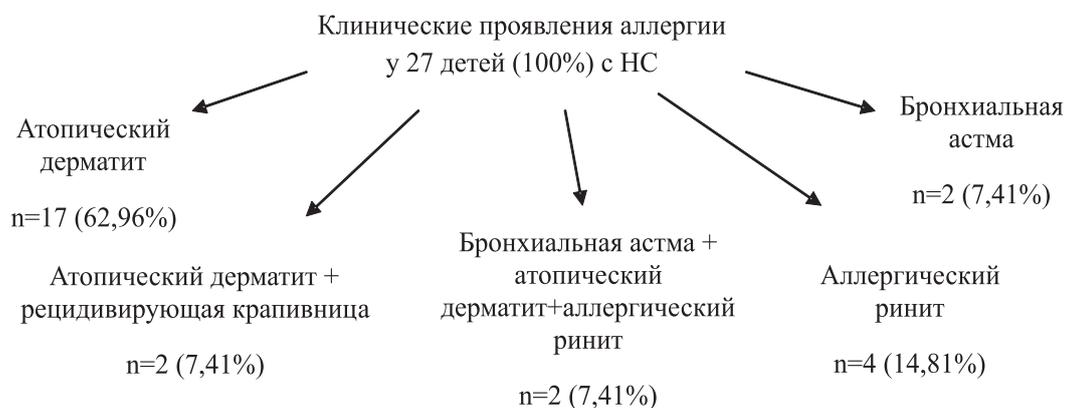


Рис. 1. Клинические проявления аллергии у 27 детей с вирусассоциированным (HSV1/2, VEB, CMV) нефротическим синдромом.

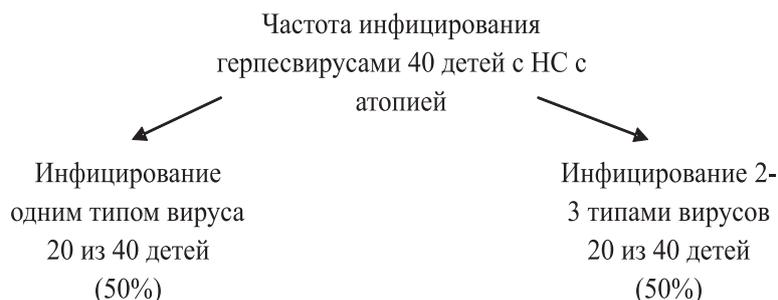


Рис. 2. Характеристика частоты инфицирования герпесвирусами 40 детей с НС с атопией.

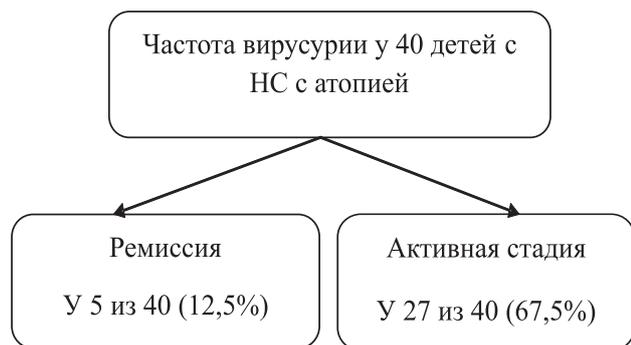


Рис. 3. Частота вирусии у 40 детей с НС с атопией в активной стадии и ремиссии.

что достоверно чаще, чем у детей в ремиссии (12,5%) (рис. 3).

По результатам морфологического исследования биоптатов почки у 8 (20%) из 40 детей выявлены минимальные подоцитарные изменения. Иммуногистохимическое исследование биоптата почки с использованием моноклональных антител к вирусам HSV1/2, VEB и CMV выявило у детей с НС с атопией (4) положительную экспрессию антигенов вирусов: HSV типа 1/2 (1), VEB (1), VEB + CMV (1), HSV 1/2+VEB + CMV (1).

У детей в активной стадии вирусассоциированного (HSV1/2, VEB, CMV) НС с атопией достоверно чаще, чем в ремиссии, установлены сниженное число клеток с цитотоксической активностью (68,8%), вторичный транзиторный иммунодефицит (43,8%) ($p < 0,05$). Из 8 детей с транзиторным иммунодефицитом 4 (50%) пациента ранее получали преднизолонотерапию в пульсовых дозах (по месту жительства) при гормонорезистентных рецидивах НС с атопией. В ремиссии у детей с вирусассоциированным (HSV1/2, VEB, CMV) НС, имеющих сенсibilизацию к аллергенам, достоверно чаще, чем в активной стадии, выявляют нормальные показатели иммунограммы (35,3 и 6,25% соответственно) (таблица).

В 25 из 40 (62,5%) случаев НС, ассоциированного с атопией и герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5, у детей отмечен часто рецидивирующий характер течения заболевания, в 15 из 40 (37,5%) случаев – рецидивирующий характер течения НС. В 75% случаев рецидивы ассоциированы с ОРВИ и реактивацией герпесвирусной инфекции типов 1/2, 4, 5, в 25 % – с атопией. Развитие гормонозависимости при вирусассоциированном НС у 39 детей с атопией выявлено в 53,8%.

Случаев острого почечного повреждения почек, ХБП при вирусассоциированном НС у 40 детей, имеющих клинические проявления аллергии и сенсibilизацию к аллергенам, не констатировано.

Стандартная терапия дебюта НС с атопией проводилась с использованием преднизолона в максимальной суточной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м²/сут (не более 60–80 мг/сут) сроком 4 нед, затем 1,5–1,0–0,5 мг/кг 8 нед (per os). При рецидиве НС с атопией у детей назначали преднизолон в суточной максимальной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м² до отсутствия протеинурии в 3 последовательных анализах мочи, затем назначали преднизолон в альтернирующем режиме в суточной дозе 40 мг/ м² (1,3–1,5 мг/кг/сут) в течение 4 нед. При выявлении у детей с НС с атопией активной герпесвирусной инфекции типов 1/2, 4, 5 и нарушений параметров клеточного звена иммунитета мы отменяли цитостатик (если ребенок его получал), назначали противовирусную (ацикловир при HSV1/2-инфекции, ганцикловир при CMV-инфекции) и иммуностимулирующую терапию препаратами интерферона- α_2 («Реаферон-ЕС»), внутримышечное введение; «Виферон» и «Генферон» ректально в свечах). У 15 детей с 7 до 18 лет применяли схему лечения (Савенкова Н.Д., Папаян А.В., 1999), включающую «Реаферон-ЕС» в дозе 250 000–1 000 000 ЕД (в зависимости от возраста) внутримышечно, в 17.00–18.00 с учетом биологического ритма гормонов коры надпочечников

Таблица

Параметры клеточного звена иммунитета у 33 детей с атопией и НС, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типа 1/2, 4, 5 (в ремиссии и активной стадии)

Характер иммунологических изменений	Ремиссия НС (n=17)		Активная стадия НС (n=16)		p
	Количество детей	Процент	Количество детей	Процент	
Сниженное число клеток с цитотоксической активностью	5	29,4	11	68,8	<0,05
Транзиторный вторичный иммунодефицит	1	5,9	7	43,8	<0,05
Повышенное число клеток с цитотоксической активностью	3	17,6	2	6,1	>0,05
Активация клеточного звена иммунитета	2	11,8	3	18,8	>0,05
В-лимфоцитопения	6	35,3	10	62,5	>0,05
Нормальные показатели	6	35,3	1	6,25	<0,05

и щитовидной железы, в чередовании через день с преднизолоном *per os* в 7.00 утра в дозе 0,5–1,0 мг/кг/48 ч. Продолжительность курса от 1,5 до 3 мес.

У 8 (20%) из 40 детей [в дебюте (1), в рецидиве (7)] с НС с атопией выявлена транзиторная гормонорезистентность, обусловленная активной герпесвирусной инфекцией. По месту жительства этим детям не проводили вирусологическое и иммунологическое исследование. Из 7 детей с гормонорезистентным рецидивом НС 4 (57%) получили преднизолонотерапию в пульсовых дозах: 1 ребенок (17 лет) получил 2 курса пульс-терапии (№6) метилпреднизолона (пациент страдал рецидивирующим *Herpes labialis*); 1 ребенок (5 лет) получил пульс-терапию метилпреднизолоном №3 (у пациента выявлена активная VEB-инфекция); 1 ребенок получил 6 курсов метилпреднизолона в пульсовых дозах на фоне активной VEB-инфекции. Один из пациентов (11 лет), в связи с развившейся у него гормонорезистентностью (обусловлена активной CMV-инфекцией), получил (по месту жительства) «Циклофосфан» №4 в пульсовых дозах (курсовая доза – 1200 мг), затем ему назначен «Эндоксан» (50 мг 2 раза/сут *per os* 4 мес). В связи с неэффективностью «Эндоксана», пациенту назначены 2 цитостатика («Эндоксан» отменен) одновременно (циклоспорин А и микофенолат мофетил в стандартных дозах), которые он принимал в течение 1,5 лет без положительного эффекта. В связи с транзиторной гормонорезистентностью девочка (12 лет) с дебютом НС (с минимальными изменениями по биопсии, подтвержденными и HSV1/2, и CMV-инфекциями) в 4 года получала «Эндоксан» (4 мес, по месту жительства), затем циклоспорин А (5мг/кг/сут) в течение 5 лет. При поступлении в клинику СПбГПМУ у ребенка отмечались симптомы циклоспориновой токсичности (токсический гепатит, артериальная гипертензия), вторичный транзиторный иммунодефицит, доказанный при иммунологическом исследовании методом проточной цитометрии.

В результате целенаправленной противовирусной и иммуностимулирующей терапии, которую получали дети с гормонорезистентными рецидивами вирусассоциированного (HSV1/2, VEB, CMV) НС, в 100% случаев установлено восстановление чувствительности к преднизолону. Из 40 детей с НС с атопией 7 пациентов (после противовирусной и иммуностимулирующей терапии) получали цитостатическую терапию [циклоспорин А (2), натрия микофенолат (5)], в результате которой достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия НС более 2 лет у 5 детей, у 2 детей с НС отмечены гормоно-

чувствительные рецидивы. У 5 (12,5%) из 40 детей сохранялось часто рецидивирующее течение НС (на фоне ОРВИ и реактивации герпесвирусной инфекции, контакта с причинно-значимыми аллергенами).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили клинко-иммунологические особенности ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5 НС у 40 детей, имеющих клинические проявления аллергии и/или сенсibilизацию к аллергенам.

По результатам серологического исследования (ИФА) у 40 детей с НС, имеющих клинические проявления аллергии, сенсibilизацию к аллергенам, в 50% выявлены специфические иммуноглобулины класса G к одному типу вируса герпеса (моноинфицирование), в 50% – к 2–3 типам герпесвирусов (HSV1/2, VEB, CMV). Достоверных различий в частоте инфицирования конкретными типами герпесвирусов у детей с НС с атопией не выявлено, преобладало инфицирование CMV (57,5%). В 83% случаев у 40 детей с НС выявлены клинические и/или лабораторные признаки активной герпесвирусной инфекции, с преобладанием активной HSV1/2-инфекции (51,5%, моноинфекция и в составе сочетанной). Эти результаты не совсем согласуются с данными литературы, где указывают на ведущую роль активной CMV-инфекции при гормоночувствительном НС у детей [16].

В активной стадии вирусассоциированного НС с атопией в 67,5% у детей диагностирована вируссурия (HSV1/2, VEB, CMV), что достоверно чаще, чем у детей в ремиссии ($p < 0,05$).

В 67,5% у 40 детей с вирусассоциированным НС выявлены клинические проявления аллергии и сенсibilизация к аллергенам, в 32,5% случаев диагностирована латентная сенсibilизация. Установлено преобладание пищевой сенсibilизации у детей с вирусассоциированным НС (87,5%). На ассоциацию НС с минимальными изменениями с атопией у детей указывают наши работы. И.В. Батракова (2006) выявила ассоциацию НСМИ у детей с клиническими проявлениями аллергии в 57,5%, сенсibilизацией к аллергенам в 88,5% случаев (с преобладанием пищевой сенсibilизации). Показано, что частым вариантом формирования аллергопатологии у детей с НС, заболевших в раннем и дошкольном возрасте, является пищевая сенсibilизация [6]. И.И. Тур (2008) доказала ведущую роль Th₂-типа иммунного реагирования у детей в ремиссии НСМИ [7]. D. Yilmaz et al. (2015), C.C. Wei et al. (2014) демонстрируют частое выявление

ние аллергических заболеваний у детей с НСМИ [9, 10]. По нашим данным, дети с гормоночувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с атопией, инфицированы микобактериями туберкулеза в 5% и имеют поствакцинальную аллергию к туберкулину в 12,5% [25].

Нами установлены по результатам иммунологического исследования методом проточной цитометрии при вирусассоциированном (HSV, VEB, CMV) НС у детей с атопией (в активную стадию и ремиссию) нарушения параметров клеточного звена иммунитета (транзиторный вторичный иммунодефицит, В-лимфоцитопения), сниженное число клеток с цитотоксическим потенциалом, обеспечивающих противовирусную защиту.

Исследования иммунологических особенностей при НС, ассоциированном с герпесвирусной инфекцией у детей, в основном посвящены изучению интерферонового статуса [15,16]. Так, А.А. Лындин (2012) показал, что для детей с гормоночувствительным НС, независимо от наличия герпесвирусной инфекции типов 1/2, 4, 5, характерно снижение индуцированной продукции IFN- α , обосновав иммуностимулирующую терапию [16].

По результатам иммунологического исследования методом проточной цитометрии нами установлены статистически значимые различия параметров клеточного звена иммунитета у детей, имеющих клинические проявления аллергии и сенсibilизацию к аллергенам, при вирусассоциированном нефротическом синдроме в активной стадии и ремиссии: сниженное число иммунных клеток с цитотоксическим потенциалом (Т-киллеры, НК-клетки, активированные НК-клетки) (68,8 и 29,4% соответственно), транзиторный вторичный иммунодефицит (43,8 и 5,9% соответственно); различия в частоте В-лимфоцитопении статистически недостоверны (62,5 и 35,3% соответственно). Из 8 детей с транзиторным иммунодефицитом 4 (50%) пациента ранее получали преднизолонотерапию в пульсовых дозах (по месту жительства) при гормонорезистентных рецидивах НС с атопией. В ремиссии у детей с вирусассоциированным (HSV1/2, VEB, CMV) НС, имеющих сенсibilизацию к аллергенам, достоверно чаще, чем в активной стадии, регистрируют нормальные показатели иммунограммы (35,3 и 6,25% соответственно).

В 100% случаев у детей с НС с атопией и персистирующей герпесвирусной инфекцией установлен рецидивирующий/часто рецидивирующий характер течения НС. В 75% случаев рецидивы НС у детей с атопией ассоциированы с ОРВИ и активной герпесвирусной инфекцией (типов 1/2,

4, 5), в 25% – с обострением аллергического заболевания.

По данным литературы, транзиторная резистентность к иммуносупрессивной терапии у детей с НС с атопией с сохранной функцией почек обусловлена вирусной инфекцией [1–4, 8]. В 20% у 40 детей с вирусассоциированным НС, имеющих клинические проявления аллергии, сенсibilизацию к аллергенам, нами установлена транзиторная гормонорезистентность [в дебюте – у 1 пациента (2,5%), при рецидиве – у 7(17,5%)], обусловленная активным течением герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5. В 57% детям с гормонорезистентным рецидивом НС проводили преднизолонотерапию в пульсовых дозах (детям не проводили по месту жительства вирусологического, иммунологического исследований, биопсии почки) без положительного эффекта. В 100% случаев отмечены восстановление чувствительности к преднизолону и наступление полной клинико-лабораторной ремиссии в результате противовирусной и иммуностимулирующей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена высокая частота инфицирования вирусами семейства Herpesviridae (1/2, 4, 5 типы), вирусурии (в активную стадию) при нефротическом синдроме у детей с атопией.

Установлены по результатам иммунологического исследования методом проточной цитометрии у детей с вирусассоциированным (HSV, VEB, CMV) НС с атопией (в активную стадию и ремиссию) нарушения параметров клеточного звена иммунитета (транзиторный вторичный иммунодефицит, В-лимфоцитопения), сниженное число клеток с цитотоксическим потенциалом, обеспечивающих противовирусную защиту.

Алгоритм диагностики активной герпесвирусной инфекции типов 1/2, 4, 5 у детей с нефротическим синдромом с атопией (в дебюте и рецидивах) включает оценку клинических проявлений, результатов исследования иммуносерологическим, иммуноцитохимическим, иммуногистохимическим, молекулярно-биологическим (полимеразная цепная реакция) методами с использованием нескольких биологических материалов (кровь, моча, буккальный эпителий, биоптат почки).

В стандарт диагностики нарушений иммунного статуса у детей с атопией и вирусассоциированным (HSV1/2, VEB, CMV) нефротическим синдромом рекомендовано включить иммунологическое исследование методом проточной цитометрии с целью оценки нарушений параметров клеточного звена иммунитета, состояния противовирусной защиты.

При выявлении активной герпесвирусной инфекции типов 1/2, 4, 5 у детей с атопией и нефротическим синдромом рекомендовано проведение целенаправленной противовирусной терапии препаратами группы атипичных нуклеозидов (ацикловир при HSV1/2-инфекции, ганцикловир при CMV-инфекции) и иммуностимулирующей терапии препаратами рекомбинантного интерферона- α_2 («Реаферон-ЕС» внутримышечное введение, «Генферон» и «Виферон» ректально в свечах). Для оптимизации терапии вирусассоциированного (HSV1/2, VEB, CMV) нефротического синдрома с атопией у детей с 7 до 18 лет рекомендована схема лечения (Савенкова Н.Д., Папаян А.В., 1999), включающая препарат рекомбинантного интерферона- α_2 «Реаферон-ЕС» в дозе 250 000–1 000 000 ЕД (в зависимости от возраста) внутримышечно, в 17.00–18.00 с учетом биологического ритма гормонов коры надпочечников и щитовидной железы, в чередовании через день с преднизолоном per os в 7.00 утра в дозе 0,5–1,0 мг/кг/48 ч. Продолжительность курса – от 1,5 до 3 мес.

Не обоснована у детей с гормонорезистентным нефротическим синдромом с сохранной функцией почек преднизолонотерапия в пульсовых дозах без выполнения биопсии почки, вирусологического и иммунологического исследования на основании того, что после пульс-терапии возникают реактивация герпесвирусной инфекции типов 1/2, 4, 5, выраженные нарушения параметров клеточного звена иммунитета (вторичный транзиторный иммунодефицит, сниженное количество клеток, обеспечивающих противовирусную защиту).

Рекомендовано цитостатическую терапию детям с атопией и вирусассоциированным (HSV1/2, VEB, CMV) нефротическим синдромом проводить только при отсутствии активации инфекции, достигнутой в результате противовирусной и иммуностимулирующей терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Савенкова НД, Папаян АВ. Нефротический синдром при острых и хронических инфекционных заболеваниях. В: Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 333-334 [Savenkova ND, Papajan AV. Nefroticheskiy sindrom pri ostryh i hronicheskikh infekcionnyh zabolovanijah. V: Papajan AV, Savenkova ND, red. *Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta*. «Levsha. Sankt-Peterburg», 2008; 333-334]
2. Савенкова НД, Папаян АВ. Нефротический синдром в практике педиатра. Эскулап, СПб., 1999; 255 [Savenkova ND, Papajan AV. Nefroticheskiy sindrom v praktike pediatria. Jeskular. SPb, 1999; 255]
3. Савенкова НД. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013; 17 (3): 17-25 [Savenkova ND. Strategija terapii debjuta, recidivirujushhego i chasto recidivirujushhego gormonochuvstvitel'nogo i gormonozavisimogo nefroticheskogo sindroma s minimal'nymi izmenenijami u detej. *Nefrologija* 2013; 17 (3): 17-25]
4. Hodson E, Alecsander S, Graf N. Steroid-Sensitive Nephrotic syndrome / In Comprehensive Pediatric Nephrology. Editors D. Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008; 239-256
5. Niauted P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. In: Avner E, Harmon W, Yoshikawa N, eds. *Pediatric nephrology*. Berlin : Springer-Verlag, 2009; 667-702
6. Батракова ИВ, Тур ИИ, Савенкова НД. Спектр сенсibilизации к аллергенам по результатам определения специфических IgE в крови у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. Материалы V Российского конгресса по детской нефрологии. (Воронеж, 2006). В., 2006; 26-27 [Batrakova IV, Tur II, Savenkova ND. Spekr sensibilizacii k allergenam po rezul'tatom opredelenija specificheskikh IgE v krovi u detej s nefroticheskim sindromom s minimal'nymi izmenenijami. Materialy V Rossijskogo kongressa po detskoj nefrologii. (Voronezh, 2006). V., 2006; 26-27]
7. Тур ИИ, Савенкова НД, Назаров ПГ и др. Сравнительное исследование IgE-антител, интерлейкина-4, гамма-интерферона в крови у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и атопическим дерматитом. *Нефрология* 2007; 11 (4): 69-74 [Tur II, Savenkova ND, Nazarov PG i dr. Sravnitel'noe issledovanie IgE-antitel, interlejkina-4, gamma-interferona v krovi u detej s nefroticheskim sindromom s minimal'nymi izmenenijami i atopicheskim dermatitom. *Nefrologija* 2007; 11 (4): 69-74]
8. Ныркова ПА, Савенкова НД. Исследования эффективности цитостатической терапии часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2015; 19(1): 30-40 [Nyrkova PA, Savenkova ND. Issledovanija jeffektivnosti citostaticeskoj terapii chasto recidivirujushhego, gormonozavisimogo i so steroidnoj toksichnost'ju nefroticheskogo sindroma u detej. *Nefrologija* 2015; 19(1): 30-40]
9. Yilmaz D, Yenigün A, Sönmez F et al. Evaluation of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome in terms of allergies. *Ren fail* 2015; 37 (3): 387–391
10. Wei CC, Tsai JD, Lin C L et al. Increased risk of idiopathic nephrotic syndrome in children with atopic dermatitis. *Pediatr nephrol* 2014; 29(11): 2157–2163
11. Shimada M, Araya C, Rivald C et al. Minimal change disease: a «two-hit» podocyte immune disorder? *Pediatr nephrol* 2011; 26 (4): 645–649
12. Нечепоренко НВ, Савенкова НД, Калинина НМ. Гломерулонефриты, ассоциированные с вирусной инфекцией у детей и подростков (обзор литературы). *Нефрология* 2010; 14 (2): 35-45 [Necheporenko NV, Savenkova ND, Kalinina NM. Glomerulonefrity, associirovannye s virusnoj infekciej u detej i podrostkov (obzor literatury). *Nefrologija* 2010; 14 (2): 35-45]
13. Длин ВВ. Вирусная инфекция и болезни почек. В: Игнатова МС, ред. *Детская нефрология. Медицинское информационное агентство, М., 2011; 82-105 [Dlin VV. Virusnaja infekcija i bolezni pochek. V: Ignatova MS, red. Detskaja nefrologija. Medicinskoe informacionnoe agestvo, M., 2011; 82-105]*
14. Бархатова ТВ, Сенягина НЕ, Краснов ВВ. Распространенность герпесвирусных маркеров при хронической патологии почек у детей. *Мед Альман* 2011; 6(19): 196-199 [Barhatova TV, Senjagina NE, Krasnov VV. Rasprostranennost' herpesvirusnyh markerov pri hronicheskoj patologii pochek u detej. *Med Al'man* 2011; 6(19): 196-199]
15. Лутошкин ИС. Персистирующая герпесвирусная инфекция у детей с гломерулонефритом. *Рос вестн перинатологии и педиатрии* 2005; 50(4): 32-37 [Lutoshkin IS. Persistirujushhaja gerpsevirusnaja infekcija u detej s glomerulonefritom. *Ros vestn perinatologii i pediatrii* 2005; 50(4): 32-37]
16. Лындин АА, Длин ВВ, Малиновская ВВ. Эффективность виферонотерапии у детей с первичным

гормоночувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией. *Рос вестн перинатологии и педиатрии* 2011; 56 (4):64-70 [Lyndin AA, Dlin VV, Malinovskaja VV. Jefferktivnost' viferonoterapii u detej s pervichnym gormonochuvstvitel'ny'm nefroticheskim sindromom, associirovannym s herpesvirusnoj infekciej. *Ros vestn perinatologii i pediatrii* 2011; 56 (4):64-70]

17. Wenderfer SE. Viral-associated glomerulopathies in children. *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (11): 1929-1938

18. Stevens JA, Herberg JA, Levin M. Infectious diseases and the kidney in children. In: Avner E, Harmon W, Yoshikawa N, eds. *Pediatric nephrology*. Berlin : Springer-Verlag, 2016; 1630-1632

19. Лындин АА. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек. *Рос вестн перинатологии и педиатрии* 2010; 55(6): 69-77 [Lyndin AA. Gerpesvirusnaja infekcija i ee rol' v porazhenii pochek. *Ros vestn perinatologii i pediatrii* 2010; 55(6): 69-77]

20. Dossier C, Sellier-Leclerc AL, Rousseau A et al. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (12): 2325-2331

21. Калинина НМ, Кетлинский СА, Оковитый СВ, Шуленин СН. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. Эксмо, М., 2008; 494 [Kalinina NM, Ketlinskij SA, Okovityj SV, Shulenin SN. Zabolevanija immunnoj sistemy. Diagnostika i farmakoterapija. Jeksmo, M., 2008; 494]

22. Земсков АМ. Клиническая иммунология. ГЭОТАР-Медиа, М., 2008; 426 [Zemskov AM. Klinicheskaja immunologija. GJeOTAR-Media. M., 2008; 426]

23. White DW, Suzanne B, Barton ES. Immune modulation during latent herpesvirus infection. *Immunological rev* 2012; 245 (1): 189-208

24. Ornstein BW, Hill EB, Geurs TL et al. Natural killer cell functional defects in pediatric patients with severe and recurrent herpesvirus infections. *J of infectious diseases* 2013; 207(3): 458-468

25. Григорьева ОП, Нечепоренко НВ, Ныrkova ПА. Особенности течения гормоночувствительного нефротического синдрома у пациентов, инфицированных и неинфицированных микобактериями туберкулеза. *Нефрология* 2014; 18 (3): 64-69 [Grigor'eva OP, Nечeporenko NV, Nyrkova PA. Osobennosti techenija gormonochuvstvitel'nogo nefroticheskogo sindroma u pacientov, inficirovannyh i neinficirovannyh mikobakterijami tuberkuleza. *Nefrologija* 2014; 18 (3): 64-69]

Сведения об авторах:

Нечепоренко Наталья Васильевна, аспирант кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ул. Литовская, д. 2. Тел.: 8(812)416-52-86, E-mail: NENAVA@gmail.com
Nечeporenko N V, postgraduate,
Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of health of Russia Department of faculty paediatrics, Phone (812) 4165286; E-mail: NENAVA@gmail.com

Савенкова Надежда Дмитриевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Savencova.n.spb@mail.ru

Prof. Nadezhda D. Savenkova,
Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of health of Russia Department of faculty paediatrics. Phone (812) 4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Калинина Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2. Тел.: 8(812)541-85-65

Prof. Kalinina N M, Russia 194044, St-Petersburg, Lebedeva Str. 4/2, The Federal State Institute of Public Health «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», Saint-Petersburg, Russian Federation, Phone 8(812)541-85-65; doctkalin@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.01.2016 г.

Принята в печать: 18.03.2016 г.