

© Н.В.Нечепоренко, Н.Д.Савенкова, Н.М.Калинина, 2015
УДК 616.611-002-053.32-08

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

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ ВИРУССОЦИИРОВАННОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

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

N.V. Necheporenko¹, N.D. Savenkova¹, N.M. Kalinina²

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL, IMMUNOLOGICAL CHANGES AND FEATURES OF VIRUSASSOCIATED GLOMERULONEPHRITIS THERAPY IN CHILDREN

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить клиничко-морфологические и иммунологические особенности гломерулонефрита (ГН), ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5 у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование включено 75 детей от 1 года до 18 лет с первичным ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5. Применены морфологический, иммуносерологический, иммуноцитохимический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический (ПЦР) методы исследования. Методом проточной цитометрии проводилось исследование субпопуляционного состава лимфоцитов (67 пациентов). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** у детей с первичным ГН в 97% установлены активная герпесвирусная инфекция типов 1,4,5, клинические проявления атопии – в 32%; снижение противовирусной защиты – в 55%, вторичное транзитное иммунодефицитное состояние – в 20%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** ГН, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией, 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: вирусассоциированный гломерулонефрит, герпесвирусная инфекция, противовирусный иммунитет, интерфероны – α и γ .

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: The purpose of investigation is to study the clinical and morphological and immunological characteristics of glomerulonephritis (GN), associated with persistent herpes virus infection of 1, 4, 5 types. **PATIENTS AND METHODS:** 75 children from 1 to 18 years with primary GN, associated with 1,4,5 type herpes virus infection are included in investigation. The methods are: morphological, immunoserological, immunocytochemical and immunohistochemical and molecular-biological (PCR). Flow cytometry method was used for investigation of lymphocytes subsets (67 patients). **RESULTS:** The active herpes virus infection of 1,4,5 types is revealed in 97% of all children with GN, clinical symptoms of atopy – in 32%; decreased level of antivirus protection-in 55%, the secondary immunodeficiency state – in 20%. **CONCLUSION:** The GN, associated with herpes virus infection is characterized by immune disturbances, which affect the cell-mediated immune response, which provides antivirus immunity in normal state. The role of flow cytometry method in diagnostics of immunological disturbances is demonstrated, the use of antivirus and immunomodulatory therapy is explained.

Key words: virus associated glomerulonephritis, herpes virus infection, antivirus immunity, interferons- α and γ .

ВВЕДЕНИЕ

ГН, при котором установлена этиологическая и /или патогенетическая роль вирусной инфекции, принято считать вирусассоциированным [1–9].

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

Исследованиями зарубежных и отечественных авторов показано, что вирусные антигены (антигены вируса гепатита В, С, А, паротита, коревого вируса, хантавируса, аденовируса, ВИЧ, парвовируса В19, вирусов группы герпеса, полиомавируса и др.) принимают участие в образовании иммунных комплексов, которые обнаруживают в почечных биоптатах у больных с ГН [1–13]. В настоящее

время активно изучается роль персистирующей герпесвирусной инфекции в этиопатогенезе ГН [1–4,12,14,15]. Исследования демонстрируют высокую степень инфицированности герпесвирусами детей с ГН [1–5,11–15]. Известно, что вирусы герпеса широко распространены в популяции человека и характеризуются полиорганностью поражения, формированием пожизненной персистенции в организме хозяина, способностью индуцировать иммунопатологические процессы [16,17]. Часто в организме здорового человека герпесвирусная инфекция принимает латентное течение. Дети с ГН, получающие длительную иммуносупрессивную терапию, составляют группу риска по формированию вторичного иммунодефицитного состояния и реактивации латентной герпесвирусной инфекции [16, 17]. У детей с ГН герпесвирусная инфекция, сопровождающаяся хронической антигенемией и формированием иммуносупрессии, приводит к развитию гормоно- и цитостатикорезистентности, тем самым ухудшая течение и прогноз основного заболевания [1–4, 12,15]. В настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие об этиологической роли герпесвирусной инфекции в развитии ГН, врожденного и инфантильного нефротического синдрома (НС) и ГН [1–9, 18–27]. Одним из доказательств этиопатогенетической роли герпесвирусов в развитии ГН и НС (кроме результатов ИФА образцов сыворотки крови, исследования биоматериалов методами ПЦР, ИЦХ и ИГХ) служит положительная динамика в течении основного заболевания после проведения противовирусной и иммуностимулирующей терапии [1–5, 12, 15].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии СПбГПМУ. Клинической базой являлась клиника СПбГПМУ. За период с 2008 по 2013 г. проведено обследование 75 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, госпитализированных с ГН [50 (67%) мальчиков и 25 (33%) девочек]. Пациентам проведено полное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование. Для установления морфологического диагноза проводилась биопсия почки. Вирусологическое исследование включало в себя: иммуноферментный анализ (ИФА) образцов сыворотки крови с определением специфических противогерпетических (HSV 1, VEB, CMV) IgM и IgG; иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование буккального эпителия и мочи; ПЦР крови и мочи; иммуногистохимическое (ИГХ) (с использованием поли/ моноклональных антител к вирусам герпеса типов 1,4,5) исследование почечных биоптатов.

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).

Исследование содержания IFN- α и IFN- γ в сыворотке крови проводилось в лаборатории клинической иммунологии на базе научно-исследовательского центра СПбГПМУ. Для диагностики использовались готовые наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа «ИФА-IFN- α и «ИФА-IFN- γ » производства НИИ ОЧБ « Цитокин» (Санкт-Петербург). В наборах «ИФА-IFN- α и «ИФА-IFN- γ » использован «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА.

Исследование уровня IgA, IgM, IgG в сыворотке крови проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини; использовались сыворотки диагностические моноспецифические 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».

Из 75 детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5, к моменту обследования 45 – находились в состоянии обострения, 30 – в состоянии неполной/полной клинико-лабораторной ремиссии.

С целью установления морфологического варианта ГН биопсия почки выполнена 46 (61%) из 75 детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5.

Из 75 детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5 у 24 (32%) диагностированы аллергические заболевания (у 18 детей – атопический дерматит, у 4 – бронхиальная астма и аллергический ринит, у 2 – аллергический ринит, у 2 – крапивница). Из 24 детей с ГН у 15 (20%) выявлен повышенный уровень общего IgE и/или специфических IgE к аллергенам (пищевым, пыльцевым, бытовым, бактериальным) при отсутствии клинических проявлений.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитометрии проведе-

но у 67 детей с первичным ГН (у 30 пациентов – ГН с гематурией, у 30 – с ГН с НС и гематурией, у 7 – с НС или протеинурией). Из 75 37 (55%) детей на момент обследования находились в обострении ГН, 30 (45%) – в неполной /полной клинико-лабораторной ремиссии ГН.

При оценке иммунограмм детей с вирусассоциированным ГН критериями снижения противовирусной защиты считали снижение абсолютного числа CD3+CD8+, CD3-CD8+, CD3-CD(16+56)+; критериями повышения противовирусной защиты – повышение абсолютного числа CD3+CD8+, CD3-CD8+, CD3-CD(16+56)+. Вторичное транзиторное иммунодефицитное состояние устанавливали при снижении абсолютного числа лимфоцитов, CD3+, CD3+CD8+, иммунорегуляторного индекса. Критериями активации клеточного звена иммунитета являлось повышение абсолютного числа лимфоцитов, CD3+, CD3+CD8+, CD3+CD8+, CD3+HLADR+.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием традиционных методов параметрических и непараметрических методов, использовался пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0 («Statsoft»). Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для оценки межгрупповых различий признаков применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни, параметрический критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным за 0,05. Достоверность различия частоты качественных признаков в группах проверяли с помощью критерия Фишера (критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным за 0,01).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам ИФА образцов сыворотки крови пациентов с ГН в 100% выявлены антитела класса иммуноглобулинов G к вирусам семейства герпес-вирусов типов 1, 4, 5. У 23 из 75 (31%) пациентов диагностирована хроническая рецидивирующая вирусная инфекция, вызванная HSV типа 1, с периодическими обострениями в форме Herpes labialis, nasalis, у 19 из 23 (82,6%) больных данной группы выявлены связь между обострением (клинически выраженным) герпетической инфекции и обострением ГН, и положительная динамика в течении основного заболевания в результате противовирусной и иммуностимулирующей терапии.

В 97% случаев из 75 пациентов с ГН выявлены

клинико-лабораторные или лабораторные признаки активной герпесвирусной инфекции: HSV (тип 1) – инфекция – у 29 (39%), VEB (тип 4)-инфекция – у 8 (11%), CMV-инфекция – у 12(16%), вирус-вирусная ассоциация – у 24 (32%) детей. Латентная герпесвирусная инфекция (наличие IgG к вирусам герпеса типов 1, 4, 5 в сыворотке крови) диагностирована у 2 из 75 детей с ГН.

Из 75 детей с ГН установлены: ГН с протеинурией, гематурией – у 33 (44%), ГН с НС, гематурией, с /без АГ – у 26 (35%), ГН с неполным НС, гематурией – у 3(4%), ГН с НС, АГ – у 3 (4%), ГН с протеинурией, гематурией, АГ – у 4 (5%), ГН с неполным НС, гематурией, АГ – у 2 (3%), ГН с изолированной протеинурией – у 1 (1%), ГН с неполным НС – у 1 (1%), ГН с гематурией – у 2 (3%) пациентов.

У 6 (8%) из 75 детей в дебюте вирусассоциированного ГН диагностировано острое повреждение почек, у 2 (3%) из 75 детей с ГН констатирован исход в ХБП.

Морфологический диагноз ГН установлен в 46 случаях: мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МзПГН) – у 18 (39%), МзПГН с сегментарным склерозом – у 7 (16%), мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МБПГН) – у 5 (11%), МБПГН с сегментарным склерозом – у 3 (7%), фокально-сегментарный гломерулонефрит (ФСГС) – у 12 (27%), мембранозный гломерулонефрит (МГН) – у 1 (2%) пациента. IgA-нефропатия диагностирована у 11 (25%) из 44 детей с ГН. При ГН с НС и гематурией выявлены морфологические изменения, классифицируемые как ФСГС, МБПГН, МзПГН с сегментарным склерозом; при ГН с гематурией диагностированы мезангиопролиферативные изменения (с депозитами IgA – в 46%).

Иммуногистохимическое исследование почечных морфобиоптатов с использованием моноклональных антител к вирусам HSV, VEB и CMV проведено в 30 из 46 случаев (65%).

В почечных биоптатах 30 пациентов выявлены антигены HSV 1 у 8 (28%) (при МзПГН – в 3, при МБПГН – в 1, при ФСГС – в 4 случаях), антигены VEB у 8 (28%) (при МзПГН – в 6, при ФСГС – в 2 случаях), антигены CMV – у 3 (10%) (при МзПГН) пациентов.

В биоптатах 30 пациентов выявлены: HSV 1 + CMV – у 2 (7%) (при ФСГС – в 1-м, при МГН – в 1-м случае), HSV+VEB – у 3 (10%) (при МзПГН – в 2, при ФСГС – в 1-м случае), CMV+VEB – у 3 (10%) (при МзПГН – в 1-м, при ФСГС – в 2 случаях); в 2 случаях ИГХ исследование биоптата почки имело отрицательный результат.

В 63 из 75 случаев (84%) отмечен персистирующий/рецидивирующий характер течения ГН, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5.

Из 75 детей с вирусассоциированным ГН 55 получали иммуносупрессивную терапию: 40 (53%) – преднизолонотерапию в сочетании с интерферонотерапией и противовирусными препаратами; 15 из 75 (20%) детей получали терапию цитостатиком (ингибиторы кальцинейрина, ингибиторы синтеза нуклеотидов) и преднизолоном без противовирусной терапии. Из 75 детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5, 20 (27%) – получали только противовирусную терапию (ацикловир, ганцикловир) и интерферонотерапию. В зависимости от характера ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию из 55 пациентов с первичным ГН (до проведения противовирусной и иммуностимулирующей терапии), ассоциированным с герпесвирусной инфекцией, установлены: у 29 – гормонорезистентный ГН, у 4 – гормоно- и цитостатикорезистентный ГН, у 7 – гормонозависимый, у 15 – гормоно- и/или цитостатикочувствительный ГН. В 72% у детей с ГН восстановление чувствительности к иммуносупрессивной терапии зафиксировано после проведения противовирусной терапии и интерферонотерапии. Наиболее часто в качестве иммуностимулирующей терапии у детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией, применяли препараты рекомбинантного интерферона- α : «Реаферон» в виде внутримышечных инъекций (детям после 7–9 лет, в течение 3 мес и более, через день) или «Виферон» в форме ректальных свечей по схеме В.В. Малиновской (2005), «Генферон» в форме ректальных свечей.

При анализе иммунограмм учитывалась терапия, которую получали больные до и во время исследования субпопуляционного состава лимфоцитов.

Из 67 детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5, получали: 27 (40%) – преднизолонотерапию в сочетании с интерферонотерапией и противовирусной терапией («Ацикловир», «Ганцикловир», противоцитомегаловирусный иммуноглобулин), 16 (24%) – изолированную преднизолонотерапию, 10 (15%) – интерферонотерапию и противовирусную терапию, 6 (9%) – преднизолон в сочетании с цитостатической терапией (ингибиторы синтеза нуклеотидов – микофенолат мофетил, натрия микофенолат, ингибиторы кальцинейрина-циклоспорин А), 8 (12%) – симптоматическую терапию.

В 73% случаев исследование субпопуляционного состава лимфоцитов у 67 детей с герпесвирусассоциированным ГН проводилось в момент проведения иммуносупрессивной терапии. Из 67 детей в 76% случаев исследование субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови проводилось у пациентов с активной герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5, что было подтверждено методами ИФА, ПЦР, ИГХ, ИЦХ.

Как следует из табл. 1, в ремиссии ГН у детей статистически достоверно чаще имело место латентное течение герпесвирусной инфекции. При обострении ГН статистически достоверно чаще диагностирована активная CMV-инфекция (22%), а также вирус-вирусные ассоциации (27%).

Как видно из табл. 2, как в стадию обострения, так и в стадию ремиссии вирусассоциированного ГН у детей достоверно установлено снижение противовирусной защиты, которое заключается в снижении абсолютного числа клеток, обладающих цитотоксической активностью [CD3+CD8+, CD3-CD8+, CD3-CD(16+56)+]. Транзиторное вторичное иммунодефицитное состояние с поражением преимущественно клеточного звена иммунитета

Таблица 1

Характеристика выявляемых герпесвирусов у 67 детей в периоды обострения и ремиссии ГН (на момент исследования клеточного звена иммунитета)

Вирусы семейства герпесвирусов	Дети с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5, (n=67)	
	Дети с ГН в период ремиссии (n=30)	Дети с ГН в период обострения (n=37)
HSV типа 1	8(27%)	14(38%)
VEB	5(17%)	2(5%)
CMV	1(3%)	8*(22%)
HSV+VEB	1(3%)	1(3%)
HSV+CMV	0	4(11%)
VEB+CMV	0	1(3%)
HSV+VEB+CMV	0	4(11%)
Всего вирус-вирусных ассоциаций	1(3%)	10* (27%)
Латентная герпесинфекция	13*(43%)	3(8%)

*p<0,01.

(снижение абсолютного числа лимфоцитов, CD3+, CD3+CD4+) характерно как для периода обострения ГН, так и для периода ремиссии ГН, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией. Статистически достоверно чаще в стадию обострения вирусассоциированного ГН диагностируются иммунологические нарушения (снижение противовирусной защиты, транзитное вторичное иммунодефицитное состояние) ($p<0,01$).

Как видно из табл. 3, у детей с ГН с НС и гематурией статистически достоверно чаще установлены

активное течение CMV-инфекции (23%), герпесвирусная микстинфекция (30%).

Как видно из табл. 4, статистически достоверно чаще при вирусассоциированном ГН с НС и гематурией и/или АГ установлено вторичное транзитное иммунодефицитное состояние.

Статистически значимых различий (U-критерий Манна–Уитни) в субпопуляционном составе лимфоцитов между ГН с гематурией и ГН с НС и гематурией, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией, не выявлено ($p<0,05$).

Таблица 2

Общая характеристика нарушений клеточного звена иммунитета у 67 детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5 (в стадии ремиссии и обострения)

Характер иммунологических изменений	Дети с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5 (n=67)	
	Дети с ГН в период ремиссии (n=30)	Дети с ГН в период обострения (n=37)
Снижение противовирусной защиты	12(40%)	27** (73%)
Транзитное вторичное иммунодефицитное состояние	3(10%)	13** (35%)
Повышение противовирусной защиты	10(%)	5(14%)
Активация клеточного звена иммунитета	7(25%)	5(14%)
Нормальные показатели	2(10%)	1(3%)

* Противовирусная защита, содержание (абс): CD3+CD8+, CD3-CD8+, CD3-CD(16+56)+; ** $p<0,01$.

Таблица 3

Характеристика выявляемых герпесвирусов у 60 детей с ГН с гематурией и ГН с НС и гематурией (на момент исследования клеточного звена иммунитета)

Вирусы семейства герпесвирусов	Дети с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5, (n=60)		
	Дети с ГН с гематурией (n=30)	Дети с ГН с НС и гематурией (n=30)	Общее количество детей с ГН (n=60)
HSV типа 1	14 (47%)	8 (27%)	22 (37%)
VEB	7 (23%)	2 (7%)	9 (15%)
CMV	1	7* (23%)	7 (12%)
HSV+VEB	0	2 (7%)	2 (3%)
HSV+CMV	1 (3%)	4 (13%)	5 (8%)
VEB+CMV	1 (3%)	1 (3%)	2 (3%)
HSV+VEB+CMV	0	2 (7%)	2 (3%)
Всего вирус-вирусных ассоциаций	1 (3%)	9* (30%)	10 (17%)
Латентная герпесинфекция	6 (20%)	4 (13%)	10 (17%)

* $p<0,01$.

Таблица 4

Общая характеристика нарушений клеточного звена иммунитета у 60 детей с ГН с гематурией и ГН с НС и гематурией, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5

Характер иммунологических изменений	Дети с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5, (n=60)		
	Дети с ГН с гематурией (n=30)	Дети с ГН с НС и гематурией (n=30)	Общее количество детей с ГН (n=60)
Снижение противовирусной защиты	15 (50%)	18 (60%)	33 (55%)
Транзитное вторичное иммунодефицитное состояние	2 (7%)	10* (33%)	12 (20%)
Повышение противовирусной защиты	6 (20%)	5 (17%)	11 (18%)
Активация клеточного звена иммунитета	6 (20%)	2 (7%)	8 (13%)

* $p<0,01$.

Из 30 детей с ГН с НС и гематурией, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией 1, 4, 5 типов, которым проведено исследование субпопуляций лимфоцитов, у 22 (73%) – отмечено снижение уровня IgG в сыворотке крови.

В табл. 5 представлены данные по субпопуляционному составу лимфоцитов у детей от 7 до 18 лет с герпесвирусоассоциированным ГН в стадии обострения и стадии ремиссии ($M \pm m$).

Как следует из табл. 6, содержание интерферона α достоверно выше в период обострения вирусассоциированного ГН у детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты, которые демонстрируют клиничко-морфологические и иммунологические особенности ГН, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5, у детей. Известно, что герпесвирусная инфекция типов 1, 4, 5 может индуцировать иммунопатологический процесс и выступать в качестве этиологического и патогенетического фактора при ГН у детей, обу-

славливая резистентность к проводимой иммуносупрессивной терапии [1–5, 12, 15, 18–27].

Активная герпесвирусная инфекция у детей с ГН выявлена в 97%. Среди моноинфекций лидирующее положение занимает HSV-инфекция типа 1 (39%), с высокой частотой диагностированы вирус-вирусные ассоциации. На высокую частоту персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с ГН указывают авторы [1, 2, 4, 12–15]. Нами установлено, что обострение ГН с НС и гематурией и/или АГ ассоциировано с активацией HSV-инфекции, CMV-инфекции, герпесвирусной микстинфекции; ГН с гематурией чаще ассоциирован с активной HSV-инфекцией.

Как правило, вирусассоциированный ГН у детей характеризуется отсутствием эффекта от проводимой иммуносупрессивной терапии, развитием гормоно- и цитостатикорезистентности [1–5]. У 55 детей с ГН (не получавших противовирусную терапию и иммуностимулирующую терапию) в 60% нами установлена резистентность к иммуносупрессивной терапии. Наше исследование

Таблица 5

Субпопуляционный состав лимфоцитов у 67 детей от 7 до 18 лет с герпесвирусоассоциированным ГН в стадии обострения и стадии ремиссии ($M \pm m$)

	Дети с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5, (n=67)		Референтные значения
	Дети с ГН в период обострения (n=37)	Дети с ГН в период ремиссии (n=30)	
Лейкоциты	7,9±0,46	6,65±0,30	4,7–7,3×10 ³
Лимфоциты, %	32,00±1,44	36,00±1,90	36–43
Лимфоциты (абс)	2343±134	2438±185	2,0–2,7×10 ³
CD3+, %	73,90±2,15	76,65±0,90	66–76
CD3+(абс)	1826±122	1839±147	1320–2052
CD3+CD4+, %	37,9±1,44	42,45±1,30	33–41
CD3+CD4+(абс)	952±65	984±80	600–1100
CD19+, %	13,70±0,93	13,65±0,90	12–22
CD19+(абс)	274 ±30	349 ±28	240–595
CD3+CD8+, %	28,10± 1,23	28,45±1,30	23–40
CD3+CD8+(абс)	672±48	646±65	450–1080
CD3-CD(16+56)+, %	6,30±0,67	9,60±0,80	9–16
CD3-CD(16+56)+(абс)	147±21	188±26	180–432
CD3-CD8+, %	2,2±0,38	3,00±0,48	1,5–6
CD3-CD8+(абс)	47±4	61±12	30–162
CD3+CD(16+56)+, %	1,60±0,20	1,20±0,20	0,1–8,0
CD3+CD(16+56)+(абс)	37±4	32±7	2–216
CD3+HLADR+, %	2,30±0,26	2,05±0,22	0–3
CD3+HLADR+(абс)	43±5	52±8	0–80
Соотношение CD4/CD8	1,5±0,08	1,6±0,10	1,0–1,4

Таблица 6

Содержание интерферонов α и γ в сыворотке крови (пг/мл) у 24 детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5, в стадии обострения и ремиссии

	Здоровые дети (n=27)	Дети с ГН в обострении (n=14)	Дети с ГН в ремиссии (n=10)
Интерферон- α (пг/мл)	10±5	41,1±10,13*	32,4±10,06
Интерферон- γ (пг/мл)	25±10	27,7±7,42	31±5,79

*p < 0,05

показало, что ГН с НС и гематурией, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией (типов 1, 4, 5), соответствует морфологическим вариантам ГН с ФСГС, МБПГН, МЗПГН и сегментарным склерозом, и сопровождается нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что характеризует его как наиболее неблагоприятный клиничко-иммуноморфологический вариант.

Результаты работ В.В. Дина (1993), И.С. Лутошкина (2005), А.А. Лындина (2012) свидетельствуют о наличии иммунологических нарушений у детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией, затрагивающих функционирование макрофагально-моноцитарной системы, продукцию различных цитокинов иммунокомпетентными клетками, фагоцитарную активность нейтрофилов, цитотоксическую активность естественных киллеров, интерферогенез [1, 3, 12, 15].

В результате нашего исследования у детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5, методом проточной цитометрии установлены количественные нарушения популяций лимфоцитов, обладающих цитотоксическим потенциалом [$CD3+CD8+$, $CD3-CD8+$, $CD3-CD(16+56)+$] и обеспечивающих противовирусную защиту в 55%; вторичное транзиторное иммунодефицитное состояние с преимущественным поражением клеточного звена диагностировано в 20% случаев. Вышеуказанные нарушения с высокой частотой характерны как в ремиссии, так и в обострении ГН, что указывает на неустойчивость ремиссии ГН, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией и обосновывает необходимость применения иммуномодулирующей и противовирусной терапии более продолжительное время.

У 75 детей с ГН в 32% диагностированы аллергические заболевания, в 20% – выявлены повышение общего IgE и специфических IgE к аллергенам без клинических проявлений. В работах показано снижение продукции интерферона- α и интерферона- γ у детей с вирусассоциированным ГН [1, 12, 15]. Нами установлено, что содержание интерферона- α достоверно выше в период обострения ГН у детей, что, вероятно, связано с применением у этих детей препаратов рекомбинантного интерферона- α (в 95%). Только у 3 больных из 15 находящихся в обострении ГН с активной герпесвирусной инфекцией содержание интерферона- α в сыворотке не определялось, что свидетельствует о резком снижении противовирусной защиты. После достижения неполной (полной) клиничко-лабораторной ремиссии ГН содержание интерферона- α несколько снизилось, но не достигло уровня в группе сравнения.

Нарушения в системе интерферонов у детей с вирусассоциированным ГН обосновывает применение препаратов интерферона- α («Виферон», «Генферон», «Реаферон») [1, 2, 4, 5, 12, 15, 23]. У детей с вирусассоциированным НС дает хороший эффект препарат «Реаферон» внутримышечно, через день, в 17–18 ч (с учетом биоритма гормонов коры надпочечников и щитовидной железы) в течение 3 мес и более, в комбинации с преднизолоном, назначаемым с утра, через день в альтернирующем режиме [4]. В педиатрической практике рекомендуют использовать у детей с вирусассоциированным ГН препарат «Виферон» в форме ректальных свечей по пролонгированной схеме [2, 11, 12, 15]. При выявлении у детей с ГН активной герпесвирусной инфекции типов 1,4,5 мы отменяем цитостатическую терапию и применяем противовирусные препараты группы аномальных нуклеозидов («Ацикловир», «Ганцикловир»), противцитомегаловирусный иммуноглобулин («Неоцитотект»). При активной герпесвирусной инфекции типов 1, 4, 5 у детей с НС и ГН цитостатическая терапия не показана, целесообразно назначать противовирусную терапию и иммуностимулирующую терапию. Цитостатическая терапия может быть рекомендована только вне реактивации герпесвирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГН, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией типов 1,4,5, характеризуется гормоно- и цитостатикорезистентностью.

Клеточное звено иммунитета у детей с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1, 4, 5, характеризуется сниженным количеством клеток, обеспечивающих противовирусную защиту и обладающих цитотоксическим потенциалом.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения детям с ГН вирусологического и иммунологического методов обследования (с обязательным включением метода проточной цитометрии) с целью диагностики ассоциации ГН с вирусной инфекцией и назначения адекватной противовирусной и иммуностимулирующей терапии.

На основе полученных результатов исследования, обоснована противовирусная и иммуностимулирующая терапия.

Цитостатическую терапию детям с ГН, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией, следует проводить только вне активации герпесвирусной инфекции типов 1, 4, 5.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей

вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии: Дис. ... д-ра мед. наук.-М., 1993: 542 [Dlin V V. Patogeneticheskoe znachenie persistirujushhej virusnoj infekcii pri glomerulonefrite u detej v obosnovanii protivovirusnoj i immuno-modulirujushhej terapii. Dis. ... d-ra med. nauk.-M., 1993: 542]

2. Длин В В. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей. Леч врач 2004; (1):38-40 [Dlin V V. Virusassociirovannyj glomerulonefrit u detej. Lech vrach 2004; (1):38-40]

3. Варшавский В А, Голицина Е П, Рыбин П Н, Федоров Д Н. Роль вирусной инфекции в возникновении и прогрессировании первичных гломерулонефритов и некоторых нефропатий. Арх патол 2004; 6:28-33 [Varshavskij V A, Golicina E P, Rybin P N, Fedorov D N. Rol' virusnoj infekcii v vzniknovenii i progressirovanii pervichnyh glomerulonefritov i nekotoryh nefropatij. Arh patol 2004; 6:28-33]

4. Савенкова Н Д, Папаян А В, Нефротический синдром при острых и хронических инфекционных заболеваниях. В: Папаян А В, Савенкова Н Д, ред. Клиническая нефрология детского возраста. «Левша. Санкт-Петербург», 2008; 333-334 [Savenkova N D, Papajan A V, Nefroticheskij sindrom pri ostryh i hronicheskijh infekcionnyh zabolevanijah. V: Papajan A V, Savenkova N D, red. Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. «Levsha. Sankt-Peterburg», 2008; 333-334]

5. Нечепоренко Н В, Савенкова Н Д, Калинина Н М. 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]

6. Berns JS, Bloom RD. Viral Nephropathies: Core Curriculum 2008. American J of Kidney Diseases 2008; 52(2):370-381

7. Lai AS, Lai KN. Viral nephropathy. Na. Clin Pract Nephrol 2006; 2(5):254-262

8. Sacaladeri N, June F, Sagren Naidoo. Infection and glomerulonephritis. Semin Immunopathol 2007; 29(4):397-414

9. Deleavel P, Teda D, Triverio PA. Virus-induced nephropathy: case report and review of literature. Medicine of hygiene 2004; 64 (2):768-774

10. Sacaladeri N, Fabian J, Naidoo S. Infection and glomerulonephritis. Semin Immunopathol 2007; 29(4): 397-414

11. Длин В В, Горчакова Л Н, Макарян А С, Малиновская В В, Роль вирусной инфекции в патогенезе гломерулонефрита у детей. Современные подходы к иммунокорректирующей терапии. Нефрология и диализ 2000; 2(4):14-17 [Dlin V V, Gorchakova LN, Makarjan AS, Malinovskaja VV, Rol' virusnoj infekcii v patogeneze glomerulonefrita u detej. Sovremennye pohody k immunokorregirujushhej terapii. Nefrologija i dializ 2000; 2(4): 14-17]

12. Лутошкин И С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантом нефротического синдрома. Дис. ... д-ра мед. наук.-М., 2005: 166 [Lutoshkin IS. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie i taktika lechenija persistirujushhej herpesvirusnoj infekcii u detej s gormonorezistentnym i gormonochuvstvitel'nyh variantom nefroticheskogo sindroma. Dis. ... d-ra med. nauk.-M., 2005: 166]

13. Баринский И Ф, Шабалина Н В, Никитина А А. Персистирующие герпесвирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом. Клин практ 2012; (3): 21-24 [Barinskij I F, Shabalina N V, Nikitina A A. Persistirujushhie herpesvirusnye infekcii u bol'nyh hronicheskim glomerulonefritom. Klin

prakt 2012; (3): 21-24]

14. Бархатова Т В, Сенягина Н Е, Краснов В В. Распространенность герпесвирусных маркеров при хронической патологии почек у детей. Мед Альманах 2011; 6(19):196-199 [Barhatova TV, Senjagina NE, Krasnov VV. Rasprostranennost' herpesvirusnyh markerov pri hronicheskoj patologii pochek u detej. Med Al'manah 2011; 6(19):196-199]

15. Лындин А А. Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией и повышение эффективности его лечения. Дис. ... д-ра мед. наук.-М., 2012: 209 [Lyndin A A. Kliniko-immunologicheskaja harakteristika nefroticheskoy formy glomerulonefrita, associirovannogo s herpesvirusnoj infekciej i povyszenie jeffektivnosti ego lechenija. Dis. ... d-ra med. nauk.-M., 2012: 209]

16. Исаков В А, Архипова Е И, Исаков Д В. Герпесвирусные инфекции человека. Спец Лит., СПб, 2006; 300 [Isakov VA, Arhipova EI, Isakov DV. Gerpessvirusnye infekcii cheloveka. Spec Lit., Sankt-Peterburg, 2006; 300]

17. Калинина Н М, Кетлинский С А, Оковитый С В, Шуленин С Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. Эксмо, М., 2008; 494 [Kalinina NM, Ketlinskij SA, Okovityj S V, Shulenin SN. Zabolevaniya immunnoj sistemy. Diagnostika i farmakoterapija. Jeksmo, M., 2008; 494]

18. Donald L B, Roy S 3 th, Gaber LV. Congenital nephrosis and neonatal cytomegalovirus infection: clinical association. Pediatr Nephrol 1993; 7(6):741-743

19. Marisa G, Edefonti A, Damiani B et al. Nephrotic syndrome in a mother and her infant relationship with cytomegalovirus infection. Pediatr Nephrol 1996; 10(1):73-75

20. Besbas N, Baurakci US, Kale G et al. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis. Pediatr Nephrol 2006; 21(5):740-742

21. Douglas L B. Nephrotic syndrome associated with an Epstein-Barr virus infection. Pediatr Nephrol 1996; 10(4):507-508

22. Kenneth K et al. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. Pediatr Nephrol 2005; 20(1): 89-92

23. ChanJong Kim, Young Yong Woo, Hoon Kook, Young Youn Choi, Jae Sooc Ma et al. Henoch-Shonlein purpura nephritis associated with Epstein-Barr virus infection in twins. Pediatr Nephrol 2004; 19(2): 247-248

24. Subat-Dezulovic M, Dessardo NS, Dezulovic M, Dessardo S et al. Postinfection glomerulonephritis and Epstein-Barr virus co-infection. Coll Antropol 2010; 34(2):229-232

25. Araya CE, Gonzales-Peralta RP, Skoda-Smith S., Dhar-midharka VR, Systemic Epstein-Barr virus infection, associated with membranous nephropathy in children. Clin Nephrol 2006; 65(3):160-164

26. Geordaki-Angelaki H, Lycopoulou L, Stergion N. Membranous nephritis associated with cytomegalovirus infection in a 19-month old baby. Pediatr Nephrol 2009; 24(1):203-206

27. Rahman H., Begum A., Jahan S., Muinuddin G et al. Congenital nephrotic syndrome, an uncommon presentation of cytomegalovirus infection. Pediatr Nephrol 2008; 17(2):210-213

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.12.2014 г.

Принята в печать: 05.03.2015 г.