

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Толченникова Елена Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И
ТЕРАПИИ ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ**

14. 01. 08 – педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Прохоров Евгений Викторович

Донецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Эпштейн-Барр вирусная инфекция: особенности иммунного ответа и роль в развитии заболеваний детского возраста.....	12
1.2. Эпштейн-Барр вирусассоциированные поражения почек.....	18
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Общая характеристика обследованных детей	33
2.2. Методы исследования.....	36
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	42
3.1. Частота встречаемости Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита и характеристика вирусных маркеров.....	42
3.2. Клиническая характеристика обследованных больных.....	46
3.3. Особенности клинико-лабораторных проявлений хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции.....	56
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ АКТИВНОСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	60
4.1. Особенности показателей гуморального иммунитета.....	60
4.2. Состояние противовирусного потенциала и уровня провоспалительных цитокинов	62

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ.....	65
5.1. Динамика клинико-лабораторных проявлений после первого курса комбинированной (противовирусной и/или иммунотропной терапии).....	65
5.2. Оценка терапевтической эффективности лечения после повторных курсов терапии.....	76
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	91
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В структуре хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей ведущее место занимает гематурическая форма [54; 68; 72]. Повышение эффективности лечения гематурической формы хронического гломерулонефрита (ГФ ХГН) является актуальной задачей педиатрии ввиду несовершенства терапии и, связанного с этим, торпидного течения и неблагоприятного исхода заболевания [70; 76]. От 12 % до 24 % детей с ГФ ХГН развивают хроническую почечную недостаточность в течение 10-12 лет [54; 68; 76; 79; 99]. Подобный исход ГФ ХГН во многом может быть обусловлен недостаточной изученностью и недооценкой роли сопутствующей вирусной инфекции, а также иммунных нарушений в виде изменений интерферонового и интерлейкинового статуса [90; 91].

Только в последние десятилетия начато интенсивное изучение роли вирусов гепатита В, С, герпесвирусов в развитии ХГН [1; 5; 13; 15; 16; 21; 31; 43; 51; 58; 71; 88; 98; 117; 144]. Из числа герпесвирусов ввиду особенностей иммунного ответа и очевидного негативного влияния на характер течения различных вариантов нефрита, пристального внимания заслуживает Эпштейн-Барр вирус (ЭБВ). Установлено его неблагоприятное влияние на течение тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), нефротического синдрома (НС), мезангиопролиферативного и мембранопролиферативного гломерулонефрита [55; 62; 66; 110; 114; 115; 123-126; 132; 140].

Доказано, что ЭБВ вызывает непосредственное повреждение эпителия проксимальных канальцев, мезангиума и подоцитов с последующим развитием иммунного воспаления [127; 136; 143; 172]. Предполагается, что наличие сопутствующей хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ЭБВ-инфекции) может неблагоприятно влиять на течение ХГН у детей. Между тем, на сегодня не изучено влияние ЭБВ-инфекции на основные клинико-лабораторные проявления и характер течения ГФ ХГН, не разработаны конкретные предложения по ее рациональной терапии. Важное значение также приобретает изучение иммунных отклонений, связанных, как с текущим воспалительным процессом в почках, так и

с наличием сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции, для которой свойственны нарушения процессов фагоцитоза, гуморального иммунитета, цитокинового статуса [2; 3; 8; 11; 18-20; 46; 75; 81; 95; 97; 113; 136]. В подобных условиях объективной оценкой активности иммуновоспалительного процесса и состояния противовирусного потенциала является исследование уровня интерферонов (ИФН) и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ), что позволит определить целесообразность и показания для назначения противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Следует полагать, что патогенетически направленная терапия сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции существенно повысит эффективность лечения, приведет к регрессу клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН и улучшит прогноз заболевания в целом.

Степень разработанности темы. Достижения последних десятилетий в изучении влияния вирусных инфекций на частоту развития и характер поражения почек позволили разработать современные, в целом эффективные методы лечения различных типов герпесвирусных инфекций с использованием комбинаций противовирусных и иммуномодулирующих препаратов [29; 36; 85 и др.]. Однако, среди названных инфекций явно недостаточно изучено влияние ЭБВ на течение ХГН, а также не разработаны дифференцированные подходы к назначению подобных препаратов в зависимости от стадии активности инфекции и степени их влияния на основные клинико-лабораторные проявления и показатели иммунного статуса. В связи с изложенным, представляется важным оценка эффективности традиционного лечения ГФ ХГН в сочетании с комбинированной противовирусной и иммуномодулирующей терапией у детей с сопутствующей ЭБВ-инфекцией. Результаты исследования могут явиться основанием для разработки новых диагностических подходов к обследованию и совершенствованию способов лечения ГФ ХГН.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, является фрагментом НИР "Разработка и совершенствование критериев диагностики,

способов лечения гематурической формы хронического гломерулонефрита у детей" (шифр темы УН 08.05.01, № государственной регистрации 0107U010177) и научной работы "Роль герпесвирусной инфекции в патологии детского возраста" (№ государственной регистрации 0105U009096).

Цель исследования. Повысить эффективность лечения ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией на основании изучения клинико-лабораторных проявлений, характеристик вирусных маркеров, особенностей цитокинового статуса, разработки и применения комбинированной (противовирусной и иммуотропной) терапии.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости и стадию активности хронической ЭБВ-инфекции при ГФ ХГН у детей в зависимости от возраста путем исследования маркеров ЭБВ-инфекции (IgG EBNA, IgG VCA, IgG EA в крови и ДНК ЭБВ в слюне, в крови и в моче).
2. Изучить факторы, предшествующие дебюту и клинико-лабораторные проявления ГФ ХГН у детей, в том числе в зависимости от стадии активности сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции.
3. Установить частоту регистрации и характер клинических проявлений хронической ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН.
4. Определить содержание интерферонов (ИФН- α и ИФН- γ) и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в крови у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией.
5. Обосновать целесообразность использования и оценить терапевтическую эффективность дифференцированного подхода к назначению комбинированной (противовирусной и иммуотропной) или иммуотропной терапии при ГФ ХГН у детей с хронической ЭБВ-инфекцией в зависимости от стадии ее активности.

Объект исследования. Дети с ГФ ХГН в возрасте от 3 до 17 лет, находившиеся на лечении в нефрологическом отделении Республиканской детской клинической больницы г. Донецка.

Предмет исследования. Клинико-лабораторные особенности ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией, вирусные маркеры ЭБВ-инфекции, интерфероны, интерлейкины, количественные анализы мочи, концентрационная функция почек, эффективность комбинированной (противовирусной и иммуотропной) терапии.

Научная новизна полученных результатов. Впервые получены данные о частоте встречаемости хронической ЭБВ-инфекции, в т. ч. ее активной стадии, при ГФ ХГН у детей на основании установленного у них повышенного уровня IgG EBNA, IgG VCA, IgG EA, обнаружения ДНК ЭБВ в слюне, в крови, в моче.

Впервые изучены факторы, предшествующие дебюту и клинико-лабораторные проявления ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией, в том числе в зависимости от стадии ее активности. Установлено неблагоприятное влияние хронической активной ЭБВ-инфекции на частоту возникновения и характер основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей в виде частых рецидивов макрогематурии, выраженной гематурии, тубулярных расстройств, а также определены характерные клинико-лабораторные признаки вирусной инфекции, связанные с наличием у обследованных пациентов большей частоты регистрации субфебрилитета, астенического синдрома, генерализованной лимфаденопатии, увеличенных размеров печени и селезенки, относительного лимфоцитоза и моноцитоза, не свойственных основному заболеванию.

Впервые показано, что основные клинические симптомы и лабораторные показатели при ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией сопровождаются закономерными сдвигами интерферонового статуса в виде снижения уровня сывороточного ИФН- α , более выраженного в активной стадии инфекции, а также отчетливого снижения сывороточного ИФН- γ . Параллельно у больных установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, которое оказалось более значимым у пациентов с активной стадией хронической ЭБВ-инфекции.

Впервые на основании установленного неблагоприятного влияния хронической ЭБВ-инфекции на течение ГФ ХГН у детей разработан дифференцированный подход к назначению комбинированной (противовирусной и иммуностропной) или иммуностропной терапии в зависимости от стадии активности инфекции.

Впервые установлено, что использование повторных курсов комбинированной терапии у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекцией, наряду с положительной динамикой клинико-лабораторных проявлений основного заболевания ведет к подавлению активности инфекции, нормализации содержания в сыворотке крови ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β и значительному снижению уровня ИЛ-6.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. Теоретическая значимость работы подтверждена результатами исследования, свидетельствующими о том, что часто встречающееся торпидное, резистентное к традиционной терапии, течение ГФ ХГН обусловлено негативным влиянием на больных сопутствующей хронической, особенно активной ЭБВ-инфекции.

Наличие несвойственных для ГФ ХГН субфебрилитета, проявлений астенического синдрома, генерализованной лимфаденопатии, увеличенных паренхиматозных органов, относительного лимфоцитоза и моноцитоза определяет целесообразность обследования таких больных на ЭБВ-инфекцию. В подобных случаях определение IgG EBNA, IgG VCA, IgG EA в крови и ДНК ЭБВ в слюне, в крови и в моче позволяет на ранних этапах выявить ЭБВ-инфекцию, определить стадию ее активности и, с учетом полученных данных, осуществлять дифференцированный подход к инаktivации вирусов путем использования комбинированной или, в случаях отсутствия активности сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции, ограничиться использованием иммуностропной терапии.

Для практической работы педиатров, детских нефрологов с целью оценки цитокинового статуса и контроля за эффективностью проводимой противовирусной и иммуностропной терапии при ГФ ХГН у детей с

сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией показано исследование содержания ИФН- α , ИФН- γ , а также провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови.

Установленное повышение эффективности терапии ГФ ХГН достигнуто за счет сочетанного использования противовирусной и иммуотропной терапии в виде препарата рекомбинантного α -2 β интерферона и препарата, содержащего флавоноиды – «Протефлазид». В случае обнаружения хронической активной ЭБВ-инфекции детям с ГФ ХГН обосновано дополнительное включение противовирусного препарата – ацикловира.

Методы исследования: клинические, биохимические, иммунологические, математические.

Положения, выносимые на защиту.

1. ГФ ХГН у детей, преимущественно дошкольного возраста, примерно в половине случаев ассоциируется с хронической ЭБВ-инфекцией.

2. Наличие у детей с ГФ ХГН сопутствующей хронической, особенно активной, ЭБВ-инфекции оказывает неблагоприятное влияние на течение основного заболевания.

3. Наиболее частым фактором, предшествующим развитию основного заболевания у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией является острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). В дебюте у них регистрируется с большей частотой изолированный мочевого синдром в виде гематурии. Ведущие клиничко-лабораторные проявления ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией характеризуются большей частотой регистрации рецидивов макрогематурии, наличием выраженной гематурии и тубулярных расстройств.

4. ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией сопровождается понижением активности ИФН- α и ИФН- γ и повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови.

5. Использование повторных курсов комбинированной противовирусной и иммуотропной терапии у больных, наряду с отчетливой положительной динамикой основных клиничко-лабораторных проявлений ГФ ХГН приводит к

нейтрализации активности ЭБВ-инфекции, значительному снижению содержания провоспалительных цитокинов и нормализации уровней ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови.

Степень достоверности и апробация результатов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 70-й, 71-й международных научно-практических конференциях молодых ученых «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецк, 2008, 2009), II научно-практической конференции с международным участием «Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке» (Донецк, 2008), XI Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальні питання педіатрії», посвященной памяти проф. В. М. Сидельникова (Донецк, 2009), научно-практической конференции «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок» (Луцк, 2012), II межрегиональной научно-практической «Сучасні методи діагностики та лікування в педіатрії», (Донецк, 2013), Всеукраинской научно-практической конференции «Сучасні проблеми здоров'я та якості життя дітей та підлітків» (Луганск, 2013), научно-практической конференции «Нефрологія, діаліз, трансплантація: up to date» (Ивано-Франковск, 2013), Международной научно-практической конференции «Здоровье как предмет комплексного междисциплинарного исследования» (Луганск, 2017), Международном медицинском форуме «Наука побеждать болезни» (Донецк, 2017), научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии» (Донецк, 2018), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний у детей» (Донецк, 2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, из которых 9 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора

наук, 10 – представлены в виде статей в журналах, материалах съездов, конгрессов, конференций, тезисов докладов.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты выполненных исследований внедрены в лечебно-диагностический процесс нефрологических отделений Донецкой Республиканской детской клинической больницы, Луганской детской клинической больницы, Херсонской, Ивано-Франковской областных детских клинических больниц, ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница». Научные разработки и материалы диссертации внедрены в педагогический процесс Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Личный вклад соискателя.

Автором лично проведен анализ специальной научной литературы, сформулированы цели и задачи работы, разработан дизайн исследования, сформированы группы наблюдения. Диссертант непосредственно участвовал в выполнении лабораторных и инструментальных методов исследования, обработке и интерпретации их результатов, назначении терапии и контроле ее эффективности с последующей формулировкой выводов, составлении практических рекомендаций исследования, а также подготовке публикаций по теме диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 120 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который включает 175 источников (104 отечественных и 71 зарубежных). Работа иллюстрирована 38 таблицами, 11 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпштейн-Барр вирусная инфекция: особенности иммунного ответа и роль в развитии заболеваний детского возраста

Эпштейн-Барр вирусная инфекция (ЭБВ-инфекция) относится к одному из наиболее распространенных инфекционных заболеваний детского возраста [2; 11; 38; 49; 118; 154]. По своей сути ЭБВ-инфекция является инфекционной болезнью иммунной системы с хронической персистенцией вируса [2; 6]. Вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) обладает тропизмом к различным клеткам, но основной мишенью для него являются В-лимфоциты и дендритные клетки, несущие на себе рецептор CD21 (или CR2-рецептор для C3d-компонента системы комплемента [19; 40; 86; 122; 127]. Антитела (АТ) к ЭБВ обнаруживают у 60 % детей первых двух лет жизни и у 80-90 % взрослых [38]. В США у детей в возрасте до 5 лет инфицированность ЭБВ составляет 50%. В тоже время, в развивающихся странах и в социально неадаптированных слоях населения экономически развитых стран к 6-летнему возрасту инфицируется до 90% детей. Заболеваемость острой формой ЭБВ-инфекцией в разных странах мира колеблется от 40 до 80 случаев на 1000 населения [103].

Достоверные данные, касающиеся распространенности хронической ЭБВ-инфекции отсутствуют. Однако, по мнению С. А. Крамарева [49], с учетом установленной частоты (до 37,5 %) регистрации хронических форм заболевания после перенесенной острой ЭБВ-инфекции и существованием первично-хронических форм, суммарное количество лиц с хронической ЭБВ-инфекцией достаточно велико [100].

Безусловное участие ЭБВ в возникновении многих заболеваний детского возраста во многом объясняется особенностями иммунного ответа организма на данный антиген [2; 11; 20; 37; 40; 46; 81; 86; 93; 97; 118; 127; 130]. ЭБВ имеет

несколько специфических антигенов. В частности, установлены капсидный антиген VCA (Viral Capsid Antigen), ядерные антигены EBNA 1, 2, 3 (Epstein-Barr Nuclear Antigens), ранние антигены (Early Antigens) – диффузный EAD и локализованный EAR, мембранный антиген MA (Membrane Antigen) [6]. Время появления и биологическая значимость всех антигенов неодинаковы. Ядерный антиген EBNA1 играет наиболее важную роль в поддержании латентной инфекции, активируя репликацию ДНК вируса в пораженных клетках. EBNA2 участвует в росте В-лимфоцитов и их трансформации, регулирует деятельность транскрипции клеточных генов, в т. ч. CD21. EBNA3, в свою очередь частично дублирует функцию EBNA2 и выступает в качестве обратной связи в процессе трансактивации [38; 86; 89].

Согласно современным воззрениям, первыми образуются АТ IgM к капсидному антигену (VCA). Они появляются к концу первой недели, а спустя 4–6 недель, как правило, исчезают. АТ IgG к EA также появляются в острой фазе заболевания, а по мере выздоровления их уровень снижается в течение 3–6 месяцев. АТ IgG к VCA определяются в остром периоде с максимумом содержания к 2–4 неделе с последующим снижением и сохранением порогового уровня в течение длительного времени. И, наконец, АТ IgG к EBNA выявляются через 2–4 месяца после острой фазы воспаления, а их выработка сохраняется в течение всей жизни [12; 86; 134].

Установлено что ЭБВ, как и все герпесвирусы, оказывает выраженное иммуносупрессивное действие [2; 37; 81; 86]. Вирус ведет к нарушению иммунного ответа по клеточному и гуморальному типу, вызывает дисбаланс цитокинового статуса, оказывает негативное воздействие на факторы неспецифической иммунологической резистентности организма [7; 19; 20; 39; 118; 131].

Среди особенностей иммунного ответа при ЭБВ-инфекции важно отметить возможности различных вариантов инфицирования эпителиоцитов и В-лимфоцитов [38; 122]. Установлено, в частности, что в эпителиоциты ЭБВ проникает путем прямого синтеза на поверхности клеток, где он проходит

полную репликацию с образованием большого количества вирионов, лизосом эпителиоцитов [127]. Далее происходит высвобождение вирионов во внеклеточное пространство с последовательным заражением соседних клеток, что обозначается как литический цикл развития [2; 19; 40]. Данный цикл характерен для поражения эпителия миндалин, ротоглотки, протоков слюнных желез, шейки матки, желудочно-кишечного тракта, а также эндотелия сосудов, что ведет к развитию острой ЭБВ-инфекции [38].

В ряде исследований показано, что поражение В-лимфоцитов ЭБВ происходит путем взаимодействия его мембранных белков с рецепторами CD21 В-лимфоцитов. Процесс инфицирования В-лимфоцитов происходит путем эндоцитоза [122; 127]. В большинстве В-лимфоцитов вирус находится в латентном состоянии и только в небольшом их количестве вирус активно реплицируется. Это т.н. латентный цикл развития. Особенностью инфицированных вирусом В-лимфоцитов является их способность к неограниченной пролиферации – иммортализации, что обеспечивает им «клеточное бессмертие» [38].

Установлено также, что основным механизмом, ограничивающим репликацию вируса, являются клеточные факторы, в первую очередь, за счет активации Т-лимфоцитов (CD3+), цитотоксических клеток (CD8+) [81; 86]. Показано что во время первичной ЭБВ-инфекции количество Т-лимфоцитов значительно возрастает, что проявляется обнаружением в периферической крови атипичных мононуклеаров [81]. При этом Т-цитотоксические лимфоциты уничтожают В-лимфоциты, инфицированные вирусом. Это способствует ограничению распространенности первичной инфекции и сохранению пула бессмертных лимфоцитов под иммунным контролем. Т-лимфоциты посредством продуцируемых цитокинов, с одной стороны, – тормозят пролиферацию и дифференцирование В-лимфоцитов, а с другой, – обуславливают лизис инфицированных В-лимфоцитов [11; 89; 157].

Важной составляющей иммунного ответа при ЭБВ-инфекции необходимо отметить возможность, наряду с возникшей инфильтрацией В-лимфоцитами, их

пролиферацию и бласттрансформацию в лимфатических узлах и селезенке [11; 49; 156]. В результате образуются плазмоциты, которые продуцируют гуморальные специфические антитела (АТ), направленные на элиминацию находящихся в свободной циркуляции в крови ЭБВ.

Особенности иммунного ответа при ЭБВ-инфекции закономерно объясняют своеобразие ее клинических проявлений. Установлено, что в нейтрализации В-лимфоцитов, инфицированных ЭБВ, кроме Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов, принимают участие природные киллеры (NK), цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ) и интерфероны (ИФН) [2; 20]. В этой связи многие клинические проявления, возникающие у ребенка с ЭБВ-инфекцией, такие как лихорадка, высыпания, недомогание, признаки лабораторной активности и др., рассматриваются как следствие массивного выброса провоспалительных цитокинов, развития синдрома системного воспалительного ответа [38]. Рядом исследований показано, что при ЭБВ-инфекции наблюдается увеличение содержания провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и, напротив, – снижение уровня противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-8 [37; 39; 40; 42; 46; 52; 86; 93; 97; 150].

Наряду с этим убедительно показано, что при инфицировании ЭБВ у детей существенно страдает система интерферонов. Исследователи отмечают угнетение синтеза ИФН- α и ИФН- γ при нормальном или повышенном уровне сывороточного ИФН. [33; 38; 39; 44; 46; 96; 150].

В настоящее время интенсивно изучается роль апоптоза – программированной клеточной гибели в регуляции иммунного ответа при ЭБВ-инфекции [38]. Установлено, в частности, что ЭБВ оказывает двойное воздействие на апоптоз, защищая инфицированные В-лимфоциты от гибели с одновременным усилением апоптоза Т-лимфоцитов. Показано в частности, что апоптозу подвергаются цитотоксические Т-лимфоциты CD8⁺ и Т-клетки памяти CD4⁺, что приводит к вирусиндуцированной иммуносупрессии [38; 93]. Антигены вируса Эпштейна–Барр (ЕА, ЕВНА, VCA и др.) ведут к манипулированию противовирусным иммунным ответом и снижению его эффективности, угнетая

апоптоз инфицированных иммунных клеток (В-лимфоциты, Т-лимфоциты), повышают риск развития аутоиммунных и онкологических заболеваний [6; 49; 52; 67; 96; 103; 118; 120; 149; 154].

Заслуживает внимание рассмотрение еще одной особенности ЭБВ-инфекции, касающейся способности вируса к пожизненной персистенции в организме человека. Исследователи связывают данное положение с индукцией иммунодефицитного состояния (ИДС) и интеграцией ДНК вируса в геном клеток [2; 6; 150; 156]. Вместе с тем, истинная интеграция вируса в геном человека для ЭБВ не характерна [19]. Основными клетками, в которых происходит персистенция возбудителя, являются эпителиальные клетки ротоглотки, а также В-лимфоциты памяти [127; 155; 156]. Персистенция вируса происходит в эписомах (структурах, аналогичных плазмидам бактерий), находящихся в ядрах чувствительных клеток. Примечательно, что вирус не в состоянии элиминироваться из организма ввиду того, что при делении инфицированной клетки обе дочерние клетки наследуют вирус [38; 40; 42]. В то же время латентная инфекция не сопровождается выделением вируса в окружающую среду, т.к. в период латентной стадии транскрибируется ограниченное количество генов вируса, в связи с чем устанавливается определенное равновесие между вирусом и хозяином [38]. Однако в случае несостоятельности какого-либо элемента иммунного ответа, изначально, даже минимальный пул ЭБВ-инфицированных В-лимфоцитов может увеличиваться с последовательным формированием хронической ЭБВ-инфекции.

Хроническая форма ЭБВ-инфекции, которая возникает после острой фазы инфекционного процесса, может развиваться и как первично-хроническая [96]. В подобных случаях инфицирование ЭБВ приводит у больных к нарушению функциональной активности факторов иммунобиологической сопротивляемости организма, формированию неполноценного иммунного ответа, прежде всего, по клеточному типу. Об этом свидетельствует уменьшение у таких пациентов общего пула Т-лимфоцитов (CD3+), количества лимфоцитов Т-хелперов (Th) 1 типа (CD4+) и NK-клеток (CD16+). При этом содержание цитотоксических CD8+-

лимфоцитов у детей с хронической ЭБВ-инфекцией определялось как повышенное [86; 96].

Установлено, что Th1 секретируют ИФН- α , направляя иммунный ответ по клеточному типу. У детей с хронической ЭБВ-инфекцией зарегистрировано нарушение функциональной активности Th1. В то же время Th2 выделяют ИЛ-4, который стимулирует выработку иммуноглобулинов. В ряде исследований показано, что при хронической ЭБВ-инфекции функциональная активность Th2 повышена. В этой связи происходит поликлональная активации В-лимфоцитов (CD20+) с нарастанием их количества и закономерным увеличением содержания иммуноглобулинов класса А, М, G, а также ЦИК в крови [2; 96; 100].

Отличительной особенностью иммунного ответа следует считать наличие у ЭБВ большого набора генов, предоставляющих ему возможность избегать полноценного иммунного контроля организма [11; 20; 40]. Это приобретает особую значимость, связанную с возможностью ЭБВ формирования в организме латентной и хронической инфекции. Немаловажно и то, что ЭБВ вырабатывает белки – аналоги человеческих интерлейкинов, которые способны влиять на иммунный ответ. В частности, во время активной репликации ЭБВ продуцирует ИЛ-10–подобный белок, который угнетает Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, нарушая все этапы функционирования натуральных киллеров, т.е. систему противовирусной защиты [38]. Другой вирусный белок – В13 подавляет ИЛ-12, что приводит к подавлению активности клеток-киллеров. Кроме того, высокая мутабельность ЭБВ позволяет на определенное время избегать воздействий специфических иммуноглобулинов, выработанных к вирусу до его мутации, а также клеток иммунокомпетентной системы хозяина [11; 40]. В этой связи неполноценный специфический иммунный ответ, преимущественно по клеточному типу, приводит к длительной персистенции ЭБВ в клетках-мишенях [127; 154].

Таким образом, особенности иммунного ответа, связанные с наличием у ЭБВ нескольких специфических антигенов, его иммуносупрессивным действием, дисбалансом клеточного и гуморального иммунного ответа, со сдвигами

характеристик цитокинового и интерферонового статусов, нарушениями процесса апоптоза, а также механизмами, обеспечивающими вирусу долгосрочную персистенцию, объясняют возможности его участия в развитии и прогрессировании ряда заболеваний у детей, активации у них условно-патогенной микрофлоры, а также увеличению числа латентно текущих вирусных и грибковых поражений [81].

В настоящее время доказана роль ЭБВ в генезе ряда аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидный артрит), болезней нервной системы (энцефалит, менингит, полирадикулонейропатия миелит), злокачественных опухолей (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома и др.), заболеваний у ВИЧ-инфицированных лиц (лимфоидный интерстициальный пневмонит, волосистая лейкоплакия), увеита, синдрома хронической усталости и др. [6; 49; 52; 67; 96; 103; 118; 120; 149; 154].

Учитывая тематическую направленность настоящего исследования, следующий раздел обзора литературы отражает анализ современных данных, касающиеся характера иммунных нарушений и особенностей терапии различных вариантов ЭБВ-ассоциированных поражений почек у детей.

1.2. Эпштейн-Барр вирусассоциированные поражения почек у детей

Общеизвестно, что многие вирусные инфекции способны вызывать различные заболевания почек, связанные с поражением, как клубочкового аппарата, так и интерстициальной ткани [1; 5; 9; 13; 15; 21; 29; 31; 43; 51; 55-59; 64-66; 71; 88; 98; 107; 111; 112; 116; 117; 128; 138; 141; 143; 149; 151; 152; 158; 165; 169; 172; 175]. В ряде случаев при развитии гломерулонефрита (ГН), когда инфекция клинически не очерчена, вирусная агрессия может выступать в качестве триггерного фактора [13, 15; 21]. Среди диагностических критериев вирус-индуцированного ГН, нефротического синдрома (НС), тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) исследователи рассматривают убедительные клинические и лабораторные, включая вирусологические, данные, а также результаты

молекулярного анализа тканей и инструментальных методов обследования [29; 45, 51; 112; 143]. Примечательно, что биопсия почек с последующими серологическим и молекулярным тестированием приобретают чрезвычайно важное значение для определения, ассоциированных с вирусом клубочковых и интерстициальных поражений, а также для прогностической оценки и определения терапевтической тактики [158; 169; 173]. Морфологическая картина ГН, ассоциированного с ЭБВ, представлена мембранозно-пролиферативным ГН, IgA-нефропатией, мезангиопролиферативным ГН, минимальными изменениями, эндокапиллярным ГН, фокально-сегментарным гломерулосклерозом [41; 62; 63; 76; 110; 114; 121; 125; 137; 139; 140; 147; 162].

Согласно современным воззрениям в патогенезе, связанных с вирусом заболеваний почек, участвуют несколько механизмов, в т. ч. свойство тропизма вируса к структурам органа, индукция аномальных иммунных комплексов, прямые цитопатогенные эффекты и мультиорганная недостаточность [29].

Кругликова И. В. и соавт. [51], изучая частоту инфицированности *Herpesviridae* у 110 детей в возрасте от 2 до 17 лет с ГН и особенности его течения, в 77,2 % наблюдений установили инфицированность герпесвирусными инфекциями. При этом с наибольшей частотой констатировали инфицирование вирусом Эпштейна–Барр (60,9 %), в т.ч., относительно часто в моноварианте (41,5 %). Вирус простого герпеса (1 и 2 типы) и цитомегаловирус в большинстве наблюдений сопровождали сочетанное инфицирование (93,6 % и 82,9 %, соответственно). Исследование показало, что клинические варианты ГН отличались структурой инфекции: у пациентов с гематурической формой преобладало инфицирование одним типом вируса (40,6 %), при нефротическом синдроме – сочетанное поражение (56,6 %). Установлено также, что сопутствующая инфекция влияла на исход ГН, моделируя неблагоприятное течение, и поддерживала активность заболевания у детей со стероидорезистентным НС – в 83,3 % случаев, и при ранних рецидивах у пациентов со стероидочувствительным НС – в 60,0 %.

Согласно данным Лындина А. А. [57-59], у детей со стероидчувствительным НС выявлена высокая частота инфицирования герпесвирусами, в т. ч. у 2/3 с активной герпесвирусной инфекцией. Ведущее место в структуре активной герпесвирусной инфекции у детей со стероидчувствительным НС, наряду с цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, принадлежало и ЭБВ-инфекции.

Результаты исследований Бархатовой Т. В. [1] показали, что маркеры герпесвирусных инфекций оказались положительными у 46,7 %–85,7 % детей с хроническими заболеваниями почек. При этом у 1/4-1/3 детей с ХГН обнаружены маркеры активной ЭБВ-инфекции: серологические в сочетании с определением ДНК ЭБВ в крови. В то же время у детей с хроническим ТИН и ГН также зарегистрирована достаточно высокая частота выявления ЭБВ, цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа.

В исследовании И. С. Лутошкина [55] установлена высокая степень инфицирования герпесвирусами клеток почечного эпителия с преобладанием ЭБВ, иммунных клеток при различных морфологических вариантах гломерулонефрита, выявлены нарушения в системе адаптивного иммунитета, интерферогенезе.

С. Dossier и соавт. [121] в масштабном исследовании «NEPHROVIR» показали, что в дебюте идиопатического НС у 164 детей достоверно чаще по сравнению со здоровыми детьми обнаруживали признаки активной (ДНК в крови) инфекции, вызванной ЭБВ, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса 6 типа (50,8 %, 11,3 %, 83 %, соответственно). Авторы указывают на возможную роль цитомегаловируса и ЭБВ в развитии идиопатического НС у детей, не исключая аутоиммунную природу заболевания с вовлечением в патогенез инфицированных данными вирусами В-лимфоцитов [55; 110].

На сегодня тропность ЭБВ, определяемая наличием на клеточной поверхности специфических рецепторов тубулоинтерстициальной ткани и клубочкового аппарата с последовательной адсорбцией и проникновением вируса в клетку, признана большинством исследователей при заболеваниях почек у детей

[13; 43; 45; 41; 105; 114; 123]. По данным отечественной и зарубежной литературы, доказана этиологическая и патогенетическая роль ЭБВ при острых и хронических ТИН, ГН, в развитии острого почечного повреждения при гемолитикоуремическом синдроме [13; 16; 29; 64; 112; 114; 124; 126; 132; 146; 171].

В частности, Becker J. L. et al. [109], изучая у 17 больных особенности хронического идиопатического интерстициального нефрита, в 9 случаях обнаружили геном ЭБВ в клетках проксимальных канальцев. Также у этих больных выявлен CD21-антиген на клетках проксимальных канальцев, который, как известно, является специфическим рецептором для ЭБВ. По мнению ряда авторов, развитие ХИИН можно рассматривать как следствие иммунного ответа зараженными клетками проксимальных канальцев, что является характерным для процессов в В-лимфоцитах при ЭБВ-инфекции [136]. Более того, по мнению Diana R. et al., ЭБВ во многом определяет появление спектра клинико-лабораторных признаков и особенностей течения основного почечного заболевания [115].

Описан случай развития острого ТИН и НС у больного с активной формой хронической ЭБВ-инфекции [123]. Наряду с лимфаденопатией, спленомегалией, умеренно выраженными гематурией и протеинурией у пациента обнаружили антитела IgG EA, IgG EBNA, IgM VCA ЭБВ. Именно, ввиду обнаружения генома ЭБВ в инфильтрированных лимфоцитах перитубулярного интерстиция, авторы рассматривают данную инфекцию в качестве причины развития ТИН.

Mansur A. et al. [136] подчеркивают, что острый интерстициальный нефрит, является распространенной причиной острого повреждения почек, коррелирует с ЭБВ-инфекцией и характеризуется наличием выраженного интерстициального иммунного инфильтрата. Заключение авторов основано на результатах обследования 78 пациентов, страдающих острым интерстициальным нефритом, с использованием биопсии почек, иммуногистохимического окрашивания для определения клеточного инфильтрата, иммуногистологического исследования и гибридизации *in situ* ЭБВ.

Joh K. et al. [124] приводят наблюдение геномпозитивного ТИН, связанного с иммунокомплексным ГН у детей с хронической ЭБВ-инфекцией. Клинически заболевание характеризовалось лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией. Мочевой синдром включал незначительную гематурию и протеинурию без признаков почечной недостаточности. Морфологически ГН характеризовался сосочковым выпячиванием эпителиальных клеток в просвет канальцев и наличием, в окруженном выпяченным эпителием интерстиции, большого количества В-лимфоцитов. Это сопровождалось нарастанием титра IgG к капсидному и раннему антигенам ЭБВ.

Имеются также сведения и о возможном поражении ЭБВ клубочкового аппарата почек [110; 132]. Некоторые исследователи указывают на возможную роль ЭБВ в развитии ГН путем поражения гломерул при интактности интерстициальной ткани [146]. Исследование нефробиоптатов от больных с мезангиопролиферативным ГН выявило иммуноглобулины к раннему и капсидному антигенам ЭБВ в цитоплазме подоцитов, причем, нарастание титра антигенов коррелировало со степенью выраженности НС. Наряду с этим, был обнаружен и геном вируса в сосудах клубочков при мембранопрولیферативном ГН [140].

Исследуя биоптаты почечной ткани у больных с патологией почек, H. Iwata et al. [137] обнаружили ЭБВ в мезангиуме в 100% случаев при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, в 58% наблюдений при мембранозной нефропатии и у половины больных, страдающих IgA-нефропатией. Также в исследованиях L. Karamadoukis et al. [140] подтверждено наличие генома ЭБВ при мембранопрولیферативном ГН. Данные факты, по мнению исследователей, свидетельствует о способности вируса повреждать гломерулярные структуры [110; 132; 137; 140].

Отечественные и зарубежные авторы неоднократно демонстрировали ассоциацию гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома у детей с аллергией, доминированием преимущественно Th2 типа иммунного реагирования [9; 26; 55; 57; 113; 121; 125].

T. Ishimoto et al. [145] при болезни минимальных изменений (Minimal change disease) предположили существование двойного механизма нарушения функции подоцитов: прямую стимуляцию подоцитов вирусными, бактериальными антигенами, аллергенами и провоспалительными цитокинами; а также повышенной экспрессии CD80 на подоцитах вследствие Т-клеточной дисфункции или нарушений ауторегуляции..

L. Blowey [110] описывает случай развития НС, индуцированного ЭБВ, у ребенка 19 месяцев. У больного проявлениям респираторного синдрома, лихорадки, пятнисто-папулезной сыпи, лимфаденопатии, спленомегалии, отеочного синдрома сопутствовали изменения в анализах мочи в виде протеинурии, эритроцитурии. ЭБВ-инфекция подтверждена у ребенка высокими титрами IgM VCA и отсутствием IgG EA, IgG EBNA в дебюте заболевания, а также нарастанием титра АТ к раннему и ядерному антигенам спустя 6 недель. Заболевание имело благоприятный исход на фоне противовирусной терапии. По мнению автора, подобный исход связан с компетентностью звеньев иммунной системы, что привело к регрессии вирусной инфекции как этиологического фактора заболевания и обратному развитию клинико-лабораторных проявлений нефротического синдрома.

Поражение клубочковой системы демонстрирует случай ЭБВ-инфекции у девочки 13 лет с гормонрезистентным НС [9]. Неэффективность терапии кортикостероидами и иммунодепрессантами послужили поводом для поиска причин подобного течения заболевания. В результате выявлены антитела IgM, IgG к ЭБВ. По данным нефробиопсии установлены признаки мезангиопролиферативного ГН с дебютом фибропластической трансформации и формированием тубулоинтерстициального компонента. В эндотелиоцитах и подоцитах обнаружено большое количество вирусоподобных включений. Вирусологическое исследование с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) позволило констатировать положительную реакцию с капсидным и ядерным антигенами ЭБВ в клубочках и канальцах. Положительная динамика в течении заболевания наступила на фоне противовирусной терапии

(валацикловир, виферон) с последующим включением сандимуна-неорала [9; 10].

Таким образом, ряд выполненных исследований указывает на высокую частоту распространенности маркеров герпесвирусных инфекций у детей с заболеваниями почек. Активная репликация ЭБВ, вируса герпеса 6 типа, цитомегаловируса не без оснований рассматривается как фактор риска развития ХГН, хронического ТИН. В этой связи, исследователи считают показанным обследование детей с хронической патологией почек на маркеры герпесвирусных инфекций с целью идентификации вируса, определения фазы и активности инфекционного процесса для оптимизации лечебного процесса.

Подводя итоги проанализированных литературных данных, необходимо констатировать доказанную тропность ЭБВ к эпителию проксимальных канальцев и мезангиуму с последующим развитием иммунного воспаления в канальцах и в клубочках. Клинически возможны различные почечные проявления – от микроскопической гематурии, ГН, НС, ТИН до острой почечной недостаточности. Показана целесообразность превентивного обследования детей с различными вариантами ГН для оценки их инфекционного статуса. Убедительным представляется также безусловное негативное влияние сопутствующей ЭБВ-инфекции на характер течения и исход ГН у детей. В частности, для ЭБВ-ассоциированного ГН характерны высокая частота обострений, нередкое наличие сопутствующих экстраренальных проявлений в виде высыпаний, лимфаденопатии, увеличения паренхиматозных органов и др., а также резистентность к базисной и патогенетической терапии. Следует полагать, что нередко регистрируемая резистентность к проводимой традиционной терапии различных вариантов ГН, во многом может быть обусловлена сопутствующей ЭБВ-инфекцией. Это определяет необходимость анализа литературных данных, касающихся особенностей терапии ЭБВ-ассоциированных заболеваний почек у детей.

Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что лечение различных вариантов ГН, ассоциированных с ЭБВ-инфекцией,

является сложной и, вместе с тем, чрезвычайно важной задачей детской нефрологии [25-27; 34; 36; 55; 59; 63; 65; 69; 72; 74; 85; 87]. Вполне востребованным выглядит необходимость проведения терапии, сопутствующей ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН [4, 42; 48-50; 77; 94; 100; 130]. Однако, ввиду отсутствия до настоящего времени общепринятых схем лечения хронической ЭБВ-инфекции, объем терапии может быть различным и зависимым от активности инфекции, а также от тяжести состояния больных и характера иммунных нарушений [35; 38; 40; 42; 49; 77].

Согласно современным воззрениям для лечения ЭБВ-инфекции используют большой арсенал иммуотропных лекарственных средств. К ним относят ациклические нуклеозиды (ацикловир, валацикловир), препараты интерферона (рекомбинантный ИФН α -2 β – виферон, лаферобион, кипферон, реаферон), индукторы интерферона (амиксин, циклоферон), препараты иммуноглобулина против ЭБВ, вироцидные препараты (изоприназин) [10; 94; 96; 102; 103; 129; 130].

При лечении хронической формы ЭБВ-инфекции приходится встречаться со многими проблемами. Это высокая частота рецидивов, наличие резистентных форм возбудителей к препаратам, особенности состояния иммунитета больных [19; 40; 157; 164]. Ряд авторов демонстрируют эффективность препаратов рекомбинантного ИФН α -2 β в лечении хронической ЭБВ-инфекции у детей и взрослых [10; 11; 38]. Так, Малашенкова И. К. и соавт. [42] показали, что включение в комплекс лечения больных с хронической активной ЭБВ-инфекции и стертым течением заболевания препаратов рекомбинантного ИФН α -2 β повышает эффективность терапии и, наряду с клинической эффективностью позволяет достичь угнетения репликации вируса. По данным E. Gershburg et al. [131], на фоне лечения препаратом ИФН α -2 β у пациентов с ЭБВ-инфекцией получена полная регрессия симптомов. Целесообразность использования препаратов ИФН подтверждают многочисленные биологические эффекты ИФН, связанные не только с его противовирусным, но и антипролиферативным, мембраностабилизирующим, медиаторным действием [10]. При этом, по

мнению авторов, длительное его применение более эффективно, чем назначение препарата коротким курсом. Вместе с тем, имеются данные и о невысокой эффективности монотерапии хронической ЭБВ-инфекции препаратами ИФН ввиду циркуляции недостаточного количества специфических АТ или низкой avidности АТ к вирусам [61; 97; 103].

Описаны результаты исследований, где назначение рекомбинантного α -2 β ИФН в сочетании с инозина пранобексом способствовало уменьшению клинических проявлений и положительной динамике показателей иммунного статуса у детей с хронической ЭБВ-инфекцией [85].

На сегодня доказана эффективность ациклических нуклеозидов, в частности ацикловира, валацикловира в отношении вирусных инфекций герпетической группы, т.к. препараты подавляют синтез вирусной ДНК за счет блокирования вирусной ДНК-полимеразы в клетках, пораженных вирусом [61]. Однако некоторые исследователи отмечают недостаточную эффективность монотерапии ациклическими нуклеозидами при ЭБВ-инфекции в связи с тем, что при назначении только ацикловира количество инфицированных лимфоцитов практически не уменьшается, уровень вирусной репликации снижается, но возвращается к исходному уровню после отмены лечения [40; 42]. Одна из возможных причин кроется в цикле развития ЭБВ, при котором ДНК вируса имеет линейную или циркулярную структуру (эписома) и размножается в ядре клетки хозяина. Активная репликация вируса происходит во время литической стадии инфекционного процесса. При острой ЭБВ-инфекции и активации хронической ЭБВ-инфекции совершается цитолитический цикл развития вируса, при котором запускается экспрессия собственных ранних антигенов и активируются некоторые гены клеток макроорганизма, продукты которых участвуют в репликации ЭБВ. При латентной ЭБВ-инфекции ДНК вируса представлена в виде эписомы (кругового суперспирального генома), находящейся в ядре. Такой геном ДНК ЭБВ характерен для CD21⁺ лимфоцитов, в них даже при первичном инфицировании вирусом почти не наблюдается литической стадии инфекционного процесса, а

ДНК копируется в виде эписомы параллельно с клеточным делением инфицированных клеток. Гибель пораженных ЭБВ В-лимфоцитов связана не с опосредованным вирусом цитолизом, а с воздействием цитотоксических лимфоцитов [131]. Однако не менее существенным является и тот факт, что большинство проявлений ЭБВ-инфекции обусловлены непрямым цитопатическим действием вируса в инфицированных тканях, а с опосредованным иммунопатологическим ответом ЭБВ-инфицированных В-лимфоцитов, циркулирующих в крови и находящихся в клетках пораженных органов [38; 42; 155]. Именно по этой причине аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир и др.), подавляющие репликацию ЭБВ и способствующие уменьшению содержания вируса в слюне (однако не saniрующие ее полностью), не оказывают значимого эффекта на тяжесть и длительность симптомов ЭБВ-инфекции. По мнению E. Gershburg, J. S. Pagano [130], если под действием каких-либо факторов (например, иммуномодуляторов, при ЭБВ-ассоциированных злокачественных опухолях – лучевой терапии, цитостатиков) удастся перевести ДНК ЭБВ из эписомы в активную репликативную форму, т. е. активировать литический цикл вируса, то в этом случае можно ожидать клинический эффект от противовирусной терапии.

Ряд исследователей для лечения ЭБВ-инфекции использовали противовирусный и иммуностропный препарат растительного происхождения, который содержит флавоноиды диких злаков *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis eriquous* L., под названием Протефлазид® [48; 49]. Комбинированное действие препарата, наряду с противовирусным и иммуномодулирующим, характеризуется антиоксидантным и апоптозмоделирующим свойствами. Установлено, что Протефлазид действует на многие звенья патогенеза вирусной инфекции. Противовирусное действие препарата осуществляется за счет ингибиции вирусоспецифических ферментов – тимидинкиназы, ДНК-полимиразы, обратной транскриптазы, что приводит к снижению или полной блокаде репликации вирионов. Иммуномодулирующий эффект состоит в индукции синтеза эндогенных α и γ интерферонов, в

результате чего запускается каскад защитных иммунологических реакций [48; 103]. Предупреждение накопления продуктов перекисного окисления липидов и торможения свободнорадикальных процессов обеспечивают антиоксидантное действие препарата. Апоптозмоделирующий эффект способствует быстрой и эффективной элиминации поврежденных клеток-мишеней. Это позволило добиться инволюции клинических симптомов ЭБВ-инфекции и исчезновения более чем у половины больных маркеров активной репликации вируса [49]. Следует учитывать также минимальную токсичность препарата, что особенно важно в педиатрической практике.

Особенности лечения вирусассоциированных ГН напрямую связаны с состоянием интерферонового и интерлейкинового статуса. Существенным фактором, оказывающим влияние на вирусную персистенцию у больных ГН, являются нарушения со стороны системы интерферона. Проведенные исследования позволили установить, что у всех детей с ГН, независимо от клинической формы или морфологического варианта, наблюдается выраженное снижение продукции как ИФН- α , так и ИФН- γ лейкоцитами крови [8; 9; 56; 59].

При ГН обнаруживается большое количество «провоспалительных» цитокинов. ФНО и ИЛ-1 усиливают тяжесть воспалительного процесса путем как активизации воспалительных клеток, так и вследствие непосредственного влияния на клетки собственно клубочков. ИЛ-6 стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток [8; 14; 18; 75].

Согласно исследованиям Лындина А. А. [57] у детей в период максимальной активности нефротического синдрома зарегистрирован высокий уровень ИЛ-8 и ИЛ-18 в моче. При этом содержание последнего оказалось в 4,5 раза выше у детей с гормонозависимым вариантом, нежели у пациентов с рецидивирующим НС. Наряду с этим у больных с гормончувствительным НС отмечено двукратное снижение индуцированной продукции α -интерферона клетками периферической крови по сравнению с практически здоровыми детьми.

Отмеченные данные послужили обоснованием для использования противовирусной и иммуномодулирующей терапии в комплексе лечения больных с вирусассоциированным ГН, в частности, препаратов интерферона, индукторов интерферона и препаратов из группы ацикловира.

Включение ацикловира и его аналогов в комплексную терапию больных ГН снижает в 3-4 раза частоту рецидивов герпесвирусных инфекций у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, тогда как использование рекомбинантного интерферона — более чем в 5 раз [29; 30]. Основным механизмом действия препаратов группы атипичных нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир и др.) является угнетение синтеза вирусной ДНК и репликации вирусов путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы [7; 39].

Препараты ИФН α -2 β активно используют у детей с вирусассоциированным ГН [29; 36; 56; 58]. Установлено, что эти препараты, наряду с прямым противовирусным действием, связанным с блокированием синтеза вирусспецифических белков, усиливают клеточное звено иммунитета, стимулируют фагоцитоз, повышает цитотоксичность ЕК-клеток и других лимфоцитов, увеличивает экспрессию клеточных антигенов [10]. Применение у таких пациентов противовирусной и иммуностимулирующей терапии обосновано при многих вирусассоциированных вариантах ГН [59; 69].

Лындин А. А. и соавт. [59] представили результаты применения ИФН α -2 β (Виферон®) у детей с гормончувствительным НС в зависимости от активной / реактивированной герпесвирусной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса I и II типа, цитомегаловирусом и ЭБВ. На основании установленного значительного снижения индуцированной продукции α -ИФН, свидетельствующего о нарушении противовирусной защиты, авторы констатировали положительный терапевтический эффект при включении препарата рекомбинантного α -интерферона (Виферон®) в комплексную терапию гормончувствительного НС у детей. Для лечения нефротической формы ГН, ассоциированного с активной/реактивированной герпесвирусной

инфекцией авторы рекомендуют поэтапную противовирусную терапию. На I этапе показано использование в качестве специфической противовирусной терапии препараты атипичных нуклеозидов с повышенной биодоступностью, в частности при ЭБВ-инфекции – валацикловир в дозе 250–500 мг/сутки, внутрь, в течение 10 дней. На II этапе подключается иммуномодулирующий препарат рекомбинантного ИФН α -2 β – «Виферон» по 50–500 тыс. МЕ в 2 приема, в виде свечей, в течение 10 дней, затем 3 раза в неделю 1 раз в день на протяжении трех месяцев). Последовательное использование специфической противовирусной терапии препаратами атипичных нуклеозидов с повышенной биодоступностью (валацикловир ганцикловир) и длительное применение препаратов ИФН α -2 β в комплексном лечении детей с вирусассоциированным гормоночувствительным вариантом нефротической формы ГН приводит к снижению частоты рецидивов нефротического синдрома (почти в 2 раза), уменьшению длительности ГКС – терапии, подавлению активности герпесвирусной инфекции и нормализации индуцированной продукции ИФН- α .

R. Diana et al. [115] сообщают о 2-летнем мальчике, у которого, наряду с калькулезным холециститом диагностировали НС с массивной протеинурией, асцитом, плевральным выпотом, периферическими отеками и проявлениями тяжелой системной воспалительной реакции. Авторы отмечают, что улучшение у больного наступило после назначения кортикостероидов и, ввиду обнаруженной ЭБВ-инфекции, дополнительного назначения ганцикловира.

Показана эффективность использования ацикловира или валацикловира в сочетании с препаратом рекомбинантного α -2 β ИФН – виферона у детей с гормонрезистентным НС, ТИН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией [9; 45; 55]. Исследования М. С. Игнатовой и соавт. [9] показали эффективность использования ациклических нуклеозидов (валацикловира) в сочетании препаратом рекомбинантного ИФН α -2 β у ребенка с гормонрезистентным НС, у которого вирусологическое обследование выявило активное состояние ЭБВ-инфекции, а морфобиоптические данные указывали на выраженное гломерулярное и тубулоинтерстициальное поражение почек. Обнаружение при

этом в почечной ткани вирусоподобных включений дало основание предположить наличие реактивированного вируса, поразившего гломерулярные и тубулярные структуры почек [12]. Также эффективность двухэтапной комбинированной противовирусной терапии ациклическими нуклеозидами (ацикловир, валацикловир) и препаратом виферона показана при использовании их в лечении хронического ТИН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции у детей [15]. Комбинированная противовирусная терапия валацикловиром и вифероном оказалась эффективной при использовании у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома на фоне реактивированной герпесвирусной инфекции [18].

Нечепоренко Н. В. и соавт. [66] при обследовании 75 детей в возрасте от одного года до 18 лет с ГН, в 97 % случаев установили его ассоциацию с герпесвирусными инфекциями 1, 4, и 5 типов. При этом клинические проявления атопии зарегистрированы у 32 % обследованных, снижение противовирусной защиты – у 55 %, вторичное транзиторное ИДС – в 20 % случаев. Авторы указывают, что ГН, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией характеризуется иммунными нарушениями, затрагивающими клеточное звено иммунной системы, которое обеспечивает противовирусный иммунитет. Исследователи считают обоснованным проведение таким пациентам противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Проведенный анализ литературных данных определяет необходимость назначения комплексной (противовирусной и иммуотропной) терапии больным с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией. После подавления репликации вируса и получения клинического эффекта важно продлить ремиссию. Поэтому возникает необходимость проведения нескольких курсов противовирусной терапии.

Таким образом, материалы литературного обзора свидетельствуют о безусловно негативном влиянии на различные структуры почек ЭБВ, выступающего в качестве фактора, вызывающего повреждение как клубочкового, так и тубуло-интерстициального аппарата с последующим развитием

резистентности к терапии заболеваний почек у детей. Между тем, на сегодня не изучено влияние ЭБВ-инфекции на основные клинико-лабораторные проявления и характер течения основной, наиболее часто встречающейся формы ГФ ХГН у детей, а также не разработаны конкретные предложения ее рациональной терапии у детей в зависимости от стадии активности ЭБВ-инфекции. В этом свете представляется важным поиск препаратов, механизм которых направлен на усиление противовирусного и иммуномодулирующего действия в отношении ЭБВ-инфекции у детей, страдающих ГФ ХГН, а также использование новых схем их комбинаций. При этом большое значение приобретает изучение иммунных нарушений, связанных, как с текущим воспалительным процессом в почках, так и с наличием сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции. В первую очередь, это касается оценки состояния интерферонового и интерлейкинового статусов, что позволит определить целесообразность и показания для назначения противовирусных и иммуностропных препаратов, а также контролировать активность как ЭБВ-инфекции, так и течение ГФ ХГН. Следует полагать, что патогенетически направленная терапия сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции существенно повысит эффективность лечения, приведет к отчетливому регрессу клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН и улучшит прогноз заболевания в целом.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Работа выполнена на базах: Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецкая Республиканская детская клиническая больница. Для решения поставленных задач обследовано 110 детей в возрасте от 3 до 17 лет с ГФ ХГН. Диагноз формулировали в соответствии с классификацией первичного ГН у детей, принятой на Всесоюзном симпозиуме детских нефрологов (Винница, 1976), утвержденной в 2004 г. [23]

Критериями включения детей в исследование явились: клиничко-лабораторные диагностические признаки ГФ ХГН независимо от наличия сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции; добровольное согласие больных или их родителей на участие в исследовании; возраст от 3 до 17 лет; не использование раннее в лечении пациентов противовирусных и иммунотропных препаратов. Все больные либо их родители ознакомлены с целью исследования, дизайном работы. Ими добровольно подписано «Информационное соглашение», в котором изложены основная цель и задачи исследования, его длительность, а также права обследуемых пациентов.

Критериями исключения из исследования являлись: нефротическая и смешанная формы ХГН, дети с ХГН и наличием других хронических персистирующих герпесвирусных инфекций, ранее проводимая терапия ГФ ХГН противовирусными и иммунотропными препаратами.

Для решения поставленных задач составлена программа исследования, включающая 3 последовательных этапа.

На первом этапе исследования у детей с ГФ ХГН изучена частота встречаемости и стадия активности ЭБВ-инфекции путем исследования вирусных

маркеров (IgG EBNA, IgG VCA, IgG EA в крови и ДНК ЭБВ в слюне, в крови и в моче).

На втором этапе в зависимости от наличия хронической ЭБВ-инфекции больные разделены на 2 группы: основная группа – 54 детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией (49,1 %) и группа сравнения – 56 пациентов без ЭБВ-инфекции (50,9 %). Контрольную группу составили 29 условно здоровых сверстников. Распределение пациентов в зависимости от возраста и пола представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение детей по возрасту и полу у больных с ГФ ХГН и контрольной группы

Показатели	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	Контрольная группа (n=29)
Возраст, М±m (лет)	9,77±0,66	13,77±0,45	11,67±0,68
– до 7 лет, n (P±p %)	20 (37,0±6,6)	5 (8,9±3,8)	–
– 7–12 лет, n (P±p %)	12 (22,2±5,7)	8 (14,3±4,7)	–
– старше 12 лет, n (P±p %)	22 (40,8±6,7)	43 (76,8±5,6)	–
Пол:			
– мальчики	27 (50±6,8 %)	29 (51,7±6,5 %)	15 (51,7±7,8 %)
– девочки	27 (50±6,8 %)	27 (48,2±6,5 %)	14 (48,2±7,8 %)

Средний возраст детей в основной группе составил 9,77±0,66 года, в группе сравнения 13,77±0,45 лет. В обеих группах преобладали дети школьного возраста (63 % в основной группе и 91,1 % в группе сравнения). Преимущественно это были дети старшего школьного возраста. Выяснилось, что в группе пациентов с ЭБВ-инфекцией выявлена большая частота детей дошкольного возраста (37,0±6,6 %) по сравнению с группой детей без ЭБВ-инфекции (8,9±3,8 %; p<0,01). Количество девочек в основной группе составило 27 (50±6,8 %), в группе сравнения – 27 (48,2±6,5 %; p>0,05), мальчиков, соответственно, 27 (50±6,8 %) и 29 (51,7±6,5 %; p>0,05).

Длительность ГФ ХГН до поступления в клинику составила в основной группе 53,17±5,16 месяцев, в группе сравнения – 60,73±5,01 месяцев (p>0,05).

У детей обеих групп изучены факторы, предшествующие дебюту и клинико-лабораторные проявления ГФ ХГН. У детей обеих групп изучены клинико-лабораторные признаки характерные для хронической ЭБВ-инфекции.

У пациентов обеих групп изучено состояние гуморального иммунитета на основании определения показателей уровня IgA, IgM и IgG в крови. В основной группе оценено состояние противовирусного потенциала на основании определения уровней ИФН- α и ИФН- γ в крови и исследовано содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови.

На третьем этапе для решения задач исследования группа детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией была разделена на 2 подгруппы. Первая состояла из 35 больных с ГФ ХГН и сопутствующей активной стадией хронической ЭБВ-инфекции, получавших на фоне традиционного лечения ГН, комбинированную противовирусную и иммуностропную терапию ацикловиром в сочетании с препаратом рекомбинантного α -2 β ИФН (Вифероном®) и препаратом, содержащим флавоноиды *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epiquous* L. (Протефлазидом®). Вторая подгруппа включала 19 пациентов с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией без реактивации, которые получали только иммуностропную терапию вифероном в сочетании с протефлазидом. Виферон применяли в возрастной ежедневно в течение 10 дней, далее на протяжении одной недели 3 раза в неделю, затем 6 недель 2 раза в неделю. Протефлазид использовали в возрастных дозировках в течение трех месяцев. В целом больные получили три курса терапии с перерывом в три месяца между ними. Ацикловир назначали в возрастной дозировке в течение семи дней с последующим переходом на поддерживающую дозу в течение 20 дней.

Следует обратить внимание, что предложенные нами схемы комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии принципиально по-новому отличаются от ранее используемых схем лечения при заболеваниях почек с сопутствующей ЭБВ-инфекцией у детей и взрослых. В частности, это касается схем, которые применяли при гормонрезистентном варианте нефротического синдрома, тубулоинтерстициальном нефрите, нефротическом

синдроме на фоне реактивированной герпесной инфекции. [9; 35; 59; 64; 69; 102; 110; 114; 123;140]

Эффективность проведенной терапии оценивалась путем анализа основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН, а также по результатам вирусологического и иммунологического обследования через 6, 12 и 18 месяцев наблюдения (т. е. через 3 месяца после завершения первого, второго и третьего курсов лечения), а также путем сопоставления результатов лечения с таковыми у пациентов, которые получали только общепринятую терапию основного заболевания.

2.2. Методы исследования

Комплексное обследование больных включало наряду с выяснением жалоб, анамнестических сведений, объективным осмотром, использование общеклинических, биохимических, иммунологических, статистических методов исследования.

При выяснении анамнестических сведений особое внимание уделяли изучению отягощенности семейного анамнеза по заболеваниям почек, особенностям дебюта ГН, в частности факторам, предшествующим развитию ГН, а также наличию хронических очагов инфекции.

Обследование пациентов проведено в соответствии с общепринятыми методами оценки объективного статуса. Кроме того, фиксировалась степень выраженности периферической лимфаденопатии по следующим критериям: регионарная лимфаденопатия при вовлечении до трех групп лимфоузлов (передне-, средне-, заднешейных, подчелюстных), генерализованная лимфаденопатия – при поражении более трех групп лимфоузлов.

В качестве общеклинических методов использовали общие анализы крови и мочи, пробу по Нечипоренко, определение суточной протеинурии, а также анализы, отражающие функциональное состояние почек (креатинин, мочевины, относительная плотность мочи, скорость клубочковой фильтрации).

Выраженность гематурии в мочевом синдроме определяли по данным общего анализа мочи и пробы по Нечипоренко. В общем анализе мочи незначительной считали гематурию до 10 в поле зрения, умеренной – от 10 до 60 в поле зрения, выраженной - от 60 в поле зрения до целого поля зрения, в анализе мочи по Нечипоренко - до $20 \times 10^6/\text{л}$, от $20 \times 10^6/\text{л}$ до $60 \times 10^6/\text{л}$ и более $60 \times 10^6/\text{л}$, соответственно.

Концентрация белка в моче определялась с использованием 3 % раствора сульфосалициловой кислоты. По выраженности различали минимальную и умеренную протеинурию при суточных потерях белка до 1,0 г и более 1,0 г, соответственно.

Для изучения концентрационной функции почек проводили определение относительной плотности мочи в пробе по Зимницкому. Снижение максимальной относительной плотности мочи ниже 1015, а также разница между максимальным и минимальным показателем относительной плотности мочи менее 10 единиц свидетельствовала о нарушении концентрационной функции почек.

С помощью биохимических методов определяли концентрацию мочевины, креатинина в сыворотке крови. Определение мочевины в сыворотке крови проводили по цветной реакции с диацетилмонооксимом (норма 2,5–8,3 ммоль/л), исследование концентрации креатинина в сыворотке крови – по цветной реакции Яффе (норма 0,044–0,1 ммоль/л) [22]. Также для оценки функционального состояния использовали расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Расчет СКФ проводился по формуле Шварца [135]:

$$СКФ(\text{мл} / \text{мин} / 1,73\text{м}^2) = \frac{K \times \text{рост}(\text{см})}{\text{креатинин}(\text{мг} / \text{дл})}, \quad (2.1)$$

где K – возрастной коэффициент пересчета (0,45 – для детей в возрасте до 1 года, 0,55 – для мальчиков в возрасте 1–13 лет, 0,55 – для девочек в возрасте 1–18 лет, 0,7 – для мальчиков старше 13 лет).

Для пересчета креатинина сыворотки крови в ммоль/л использовался коэффициент преобразования 11,3:

$$\text{креатинин}(\text{мг}/\text{дл}) = 11,3 \times \text{креатинин}(\text{ммоль}/\text{л}). \quad (2.2)$$

Иммунологическим методом изучался уровень $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке крови (как маркер повреждения гломерулярного аппарата) и мочи (как

маркер повреждения почечных канальцев) с использованием иммуноферментной тест-системы « β 2-микροглобулин ИФА–БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом анализаторе «Stat Fax 303 Plus». Референтными значениями считались от 0,8 до 2,4 мкг/мл в крови и 0,02–0,3 мкг/мл в моче [169].

Иммунологические методы исследования включали определение показателей гуморального иммунитета и факторов иммунологической резистентности организма (цитокинов). Для оценки гуморального иммунитета проводили количественное определение иммуноглобулинов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в геле по методу Манчини [3; 24]. Возрастная норма сывороточных иммуноглобулинов приведена в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Лабораторная норма иммунологических параметров

Возрастная группа	Ig G (г/л)	Ig A (г/л)	Ig M (г/л)
2–3 года	5,7–10,8	0,33–1,13	0,49–1,11
4–5 лет	5,9–9,8	0,41–0,93	0,47–0,93
6–8 лет	6,5–12,8	0,74–1,84	0,63–1,41
9–11 лет	6,3–12,7	1,03–2,65	0,60–1,60
12–14 лет	8,0–14,3	1,00–2,60	0,80–1,40

С целью определения влияния других факторов иммунитета на течение ГФ ХГН у детей с ЭБВ-инфекцией изучали содержание цитокинов в сыворотке крови: интерферонов, интерлейкинов [18; 33; 37]. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus» с использованием ИФА тест системы «Альфа-Интерферон – ИФА - БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) проводилось количественное определение ИФН- α . Методом ИФА с использованием ИФА тест системы «Гамма-Интерферон – ИФА - БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) также определяли содержание ИФН- γ . Из группы интерлейкинов определяли ИЛ-1 β методом ИФА с помощью тест систем «Интерлейкин-1 бета - ИФА - БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и ИЛ-6 при помощи тест-системы «Интерлейкин-6 - ИФА - БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus». Концентрацию

интерлейкинов выражали в пг/мл. Показатели сравнивались с контрольной группой условно-здоровых детей.

С помощью иммунологических методов ИФА и полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли маркеры ЭБВ-инфекции. Методом ИФА с использованием диагностической иммуноферментной системы «Вектор-Бест», Россия на иммуноферментном анализаторе ChemWell-291 определяли антитела класса IgM, IgG к раннему антигену (EA), IgG к капсидному антигену (VCA), IgG к ядерному антигену (EBNA). Уровень антител при положительном ответе расценивали как низкий (3-30 Ед/мл), средний (31-70 Ед/мл) или высокий (более 70 Ед/мл). С помощью ПЦР с использованием детектирующего амплификатора ДТ-96 НПО «ДНК-Технология» определяли вирусный антиген в различных биологических материалах: слюне, сыворотке крови, моче. Положительная реакция расценивалась при наличии более 10 копий в препарате как слабая, умеренная и выраженная, что обозначалось соответственно, как «+», «++», «+++» [131; 134].

Выявление IgM расценивали как маркер острой инфекции (от 1 до 3 недель). Наличие антител к вирусному капсидному антигену (IgG VCA) считали маркером перенесенной ЭБВ-инфекции, обнаружение IgG EA свидетельствовало об активной инфекции, как при острой первичной инфекции, так и при реактивации инфекции, независимо от того определяется IgG VCA или нет. Для дифференциации первичной инфекции и реактивации ЭБВ-инфекции использовали выявление IgG EBNA. Отсутствие антител против ядерного антигена свидетельствовало о первичной активной инфекции, а их наличие расценивали как признак хронической ЭБВ-инфекции. [42].

Стадию хронической ЭБВ-инфекции определяли в зависимости от характера АТ к ЭБВ, наличия ДНК ЭБВ в крови (Таблица 2.3). ЭБВ-инфекцию рассматривали как хроническую активную при выявлении ДНК ЭБВ в крови, наличии IgG EA, IgG EBNA. Стадия ЭБВ-инфекции без реактивации определялась при отсутствии вирусной ДНК в крови и выявлении IgG VCA, IgG EBNA [42, 100].

По показаниям больных консультировали детский отоларинголог, стоматолог, кардиоревматолог.

Таблица 2.3 - Определение активности хронической ЭБВ-инфекции

Стадия активности	IgG VCA	IgM VCA	IgG EA	IgG EBNA	ДНК ЭБВ в крови	ДНК ЭБВ в слюне	ДНК ЭБВ в моче
Хроническая активная	+	±	+	+	+	±	±
Хроническая без реактивации	+	-	-	+	-	±	±

Методика разработанной нами терапии заключалась в следующем. На фоне стандартного лечения ГФ ХГН пациентам назначали комбинированную противовирусную и иммуностимулирующую терапию хронической ЭБВ-инфекции: препарат рекомбинантного α -2 β ИФН (Виферон®) и препарат, содержащий флавоноиды *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epiquous* L. (Протефлазид®). Виферон® применяли в дозе 150- 500 тыс. ЕД в зависимости от возраста 2 раза в день ежедневно 10 дней, далее в течение одной недели 3 раза в неделю, затем 6 недель 2 раза в неделю. Протефлазид® использовали три месяца в возрастных дозировках. Больные получили три курса терапии с перерывом в три месяца между ними. При наличии признаков активности хронической ЭБВ-инфекции дополнительно включали ацикловир. Ацикловир назначали в возрастной дозировке в течение семи дней с последующим переходом на поддерживающую дозу в течение 20 дней. Через 6, 12 и 18 месяцев наблюдения (т.е. через 3 месяца после завершения первого, второго и третьего курсов лечения) проводили нефрологическое, вирусологическое и иммунологическое обследование с целью оценки эффективности проводимой терапии и коррекции дифференцированного подхода к лечению детей из разных подгрупп.

Для статистической обработки полученных результатов была создана компьютерная база данных обследованных детей, в которой нашли отражение

данные анамнеза, результаты клинико-лабораторного, иммунологического и вирусологического обследования.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «STATISTICA 6.5». На первом этапе рассчитывали групповые показатели описательной статистики – среднюю арифметическую величину (M), медиану (Me) и ошибку средней (m) для оценки результатов количественных характеристик. Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка (p %). Для сравнения показателей различных выборок применялись стандартные непараметрические статистические критерии проверки гипотез с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых переменных и критерия Вилкоксона для зависимых переменных. Качественные признаки сравнивались при помощи параметрического критерия χ^2 Пирсона и ϕ^* Фишера (угловое преобразование Фишера). Статистически достоверной считали разницу при $p < 0,05$. [78; 83; 84; 104]

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1. Частота встречаемости Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита и характеристика вирусных маркеров

Маркеры ЭБВ-инфекции были изучены у всех обследуемых пациентов. Проведенное обследование не выявило у пациентов АТ класса М к капсидному белку VCA, что позволило исключить острую ВЭБ-инфекцию.

Хроническая ЭБВ-инфекция на основании проведенного обследования была установлена у 54 (49%) детей с ГФ ХГН. На первом этапе работы проведено полуколичественное определение продукции специфических IgG к капсидным (VCA), нуклеарным (EBNA) и ранним (EA) белкам ЭБВ в сыворотке крови пациентов и ДНК ЭБВ в крови, в слюне, в моче. Изучение методом ИФА специфических АТ к ЭБВ, а также ДНК методом ПЦР позволило получить следующие данные (Таблица 3.1).

Выяснилось, что все больные имели повышение уровня IgG EBNA, причем высокий, средний и низкий уровни имело практически одинаковое число пациентов. Антитела к капсидному антигену имели практически все больные (96,2±3,3 %), почти у половины пациентов был низкий уровень иммуноглобулина, высокий уровень зарегистрирован у 1/4 больных, такое же количество детей имело средний уровень показателя. У обследованных пациентов антитела IgG к VCA и IgG EBNA были наиболее часто определяемыми серологическими маркерами, что подтверждало наличие хронической ЭБВ-инфекции. Практически

у половины ($42,6 \pm 6,5$ %) пациентов был выявлен IgG EA. Определение в сыворотке антител к этим белкам отражало активацию хронического процесса.

Таблица 3.1 – Серологический профиль и исследование ДНК ЭБВ у детей с ГФ ХГН, n ($P \pm p$ %)

Показатели	Частота регистрации (n=54)
IgG VCA	52 ($96,2 \pm 2,6$)
- низкий	26 ($48,1 \pm 6,7$)
- средний	14 ($25,9 \pm 5,9$)
- высокий	12 ($22,2 \pm 5,7$)
IgG EA	23 ($42,6 \pm 6,5$)
IgG EBNA	54 (100)
- низкий	17 ($31,5 \pm 6,2$)
- средний	20 ($37,0 \pm 6,6$)
- высокий	17 ($31,5 \pm 6,2$)
ДНК ЭБВ в слюне	42 ($77,8 \pm 5,7$)
- слабая	15 ($27,8 \pm 6,1$)
- умеренная	13 ($24,1 \pm 5,8$)
- выраженная	14 ($25,9 \pm 5,9$)
ДНК ЭБВ в крови	27 ($50 \pm 6,8$)
- слабая	12 ($22,2 \pm 5,7$)
- умеренная	8 ($14,9 \pm 4,8$)
- выраженная	7 ($13,0 \pm 4,6$)
ДНК ЭБВ в моче	18 ($33,3 \pm 6,4$)
- слабая	13 ($24,1 \pm 5,8$)
- умеренная	2 ($3,7 \pm 2,5$)
- выраженная	2 ($3,7 \pm 2,5$)

Частота определения антител IgG к VCA, NA и EA ЭБВ у обследованных детей представлены на Рисунке 1.

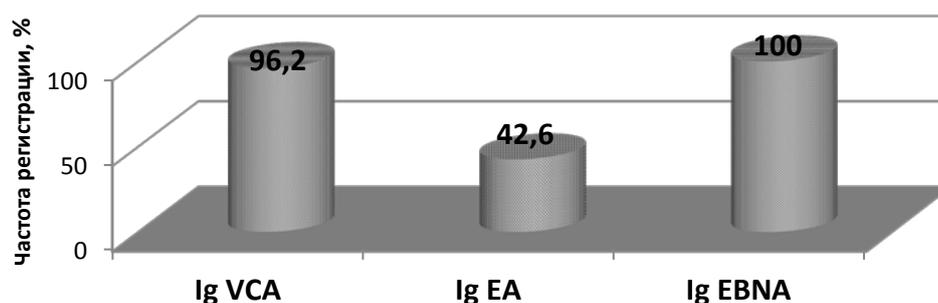


Рисунок 1 - Частота определения АТ в крови у больных с хронической ЭБВ-инфекцией

ДНК ЭБВ чаще всего обнаруживалось в слюне – у 2/3 детей, слабая, умеренная и выраженная степень встречались с одинаковой частотой. В крови ЭБВ обнаружен у половины больных, умеренная и выраженная степень выявлена у 1/3 больных, практически 1/4 часть имела слабую степень. У 1/3 части пациентов обнаружен вирус в моче, он определялся в слабой степени у 1/4 части больных и в единичных случаях в средней и высокой степени. Сочетание обнаружения вируса в крови и моче имели 1/4 часть пациентов. Частота выявляемой вирусной ДНК представлена на Рисунке 2.

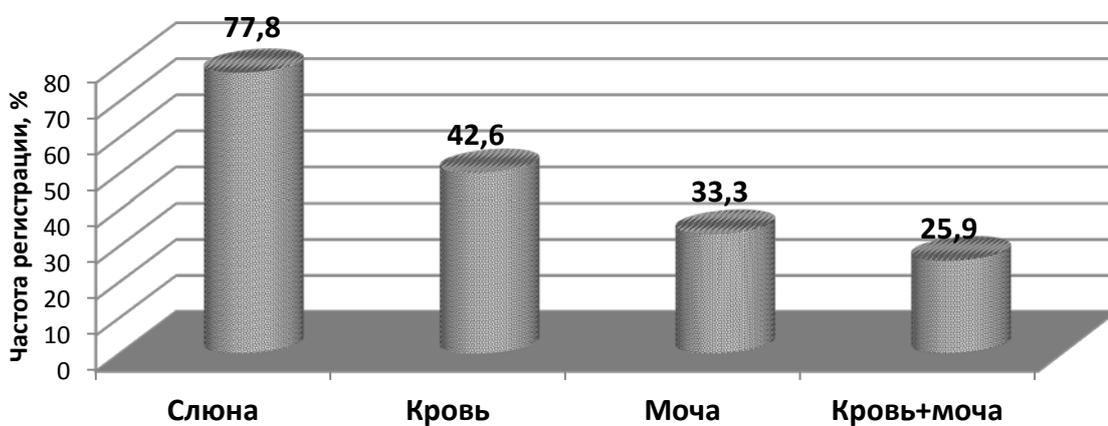


Рисунок 2 - Частота определения ДНК ЭБВ в биологических жидкостях

Проведенные исследования маркеров ЭБВ-инфекции позволили разделить обследованных детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией на две подгруппы: в состав первой вошли 35 (64,8 %) больных с хронической активной ЭБВ-инфекцией, которую подтверждало наличие IgG EA, IgG EBNA и ДНК в крови (или моче). Вторую подгруппу составили 19 (35,2 %) пациентов с хронической ЭБВ-инфекцией без реактивации на основании выявления только IgG VCA и IgG EBNA при отсутствии положительного ответа на наличие вирусной ДНК в крови, допускалось наличие ДНК ЭБВ в слюне.

Анализ уровня АТ к ЭБВ показал, что у детей с хронической активной ЭБВ-инфекцией по сравнению с пациентами без реактивации статистически значимо чаще определялся высокий уровень IgG EBNA ($51,4 \pm 4,8$ % и $26,3 \pm 3,4$ %, соответственно; $p < 0,05$). Кроме этого установлено, что у детей первой подгруппы

чаще, чем во второй выявлялась умеренная $34,2 \pm 4,1$ % и выраженная $31,4 \pm 4,0$ % степень концентрации ДНК в слюне ($5,3 \pm 2,6$ и $15,8 \pm 2,8$ %, соответственно; $p < 0,05$) У 17 ($48,6 \pm 4,7$ %) больных с хронической активной ЭБВ-инфекцией выявлена ДНК ЭБВ в моче, тогда как у детей без реактивации вирусный антиген в моче обнаружен в одном случае. Частота выявления АТ к капсидному антигену и уровня его увеличения в зависимости от активности ЭБВ-инфекции не имела достоверных различий в обеих группах (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Серологический профиль и исследование ДНК ЭБВ у детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией

Показатели	Активная ЭБВИ (n=35)	ЭБВИ без реактивации (n=19)	p
IgG VCA, М±m (ЕД/мл)	39,58±4,9	40,6± 6,7	p>005
– низкий, n (P±p %)	18 (51,4±4,8)	9 (47,4±4,8)	p>005
– средний, n (P±p %)	9 (25,7±3,5)	5 (26,3±3,4)	p>005
– высокий, n (P±p %)	8 (22,8±3,4)	5 (26,3±3,4)	p>005
IgG EA, n (P±p%)	17 (48,6±4,7)	0	
IgG EBNA, М±m (ЕД/мл)	54,68±5,6	52,56±6,8	p>0,05
– низкий, n (P±p %)	5 (14,2±3,3)	6 (31,5±4,3)	p>005
– средний, n (P±p %)	12 (34,2±4,1)	8 (42,1±4,7)	p>005
– высокий, n (P±p %)	18 (51,4±4,8)	5 (26,3±3,4)	p<005
ДНК ЭБВ в слюне			
– слабая, n (P±p %)	9 (25,7±2,9)	6 (31,5±4,3)	p>0,05
– умеренная, n (P±p %)	12 (34,2±4,1)	1 (5,3±2,6)	p<0,05
– выраженная, n (P±p %)	11 (31,4±4,0)	3 (15,8±2,8)	p<0,05
– не обнаружена, n (P±p %)	3 (8,6±2,5)	9 (47,4±4,8)	p<0,05
ДНК ЭБВ в крови			
– слабая, n (P±p%)	12 (34,2±4,1)	0	–
– умеренная, n (P±p%)	8 (22,9±3,4)	0	–
– выраженная, n (P±p%)	7 (20,0±3,3)	0	–
– не обнаружена, n (P±p%)	8 (22,9±3,4)	19 (100±4,5)	p<0,001
ДНК ЭБВ в моче			
– слабая, n (P±p%)	14 (40,0±4,4)	1 (5,3±2,6)	p<0,01
– умеренная, n (P±p%)	2 (5,6±2,4)	0	–
– выраженная, n (P±p%)	1 (2,9±2,9)	0	–
не обнаружена, n (P±p%)	18 (51,4±4,8)	18 (94,7±5,6)	p>0,05

Таким образом, по данным исследования маркеров ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН дальнейшая оценка клинико-лабораторных проявлений основного заболевания проводилась в зависимости от наличия сопутствующей ЭБВ-инфекции и стадии ее активности.

3.2. Клиническая характеристика обследованных больных

На втором этапе проведенного исследования установлен ряд особенностей течения ГФ ХГН у детей основной группы, которую составили 54 пациента с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией и группы сравнения, в которую вошли 56 пациентов без проявлений ЭБВ-инфекции.

Анализ данных семейного анамнеза выявил достоверно большую частоту регистрации отягощенной наследственности по заболеваниям почек в группе детей с ЭБВ-инфекцией ($62,9 \pm 6,7$ %) по сравнению с таковой в группе детей без ЭБВ-инфекции ($42,8 \pm 6,6$ %; $p < 0,05$). Как видно из Таблицы 3.3 отягощенность семейного анамнеза по соматической патологии у больных обеих групп выявлялась примерно с одинаковой частотой.

Таблица 3.3 – Отягощенность семейного анамнеза у пациентов с ГФ ХГН основной группы и группы сравнения, n ($P \pm p$ %)

Показатель	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	p
Наследственность не отягощена	12 ($22,2 \pm 5,7$)	18 ($32,1 \pm 6,2$)	$p > 0,05$
Отягощенность семейного анамнеза:			
– патология почек	34 ($62,9 \pm 6,7$)	24 ($42,8 \pm 6,6$)	$p < 0,05$
– гипертоническая болезнь	4 ($7,4 \pm 3,6$)	5 ($8,9 \pm 3,8$)	$p > 0,05$
– бронхиальная астма	2 ($3,7 \pm 2,6$)	2 ($3,6 \pm 2,5$)	$p > 0,05$
– патология желудочно-кишечного тракта	3 ($5,5 \pm 3,1$)	5 ($8,9 \pm 3,8$)	$p > 0,05$

Вместе с тем, анализ анамнеза жизни выявил, что большинство детей имели хронические очаги инфекции и сопутствующие основному заболеванию (Таблица 3.4). Аллергический фон в группе детей с ЭБВ-инфекцией оказался достоверно выше: проявления атопии согласно данным медицинской документации зарегистрированы в $55,6 \pm 6,8$ % случаев в отличие от группы пациентов без признаков ЭБВ-инфекции ($37,5 \pm 6,5$ % случаев; $p < 0,05$). Также в этой группе больных чаще у этих детей встречались осложненные формы ОРВИ ($35,7 \pm 6,4$ %). В тоже время, в группе сравнения достоверно чаще встречались кариес зубов, хронический гастрит, хронический рецидивирующий отит, аденоидит ($p < 0,05$). Также $37,0 \pm 6,6$ % пациентов имели поражение сердца в виде вторичной кардиопатии, которая проявлялась нарушением ритма сердца (синусовая аритмия, брадиаритмия), изменениями на ЭКГ в виде нарушений процессов реполяризации в миокарде (изменений в миокарде). У детей обеих групп регистрировался хронически тонзиллит в $53,7$ % случаев у детей основной группы и $41,1$ % – в группе сравнения

Таблица 3.4 – Характер сопутствующей патологии детей основной группы и группы сравнения, n ($P \pm p\%$)

Показатель	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	p
Хронический тонзиллит	29 ($53,7 \pm 6,8$)	23 ($41,1 \pm 6,6$)	$p > 0,05$
Аллергические заболевания	30 ($55,6 \pm 6,8$)	21 ($37,5 \pm 6,5$)	$p < 0,05$
Аденоидит	20 ($35,7 \pm 6,4$)	14 ($25,9 \pm 6,0$)	$p < 0,05$
Хронический рецидивирующий отит	1 ($1,8 \pm 1,8$)	2 ($3,6 \pm 2,5$)	$p < 0,05$
Кардиопатия	20 ($37,0 \pm 6,6$)	12 ($21,4 \pm 5,5$)	$p < 0,05$
Хронический гастрит,	4 ($7,4 \pm 3,6$)	18 ($32,1 \pm 6,2$)	$p < 0,05$
Кариес зубов	3 ($5,5 \pm 3,1$)	4 ($7,1 \pm 3,4$)	$p < 0,05$

Как свидетельствуют данные Таблицы 3.5 наиболее значимым фактором, предшествующим развитию основного заболевания, у детей основной группы оказалась ОРВИ ($59,3 \pm 6,7$ %; $p < 0,01$), тогда как в группе сравнения чаще в качестве предшествующего фактора выступали бактериальные заболевания

(51,8±6,5 %; p<0,05): ангина (21,4±5,5 %; p<0,05), стрептодермия (17,9±5,1; p<0,01), гнойно-воспалительные заболевания (17,9±5,1; p<0,05), такие как абсцесс, флегмона, гнойный лимфаденит. Также в группе детей с ЭБВ-инфекцией диагноз ГФ ХГН достоверно чаще (p<0,01) устанавливался на основании случайно выявленной гематурии во время профосмотров. В единичных случаях в обеих группах предшествующим фактором явились проба Манту, ацетонемическое состояние, охлаждение, травма (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Факторы, предшествующие ГФ ХГН, в зависимости от наличия ЭБВ-инфекции, n (P±p%)

Предшествующий фактор	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	p
ОРВИ	32 (59,3±6,7)	21 (37,5±6,5)	p<0,01
Ангина	5 (9,3±3,9)	12 (21,4±5,5)	p<0,05
Гнойно-воспалительные заболевания	3 (5,6±3,1)	10 (17,9±5,1)	p<0,05
Стрептодермия	1 (1,8±1,8)	7 (12,5±4,4)	p<0,01
Неуточнен	9 (16,7±3,4)	1 (1,79±1,79)	p<0,01
Другие	4 (7,4±3,6)	5 (8,9±3,8)	p>0,05

Первые проявления ГН у детей основной группы (Таблица 3.6) установлены в дошкольном возрасте (5,57±0,5 лет), у детей группы сравнения – в школьном возрасте (8,02±0,46 лет; p<0,01). Наряду с этим, в дебюте ГН у детей с хронической ЭБВ-инфекцией регистрировали большую частоту изолированного мочевого синдрома в виде гематурии (59,3±6,7 %), в том числе макрогематурии (37,0±6,6 %) в отличие от пациентов группы сравнения, у которых заболевание дебютировало нефритическим синдромом в 42,9±6,6 % случаев; p<0,01.

Таблица 3.6 – Дебют ГФ ХГН у детей основной группы и группы сравнения

Признаки	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	p
Возраст дебюта ГФХГН, M±m (лет)	5,57±0,5	8,02±0,46	p<0,001
Клинические проявления, n (P±p %):			
– изолированная гематурия	32 (59,3±6,7)	23 (41,1±6,6)	p<0,05
– макрогематурия	20 (37,0±6,6)	9 (16,1±4,9)	p<0,01
– нефритический синдром	2 (3,7±2,6)	24 (42,9±6,6)	p<0,001

Рассматривая особенности основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей основной группы и группы сравнения, установлены следующие особенности (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Основные клинико-лабораторные проявления ГФ ХГН

Показатели	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	p
Рецидивы макрогематурии, n (P±p %)	26 (48,1±6,7)	16 (28,5±6,1)	p<0,05
Гематурия в общем анализе мочи:			
– незначительная, n (P±p %)	3 (5,6±3,1)	9 (16,1±4,9)	p<0,05
– умеренная, n (P±p %)	17 (31,5±6,3)	24 (42,9±6,6)	p>0,05
– выраженная, n (P±p %)	34 (63,0±6,6)	23 (41,0±6,6)	p<0,05
Протеинурия в общем анализе мочи, n (P±p%)	32 (59,3±6,6)	36 (64,3±6,4)	p>0,05
M±m (г/л),	0,31±0,08	0,26±0,07	p>0,05
Me (Min–Max)	0,03 (0–3,4)	0,02 (0–2,4)	–
– более 1 г/л, n(P±p %)	5 (9,3±3,9)	4 (7,1±3,4)	p>0,05
Гематурия в анализе мочи по Нечипоренко			
– незначительная, n (P±p %)	8 (14,9±4,8)	10 (17,8±5,1)	p>0,05
– умеренная, n (P±p %)	18 (33,3±6,4)	23 (41,1±6,6)	p>0,05
– выраженная, n (P±p %)	28 (51,9±6,8)	23 (41,1±6,6)	p<0,05
Лейкоцитурия в анализе мочи по Нечипоренко, n (P±p %)	9 (20,7±5,1)	5 (8,9±3,8)	p>0,05
Суточная протеинурия, M±m (г),	0,21±0,04	0,26±0,08	p>0,05
– Me (Min–Max)	0,05 (0–1,2)	0,04 (0–2,4)	–

Рецидивы макрогематурии в основной группе зафиксированы у (48,1±6,7 %), что оказалось достоверно чаще, чем в группе сравнения (28,5±6,1 %; p<0,05). Более чем у половины детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией наблюдалась выраженная гематурия (63,0±6,6 % по данным общего анализа мочи и 51,9±6,8 % в анализе мочи по Нечипоренко), которая встречалась достоверно чаще, чем у детей без хронической ЭБВ-инфекции (41,0±6,6 % в общем анализе мочи и 39,2±6,4 в анализе мочи по Нечипоренко; p<0,05), что отражено на Рисунке 3. Протеинурия в общем анализе мочи регистрировалась практически с одинаковой частотой в обеих группах – у 32 (59,3±6,6 %) детей в группе с ЭБВ-инфекцией и у 36 (64,3±6,4 %) без ЭБВ-

инфекции. Практически у всех больных наблюдалась минимальная протеинурия, причем умеренный ее уровень отмечался в 9 случаях, из них – у 5 с ЭБВ-инфекцией. Лейкоцитурия по данным общего анализа мочи и анализа мочи по Нечипоренко встречалась практически с одинаковой частотой в обеих группах независимо от наличия сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции. При этом преобладала незначительная лейкоцитурия.

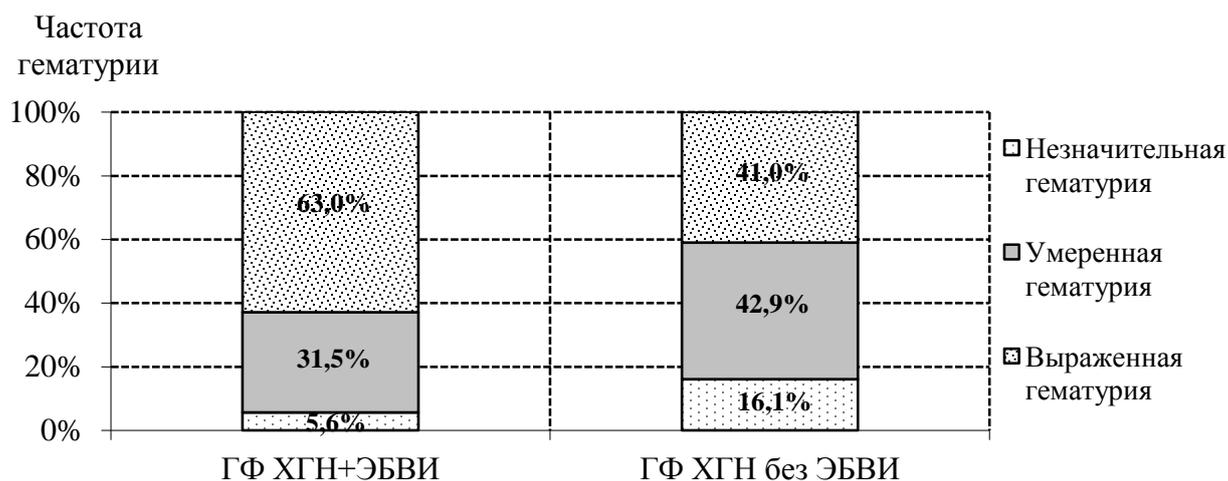


Рисунок 3 – Степень выраженности гематурии у детей с ГФ ХГН

При оценке функционального состояния почек выявлено, что у большинства обследованных уровень мочевины соответствовал возрастной норме в обеих группах (Таблица 3.8). Как видно из таблицы повышение уровня мочевины сыворотки крови зафиксировано у 2 ($3,7 \pm 2,6$ %) детей основной группы и у 3 ($5,3 \pm 3,0$ %) группы сравнения. Уровни креатинина крови ($0,083 \pm 0,01$ ммоль/л у детей с ЭБВ-инфекцией и $0,09 \pm 0,02$ ммоль/л без ЭБВ-инфекции), расчетной СКФ ($89,25 \pm 4,7$ мл/мин у детей с ЭБВ-инфекцией и $92,34 \pm 5,3$ мл/мин без ЭБВ-инфекции) не отличались в обследуемых группах детей ($p > 0,05$). При этом необходимо отметить, что гипостенурия у больных основной группы обнаружена в два раза чаще ($29,6 \pm 5,8$ %), чем у детей группы сравнения ($14,2 \pm 4,7$ %, $p < 0,05$). Наличие тубулярных расстройств подтверждала также достоверно большая частота регистрации повышения уровня β_2 -микроглобулина в моче: $20,3 \pm 5,5$ % у

детей основной группы и $7,1 \pm 3,4$ % – группы сравнения; $p < 0,05$ (Рисунок 4). В обеих группах пациентов с ГФ ХГН независимо от наличия сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции не наблюдалось достоверных отличий среднего уровня $\beta 2$ -микроглобулина в крови ($p > 0,05$). Повышение $\beta 2$ -микроглобулина в крови выявлено у 2 ($5,6 \pm 2,4$ %) детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией и у стольких же – без таковой.

Таблица 3.8 – Функциональное состояние почек у детей с ГФ ХГН в зависимости от наличия ЭБВ-инфекции

Показатель	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	p
Мочевина, $M \pm m$ (ммоль/л)	$5,16 \pm 0,16$	$5,32 \pm 0,24$	$p > 0,05$
Me (min–max)	4,8 (3–9,3)	5,15 (2,2–12,1)	$p > 0,05$
– выше нормы, n ($P \pm p$ %)	2 ($3,7 \pm 2,6$)	3 ($5,3 \pm 3,0$)	$p > 0,05$
Креатинин, $M \pm m$ (ммоль/л)	$0,083 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$	$p > 0,05$
Me (min–max)	0,083 (0,08–0,127)	0,09(0,044–0,17)	$p > 0,05$
– выше нормы, n ($P \pm p$ %)	6 ($11,1 \pm 4,3$)	4 ($7,1 \pm 3,4$)	$p > 0,05$
СКФ, $M \pm m$ (мл/мин/1,73м ²)	$89,25 \pm 4,7$	$92,34 \pm 5,3$	$p > 0,05$
– ниже нормы, n ($P \pm p$ %)	2 ($3,7 \pm 2,6$)	3 ($5,3 \pm 3,0$)	$p > 0,05$
Максимальная относительная плотность мочи, $M \pm m$	$1018,17 \pm 0,67$	$1010,13 \pm 0,72$	–
Me (min–max)	1018 (1008–1028)	1010(1008–1025)	–
– ниже нормы, n ($P \pm p$ %)	16 ($29,6 \pm 5,8$)	8 ($14,2 \pm 4,7$)	$p < 0,05$
β -2 микроглобулин в крови, $M \pm m$ (мкг/мл)	$0,36 \pm 0,17$	$0,31 \pm 0,15$	$p > 0,05$
Me (min–max)	0,1 (0,05–4,7)	0,1 (0,05–4,1)	–
– выше нормы, n ($P \pm p$ %)	2 ($5,6 \pm 2,4$)	2 ($5,6 \pm 2,4$)	$p > 0,05$
β -2 микроглобулин в моче $M \pm m$ (мкг/мл)	$0,22 \pm 0,054$	$0,17 \pm 0,051$	$p < 0,01$
Me (min–max)	0,2 (0,05–1,0)	0,16 (0,05–0,5)	–
– выше нормы, n ($P \pm p$ %)	11 ($20,3 \pm 5,5$)	4 ($7,1 \pm 3,4$)	$p < 0,05$

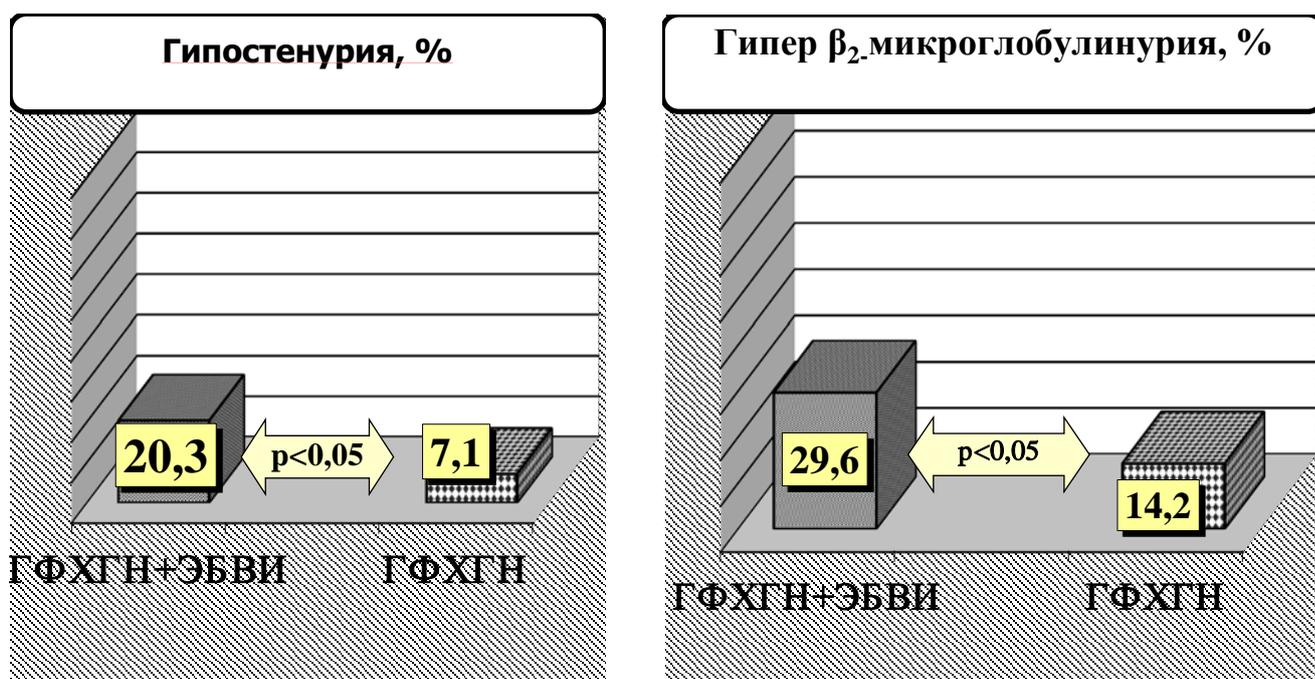


Рисунок 4 – Характер и частота регистрации тубулярных расстройств у детей с ГФ ХГН

При сравнительном анализе клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН в зависимости от активности ЭБВ-инфекции выявлены следующие особенности (Таблица 3.9). Отмечена достоверно большая частота регистрации рецидивов макрогематурии у детей с активной стадией ЭБВ-инфекции ($57,1 \pm 4,9$ %) по сравнению с пациентами без реактивации инфекции ($31,5 \pm 4,3$ %; $p < 0,05$). Ведущим клиническим симптомом ГФ ХГН у всех обследованных явилась гематурия. Выявлена зависимость выраженности последней от активности сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции (Рисунок 5). В общем анализе мочи на фоне хронической активной ЭБВ-инфекции выраженная гематурия выявлена более чем у 2/3 пациентов ($71,4 \pm 5,1$ %), а у детей с ЭБВ-инфекцией без реактивации – менее чем в половине случаев ($47,4 \pm 4,8$ %). При этом у детей с ЭБВ-инфекцией без реактивации преобладала незначительная и умеренно выраженная гематурия ($10,6 \pm 2,7$ % и $42,1 \pm 4,7$ %, соответственно). В анализе мочи по Нечипоренко у детей первой подгруппы также отмечено преобладание выраженной гематурии ($62,8 \pm 5,1$ %) по сравнению с пациентами из второй подгруппы.

Таблица 3.9 – Основные клинико-лабораторные проявления ГФ ХГН в зависимости от активности сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции

Показатели	Первая подгруппа (n=35)	Вторая подгруппа (n=19)	p
Рецидивы макрогематурии	(57,1±4,9)	(31,5 ± 4,1)	p<0,05
Гематурия в общем анализе мочи, n (P±p %)			
– незначительная	1 (2,9±2,9)	2 (10,6±2,7)	p>0,05
– умеренная	9 (25,7±3,5)	8 (42,1±4,7)	p>0,05
– выраженная	25 (71,4±5,1)	9 (47,4 ±4,8)	p<0,05
Гематурия в анализе мочи по Нечипоренко, n (P±p %)			
– незначительная	4 (11,4±2,5)	3 (15,8±2,8)	p>0,05
– умеренная	9(31,4±3,7)	8 (42,1±4,7)	p>0,05
– выраженная	22 (62,8±5,1)	8 (42,1±4,7)	p<0,05
Протеинурия в общем анализе мочи, n (P±p %)	20 (57,1±4,9)	12 (63,1±5,2)	p>0,05
– M±m (г/л)	0,36±0,08	0,21±0,08	p>0,05
– более 1 г/л, n(P±p %)	4 (11,4±2,5)	1 (5,3±2,6)	p>0,05
Суточная протеинурия, M±m (г/л)	0,24±0,06	0,15±0,05	p>0,05

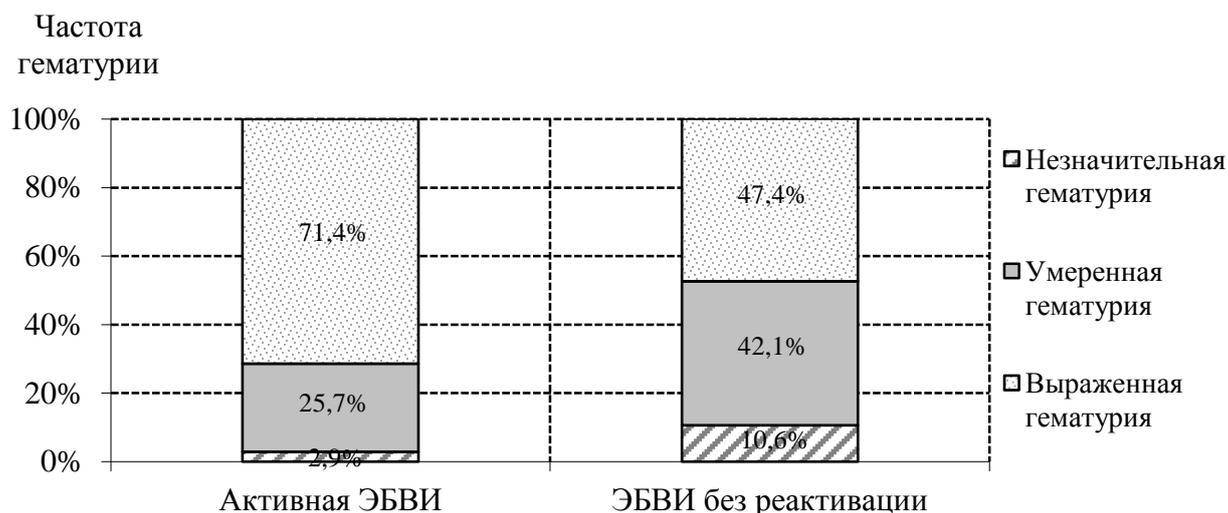


Рисунок 5 – Выраженность гематурии у детей с ГФ ХГН в зависимости от активности хронической ЭБВ-инфекции

Частота встречаемости протеинурии, ее уровень в общем анализе мочи и по данным определения суточной протеинурии в зависимости от активности хронической ЭБВ-инфекции достоверных различий не имели. Протеинурия более 1г за сутки отмечалась у пяти пациентов (четверо из них имели сопутствующую активную ЭБВ-инфекцию, а один – ЭБВ-инфекцию без реактивации).

Результаты проведенного исследования функционального состояния почек также выявили ряд особенностей у детей с ГФ ХГН в зависимости от стадии активности сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции (Таблица 3.11).

Таблица 3.10 – Функциональное состояние почек у детей с ГФ ХГН в зависимости от активности ЭБВ-инфекции

Показатели	Первая подгруппа (n=35)	Вторая подгруппа (n=19)	p
Мочевина крови, M±m (ммоль/л) Me (min–max) – выше нормы, n (P±p %)	5,04±0,18 4,8 (3,4–9,8) 1 (2,9±2,9)	5,35±0,31 5,00 (3,0–8,8) 1 (5,3±02,6)	p>0,05 p>0,05
Креатинин крови, M±m (ммоль/л) Me (min–max) – выше нормы, n (P±p %)	0,081±0,01 0,084 (0,056–0,108) 4 (11,4±2,5)	0,09±0,02 0,09(0,044–0,170) 2 (10,6±2,7)	p>0,05 p>0,05 p>0,05
СКФ, M±m (мл/мин/1,73м ²) – ниже нормы, n(P±p %)	89,25±4,7 2 (3,7±2,6)	100,74±7,4 –	p>0,05 –
β-2 микроглобулин в крови, M±m (мкг/мл) Me (min–max) – выше нормы, n (P±p %)	0,36±0,17 0,1 (0,05–4,7) 2 (5,6±2,4)	0,16±0,036 0,1(0,05–0,5) 0	p<0,05 –
β-2 микроглобулин в моче M±m (мкг/мл) Me (min–max) – выше нормы, n (P±p %)	0,27±0,046 0,2 (0,05–1,0) 9 (25,7±3,5)	0,19 ±0,037 0,17 (0,1–0,5) 2 (10,6±2,7)	p<0,05 p<0,05
Максимальная относительная плотность мочи, M±m Me (min–max) –ниже нормы, n (P±p %)	1017,45±0,83 1016 (1008–1028) 12 (34,2±3,8)	1019,47±1,10 1020 (1012–1028) 4 (21,1±3,3)	p<0,05 p<0,05

По данным таблицы результаты пробы по Зимницкому показали большую частоту снижения максимальной относительной плотности мочи в случаях ГФ ХГН, ассоциированной с активной стадией хронической ЭБВ-инфекции по сравнению с пациентами без реактивации ЭБВ-инфекции ($34,2 \pm 4,1$ % и $21,1 \pm 3,3$ %, соответственно; $p < 0,05$). Изучение тубулярного маркера как β_2 -микроглобулин в моче выявило повышение его уровня у 9 ($25,7 \pm 3,5$ %) больных с хронической активной ЭБВ-инфекцией, что оказалось статистически значимо чаще, чем в случаях отсутствия реактивации вирусной инфекции (2 детей – $10,6 \pm 2,7$ %, $p < 0,05$).

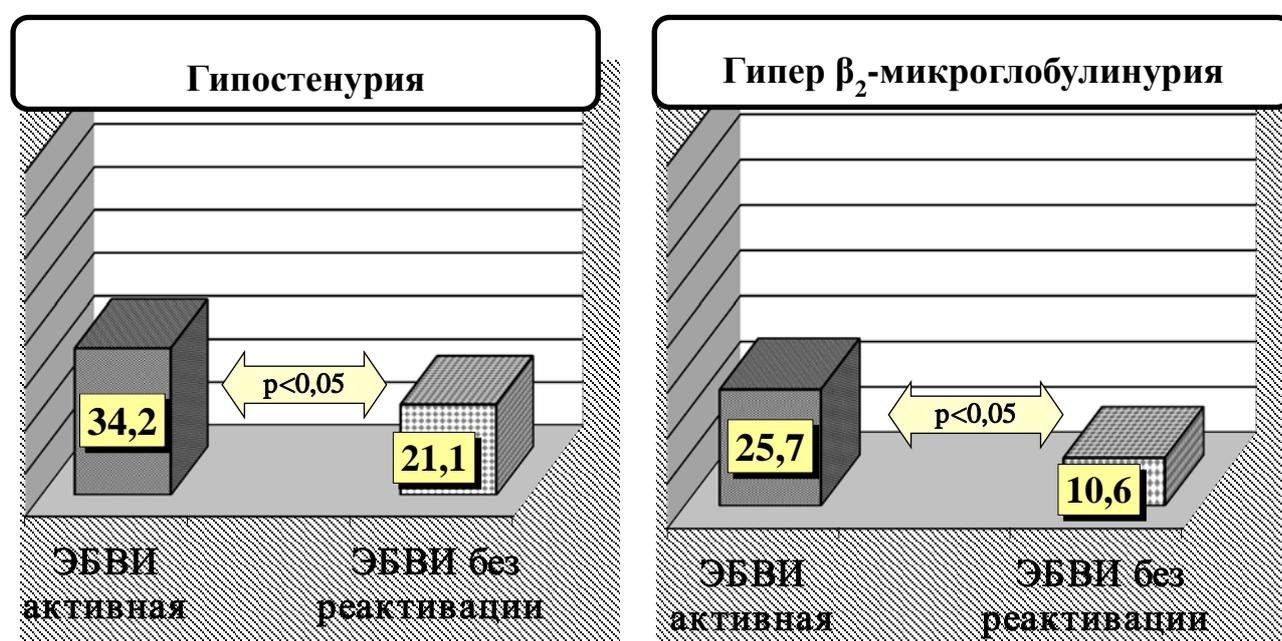


Рисунок 6 – Характер и частота регистрации тубулярных расстройств у детей с ГФ ХГН в зависимости от активности сопутствующей хронической ЭБВИ

В то же время уровни креатинина в сыворотке крови, расчетной СКФ у детей обеих подгрупп не имели достоверных отличий в зависимости от активности хронической ЭБВ-инфекции.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, прежде всего, о наличии более выраженных тубулярных расстройств у пациентов с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией в активной стадии (Рисунок 6).

Далее проведена оценка особенностей клинико-лабораторных проявлений хронической ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН.

3.3. Особенности клинико-лабораторных проявлений хронической Энштейн-Барр вирусной инфекции

При выяснении клинико-лабораторных проявлений хронической ЭБВ-инфекции учитывали наличие повышенной температуры тела, астенического, кишечного, суставного синдромов, лимфаденопатии, размеры печени и селезенки. Анализ анамнестических и клинических данных у детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией выявил ряд особенностей (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Клинико-лабораторные проявления хронической ЭБВ-инфекции у пациентов основной группы и группы сравнения, n (P±p %)

Признаки	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	p
Субфебрилитет	7 (13,0±4,6)	2 (3,6±2,6)	p<0,05
Астенический синдром	11 (20,3±5,5)	4 (7,1±3,4)	p<0,05
Артралгии	3 (5,6±3,1)	4(7,1±3,4)	p>0,05
Лимфаденопатия	47 (87,0±4,6)	28 (50,0±6,7)	p<0,001
– регионарная	25 (46,3±6,6)	26 (46,4±6,6)	p>0,05
– генерализованная	22 (40,7±6,5)	2 (3,6±2,6)	p<0,001
Увеличение печени	20 (37,0±6,6)	10 (17,9±5,1)	p<0,05
Увеличение селезенки	7 (13,0±4,6)	1 (1,8±1,8)	p<0,01
Кишечный синдром	6 (11,1±4,3)	10 (17,9±5,1)	p>0,05

Согласно данным таблицы у каждого седьмого больного основной группы (13,0±4,6 %) зарегистрировано повышение температуры тела в виде длительного или преходящего субфебрилитета. Каждый пятый ребёнок (20,3±5,5 %) имел признаки астенического синдрома, проявляющегося повышенной утомляемостью, нарушением сна, ухудшением памяти и внимания, а также вегетативными расстройствами (лабильность пульса и артериального давления, дистальный

гипергидроз). Лимфаденопатия встречалась у преобладающего числа больных с ГФ ХГН и сопутствующей ЭБВ-инфекцией ($87,0 \pm 4,6$ %) и примерно в половине случаев ($40,7 \pm 6,5$ %) носила генерализованный характер. Увеличение печени встречалось более чем у трети пациентов ($37,0 \pm 6,6$ %). Также у каждого седьмого ребенка ($13,0 \pm 4,6$ %) выявлено увеличение селезенки. Эти признаки статистически значимо отличались от таковых в группе сравнения. Тогда как частота встречаемости кишечного и суставного синдромов существенно не различалась у детей в обследованных группах. Анализ показателей периферической крови у детей с ГФ ХГН и ЭБВ-инфекцией позволил констатировать следующие характерные изменения (Таблица 3.12). Из таблицы видно, что повышение СОЭ зарегистрировано практически у каждого четвертого ($27,7 \pm 6,1$ %) пациента, лимфоцитоз ($18,5 \pm 5,3$ %) и моноцитоз ($18,5 \pm 5,3$ %) – у каждого пятого, в отдельных случаях выявлялись единичные атипичные мононуклеары (АМ).

Таблица 3.12 – Показатели гемограммы у больных основной группы и группы сравнения, n (P \pm p %)

Показатель	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	p
Анемия	5 ($9,3 \pm 3,9$)	2 ($3,6 \pm 2,5$)	p>0,05
Лейкоцитоз	6 ($11,1 \pm 4,3$)	2 ($3,6 \pm 2,5$)	p>0,05
Лейкопения	4 ($7,4 \pm 3,6$)	1 ($1,8 \pm 1,8$)	p<0,05
Нейтрофилез	7 ($13,0 \pm 4,6$)	12 ($21,4 \pm 5,5$)	p>0,05
Эозинофилия	5 ($9,3 \pm 3,9$)	6 ($10,7 \pm 4,1$)	p>0,05
Лимфоцитоз	10 ($18,5 \pm 5,3$)	2 ($3,6 \pm 2,5$)	p<0,01
Моноцитоз	10 ($18,5 \pm 5,3$)	4 ($7,1 \pm 3,4$)	p<0,05
Единичные АМ	5 ($9,3 \pm 3,9$)	1 ($1,8 \pm 1,8$)	p<0,05
СОЭ, M \pm m (мм/ч)	11,44 \pm 0,81	9,52 \pm 0,56	p>0,05
–повышение СОЭ	15 ($27,7 \pm 6,1$)	4 ($7,1 \pm 3,4$)	p<0,01

Сравнительный анализ клинических проявлений хронической ЭБВ-инфекции показал, что частота встречаемости и выраженность синдромов ЭБВ-инфекции отличалась в зависимости от ее активности (Таблица 3.13). Для

пациентов с активной стадией ЭБВ-инфекции оказалось характерным более высокая частота встречаемости субфебрилитета в $17,1 \pm 3,1$ % случаев, астенического синдрома – в $28,6 \pm 3,5$ %; $p < 0,05$. По данным обследования лимфаденопатия наблюдалась практически у всех больных с хронической ЭБВ-инфекцией, как в активной стадии ($89,6 \pm 5,7$ %), так и без реактивации ($84,2 \pm 5,5$ %); $p > 0,05$. При ее активной стадии лимфаденопатия чаще носила генерализованный характер ($45,7 \pm 4,6$ %), тогда как у пациентов без признаков активности ЭБВ-инфекции преимущественно регистрировалась регионарная лимфаденопатия ($52,6 \pm 4,9$ %). Увеличение печени наблюдалось практически у половины детей с хронической активной ЭБВ-инфекцией ($45,7 \pm 4,6$ %) и лишь у каждого пятого ребенка без реактивации ЭБВ-инфекции ($21,1 \pm 3,3$; $p < 0,05$). Увеличение селезенки достоверно чаще зарегистрировано в подгруппе детей с хронической активной ЭБВ-инфекцией чем без таковой ($17,1 \pm 3,1$ % и $5,3 \pm 2,6$ %, соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 3.13 – Клинические проявления хронической ЭБВ-инфекции в зависимости от ее активности у детей с ГФ ХГН, n (P \pm p%)

Признаки	Первая подгруппа (n=35)	Вторая подгруппа (n=19)	p
Субфебрилитет	6 ($17,1 \pm 3,1$)	1 ($5,3 \pm 2,6$)	$p < 0,05$
Астенический синдром	10 ($28,6 \pm 3,5$)	1 ($5,3 \pm 2,6$)	$p < 0,05$
Артралгии	2 ($5,6 \pm 2,4$)	1 ($5,3 \pm 2,6$)	$p > 0,05$
Лимфаденопатия	31 ($89,6 \pm 5,7$)	16 ($84,2 \pm 5,5$)	$p > 0,05$
–регионарная	15 ($42,9 \pm 4,5$)	10 ($52,6 \pm 4,9$)	$p > 0,05$
–генерализованная	16 ($45,7 \pm 4,6$)	6 ($31,5 \pm 4,3$)	$p < 0,05$
Увеличение печени	16 ($45,7 \pm 4,6$)	4 ($21,1 \pm 3,3$)	$p < 0,05$
Увеличение селезенки	6 ($17,1 \pm 3,1$)	1 ($5,3 \pm 2,6$)	$p < 0,05$

Характерными изменениями со стороны периферической крови у детей первой подгруппы оказались: лимфоцитоз – у 9 ($25,7 \pm 3,5$ %) больных и моноцитоз – у 8 ($22,9 \pm 3,4$ %) пациентов, что статистически значимо отличалось от частоты регистрации подобных показателей у детей из второй подгруппы, где они

определялись в единичных случаях; $p < 0,05$ (Таблица 3.14). Остальные показатели периферической крови у детей в обследованных подгруппах между собой существенно не различались.

Таблица 3.14. – Показатели гемограммы у больных с ГФХГН в зависимости от активности ЭБВ-инфекции, n (P±p %)

Показатель	Первая подгруппа, (n=35)	Вторая подгруппа, (n=19)	p
Анемия	5 (14,2±2,6)	1 (5,3 ±2,6)	p>0,05
Лейкоцитоз	4 (11,4±2,5)	2 (10,6 ±2,7)	p>0,05
Лейкопения	3 (8,6±2,8)	1 (5,3±2,6)	p>0,05
Нейтрофиллез	2 (5,6±2,4)	5 (26,3 ±3,4)	p>0,05
Эозинофилия	3(8,6±2,8)	2(10,6 ±2,7)	p>0,05
Лимфоцитоз	9 (25,7±3,5)	1 (5,3 ±2,6)	p<0,05
Моноцитоз	8 (22,9±3,4)	2 (10,6±2,7)	p<0,05
Единичные АМ	4 (11,4±2,5)	1(5,3±2,6)	p>0,05
СОЭ, М±m (мм/ч)	11,34±0,87	11,63±1,6	p>0,05
– повышение СОЭ	9 (25,7 ±2,9)	6 (31,6 ±4,3)	p>0,05

Таким образом, среди особенностями клинико-лабораторных проявлений хронической ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН являются достоверно большая частота регистрации ($p < 0,05$) субфебрилитета (13,0 %, в активной стадии – 17,1 %), генерализованной лимфаденопатии (40,7 %, в активной стадии – 45,7 %), увеличения размеров печени (37,0 %, в активной стадии 45,7 %), селезенки (13,0 %, в активной стадии – 17,1%), относительного лимфоцитоза (18,5 %, в активной стадии – 25,7%) и моноцитоза (18,5 %, в активной стадии – 22,9 %).

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ АКТИВНОСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1. Особенности показателей гуморального иммунитета

С учетом планируемого лечения нами проанализированы некоторые особенности показателей иммунологического статуса у пациентов с ГФ ХГН в зависимости от ассоциации с ЭБВ-инфекцией. Как видно из Таблицы 4.1 результаты исследования показателей гуморального иммунитета свидетельствуют о повышении уровня IgG и IgM более чем у половины детей с ГФ ХГН и сопутствующей ЭБВ-инфекцией ($59,3 \pm 6,7$ % и $51,9 \pm 6,8$ %, соответственно) и более чем у трети пациентов без ЭБВ-инфекции ($39,2 \pm 6,5$ и $37,5 \pm 6,4$, соответственно). При этом повышение уровня IgG имело статистически значимые различия в обследуемых группах ($p < 0,05$), а IgM – нет.

Таблица 4.1 – Показатели частоты регистрации содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов основной группы и группы сравнения, n ($P \pm p$ %)

Иммуноглобулины	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=56)	p
IgA			
– выше нормы,	13 ($24,0 \pm 6,7$)	10 ($17,9 \pm 5,1$)	$p > 0,05$
– ниже нормы,	3 ($5,6 \pm 3,1$)	1 ($2,8 \pm 2,8$)	$p > 0,05$
IgM			
– выше нормы	28 ($51,9 \pm 6,8$)	22 ($39,2 \pm 6,5$)	$p > 0,05$
– ниже нормы	2 ($3,7 \pm 2,6$)	1 ($2,8 \pm 2,8$)	$p > 0,05$
IgG			
– выше нормы	32 ($59,3 \pm 6,7$)	21 ($37,5 \pm 6,4$)	$p < 0,05$
– ниже нормы	1 ($1,85 \pm 1,8$)	0	–

Практически у 1/4 пациентов из группы детей с ГФ ХГН в сочетании с ЭБВ-инфекцией отмечено повышение IgA ($24 \pm 6,7$ %), однако без признаков существенного различия относительно частоты его повышения в группе больных ГФ ХГН без ЭБВ-инфекции. Снижение уровня IgA, IgM и IgG отмечено в единичных случаях в обеих группах.

Характер выявленных нарушений гуморального звена иммунитета у больных основной группы свидетельствуют о длительном течении заболевания, которое по данным Батаевой Е. П. [46] связаны как с текущим хроническим воспалительным процессом в почках, так и с вирусной сенсibilизацией [86].

Статистически значимые различия выявлены у пациентов при исследовании показателей гуморального иммунитета в подгруппах детей в зависимости от активности сопутствующей ЭБВ-инфекции (Таблица 4.2). В частности, отмечено повышение уровня IgG у 24 ($68,5 \pm 5,0$ %) больных, IgM у 22 ($62,8 \pm 4,9$ %) детей с хронической активной ЭБВ-инфекцией по сравнению с больными с ЭБВ-инфекцией без реактивации. У этих пациентов повышение уровней IgG и IgM встречалось достоверно реже: IgG у 8 ($42,1 \pm 4,7$ %) и IgM у 6 ($31,6 \pm 4,3$ %) пациентов; $p < 0,05$.

Таблица 4.2 – Показатели частоты регистрации иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов с ГФ ХГН в зависимости от активности ЭБВ-инфекции, n ($P \pm p$ %)

Иммуноглобулины	Первая подгруппа, (n=35)	Вторая подгруппа (n=19)	p
IgA			
–выше нормы	10 ($28,5 \pm 3,5$)	3 ($15,8 \pm 2,8$)	$p > 0,05$
–ниже нормы	1 ($2,8 \pm 2,8$)	2 ($10,6 \pm 2,7$)	
IgM			
–выше нормы	22 ($62,8 \pm 4,9$)	6 ($31,6 \pm 4,3$)	$p < 0,05$
–ниже нормы	1 ($2,8 \pm 2,8$)	1 ($5,3 \pm 2,6$)	
IgG			
–выше нормы	24 ($68,5 \pm 5,0$)	8 ($42,1 \pm 4,7$)	$p < 0,05$
–ниже нормы	0	1 ($5,3 \pm 2,6$)	

Данные результаты свидетельствуют о наиболее выраженных изменениях в гуморальном звене иммунитета у детей с ГФ ХГН и сопутствующей активной стадией ЭБВ-инфекции.

4.2. Состояние противовирусного потенциала и уровня провоспалительных цитокинов

Для более объективного определения состояния противовирусного потенциала иммунитета изучены показатели интерферонового статуса. Данные о содержании ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови обследуемых больных ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией представлены в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Содержание интерферонов у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией, $M \pm m$

Показатели, пг/мл	ГФ ХГН+ ЭБВИ, n=54	Хроническая ЭБВИ		Контрольная группа, n=29
		Активная, n=35	Без реактивации, n=19	
ИФН- α	2,0 \pm 0,18 ^b	2,10 \pm 0,18 ^b	2,37 \pm 0,27 ^b	12,58 \pm 5,72
ИФН- γ	4,85 \pm 2,98 ^b	4,46 \pm 0,59 ^b	13,90 \pm 5,27 ^{ab}	44,87 \pm 23,76

Примечания:

^a – достоверное отличие от группы детей с хронической активной ЭБВИ ($p < 0,05$),

^b – достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Исследование состояния противовирусного потенциала показало, что для большинства детей с ГФ ХГН и сопутствующей ЭБВ-инфекцией характерным следует считать низкое содержание как ИФН- α (2,0 \pm 0,18 пг/мл), так и, особенно (более чем в 10 раз), ИФН- γ (4,85 \pm 2,98 пг/мл) по отношению к соответствующим показателям детей контрольной группы (12,56 \pm 5,71 пг/мл и 44,92 \pm 23,87 пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Установленное выраженное, более чем в 10 раз, снижение содержания ИФН- γ у таких больных, вероятнее всего, связано с

нарушением функциональной активности Т-хелперов 1 типа, которые, как известно, принимают участие в продукции ИФН- γ [20; 89]. В свою очередь, пониженные значения ИФН- α указывают на снижение уровня противовирусной защиты, что можно объяснить нарушениями в моноцитарно-макрофагальном звене иммунитета и снижением функциональной активности натуральных киллеров [11; 100].

Оценивая содержание интерферонов в крови у обследованных больных в зависимости от активности хронической ЭБВ-инфекции установлено, что содержание ИФН- α и ИФН- γ оказалось сниженным в обеих подгруппах по сравнению с контрольной группой. При этом у детей с хронической активной ЭБВ-инфекцией уровень ИФН- γ ($4,46 \pm 0,59$) оказался в три раза ниже, чем у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией без реактивации ($13,90 \pm 5,27$; $p < 0,05$). В то же время, снижение ИФН- α не зависело от активности ЭБВ-инфекции ($2,10 \pm 0,18$ пг/мл и $2,37 \pm 0,27$ пг/мл, соответственно; $p > 0,05$). Таким образом, необходимо отметить, что значительное снижение противовирусной защиты отмечалось у пациентов обеих подгрупп, но в подгруппе детей с хронической активной ЭБВ-инфекцией это еще сопровождалось более выраженными нарушениями регуляции иммунного ответа.

Для оценки степени тяжести патологического процесса у пациентов с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией проведено исследование уровня провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-1 β и ИЛ-6 (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Содержание провоспалительных интерлейкинов у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией, $M \pm m$

Показатели, пг/мл	ГФХГН+ ЭБВИ, n=54	Хроническая ЭБВИ		Контрольная группа, n=29
		Активная, n=35	Без реактивации, n=19	
ИЛ-1 β	$72,15 \pm 1,85^b$	$72,15 \pm 1,8^b$	$34,7 \pm 4,26^{ab}$	$14,62 \pm 12,12$
ИЛ-6	$28,87 \pm 6,67^b$	$28,87 \pm 6,67^b$	$16,1 \pm 2,97^{ab}$	$3,59 \pm 1,69$

Примечания:

^a – достоверное отличие от группы детей с хронической активной ЭБВИ ($p < 0,05$),

^b – достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 свидетельствуют о достоверном повышении ($p < 0,05$) уровня как ИЛ-1 β ($72,15 \pm 1,85$ пг/мл), так и ИЛ-6 ($28,87 \pm 6,67$ пг/мл) у детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией по сравнению с пациентами контрольной группы. Следует отметить, что у детей с ГФ ХГН и хронической активной ЭБВ-инфекцией уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 оказался в два раза выше ($72,15 \pm 1,8$ пг/мл и $28,87 \pm 6,67$ пг/мл, соответственно), чем при ЭБВ-инфекции без реактивации. Установленный факт, в соответствии с данными Э. К. Петросяна [14] и Б. В. Пинегина [75] можно рассматривать как отражение активности и тяжести патологического процесса при ГФ ХГН, а наличие сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекции – в качестве фактора, потенцирующего тяжесть воспалительного процесса в почках.

Подводя итог этого этапа исследования, следует подчеркнуть следующее. Установленное негативное влияние хронической ЭБВ-инфекции на частоту основных клинико-лабораторных показателей, характер течения ГФ ХГН, высокую удельную значимость частоты встречаемости активной стадии ЭБВ-инфекции, а также снижение у больных факторов противовирусного потенциала, выразившееся в низкой активности интерферонов, является безусловным показанием для дифференцированного подхода к назначению противовирусной и (или) иммуотропной терапии.

ГЛАВА 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭБВ-ИНФЕКЦИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

5.1. Динамика клинико-лабораторных проявлений после первого курса комбинированной (противовирусной и иммунотропной терапии)

Для решения одной из основных задач исследования, связанной с оценкой эффективности терапии ГФ ХГН, все дети с хронической ЭБВ-инфекцией были разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу (1) составили 35 детей с ГФ ХГН и активной стадией хронической ЭБВ-инфекцией, получавшие наряду с традиционным лечением, комбинированную противовирусную («Ацикловир») и иммунотропную терапию в виде сочетания рекомбинантного α -2 β интерферона (Виферон®) и препарата, содержащего флавоноиды *Deschampsia caespitosa* L. (Луговик дернистый) и *Calamagrostis epiquous* L. (Вейник наземный) – Протефлазид®. Во вторую подгруппу (2) вошли 19 пациентов с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией без реактивации, которые, кроме общепринятого лечения гломерулонефрита, получали только иммунотропную терапию вифероном в сочетании с протефлазидом. Эффективность терапии в обеих подгруппах больных оценивали путем сопоставления результатов клинического, нефрологического, вирусологического и иммунологического обследования через 6, 12 и 18 месяцев после завершения первого, второго и третьего курсов лечения, соответственно.

Очевидным признаком терапевтического эффекта после проведенного первого курса противовирусной и иммунотропной терапии у детей с ГФ ХГН и

сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекции явилось значительное сокращение числа пациентов с признаками активности инфекции на основании анализа маркеров вирусной активности (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Характер и частота регистрации маркеров хронической активной ЭБВИ после первого курса комбинированной терапии, n=35

Показатели (маркеры ЭБВИ)	До лечения	После первого курса	p
IgG VCA, М±m (ЕД/мл)	47,24±5,12	39,58±4,9	p<0,05
– низкий, n (P±p%)	8 (22,8±3,4)	10(28,6±3,5)	p>0,05
– средний, n (P±p%)	9 (25,7±3,5)	12(34,2±4,1)	p>0,05
– высокий, n (P±p%)	18 (51,4±4,8)	12(34,2±4,1)	p<0,05
IgG EA, n (P±p%)	17 (48,6±4,7)	11(31,4±4,0)	p<0,05
IgG EBNA, М±m (ЕД/мл)	54,68±5,6	67,66±5,84	
– низкий, n (P±p%)	5 (14,2±3,3)	3(8,6±2,5)	p>0,05
– средний, n (P±p%)	12 (34,2±4,1)	9(25,7±2,9)	p>0,05
– высокий, n (P±p%)	18 (51,4±4,8)	22(62,8±5,0)	p>0,05
ДНК ЭБВ в слюне			
– слабая, n (P±p%)	9 (25,7±2,9)	10(28,6±3,5)	p>0,05
– умеренная, n (P±p%)	12 (34,2±4,1)	10(28,6±3,5)	p>0,05
– выраженная, n (P±p%)	11 (31,4±4,0)	6(17,1±3,1)	p<0,05
– не обнаружена, n (P±p%)	3 (8,6±2,5)	9(25,7±2,9)	p<0,05
ДНК ЭБВ в крови			
– слабая, n (P±p%)	12 (34,2±4,1)	9(25,7±2,9)	p>0,05
– умеренная, n (P±p%)	8 (22,9±3,4)	4(11,4±2,5)	p<0,05
– выраженная, n (P±p%)	7 (20,0±3,3)	4(11,4±2,5)	p<0,05
– не обнаружена, n (P±p%)	8 (22,9±3,4)	18(51,4±4,8)	p<0,05
ДНК ЭБВ в моче			
– слабая, n (P±p%)	14 (40,0±4,4))	4(11,4±2,5)	p<0,05
– умеренная, n (P±p%)	2 (5,6±2,4)	1(2,9±2,9)	p>0,05
– выраженная, n (P±p%)	1 (2,9±2,9)	3(8,6±2,5)	p<0,05
– не обнаружена, n (P±p%)	18 (51,4±4,8)	27(77,1±5,3)	p<0,05

За этот временной период признаки активности хронической ЭБВ-инфекции ликвидировались практически у половины больных (17 – 48,5 %). В подобных случаях у больных не обнаруживали ДНК ЭБВ в крови, IgG EA при одновременном снижении концентрации ДНК в слюне и в моче. Достоверно сниженным оказался уровень IgG VCA (p<0,05), причем, преимущественно за счет снижения частоты обнаружения высокого уровня IgG VCA (с 51,4±4,8 % до

34,2±4,1 %; $p<0,05$). Кроме того, отчетливо снизилась частота выявления IgG EA (с 48,6±4,7 % до 31,4±4,0 %; $p<0,05$). Статистически существенно уменьшилось обнаружение ДНК ЭБВ в крови (с 77,1±5,3 % до 48,6±4,7 %; $p<0,05$). Однако ДНК ЭБВ в слюне продолжала выявляться у 74,0±5,2 % больных. При этом показатели ДНК ЭБВ в моче определялись достоверно реже, только у 22,8±3,4 % обследованных больных ($p<0,05$).

Как свидетельствуют материалы Таблицы 5.2 статистически значимые изменения маркеров ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН без ее реактивации после первого курса лечения касались преимущественно высокого уровня IgG VCA, который снизился с 47,4±4,8 % до 21,1±3,3 %; $p<0,05$. Остальные показатели у детей этой подгруппы после первого курса терапии достоверно не изменились.

Таблица 5.2. – Характер и частота регистрации маркеров хронической ЭБВИ без реактивации после первого курса комбинированной терапии, n=19

Показатели (маркеры ЭБВИ)	До лечения	После первого курса	p
IgG VCA, M±m (ЕД/мл)	42,44±6,54	40,6± 6,7	$p>0,05$
–низкий, n (P±p%)	5 (26,3±3,4)	8(12,1±4,7)	$p<0,05$
–средний, n (P±p%)	5 (26,3±3,4)	6(31,5±4,3)	$p>0,05$
–высокий, n (P±p%)	9 (47,4±4,8)	4(21,1±3,3)	$p<0,05$
IgG EA, n (P±p%)	0	1(5,3±2,6)	
IgG EBNA, M±m (ЕД/мл)	52,56±6,8	56,27±6,92	$p>0,05$
–низкий, n (P±p%)	6 (31,5±4,3)	4(21,1±3,3)	$p>0,05$
–средний, n (P±p%)	8 (42,1±4,7)	8(42,1±4,7)	$p>0,05$
–высокий, n (P±p%)	5 (26,3±3,4)	7(36,8±4,4)	$p>0,05$
ДНК ЭБВ в слюне			
–слабая, n (P±p%)	6 (31,5±4,3)	5(26,3±3,4)	$p>0,05$
–умеренная, n (P±p%)	1 (5,3±2,6)	2(10,6±2,7)	$p>0,05$
–выраженная, n (P±p%)	3 (15,8±2,8)	1(5,3±2,6)	$p<0,05$
–не обнаружена, n (P±p%)	9 (47,4±4,8)	11(57,9±5,1)	$p>0,05$
ДНК ЭБВ в крови			
–слабая, n (P±p%)	0	1(5,3±2,6)	–
–умеренная, n (P±p%)	0	0	–
–выраженная, n (P±p%)	0	0	–
–не обнаружена, n (P±p%)	19 (100±4,5)	18(94,7±5,6)	$p>0,05$
ДНК ЭБВ в моче			
–слабая, n (P±p%)	1 (5,3±2,6)	0	–
–умеренная, n (P±p%)	0	0	–
–выраженная, n (P±p%)	0	0	–
–не обнаружена, n (P±p%)	18 (94,7±5,6)	19(100±4,5)	$p>0,05$

отражено на Рисунке 7. Параллельно, частота регистрации протеинурии после первого курса терапии среди больных данной подгруппы существенно не изменилась, составив $57,1 \pm 4,9$ % до, – и $51,4 \pm 4,8$ % – в результате проведенного лечения.

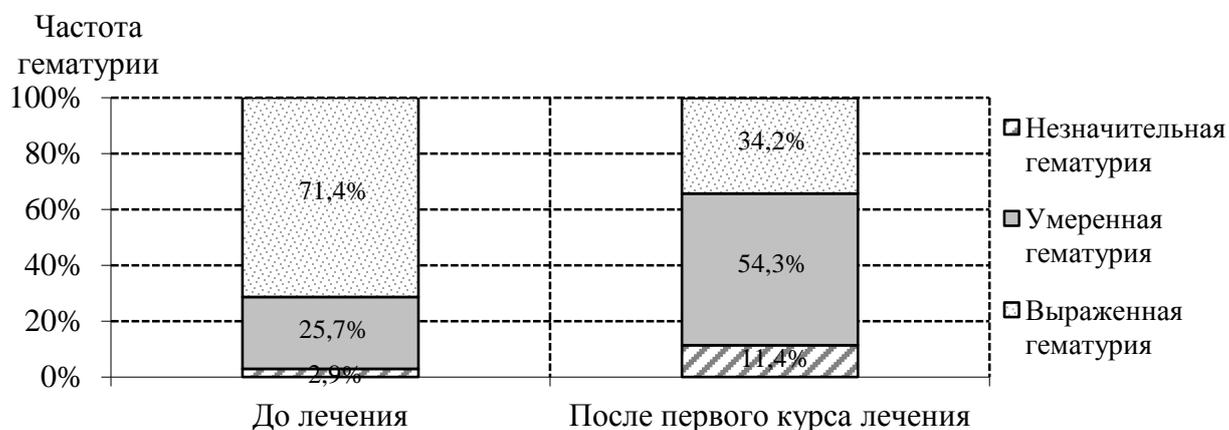


Рисунок 7 – Динамика гематурии после первого курса терапии

Равным образом, после первого курса терапии не зарегистрировано статистически существенных сдвигов показателей, отражающих максимальную относительную плотность мочи, соответственно $1017,45 \pm 0,83$ и $1018,12 \pm 0,88$ ($p > 0,05$), а также содержание β_2 -микроглобулина в крови ($0,36 \pm 0,17$ мкг/мл и $0,41 \pm 0,19$ мкг/мл, соответственно; $p > 0,05$). В то же время, следует констатировать уже после первого курса терапии зарегистрировано существенное снижение частоты тубулярных расстройств у детей с гломерулонефритом и сопутствующей активной стадией хронической ЭБВ-инфекции по данным определения уровня β_2 -микроглобулина в моче, повышение которого до начала терапии встречалось примерно у каждого четвертого больного (Таблица 5.3). После проведенного курса лечения, ранее повышенный уровень β_2 -микроглобулина в моче у пациентов снизился в 4,6 раза, а среднее значение в количественном отношении – с $0,27 \pm 0,046$ мкг/мл до $0,19 \pm 0,038$ мкг/мл, соответственно, т.е. в 1,4 раза. При этом необходимо отметить, что по данным Oetting WS et all [168], исследование β_2 -микроглобулина в моче позволяет уже на ранней стадии выявить изначально

минимальную степень тубулярных расстройств и оценить динамику их изменений на фоне лечения.

Рассматривая результаты первого курса лечения среди подгруппы детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией без реактивации, необходимо констатировать следующее (Таблица 5.4). Единственным показателем, статистически существенно изменившимся после первого курса лечения, явилась частота регистрации рецидивов макрогематурии, которая уменьшилась в 3 раза (с $31,5 \pm 4,3$ % до $10,6 \pm 2,7$ %; $p < 0,05$). Частота регистрации выраженной гематурии через 6 месяцев наблюдения достоверно не изменилась, хотя отмечена тенденция к ее снижению. Несмотря на ее изначально меньшую, относительно первой подгруппы, частоту встречаемости ($47,4 \pm 4,8$ %), регистрация выраженной гематурия снизилась до $36,8 \pm 4,4$ % ($p = 0,05$).

Таблица 5.4 – Характеристика основных клинико-лабораторных проявлений у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВИ без реактивации после первого курса лечения, (n=19)

Показатели	До лечения	После первого курса	p
Рецидивы макрогематурии, $P \pm p$ %	$31,5 \pm 4,3$	$10,6 \pm 2,7$	$p < 0,05$
Гематурия, $P \pm p$ %			
– незначительная	$10,6 \pm 2,7$	$21,1 \pm 3,3$	$p > 0,05$
– умеренная	$42,1 \pm 4,7$	$42,1 \pm 4,7$	$p > 0,05$
– выраженная	$47,4 \pm 4,8$	$36,8 \pm 4,4$	$p = 0,06$
Протеинурия в общем анализе мочи, $P \pm p$ %,			
$M \pm m$ (г/л)	$63,1 \pm 5,2$	$68,4 \pm 5,3$	$p > 0,05$
– более 1 г/л, n($P \pm p$ %)	$0,21 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,08$	$p > 0,05$
	1 ($5,3 \pm 2,6$)	1 ($5,3 \pm 2,6$)	$p > 0,05$
Максимальная относительная плотность мочи, $M \pm m$			
– ниже нормы, $P \pm p$ %	$1019,47 \pm 1,10$	$1021,27 \pm 1,15$	$p > 0,05$
	$21,1 \pm 3,3$	$10,6 \pm 2,7$	$p > 0,05$
β -2 микроглобулин в крови, $M \pm m$ (мкг/мл)			
– повышение, $P \pm p$ %	$0,16 \pm 0,036$	$0,24 \pm 0,044$	$p > 0,05$
	1 ($5,3 \pm 2,6$)	0	–
β -2 микроглобулин в моче, $M \pm m$ (мкг/мл)			
– повышение, $P \pm p$ %	$0,19 \pm 0,037$	$0,17 \pm 0,034$	$p > 0,05$
	2 ($10,6 \pm 2,7$)	2 ($10,6 \pm 2,7$)	$p > 0,05$

Следует констатировать также, что проведенная терапия в этой подгруппе пациентов не оказала столь значимого позитивного влияния и на уровень протеинурии ($63,1 \pm 5,2$ г/л – до лечения и $68,4 \pm 5,3$ г/л – после; $p > 0,05$), характер тубулярных расстройств ($1019,47 \pm 1,10$ и $1021,27 \pm 1,15$, соответственно; $p > 0,05$), а также на содержание β -2-микроглобулина в крови ($0,16 \pm 0,036$ мкг/мл и $0,24 \pm 0,044$, соответственно; $p > 0,05$) и в моче ($0,19 \pm 0,037$ мкг/мл и $0,17 \pm 0,034$ мкг/мл, соответственно; $p > 0,05$).

Заслуживают рассмотрения также результаты анализа клинической симптоматики через полгода среди больных ГН в обследуемых подгруппах в зависимости от стадии активности сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции (Таблицы 5.5 и 5.6).

Таблица 5.5 – Частота и характер клинических проявлений ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекции, $P \pm p\%$ (n=35)

Признаки	До лечения	После первого курса	p
Астенический синдром	$28,6 \pm 3,5$	$11,4 \pm 2,5$	$p < 0,05$
Субфебрилитет	$7,1 \pm 3,1$	$5,6 \pm 2,$	$p < 0,05$
Артралгии	$5,6 \pm 2,4$	$2,9 \pm 2,9$	$p > 0,05$
Лимфаденопатия	$89,6 \pm 5,7$	$94,3 \pm 5,6$	$p > 0,05$
– регионарная	$42,9 \pm 4,5$	$89,6 \pm 5,7$	$p < 0,05$
– генерализованная	$45,7 \pm 4,6$	$5,6 \pm 2,4$	$p < 0,05$
Увеличение печени	$45,7 \pm 4,6$	$34,2 \pm 4,1$	$p > 0,05$
Увеличение селезенки	$17,1 \pm 3,1$	$2,9 \pm 0,5$	$p < 0,05$
Лимфоцитоз	$25,7 \pm 3,5$	$11,4 \pm 2,5$	$p < 0,05$
Моноцитоз	$22,9 \pm 3,4$	$14,2 \pm 3,3$	$p > 0,05$

Выяснилось, что отчетливые позитивные сдвиги в подгруппе детей с активной хронической ЭБВ-инфекции касались не только основных лабораторных показателей. Как явствует из Таблицы 5.5, отмечено снижение частоты встречаемости проявлений астенического синдрома: с $28,6 \pm 4,6$ % до $11,4 \pm 2,5$ %, соответственно ($p < 0,05$), эпизодов повышения температуры тела до субфебрильных цифр с $17,1 \pm 3,1$ % до $5,6 \pm 2,4$ % ($p < 0,05$). Практически в 2 раза

наблюдалось снижение частоты артралгий и, особенно, почти в 9 раз, уменьшение частоты регистрации генерализованной лимфаденопатии с $45,7 \pm 4,6$ % до $5,6 \pm 2,4$ % ($p < 0,05$). Важно заметить, что изначально увеличенная в $17,1 \pm 3,1$ % случаев размерах селезенка выявлена только у одного больного ($2,9 \pm 0,5$ %). Частота выявления гепатомегалии хотя и имела тенденцию к уменьшению, однако не достигла пределов достоверного различия.

Особенностью динамики показателей периферической крови у детей данной подгруппы явилось достоверное снижение частоты регистрации лимфоцитоза с $25,7 \pm 3,5$ % до $11,4 \pm 2,5$ % ($p < 0,05$) и моноцитоза: с $22,9 \pm 3,4$ % до $14,2 \pm 3,3$ % ($p < 0,05$). Другие показатели периферической крови не претерпели существенных изменений.

Таблица 5.6 - Частота и характер клинических проявлений при ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции без реактивации, $P \pm p\%$ (n=19)

Признаки	До лечения	После первого курса	p
Астенический синдром	$5,3 \pm 2,6$	$5,3 \pm 2,6$	$p > 0,05$
Субфебрилитет	$5,3 \pm 2,6$	$5,3 \pm 2,6$	$p > 0,05$
Артралгии	$5,3 \pm 2,6$	0	-
Лимфаденопатия	$84,2 \pm 5,5$	$84,2 \pm 5,5$	$p > 0,05$
– регионарная	$52,6 \pm 4,9$	$84,5 \pm 5,5$	$p < 0,05$
– генерализованная	$31,5 \pm 4,3$	0	-
Увеличение печени	$21,1 \pm 3,3$	$10,6 \pm 2,7$	$p < 0,05$
Увеличение селезенки	$5,3 \pm 2,6$	0	-
Лимфоцитоз	$5,3 \pm 2,6$	$5,3 \pm 2,6$	$p > 0,05$
Моноцитоз	$10,6 \pm 2,7$	$5,3 \pm 2,6$	$p > 0,05$

В отличие от первой подгруппы, среди детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВИ без признаков реактивации, через полгода от начала терапии не зарегистрировано столь заметной позитивной динамики основных клинических проявлений. Отмечен лишь отчетливый регресс признаков генерализованной лимфаденопатии, а также ранее увеличенной в размерах селезенки. Астенический и суставной синдромы наблюдались у этих пациентов в единичных случаях как до начала терапии, так и после ее проведения. Также отмечена тенденция к

уменьшению частоты регистрации гепатомегалии, выявленной практически у половины детей до лечения. Однако у большинства пациентов сохранялась лимфаденопатия, которая носила регионарный характер с преимущественным поражением шейных, подчелюстных лимфатических узлов. Каких-либо существенных изменений в гемограмме также не наблюдалось. Таким образом, проведенная комбинированная противовирусная и иммуностропная терапия на фоне традиционного лечения основного заболевания позволила существенно улучшить соматический статус детей с ГФ ХГН и сопутствующей активной стадией хронической ЭБВ-инфекции.

Дальнейший анализ, касающийся изучения эффективности комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии при ГФ ХГН у детей, свидетельствовал, что отмеченному, положительному клиническому эффекту сопутствовали также позитивные сдвиги показателей интерлейкинов (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 - Показатели содержания интерферонов и интерлейкинов при ГФ ХГН у детей с хронической активной ЭБВ-инфекции после первого курса лечения

Показатели, пг/мл	До лечения (n=35)	После первого курса (n=35)	Контрольная группа (n=29)
Интерферон- α	2,10 \pm 0,18 ²	5,12 \pm 1,13 ²	12,58 \pm 5,72
Интерферон- γ	4,46 \pm 0,59 ²	15,26 \pm 0,87 ¹²	44,87 \pm 23,76
Интерлейкин-1 β	72,15 \pm 1,85 ²	41,65 \pm 1,32 ¹²	14,62 \pm 12,12
Интерлейкин-6	28,87 \pm 6,67 ²	19,96 \pm 4,87 ¹²	3,59 \pm 1,69

Примечание: ¹– достоверность между группой детей до лечения и через 6 месяцев (p<0,05).

²–достоверность с контрольной группой (p<0,05).

Так, изменения в интерфероновом статусе касались пациентов, как с хронической активной ЭБВ-инфекцией, так и больных гломерулонефритом без ее реактивации. В случаях хронической активной ЭБВ-инфекции уровень ИФН- α через 6 месяцев проведенной терапии повысился примерно в 2 раза: с 2,10 \pm 0,27 пг/мл до 5,12 \pm 1,13 пг/мл, соответственно (p>0,05), однако при этом средний

показатель не достигал среднего значения, установленного у здоровых детей контрольной группы. Изучение ИФН- γ свидетельствовало, что ранее сниженный до начала терапии его уровень статистически значимо увеличился с $4,46 \pm 0,59$ пг/мл до $15,26 \pm 0,87$ пг/мл, соответственно, но еще не достигал значений достоверности по отношению к соответствующему показателю контрольной группы.

Определение концентрации «провоспалительных» цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в подгруппе детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекцией показало, что исходно повышенные показатели после первого курса проведенной терапии достоверно снизились с $72,15 \pm 1,85$ пг/мл до $41,65 \pm 1,32$ пг/мл ($p < 0,05$) и с $28,87 \pm 6,67$ пг/мл до $19,96 \pm 4,87$ пг/мл ($p < 0,05$), соответственно. Однако их содержание еще не достигало пределов статистической достоверности по отношению к соответствующим показателям детей группы контроля ($p > 0,05$).

Анализ содержания интерферонов статуса у детей с ГФ ХГН и сопутствующей ЭБВ-инфекции без реактивации через 6 месяцев в условиях назначенной терапии показал (Таблица 5.8), что уровень ИФН- α повысился с $2,37 \pm 0,27$ пг/мл до $5,45 \pm 0,38$ пг/мл. Вместе с тем, различие данного показателя еще статистически существенно отличалось от соответствующего показателя детей контрольной группы. Равным образом, отмеченное повышение содержания ИФН- γ с $13,90 \pm 5,27$ пг/мл до $19,67 \pm 5,16$ пг/мл ($p < 0,05$), отличалось от уровня соответствующего среднего показателя, установленного среди детей группы контроля.

Согласно данным Таблицы 5.8, ранее заметно повышенный уровень ИЛ-6, снизился с $16,1 \pm 2,97$ пг/мл до $7,8 \pm 1,89$ пг/мл, не достигая при этом пределов статистической достоверности по отношению к показателю, установленному у детей контрольной группы. В то же время, содержание ИЛ-1 β у детей данной подгруппы уменьшилось с $34,7 \pm 4,26$ пг/мл до $12,85 \pm 3,27$ пг/мл, что практически соответствовало среднему уровню данного интерлейкина среди лиц контрольной группы.

Таблица 5.8 – Показатели содержания интерферонов и интерлейкинов при ГФ ХГН у детей с хронической ЭБВИ без реактивации после первого курса лечения

Показатели, пг/мл	До лечения (n=19)	После первого курса (n=19)	Контрольная группа (n=29)
Интерферон- α	2,37 \pm 0,27 ²	5,45 \pm 0,38 ¹²	12,56 \pm 5,72
Интерферон- γ	13,90 \pm 5,27 ²	19,67 \pm 5,16 ¹²	44,87 \pm 23,76
Интерлейкин-1 β	34,7 \pm 4,26 ²	12,85 \pm 3,27 ¹	14,62 \pm 12,12
Интерлейкин-6	16,1 \pm 2,97 ²	7,8 \pm 1,89 ¹²	3,59 \pm 1,69

Примечание: ¹– достоверность между группой детей до лечения и через 6 месяцев, $p < 0,05$.

²–достоверность с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таким образом, согласно нашим исследованиям клинический эффект комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии сопровождался достоверным снижением активности цитокинов провоспалительной направленности. При этом, более выраженное снижение изучаемых цитокинов зарегистрировано у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекцией. В то же время в группе детей с гломерулонефритом и сопутствующей ЭБВ-инфекцией без реактивации, получавших иммуностропную терапию зарегистрировано снижение величины интерлейкина-1 β до уровня, установленного у детей контрольной группы. Наряду с этим, после проведенного первого курса лечения у детей с ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией уменьшилась выраженность дисфункции показателей противовирусной защиты, о чем свидетельствовало достоверное повышение уровней ИФН- α и ИФН- γ в обеих подгруппах больных.

Важным признаком, подтверждающим очевидную терапевтическую эффективность противовирусной и иммуностропной терапии после первого курса, следует считать свидетельство частоты наступления полной клинико-лабораторной ремиссии в подгруппе детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекции. Так, полная ремиссия зарегистрирована у 11,4 \pm 2,5 % больных, частичная клинико-лабораторная ремиссия – у 54,3 \pm 4,9 % детей, что суммарно составило 65,7 %. Примерно в трети случаев (34,2 \pm 4,1 %) случаев отсутствовала отчетливая позитивная клинико-лабораторная динамика. В

подгруппе детей с ГФ ХГН и сопутствующей ЭБВ-инфекцией без реактивации полная клинико-лабораторная ремиссия диагностирована практически в 2 раза чаще ($21,1 \% \pm 3,3 \%$), частичная лабораторная ремиссия – у $42,1 \pm 4,7 \%$ пациентов. Сохраняющиеся признаки торпидного течения ГФ ХГН имели место в $36,8 \pm 4,4 \%$ случаев.

5.2. Оценка терапевтической эффективности лечения после повторных курсов терапии

Учитывая полученные после первого курса результаты дифференцированного подхода к терапии в группах детей с ГФ ХГН, дальнейшая тактика курации определялась, с одной стороны, – сохраняющимися в первой подгруппе признаками торпидного течения основного заболевания ($34,2 \%$), а с другой, – наличием у половины ($51,5 \%$) сохраняющихся признаков активности хронической ЭБВ-инфекции. В этой связи возникли основания для продолжения этим больным лечения в виде повторного курса комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии.

Что касается пациентов второй подгруппы, у которых, в целом, также наблюдалась положительная динамика основных клинико-лабораторных признаков ГФ ХГН, то среди них число детей с сохраняющимися признаками торпидного течения составило $36,8 \pm 4,4 \%$. Поэтому с учетом полученных данных, отражающих показатели цитокинового статуса, в подгруппе детей с ХГН без сопутствующих признаков активности хронической ЭБВ-инфекции продолжено лечение основного заболевания в сочетании с повторным курсом иммунотерапии.

Прежде чем приступить к оценке эффективности противовирусной и (или) иммуностропной терапии у детей с ГФ ХГН после второго курса лечения, следует заметить, что подгруппы обследованных больных к этому времени претерпели существенные изменения и касались, прежде всего, количественного состава. Ввиду того, что после первого курса терапии число пациентов с активной стадией хронической ЭБВ-инфекции уменьшилось на 17, первая подгруппа сократилась

до 18 лиц. Напротив, вторая подгруппа увеличилась до 36 за счет больных, у которых не оказалось признаков активности хронической ЭБВ-инфекции. В этой связи дальнейшая сравнительная характеристика и оценка эффективности терапии с учетом полученных новых исходных средних значений во вновь сформированных подгруппах. Таким образом, основным принципом градации на подгруппы, по-прежнему, явилось наличие или отсутствие признаков активности хронической ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН. Именно такой подход разделения больных на подгруппы позволяет более объективно оценить степень влияния активности ЭБВ-инфекции на характер течения и эффективность терапии ГФ ХГН.

Частота регистрации и характер основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей с сопутствующей активной стадией хронической ЭБВ-инфекции после второго курса терапии представлены в Таблице 5.9.

Таблица 5.9 - Частота и характер основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекцией после второго курса лечения, (n=18)

Показатели	После первого курса лечения	После второго курса лечения	p
Рецидивы макрогематурии, P±p%	22,2±3,4	11,1±2,5	p<0,05
Гематурия, P±p %			
– незначительная	11,1±2,5	33,4±4,0	p<0,05
– умеренная	50,0±4,9	44,4±4,6	p>0,05
– выраженная	38,8±4,1	22,2±3,4	p<0,05
Протеинурия P±p %	50,0±4,8	50,0±4,8	p>0,05
M±m (г/л)	0,24±0,07	0,21±0,07	p>0,05
– более 1 г/л, P±p %	8,6±2,5	5,6±2,4	p>0,05
Максимальная относительная плотность мочи, M±m	1018,12±0,88	1018,45±0,89	p>0,05
– ниже нормы, P±p %	33,3±4,0	22,2±3,3	p>0,05

Как свидетельствуют табличные данные по ряду изучаемых критериев отмечалась дальнейшая положительная динамика. В частности, зарегистрировано

практически в 2 раза снижение частоты рецидивов макрогематурии, которые уменьшились с $22,1 \pm 3,4$ % до $11,1 \pm 3,4$ %. Отмечено также снижение частоты встречаемости гематурии. При этом количество пациентов данной подгруппы с выраженной гематурией сократилось с $38,8 \pm 4,1$ % до $22,2 \pm 3,4$ %, что оказалось статистически значимо ($p < 0,05$). Что касается других изучаемых показателей (протеинурия, максимальная относительная плотность мочи) у обследованных больных этой подгруппы, необходимо констатировать отсутствие каких-либо статистически существенных сдвигов. Данное обстоятельство свидетельствует, прежде всего, о более выраженном позитивном влиянии второго курса комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии на частоту регистрации симптомов, определяющих сущность гематурической формы ХГН, таких как рецидивы макрогематурии и выраженность гематурии [17; 41; 60].

Оценка эффективности второго курса терапии в подгруппе детей с ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией без реактивации также показала позитивную динамику в отношении ведущих клинико-лабораторных показателей (Таблица 5.10).

Таблица 5.10. - Частота и характер основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией без реактивации после второго курса лечения, (n=36)

Показатели	После первого курса лечения	После второго курса лечения	p
Гематурия, $P \pm p$ %			
– незначительная	$22,2 \pm 2,5$	$30,5 \pm 4,0$	$p > 0,05$
– умеренная	$44,4 \pm 4,9$	$58,3 \pm 4,6$	$p > 0,05$
– выраженная	$33,3 \pm 4,1$	$11,1 \pm 3,4$	$p < 0,05$
Рецидивы макрогематурии, $P \pm p$ %	$11,1 \pm 3,4$	$5,5 \pm 2,5$	$p < 0,05$
Протеинурия $P \pm p$ %	$69,4 \pm 5,3$	$41,6 \pm 4,7$	$p > 0,05$
$M \pm m$ (г/л)	$0,19 \pm 0,08$	$0,17 \pm 0,07$	$p > 0,05$
– более 1 г/л, $P \pm p$ %	$1(5,3 \pm 2,6)$	0	-
Максимальная относительная плотность мочи, $M \pm m$	$1021,27 \pm 1,15$	$1020,21 \pm 1,05$	$p > 0,05$
– ниже нормы, $P \pm p$ %	$11,1 \pm 2,7$	$16,7 \pm 2,8$	$p > 0,05$

Среди пациентов этой подгруппы практически в 2 раза уменьшилась частота рецидивов макрогематурии с $11,1 \pm 3,4$ % до $5,5 \pm 2,5$ %; ($p < 0,05$). Согласно данным таблицы частота регистрации у больных выраженной гематурии существенно (примерно в 3 раза) снизилась с $33,3 \pm 4,1$ % до $11,1 \pm 3,4$ % ($p < 0,05$). Динамика гематурии представлена на Рисунке 8. Наряду с этим, среди больных первой подгруппы существенной положительной динамики по отношению к другим изучаемым показателям (протеинурия, максимальная относительная плотность мочи) в данной подгруппе не установлено.

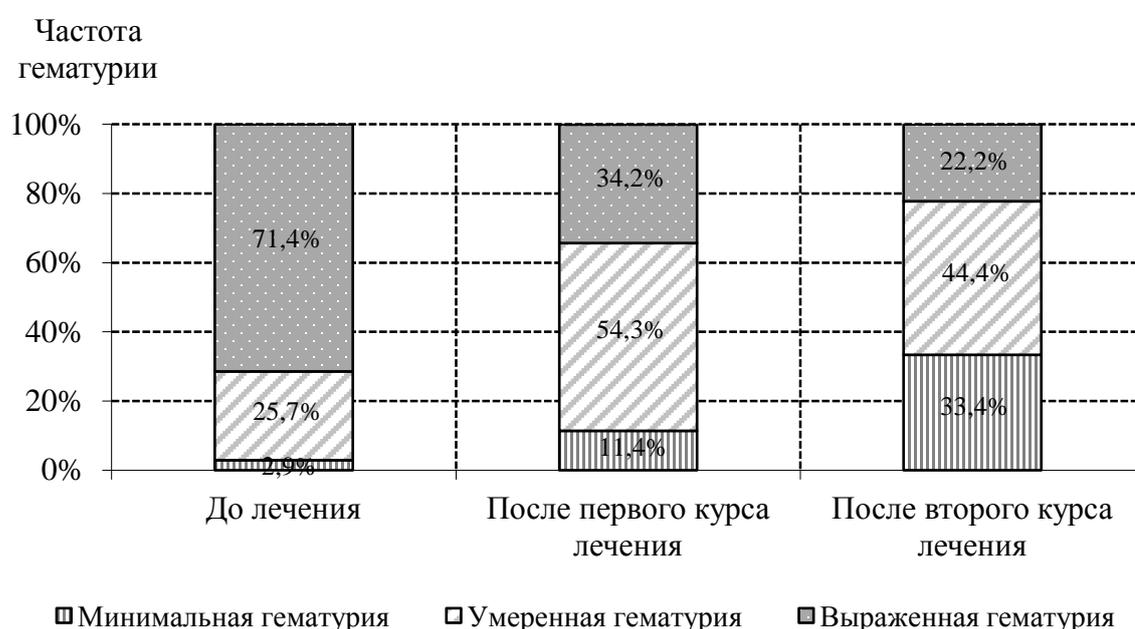


Рисунок 8 – Динамика гематурии после второго курса терапии

Примечательно, что выявленным позитивным сдвигам, касающихся основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН сопутствовала и благоприятная динамика по данным объективного обследования органов и систем (Таблица 5.11). Так, проведенный у 18 больных второй курс противовирусной и иммуностропной терапии позволил констатировать, что длительный и (или) преходящий субфебрилитет наблюдался только в двух случаях из 18. Частота встречаемости астенического синдрома уменьшилась с $16,6 \pm 2,5$ % до $11,1 \pm 3,6$ %, соответственно. Кроме того, положительная динамика выразилась в тенденции к

обратному развитию лимфаденопатии: с $94,4 \pm 5,6\%$ до $77,7 \pm 5,3\%$, причем преимущественно за счет генерализованной (с $11,1 \pm 2,4\%$ до $5,5 \pm 5,2\%$; $p < 0,05$). Подобная тенденция зарегистрирована у обследованных в отношении ранее увеличенной в размерах печени: с $33,3 \pm 4,1\%$ до $22,2 \pm 3,4\%$ и, в меньшей степени, выраженности моноцитоза (с $16,6 \pm 2,5\%$ до $11,1 \pm 3,4\%$).

Таблица 5.11 - Частота и характер клинических проявлений хронической активной ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН, $P \pm p\%$, (n=18)

Признаки	После первого курса лечения	После второго курса лечения	p
Астенический синдром	$16,6 \pm 2,5$	$11,1 \pm 3,4$	$p > 0,05$
Субфебрилитет	$11,1 \pm 3,4$	$11,1 \pm 3,4$	$p > 0,05$
Артралгии	$5,5 \pm 2,9$	$5,5 \pm 2,9$	$p > 0,05$
Лимфаденопатия	$94,4 \pm 5,6$	$77,7 \pm 5,3$	$p > 0,05$
– регионарная	$88,9 \pm 5,7$	$66,6 \pm 5,2$	$p > 0,05$
– генерализованная	$11,1 \pm 2,4$	$5,5 \pm 2,4$	$p < 0,05$
Увеличение печени	$33,3 \pm 4,1$	$22,2 \pm 3,4$	$p > 0,05$
Увеличение селезенки	$5,5 \pm 2,9$	$5,5 \pm 2,9$	$p > 0,05$
Лимфоцитоз	$11,4 \pm 2,5$	$11,4 \pm 2,5$	$p > 0,05$
Моноцитоз	$16,6 \pm 2,5$	$11,1 \pm 3,4$	$p > 0,05$

Рассматривая частоту и характер клинических проявлений при ГФ ХГН у 36 пациентов второй подгруппы, необходимо отметить, что после года сочетанного традиционного лечения ГФ ХГН и иммуностропной терапии зарегистрированы следующие изменения (Таблица 5.12). В двух случаях ($5,5 \pm 2,5\%$) у пациентов сохранялись проявления астенического синдрома, субфебрилитет у кого-либо отсутствовал. Из двух больных подгруппы артралгии сохранялись лишь у одного (с $5,5 \pm 2,5\%$ до $2,7 \pm 2,7\%$). Позитивные сдвиги касались обратного развития лимфаденопатии (с $88,8 \pm 5,7\%$ до $75 \pm 5,6\%$), преимущественно за счет числа детей с генерализованной лимфаденопатией (с $11,1 \pm 2,4\%$ до $2,7 \pm 2,7\%$). Наряду с этим следует подчеркнуть, что в данной подгруппе у всех больных после второго курса лечения определялись нормальные размеры паренхиматозных органов.

Таблица 5.12 – Частота и характер клинических проявлений хронической ЭБВИ без реактивации у детей с ГФ ХГН с, $P \pm p\%$, (n=36)

Признаки	После первого курса лечения	После второго курса лечения	p
Астенический синдром	2 (5,5±2,5)	2 (5,5±2,5)	p>0,05
Субфебрилитет	0	0	-
Артралгии	2 (5,5±2,5)	1 (2,7 ±2,7)	p>0,05
Лимфаденопатия	32 (88,8±5,7)	27 (75±5,6)	p>0,05
– регионарная	28 (77,7±5,6)	26 (72,2±5,4)	p>0,05
– генерализованная	4 (11,1±2,4)	1 (2,7±2,7)	p>0,05
Увеличение печени	8 (22,2±4,1)	5 (13,8±2,7)	p>0,05
Увеличение селезенки	0	0	–
Лимфоцитоз	3 (8,3±2,5)	3 (8,3±2,5)	p<0,05
Моноцитоз	3 (8,3±2,5)	1 (2,7±2,7)	p>0,05

Необходимо отметить дальнейшее сокращение числа пациентов с признаками активности ЭБВ-инфекции как по клиническим признакам, так и по данным маркеров ЭБВ-инфекции более чем у 2/3 пациентов (с 18 до 11 детей).

Третий, завершающий курс в виде комбинированной (противовирусной и иммуностропной) терапии был продолжен только у 11 пациентов с сохраняющимися признаками активной ЭБВ-инфекции. В остальных 43 случаях детям на фоне лечения ХГН проводилась иммуностропная терапия.

Оценка состояния больных и основных клиничко-лабораторных показателей по истечению полутора лет свидетельствовала о дальнейшей последовательной положительной динамике процесса на фоне проводимой терапии. Примечательно, что при анализе произошедших позитивных сдвигов в подгруппе детей с ГФ ХГН и сопутствующей активной ЭБВ-инфекцией не используются критерии достоверности ввиду малого объема выборки.

Исследование вирусных маркеров после завершения третьего курса показало (Таблица 5.13), что у 7 из 11 пациентов еще регрессировали признаки активности хронической ЭБВ-инфекции. В подобных случаях обследование показало у больных отсутствие ДНК ЭБВ в крови, в моче, а также снижение частоты обнаружения ДНК ЭБВ в слюне с 10 (90,9 %) до 6 (54,5 %) случаев.

Также у этих детей не обнаруживали Ig EA и констатировали снижение уровня IgG EBNA.

Таблица 5.13 - Показатели маркеров хронической активной ЭБВ-инфекции после третьего курса терапии, (n=11)

Показатели	После второго курса	После третьего курса
IgG VCA, М±m (ЕД/мл)	39,58±4,9	40,26±3,14
– низкий, n (%)	3 (27,3 %)	4 (36,4 %)
– средний, n (%)	4 (36,4 %)	5 (45,5 %)
– высокий, n (%)	4 (36,4 %)	2 (18,1 %)
IgG EA	4 (36,4 %)	0
IgG EBNA, М±m (ЕД/мл)	67,66±5,84	52,51±3,29
– низкий, n (%)	1 (9,1 %)	4 (36,4 %)
– средний, n(%)	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)
– высокий, n (%)	7 (63,6 %)	2 (18,1 %)
ДНК ЭБВ в слюне	10 (90,9 %)	6 (54,5 %)
– слабая, n (%)	3 (27,3 %)	3 (27,3 %)
– умеренная, n (%)	4 (36,4 %)	2 (18,1 %)
– выраженная, n, (%)	3 (27,3 %)	1 (9,1 %)
– не обнаружена, n(%)	1 (9,1 %)	5 (45,5 %)
ДНК ЭБВ в крови	11 (100)	4 (36,4 %)
– слабая, n (%)	5 (45,5 %)	3 (27,3 %)
– умеренная, n (%)	3 (27,3 %)	1 (9,1 %)
– выраженная, n (%)	3 (27,3 %)	0
– не обнаружена, n (%)	0	7 (63,6 %)
ДНК ЭБВ в моче	5 (45,5 %)	2 (18,1 %)
– слабая, n (%)	3 (27,3 %)	2 (18,1 %)
– умеренная, n (%)	2 (18,1 %)	0
– выраженная, n (%)	0	0
– не обнаружена, n (%)	6 (54,5 %)	9 (81,8 %)

У детей с ЭБВ-инфекцией без реактивации изменения вирусных маркеров касались статистически значимого снижения только высокого и среднего уровней показателя IgG EBNA (с 67,66±5,84 ЕД/мл до 39,58±4,9 ЕД/мл и с 39,58±4,9 ЕД/мл до 39,58±4,9 ЕД/мл, соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, по окончании третьего курса лечения с использованием комбинированной противовирусной и иммунотропной терапии активная стадия хронической ЭБВ-инфекции оказалась нейтрализованной в 31 случае из 35, что соответствует 88,6 %.

Частота регистрации основных клинико-лабораторных показателей после завершающего курса терапии в данной подгруппе представлена в Таблице 5.14. В частности, в первой подгруппе констатировали сокращение частоты рецидивов макрогематурии, а также частоты встречаемости выраженной гематурии, которые к этому времени регистрировались в единичных случаях. Более того, отмеченные позитивные сдвиги сопровождалось отчетливым восстановлением в четырех случаях из пяти, ранее нарушенной концентрационной функции почек.

Таблица 5.14 - Характеристика основных клинико-лабораторных показателей у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекции после третьего курса терапии (n=11)

Показатели	После второго курса	После третьего курса
Гематурия		
– незначительная, n (%)	4 (36,4 %)	6 (54,5 %)
– умеренная, n (%)	5 (45,5 %)	4 (36,4 %)
– выраженная, n (%)	2 (18,1 %)	1 (9,1 %)
Рецидивы макрогематурии	2 (18,1 %)	1 (9,1 %)
Протеинурия	6 (54,5 %)	4 (36,4 %)
M±m (г/л)	0,21±0,07	0,18±0,05 ^с
– более 1 г/л, n (%)	3 (27,3 %)	0
Максимальная относительная плотность мочи, M±m	1018,45±0,89	1020,15±0,96
– ниже нормы, n (%)	5 (45,5 %)	1 (9,1 %)

Оценка эффективности терапии у детей с ГФ ХГН и активной стадией хронической ЭБВ-инфекции показала, что применение повторных курсов комбинированной терапии, закономерно последовательно ведет к снижению частоты встречаемости рецидивов макрогематурии (с 57,1 % до 9,1 %), уменьшению выраженности гематурии (с 71,4 % до 9,1 %) и тубулярных расстройств (с 34,2 % до 9,1 % по данным исследования относительной плотности мочи и с 25,7 % до 5,6 % по оценке содержания β-2 микроглобулина). Фактически частота рецидивов макрогематурии уменьшалась после каждого проведенного

курса лечения, достигнув десятикратного сокращения к завершающему этапу терапии (Рисунок 9).

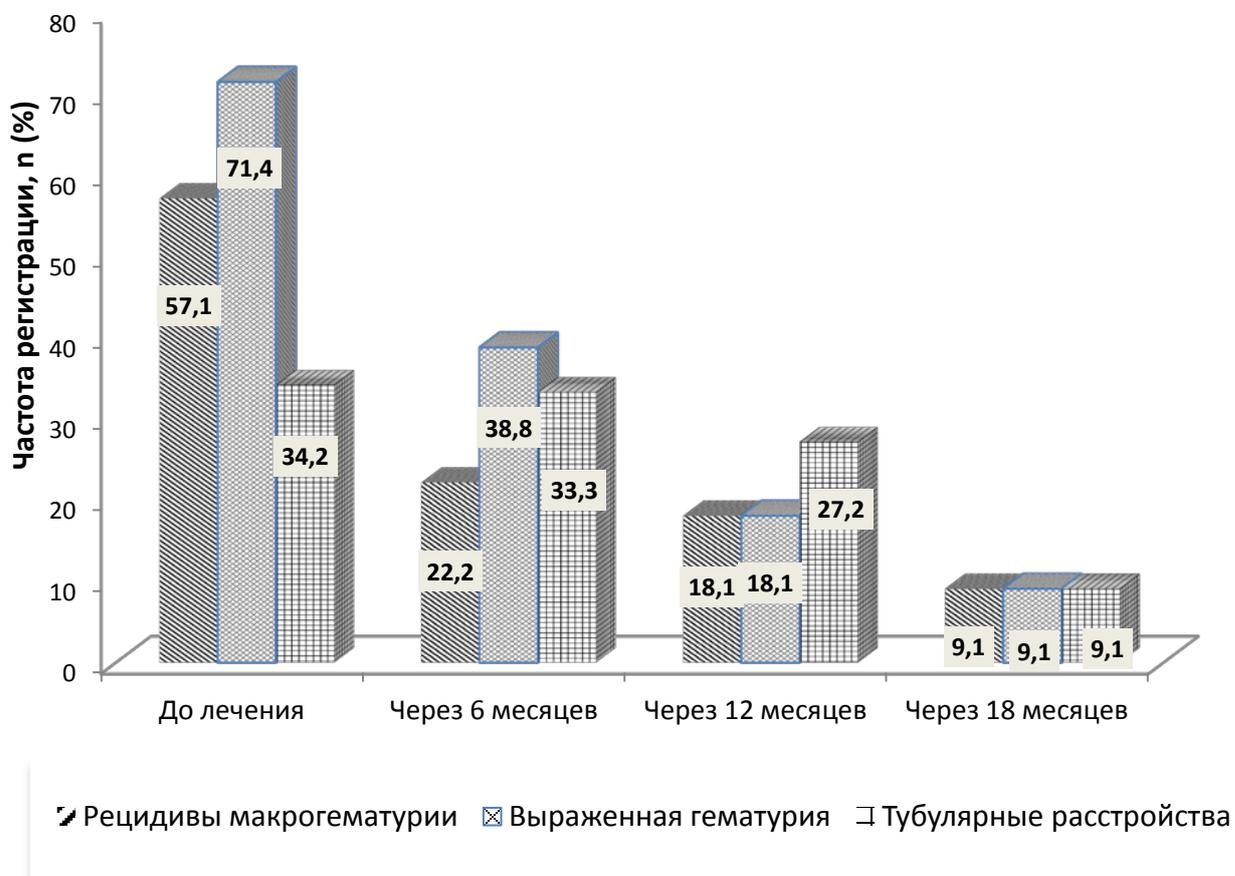


Рисунок 9. Динамика основных клиничко-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической активной ЭБВИ на фоне терапии

Во второй подгруппе больных, в которой к началу завершающего курса терапии не обнаруживались признаки активности хронической ЭБВ-инфекции, установлено также существенное уменьшение частоты рецидивов макрогематурии (с 4,6 % до 2,3 %; $p < 0,05$) и, особенно, частоты встречаемости выраженной гематурии (с 18,6 % до 4,6 %; $p < 0,05$). В меньшей степени, но в целом позитивная динамика отмечена в отношении обратного развития, имевших место тубулярных расстройств по данным изучения максимальной относительной плотности мочи: с 13,9 % до 9,1 % ($p < 0,05$). Характеристика изучаемых показателей среди больных этой подгруппы отражена в Таблице 5.15.

Таблица 5.15 - Характеристика основных клинико-лабораторных показателей у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции без реактивации после третьего курса лечения, (n=43)

Показатели	После второго курса	После третьего курса	p
Рецидивы макрогематурии, P±p%	4,6±3,4	2,3±2,3	p<0,05
Гематурия, P±p %			
– незначительная	37,2±4,0	53,4±4,8	p>0,05
– умеренная	45,4±4,6	37,2±4,0	p>0,05
– выраженная	18,6±3,4	4,6±2,5	p<0,05
Протеинурия, P±p %	51,1±4,8	34,8±4,2	p>0,05
M±m (г/л)	0,17±0,07	0,12±0,03 ^c	p>0,05
– более 1 г/л	0	0	-
Максимальная относительная плотность мочи, M±m	1020,21±1,05	1021±1,16	p>0,05
– ниже нормы	13,9±2,8	9,3±4,2	p>0,05

Оценивая частоту встречаемости и характер клинических проявлений у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией после заключительного курса терапии, следует отметить (Рисунок 10) неуклонную динамику по восстановлению зарегистрированных ранее отклонений в клиническом статусе у пациентов обеих подгрупп. Так, в подгруппе, состоящей из 11 больных с сопутствующей активной стадией хронической ЭБВ-инфекцией, у шести из них сохранялись проявления лимфаденопатии: у пяти – регионарной, и только у одного – генерализованной. Наряду с этим, у трех обследованных пациентов по-прежнему отмечались признаки тонзиллита; только в двух случаях имело место увеличение размеров печени; лимфоцитоз и моноцитоз сохранялись лишь у одного больного. Со стороны других органов и систем каких-либо существенных отклонений в объективном статусе не зарегистрировано.

Среди 43 детей с ГФ ХГН без признаков активности сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции также наблюдалась благоприятная динамика рассматриваемых клинических проявлений. Из числа отклонений в объективном статусе необходимо отметить, что в 4-х случаях у пациентов имело место увеличение размеров печени и в одном случае – лимфоцитоз.

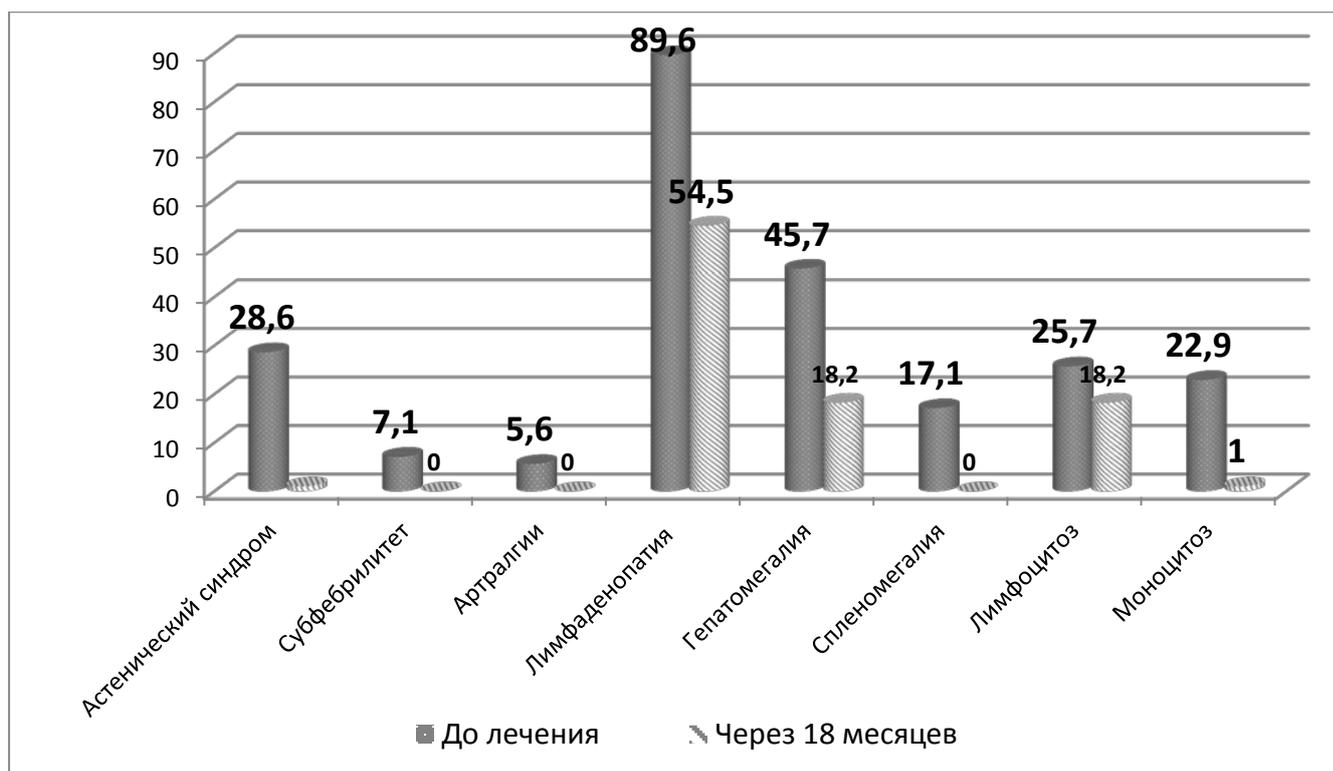


Рисунок 10 – Динамика клинических признаков ЭБВ-инфекции на фоне терапии

Особый научно-практический интерес представлял анализ результатов исследования цитокинов (ИФН- α и ИФН- γ , а также ИЛ-1 β и ИЛ-6) у пациентов после третьего курса терапии. При этом оценка ее эффективности в подгруппах детей с различными вариантами лечения ГФ ХГН в зависимости от активности хронической ЭБВ-инфекции или без признаков реактивации проводилась с учетом исходных результатов и данных полученных после первого курса лечения (Таблица 5.16).

В подгруппе детей с ГФ ХГН и сопутствующей активной хронической ЭБВ-инфекцией после третьего завершающего курса комбинированной терапии отмечено практически полное восстановление ранее сниженных в сыворотке крови уровней ИФН- α ($10,57 \pm 3,21$ пг/мл) и ИФН- γ ($41,05 \pm 7,56$), средние значения которых уже не отличались от установленных у детей контрольной группы ($12,58 \pm 5,72$ пг/мл и $44,87 \pm 23,76$ пг/мл, соответственно).

Таблица 5.16 - Показатели цитокинового статуса при ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией после завершающего курса дифференцированной терапии, $M \pm m$, (пг/мл)

Подгруппы обследованных и сроки лечения	Уровень в сыворотке крови			
	ИФН- α	ИФН- γ	ИЛ-1 β	ИЛ-6
Больные хронической активной ЭБВИ: – до лечения, n=35 – через 6 месяцев, n=19 – через 18 месяцев, n=11	2,1 \pm 0,18 ^b 5,1 \pm 1,03 ^{ab} 10,57 \pm 3,21 ^a	4,46 \pm 2,98 ^b 15,34 \pm 4,96 ^{ab} 41,05 \pm 7,56 ^a	72,15 \pm 1,85 ^b 41,65 \pm 0,92 ^{ab} 13,18 \pm 0,76 ^a	28,87 \pm 6,67 ^b 19,96 \pm 4,75 ^{ab} 15,74 \pm 4,12 ^b
Больные хронической ЭБВИ без реактивации: – до лечения, n=19 – через 6 месяцев, n=35 – через 18 месяцев, n=43	2,37 \pm 0,18 ^b 5,45 \pm 1,03 ^{ab} 11,67 \pm 3,21 ^a	13,85 \pm 2,98 ^b 19,67 \pm 4,96 ^{ab} 37,72 \pm 7,56 ^a	34,7 \pm 1,85 ^b 12,78 \pm 0,92 ^{ab} 12,67 \pm 0,76 ^a	16,17 \pm 6,67 ^b 7,8 \pm 4,75 ^{ab} 5,44 \pm 4,12 ^b
Контрольная группа, n=29	12,58 \pm 1,72	44,87 \pm 3,76	14,62 \pm 2,12	3,59 \pm 1,69

Примечания:

^a – достоверность различий показателей до лечения по отношению к установленному показателю ($p < 0,05$);

^b – достоверность различий показателей у детей контрольной группы ($p < 0,05$)

Равным образом, к этому времени зарегистрировано выравнивание до нормального среднего значения (13,18 \pm 0,76 пг/мл), ранее еще полгода назад значительно повышенного содержания ИЛ-1 β (41,65 \pm 0,92 пг/мл), что оказалось статистически существенным и уже не отличалось ($p > 0,05$) от соответствующего среднего показателя детей контрольной группы (14,62 \pm 12,12 пг/мл). Единственным показателем, не достигшим уровня здоровых детей группы контроля (3,59 \pm 1,69 пг/мл) к моменту завершающего курса лечения, оказался ИЛ-6 (15,74 \pm 4,12 пг/мл). Динамика показателей цитокинового статуса в этой подгруппе представлена на Рисунке 11.

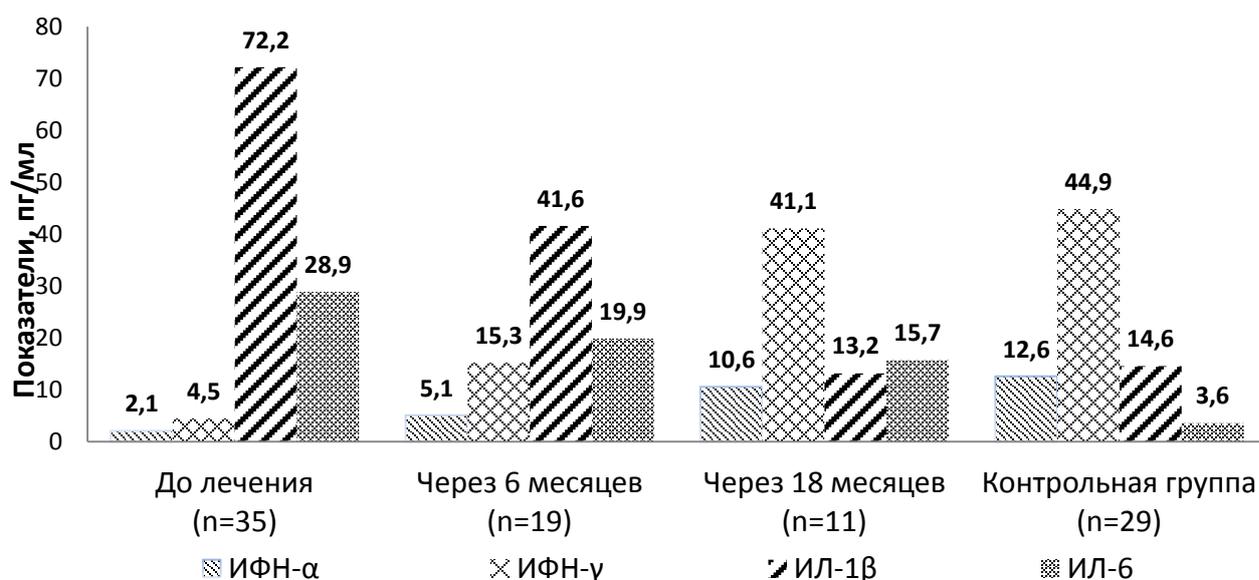


Рисунок 11. Динамика цитокинового статуса при ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической активной ЭБВИ на фоне терапии

Установленные изменения, по-видимому, обусловлены особенностями участия данного интерлейкина в регуляции воспалительного процесса. Так, по мнению Нечепоренко Н. В. [65], наряду с участием в регуляции острой фазы воспаления ИЛ-6 задействован в процессе дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины, а также в процессах стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Анализируя результаты исследования цитокинового статуса среди более многочисленной подгруппы больных ГФ ХГН без сопутствующих признаков активности хронической ЭБВ-инфекции выяснилось, что через полтора года все изучаемые средние показатели максимально приблизились к соответствующим величинам, зарегистрированным у здоровых детей контрольной группы. Это касалось, как ИФН-α ($11,67 \pm 3,21$ пг/мл; в группе контроля – $12,58 \pm 1,72$ пг/мл), так и ИФН-γ ($37,72 \pm 7,56$ пг/мл и $44,87 \pm 3,76$ пг/мл). Подобная динамика отмечена также в отношении провоспалительных цитокинов ИЛ-1β ($12,67 \pm 0,76$ пг/мл и $14,62 \pm 2,12$ пг/мл в группе контроля) и ИЛ-6 ($5,44 \pm 4,12$ пг/мл и $3,59 \pm 1,69$ пг/мл, соответственно).

Ввиду того, что основной целью работы являлось повышение эффективности лечения ГФ ХГН, характеризующейся торпидным, зачастую

резистентным к проводимой терапии течением, нами изучены исходы заболевания и влияние на них повторных курсов комбинированной противовирусной и иммуотропной терапии.

Выяснилось, что полная клинико-лабораторная ремиссия после первого курса среди детей с ХГН и сопутствующей активной хронической ЭБВИ установлена в 11,4 % случаев, а частичная лабораторная – у 54,3 %, т.е. суммарно ремиссия достигнута в 65,7 %. По окончании второго и последующего третьего курса, в этой подгруппе полную ремиссию констатировали у 34,2 %, частичную у 51,4 %, что суммарно составило 82,7 %.

Подводя итоги выполненного исследования необходимо отметить, что безусловным признаком терапевтического эффекта последовательных курсов комбинированной терапии ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекцией явилось: во-первых, – значительное сокращение числа пациентов с 35 до 4 с признаками ЭБВ-вирусной активности процесса. Это проявлялось изменениями маркеров отражающих вирусную активность ЭБВ-инфекции, а именно, признаки активности хронической ЭБВ-инфекции через 6 месяцев наблюдения ликвидировались более чем у половины больных, через 12 месяцев наблюдения более чем у 2/3, а после 3 курсов терапии сохранились только в 7% случаев. Во-вторых, в значительной мере удалось уменьшить основные клинико-лабораторные проявления основного заболевания в виде снижения у больных частоты регистрации рецидивов макрогематурии (с 57,1 % до 9,1 %) и степени выраженности гематурии (с 71,4 % до 9,1 %), а также тубулярных расстройств по данным исследования максимальной относительной плотности мочи: с 34,2 % до 9,1 % и содержания β_2 -микроглобулина: с 25,7 % до 5,6 % – после первого курса лечения. Фактически частота рецидивов макрогематурии уменьшалась после каждого последующего курса лечения, достигнув десятикратного сокращения к завершающемуся этапу терапии. Отчетливое снижение частоты регистрации гематурии, наблюдаемое после каждого курса терапии, привело к тому, что к завершению лечения она сохранялась у больных лишь в минимальной и умеренной степени. К этому

времени у детей с ХГН практически вдвое уменьшилась исходно сниженная относительная плотность мочи, а повышенное до лечения содержание β_2 -микроглобулина выявлялось в моче достоверно реже уже после первого курса проводимой терапии.

Очевидным положительным моментом следует считать, что параллельно нейтрализации маркеров вирусной активности у больных наблюдались позитивные сдвиги в объективном статусе. В подобных случаях констатировали неуклонное снижение частоты проявлений у больных астенического синдрома (с 28,6 % до единичных случаев), субфебрилитета (с 7,1% до полной ликвидации), артралгий (с 5,6 % до полной ликвидации), лимфаденопатии (с 89,6 % до 54,5 %), в том числе генерализованной лимфаденопатии (с 45,7% до единичных случаев), гепатомегалии (с 45,7 % до 18,2 %), спленомегалии (с 17,1% до полной ликвидации), лимфоцитоза (с 25,7 % до 18,2 %), моноцитоза (с 22,9 % до единичных случаев).

В-третьих, использование повторных курсов комбинированной терапии привело также к нормализации в сыворотке крови уровней ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β и значительному снижению уровня ИЛ-6.

У детей с торпидным течением ГФ ХГН и сопутствующей активной хронической ЭБВ-инфекции по завершении проведенных трех последовательных курсов противовирусной и иммуностропной терапии полная клинико-лабораторная ремиссия достигнута практически у половины больных (48,5 %), а частичная лабораторная – более чем у трети (34,2 %), что суммарно составило 82,8 %. Преимущество подобной терапии гематурической формы ЭБВ-ассоциированного ХГН, подчеркивается сопоставлением результатов лечения с группой сравнения детей, которые по поводу основного заболевания получали только общепринятую терапию. Выяснилось, что за 18 месяцев наблюдения среди больных группы сравнения полная клинико-лабораторная ремиссия диагностирована в 17,1 % случаев, а частичная клинико-лабораторная ремиссия у 20 %, что суммарно составило 37,1 %.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В структуре нефрологической патологии у детей ГН занимает особое место в связи с распространенностью, склонностью к хронизации и рецидивированию. [70; 76]. ГФ ХГН у детей нередко характеризуется торпидным течением. От 12 % до 24 % детей с ГФ ХГН в течение 10–12 лет развивают хроническую почечную недостаточность [54; 68; 76; 79; 99]. Во многом это объясняется недостаточной эффективностью методов лечения ГФ ХГН без учета факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на характер течения заболевания. Последнее может быть обусловлено недостаточной изученностью патогенетических аспектов и, в частности, роли сопутствующей вирусной инфекции и иммунных нарушений в виде изменений интерферонового и интерлейкинового статуса [90; 91]. В этой связи актуальным представляется изучение роли сопутствующей ГФ ХГН герпесвирусной инфекции, которой в последние годы уделяется значительное внимание, учитывая ее негативное влияние на прогрессирование ряда заболеваний почек [1; 5; 13; 26; 31; 51; 58; 88 и др.]. Среди герпесвирусов особого внимания заслуживает ЭБВ ввиду доказанной его тропности к различным структурам почек и установленного неблагоприятного влияния на течение ТИН, НС, мезангиопролиферативного и мембранопролиферативного ГН [55; 66; 110; 114; 127; 140; 172]. Изучение влияния ЭБВ-инфекции на характер основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН представляет естественный научно–практический интерес для разработки новых высокоэффективных подходов к терапии и улучшению прогноза заболевания в целом.

Для решения поставленных задач обследовано 110 детей с ГФ ХГН в возрасте от 3 до 17 лет. Составлена программа исследования, включающая 3 последовательных этапа.

На первом этапе исследования у детей с ГФ ХГН изучена частота встречаемости и стадия активности ЭБВ-инфекции путем исследования вирусных

маркеров (IgG EBNA, IgG VCA, IgG EA в крови и ДНК ЭБВ в слюне, в крови и в моче).

На втором этапе для изучения влияния хронической ЭБВ-инфекции на клиничко-лабораторные проявления с ГФ ХГН дети были разделены на 2 группы: основная группа – 54 детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией (49,1%) и группа сравнения – 56 пациентов без ЭБВ-инфекции (50,9%). Контрольную группу составили 29 условно здоровых детей.

На третьем этапе группу детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией разделили на 2 подгруппы: первая состояла из 35 больных с ГФ ХГН и сопутствующей активной стадией хронической ЭБВ-инфекции, получавших на фоне традиционного лечения ГН, комбинированную противовирусную и иммуностропную терапию; вторая подгруппа включала 19 пациентов с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией без реактивации, которые получали только иммуностропную терапию.

Согласно исследованиям, маркеры хронической ЭБВ-инфекции выявлены у 54 (49,1%) детей из 110 обследованных с ГФ ХГН. При этом у 64,8% из них констатировали активную стадию инфекции. Установлена большая частота обнаружения ЭБВ-инфекции у детей дошкольного возраста ($37,0 \pm 6,6$ %; $p < 0,01$).

У детей обеих групп изучены факторы, предшествующие дебюту и клиничко-лабораторные ГФ ХГН. Установлено, что наиболее значимым фактором, предшествующим развитию основного заболевания, у детей основной группы оказалась ОРВИ ($59,3 \pm 6,7$ %; $p = 0,01$), тогда как в группе сравнения чаще в качестве предшествующего фактора выступали бактериальные заболевания ($51,8 \pm 6,5$ %; $p < 0,05$). Наряду с этим в дебюте больных основной группы регистрировали большую частоту изолированного мочевого синдрома в виде гематурии ($59,3 \pm 6,7$ %), в том числе макрогематурии ($37,0 \pm 6,6$ %), в отличие от детей группы сравнения, у которых заболевание дебютировало нефритическим синдромом в $42,9 \pm 6,6$ % случаев; $p < 0,05$.

Рассматривая основные клиничко-лабораторные проявления и характер течения ГФ ХГН, необходимо выделить следующие особенности. Рецидивы

макрогематурии зафиксированы у 26 (48,9%) детей с проявлениями ЭБВ-инфекции и у 16 (31,5 %) без проявлений последней ($p < 0,01$). Более чем у половины детей ($63,0 \pm 6,6$ %) с сопутствующей ЭБВ-инфекцией наблюдалась выраженная гематурия, которая встречалась чаще, чем у детей без таковой ($41,1 \pm 6,5$ %; $p < 0,05$). Выявлена зависимость клинико-лабораторных проявлений основного заболевания от активности сопутствующей хронической ЭБВ-инфекции. Так, отмечена достоверно большая частота регистрации рецидивов макрогематурии ($57,1 \pm 4,9\%$), выраженной гематурии ($71,4 \pm 4,8$ %) по сравнению с пациентами с ЭБВ-инфекции без реактивации ($33,2 \pm 4,1$ % и $47,4 \pm 4,8$ %, соответственно; $p < 0,05$).

Изучение функционального состояния почек у детей обеих групп показало, что уровни креатинина крови, расчетной СКФ не отличались в обследуемых группах детей ($p > 0,05$). В то же время гипостенурия у больных с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией обнаруживалась в два раза чаще ($29,6 \pm 5,8$ %), чем у детей без ЭБВ-инфекции ($14,2 \pm 4,7$ %; $p < 0,05$). К тому же, наличие тубулярных расстройств убедительно подтвердила большая частота встречаемости повышенного уровня $\beta 2$ -микроглобулина в моче ($20,3 \pm 5,5$ %), тогда как у больных группы сравнения повышение этого показателя встречалось достоверно реже ($7,1 \pm 3,4$ %; $p < 0,05$). Анализ показателей функционального состояния почек у детей в зависимости от активности сопутствующей ЭБВ-инфекции показал большую частоту снижения максимальной относительной плотности мочи ($34,2 \pm 4,1$ %) и повышение уровня $\beta 2$ -микроглобулина в моче ($25,7 \pm 3,5$ %) в случаях ГФ ХГН, ассоциированной с активной стадией хронической ЭБВ-инфекции по сравнению с пациентами без ее реактивации ($21,1 \pm 3,3$ % и $10,6 \pm 2,7$ %, соответственно; $p < 0,05$).

При выяснении особенностей клинико-лабораторных проявлений хронической ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН установлено, что лимфаденопатия встречалась у преобладающего числа больных ($87,0 \pm 4,6$ %) как в активной стадии, так и без реактивации и, примерно в половине случаев, носила генерализованный характер ($40,7 \pm 6,5$ %), при этом в активной стадии инфекции

чаще встречалась генерализованная лимфаденопатия ($45,7 \pm 4,6$ %), тогда как у пациентов без признаков активности ЭБВ-инфекции преимущественно регистрировалась регионарная лимфаденопатия ($52,6 \pm 4,9$ %). Более трети пациентов имели увеличенные размеры печени ($37,0 \pm 6,6$ %), при этом гепатомегалия у детей в активной стадии ЭБВ-инфекции наблюдалась практически у половины ($45,7 \pm 4,6$ %), и лишь у каждого пятого ребенка – без реактивации ЭБВ-инфекции. Каждый пятый пациент имел проявления астенического синдрома ($20,3 \pm 5,5$ %), субфебрилитет и увеличение размеров селезенки зарегистрировано у каждого седьмого ребенка ($13,0 \pm 4,6$ %), преимущественно это были дети с активной стадией ЭБВ-инфекции ($28,6 \pm 3,5$ %, $17,1 \pm 3,1$ % и $17,1 \pm 3,1$ %, соответственно), тогда как у детей без признаков активности ЭБВ-инфекции эти проявления зарегистрированы лишь в единичных случаях. Примерно у каждого пятого пациента выявлен относительный лимфоцитоз ($18,5 \pm 5,3$ %) и моноцитоз ($18,5 \pm 5,3$ %). Подобные изменения в периферической крови с большей частотой регистрировались у пациентов в подгруппе детей с хронической активной ЭБВ-инфекцией ($25,7 \pm 3,5$ % и $22,9 \pm 3,4$ %, соответственно) в отличие от больных второй подгруппы ($5,3 \pm 2,6$ % и $10,6 \pm 2,7$ %, соответственно).

Исследование состояния противовирусного потенциала показало, что большинство детей с ГФ ХГН и сопутствующей ЭБВ-инфекцией характеризуются низким содержанием, как ИФН- α ($2,0 \pm 0,18$ пг/мл), так и, особенно, ИФН- γ ($4,85 \pm 2,98$ пг/мл) по отношению к соответствующим показателям детей контрольной группы ($12,56 \pm 5,71$ пг/мл и $44,92 \pm 23,87$ пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Установленное выраженное, более чем в 10 раз, снижение содержания ИФН- γ у таких больных, вероятнее всего, связано с нарушением функциональной активности Т-хелперов 1 типа, которые, как известно, принимают участие в продукции ИФН- γ [38; 89]. В свою очередь, пониженные значения ИФН- α указывают на снижение уровня противовирусной защиты, что можно объяснить нарушениями в моноцитарно-макрофагальном звене иммунитета и снижением функциональной активности натуральных киллеров [11; 96].

Оценивая содержание интерферонов в крови у обследованных больных в зависимости от активности хронической ЭБВ-инфекции следует подчеркнуть, что при активной ее стадии уровень ИФН- γ ($4,46 \pm 0,59$) оказался в три раза ниже, чем у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией без реактивации ($13,90 \pm 5,27$; $p < 0,05$). В то же время снижение ИФН- α не зависело от активности ЭБВ-инфекции ($p > 0,05$).

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 показали достоверное повышение ($p < 0,05$) уровня как ИЛ-1 β ($72,15 \pm 1,85$ пг/мл), так и ИЛ-6 ($28,87 \pm 6,67$ пг/мл) у детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВ-инфекцией по сравнению с пациентами контрольной группы. В случаях ГФ ХГН и хронической активной ЭБВ-инфекции уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 оказался в два раза выше, чем в группе больных без реактивации. Установленный факт можно рассматривать как отражение активности и тяжести патологического процесса при ГФ ХГН, а наличие сопутствующей хронической активной ЭБВ-инфекции – в качестве фактора, потенцирующего тяжесть воспалительного процесса в почках [8; 80; 86].

Установленное негативное влияние хронической ЭБВ-инфекции на частоту основных клинико-лабораторных показателей и характер течения ГФ ХГН, явилось основанием для назначения комбинированной (противовирусной и иммуностропной терапии), направленной с одной стороны, – на нейтрализацию активности ЭБВ-инфекции, а с другой, – на повышение иммунной резистентности, что в целом позволит улучшить прогноз основного заболевания.

Для решения задачи исследования, связанной с оценкой эффективности терапии ГФ ХГН, все дети с хронической ЭБВИ были разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 35 детей с ГФ ХГН и активной стадией хронической ЭБВ-инфекции, получавшие наряду с традиционным лечением, комбинированную противовирусную («Ацикловир») и иммуностропную терапию в виде сочетания рекомбинантного α -2 β интерферона (Виферон®) и препарата Протефлазид®. Во вторую подгруппу вошли 19 пациентов с ГФ ХГН и хронической ЭБВИ без реактивации, которые кроме общепринятого лечения

гломерулонефрита получали только иммуотропную терапию. Эффективность проведенной терапии оценивалась путем анализа основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН, а также по результатам вирусологического и иммунологического обследования через 6, 12 и 18 месяцев наблюдения (т. е. через 3 месяца после завершения первого, второго и третьего курсов лечения), а также путем сопоставления результатов лечения с таковыми у пациентов, которые получали только общепринятую терапию основного заболевания.

Оценка эффективности терапии у детей с ГФ ХГН и активной стадией хронической ЭБВ-инфекции показала, что применение повторных курсов комбинированной противовирусной и иммуотропной терапии закономерно ведет к снижению частоты встречаемости рецидивов макрогематурии (с 57,1 % до 9,1 %), уменьшению выраженной гематурии (с 71,4 % до 9,1 %) и тубулярных расстройств (с 34,2 % до 9,1 % по данным исследования относительной плотности мочи и с 25,7 % до 5,6 % по оценке содержания β_2 микроглобулина). Фактически частота рецидивов макрогематурии уменьшалась после каждого последующего курса лечения, достигнув десятикратного сокращения к завершающемуся этапу терапии. Отчетливое снижение частоты регистрации выраженной гематурии, наблюдаемое после каждого курса терапии, привело к тому, что к исходу лечения она встречалась у больных лишь в умеренной и минимальной степени. Практически вдвое к этому сроку лечения у больных с ХГН уменьшилась выраженность исходно сниженной относительной плотности мочи, а повышенное до лечения содержание β_2 -микроглобулина в моче выявлялось достоверно реже уже после первого курса проведенной терапии.

Очевидным признаком терапевтического эффекта последовательных курсов комбинированной терапии явилось значительное сокращение числа пациентов с признаками активности инфекции: через 6 месяцев наблюдения таковые регрессировали более чем у половины больных, через 12 месяцев – более чем у 2/3. После 3-х курсов проведенной терапии маркеры, свидетельствующие об активности инфекции, сохранялись только в 7% случаев (у 4 из 35 пациентов).

Примечательно, что параллельно нейтрализации маркеров вирусной активности у больных наблюдались позитивные сдвиги в объективном статусе. В подобных случаях констатировали неуклонное снижение частоты проявлений у больных астенического синдрома (с 28,6 % до единичных случаев), субфебрилитета (с 7,1% до полной ликвидации), артралгий (с 5,6 % до полной ликвидации), лимфаденопатии (с 89,6 % до 54,5 %), в том числе генерализованной (с 45,7% до единичных случаев), гепатомегалии (с 45,7 % до 18,2 %), спленомегалии (с 17,1% до полной нормализации размеров), лимфоцитоза (с 25,7 % до 18,2 %), моноцитоза (с 22,9 % до единичных случаев).

Использование повторных курсов комбинированной терапии привело также к нормализации в сыворотке крови уровней ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β и значительному снижению уровня ИЛ-6. Через 18 месяцев наблюдения отмечено повышение в 2,7 раза уровня ИФН- α и в 3,6 раза концентрации ИФН- γ . После третьего курса терапии показатели ИФН- α и ИФН- γ у обследованных больных достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Показатель ИЛ-1 β после трех курсов противовирусной и иммуностропной терапии в сыворотке крови достоверно не отличался от показателей контрольной группы, а уровень ИЛ-6 через 18 месяцев также снизился, однако не достигнув среднего значения детей контрольной группы.

Таким образом, использование у детей с торпидным течением ГФ ХГН и сопутствующей активной хронической ЭБВ-инфекцией трех последовательных курсов противовирусной и иммуностропной терапии позволило достигнуть полной клинико-лабораторной ремиссии достигнута практически у половины больных (48,5 %), а частичной лабораторной – более чем у трети (34,2 %), что суммарно составило 82,7 %. Преимущества подобной (противовирусной и иммуностропной) терапии ГФ ХГН, ассоциированной с ЭБВ-инфекцией очевидно при сопоставлении результатов лечения с таковыми в группе, где пациенты по поводу основного заболевания получали только общепринятую терапию. Выяснилось, что за 18 месяцев наблюдения среди больных группы сравнения полная клинико-

лабораторная ремиссия диагностирована в 17,1 % случаев, а частичная клинико–лабораторная ремиссия – у 20 %, что суммарно составило 37,1 %.

Результаты выполненных исследований свидетельствуют об отчетливой положительной динамике клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией после трех курсов комбинированной терапии. При этом, отмеченная динамика сопровождалась позитивными сдвигами цитокинового статуса (интерферонового и интерлейкинового), а также показателей, отражающих снижение частоты регистрации у больных признаков активности хронической ЭБВ-инфекции.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной проблемы педиатрии – повышение эффективности лечения ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией на основании изучения клинико-лабораторных проявлений, характеристик вирусных маркеров, особенностей цитокинового статуса, разработки и применения комбинированной (противовирусной и иммуотропной) терапии.

1. Частота регистрации хронической ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН составляет 49,1%, у них выявляется большая частота регистрации детей дошкольного возраста ($37,0 \pm 6,6$ %) по сравнению с пациентами без ЭБВ-инфекции (8,9 %; $p < 0,01$) При этом, в 64,8 % случаев выявляется стадия инфекции.

2. Среди факторов, предшествующих развитию ГФ ХГН у детей с сопутствующей ЭБВ-инфекцией в 59,3 % случаев имела место ОРВИ, а в дебюте заболевания преобладала частота регистрации изолированного мочевого синдрома в виде гематурии (59,3 %), в том числе макрогематурии (37,0 %). К особенностям клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей на фоне хронической ЭБВ-инфекции следует отнести достоверно большую частоту ($p < 0,05$) регистрации эпизодов макрогематурии (48,9 %), выраженной гематурии (63 %) и тубулярных расстройств в виде гипостенурии (29,6%) и повышения уровня β_2 -микроглобулина в моче (20,3 %). Частота данных проявлений статистически достоверно ($p < 0,05$) возрастает в активной стадии хронической ЭБВ-инфекции: рецидивов макрогематурии до 57,1 %, выраженной гематурии до 71,4 %, а также снижения максимальной относительной плотности мочи до 34,2 % и повышения уровня β_2 -микроглобулина в моче до 25,7 %

3. Среди особенностей клинических проявлений хронической ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН зарегистрированы достоверно большая частота ($p < 0,05$) субфебрилитета (13,0 %, в активной стадии – 17,1 %), генерализованной лимфаденопатии (40,7 %, в активной стадии – 45,7 %), увеличения размеров

печени (37,0 %, в активной стадии 45,7 %), селезенки (13,0 %, в активной стадии – 17,1 %), относительного лимфоцитоза (18,5 %, в активной стадии – 25,7%) и моноцитоза (18,5 %, в активной стадии – 22,9 %).

4. У детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией установлено отчетливое снижение содержания сывороточного ИФН- α ($2,0 \pm 0,18$ пг/мл) по отношению к соответствующему показателю здоровых детей контрольной группы ($12,56 \pm 5,71$ пг/мл; $p < 0,05$), а также ИФН- γ ($4,85 \pm 2,98$ пг/мл и $44,92 \pm 23,87$ пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). В активной стадии хронической ЭБВ-инфекции степень отклонений изучаемых параметров более значительная, чем у больных с неактивной стадией инфекции. Концентрация сывороточного ИФН- α определяется на низких значениях вне зависимости от активности хронической ЭБВ-инфекции; уровень ИФН- γ у детей с хронической активной ЭБВ-инфекцией снижен в 3 раза по сравнению с пациентами без реактивации инфекции и в 10 раз по сравнению со средним значением показателя детей контрольной группы.

5. ГФ ХГН у детей с сопутствующей ЭБВ-инфекцией сопровождается статистически значимым ($p < 0,05$) повышением содержания провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β ($72,15 \pm 1,85$ пг/мл) и ИЛ-6 ($28,87 \pm 6,67$ пг/мл) по сравнению с показателем детей контрольной группы ($14,61 \pm 12,11$ пг/мл и $3,67 \pm 1,72$ пг/мл, соответственно). При этом повышение уровня интерлейкинов зависит от стадии ЭБВ-инфекции: в случаях хронической активной ЭБВ-инфекции у детей с ГФ ХГН уровень ИЛ-1 в 2 раза выше, чем при ЭБВ-инфекции без реактивации ($72,15 \pm 1,8$ пг/мл; $p < 0,05$), а содержание ИЛ-6 – в 1,8 раза ($28,87 \pm 6,67$ пг/мл; $p < 0,05$).

6. Использование комбинированной (противовирусной и иммуностропной) терапии у детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВИ в течение 18 месяцев приводит к снижению частоты регистрации эпизодов макрогематурии (в 6,3 раза), выраженной гематурии (в 8,3 раза), тубулярных расстройств (в 2,7 раза), а также к обратному развитию клинико-лабораторных проявлений хронической ЭБВ-инфекции, что проявляется нормализацией температуры тела, уменьшением частоты астенического синдрома (в 1,2 раза), генерализованной лимфаденопатии

(в 1,7 раза), гепатомегалии (в 2,5 раза), спленомегалии (до полной нормализации размеров). Наряду с этим происходит нейтрализация активности хронической ЭБВ-инфекции и нормализация уровней ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β в сыворотке крови, а также значительное снижение содержания ИЛ-6.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие несвойственных для ГФ ХГН астенического синдрома, субфебрилитета, генерализованной лимфаденопатии, увеличенных паренхиматозных органов, относительного лимфоцитоза и моноцитоза определяет целесообразность исследования у больных маркеров хронической ЭБВ-инфекции.

2. Подобное обследование предполагает определение вирусной активности путем исследования IgG EBNA, VCA, EA, а также ДНК ЭБВ в сыворотке крови, в слюне и в моче, что позволяет на ранних этапах ГФ ХГН выявить наличие данной инфекции и, с учетом полученных данных, проводить направленную комбинированную (противовирусную и иммуностропную) или исключительно иммуностропную терапию.

3. Для лечения ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВИ рекомендуется проведение комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии с использованием препарата рекомбинантного α -2 β интерферона «Виферона» – ежедневно (доза 150–500 тыс. ЕД в зависимости от возраста 2 раза в день) на протяжении 10 дней, далее 3 раза в неделю в течение одной недели, затем 1–1,5 месяца 2 раза в неделю. Параллельно на протяжении трех месяцев назначается препарат, содержащий флавоноиды *Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epiquous* L. – «Протефлазид». В случае обнаружения хронической активной ЭБВИ рекомендуется включение в терапию ациклических нуклеозидов, в частности препарата «Ацикловир» в возрастной дозировке на протяжении 7 дней с последующим приемом препарата в поддерживающей дозе на протяжении 20 дней. Наибольшая эффективность противовирусной и иммуностропной терапии достигается в случаях проведения трех подобных курсов лечения с перерывом в три месяца между ними.

4. Для практической работы педиатров, детских нефрологов с целью оценки цитокинового статуса и контроля за эффективностью противовирусной и иммуностропной терапии при ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВ-инфекцией рекомендуется исследование уровней ИФН- α , ИФН- γ , а также содержания провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ 6 в сыворотке крови.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AM – атипичные моноклеары

AT – антитела

ГН – гломерулонефрит

ГФ ХГН – гематурическая форма хронического гломерулонефрита

ЕК – естественные киллеры

ИДС – иммунодефицитное состояние

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТИК – тубуло–интерстициальный компонент

ТИН – тубуло–интерстициальный нефрит

ХГН – хронический гломерулонефрит

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭБВ – Эпштейн-Барр вирус

ЭБВ-инфекция – Эпштейн-Барр вирусная инфекция

ЭБВИ – Эпштейн-Барр вирусная инфекция

Ig – иммуноглобулины

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бархатова, Т. В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при хронической патологии почек у детей / Т. В. Бархатова // Мед. Альманах. – 2011. – № 6. – С. 196–199.
2. Барычева, Л. Ю. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна–Барр вирусной инфекции / Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, А. В. Волкова // Детские инфекции. - 2014. - № 2. - С. 28–33
3. Батаева, Е. П. Состояние гуморального иммунитета у детей при некоторой патологии почек / Е. П. Батаева // Забайкал. мед. вестн. – 2010. – № 1. – С. 3–5.
4. Батюшин, М. М. Гематурия: понятие, причины и основы дифференциальной диагностики / М. М. Батюшин, Д. Г. Пасечник // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 7. – С. 30–37.
5. Бекетова, Г. К. Особенности течения хронического гломерулонефрита у детей, ассоциированного вирусом гепатита В / Г. К. Бекетова, И. Н. Низаметдинов // Нефрология – 2007. – Т.11, № 1. – С. 79–82.
6. Боднар, В. А. Современные представления о клинико–патогенетической характеристике Эпштейна–Барр вирусной инфекции / В. А. Боднар, // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип 4, Т.2 (114). – С. 11–13.
7. Боковой, А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: учебное пособие / А. Г. Боковой, А. И. Егоров – М. : Центр стратегической конъюнктуры, 2014. – 256 с.
8. Вашурина, Т. В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т. В. Вашурина, Т. В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2002. – Том 4, №3. – 171–181.
9. Вирусная инфекция Эпштейна–Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита / М. С. Игнатова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, №1. – С. 70–76.

10. Виферон: комплексный противовирусный препарат для взрослых и детей: руководство для врачей / В. В. Малиновская, Н. В. Деленян, Р. Ю. Ариненко, Е. Н. Мешкова – М. : ИНКО–ТНК, 2006. – 56 с.
11. Волоха, А. П. Епштейн–Барр вірусна інфекція у дітей// А. П. Волоха, Л. І. Чернишова // Сучасні інфекції. – № 4. – 2003. – С.79–91.
12. Выявление маркеров Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей с различной патологией / Р. Е. Бошьян [и др.] // Детские инфекции. – 2011. – Т.10, № 3. – С. 64–66.
13. Гасилина, Е. С. Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей / Е. С. Гасилина, О. В. Борисова, Г. В. Санталова // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 7–12.
14. Генетический полиморфизм антагониста рецептора интерлейкина–1 у больных хроническим гломерулонефритом / Э. К. Петросян [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – Т. 5, № 2 – С. 99.
15. Герпес–вирусные инфекции у больных гломерулонефритом / И. Ф. Баринский [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 1. – С. 35–36.
16. Герпесвирусная инфекция у детей с остропротекающим гломерулонефритом / Л. Н. Горчакова, В. В. Длин, Н. В. Шабалина, В. В. Малиновская // Педиатрия. – 2000. – №1 – С. 14–16.
17. Гістологічна класифікація, глосарій та морфологічна характеристика первинних гломерулярних захворювань : метод. рек. / М. О. Колесник [та ін]. – К., 2003. – 24 с.
18. Гордеева, А. А. Содержание некоторых цитокинов в сыворотке крови и оксипролина в моче при гломерулонефрите у детей / А. А. Гордеева, Ю. В. Одинец, Т. В. Горбач // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т. 8, Вып. 4 (24). – С. 99–102.
19. Горейко, Т. В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / Т. В. Горейко, Н. М. Калинина, Л. Б. Дрыгина // Инфекции и иммунитет. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 121–130.

20. Горейко, Т. В. Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / Т. В. Горейко, Н. М. Калинина, Л. Б. Дрыгина // Цитокины и воспаление – 2011. – №4 – С. 50–54.
21. Горохова, А. В. Особенности течения гломерулонефритов, ассоциированных с вирусными инфекциями / А. В. Горохова, Я. А. Мунхалова // Материалы III Российского Конгресса Педиатров–Нефрологов. – СПб, 2003. – С. 102.
22. Горячковский А. М. Клиническая биохимия: пособие для врачей лаборантов / А. М. Горячковский. – Одесса : Астропринт, 1998. – 608 с.
23. Гострий та хронічний гломерулонефрит у дітей: українські стандарти діагностики та лікування (згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України за № 436 від 31.08.2004) // Doctor. – 2006. – № 2. – С. 20–25.
24. Гриневич, Ю. А. Определение иммунных комплексов / Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферов // Лаборатор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493–496.
25. Детская нефрология: практическое руководство / под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. – М. : Литтерра, 2010. – 370 с.:ил. табл.
26. Детская нефрология: руководство для врачей / под ред. М. С. Игнатовой. – 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Мед. информ. агентство, 2011. — 696 с., ил.
27. Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Н. А. Мухин [и др.]. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 384 с.: ил.
28. Динамика иммунологических показателей при острых и хронических гломерулонефритах у детей / И. Г. Хмелевская, И. И. Жизневская, Н. С. Разинькова, З. Н. Калинина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–2. – 269–273.
29. Длин, В. В. Роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита у детей / В. В. Длин, О. В. Чумакова // Материалы II Российского конгресса Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии, г. Москва – М., 2002. – С. 12–19.
30. Длин, В. В. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей / В. В. Длин // Лечащий врач. – 2004. – № 1. – С. 38–40.

31. Добронравов, В. А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В. А. Добронравов, Н. В. Дунаева // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 9–19.
32. Долгих, Т. И. Герпесвирусные инфекции: стратегия диагностики / Т. И. Долгих, Е. Ю. Минакова, Д. А. Сербаев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 5. – С. 4.
33. Ершов, Ф. И. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 5–10.
34. Иванов, Д. Д. Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д. Д. Иванов. – Донецк : Заславский А. Ю., 2010. – 200 с.
35. Иванов, Д. Д. Иммунореабилитация в комплексной терапии хронического гломерулонефрита у детей / Д. Д. Иванов, С. В. Кушниренко // Почки. – 2014. – № 4. – С. 13–16.
36. Игнатова, М. С. Диагностика и лечение нефропатий у детей: рук. для врачей / М. С. Игнатова, Н. А. Коровина. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 332 с.
37. Иммунологические аспекты инфекционной патологии / Т. И. Долгих, М. В. Шелев, Е. Ю. Минакова и др. // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4–5. – С. 423.
38. Инфекционный мононуклеоз клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / В. В. Иванова, Г. Ф. Железнякова, О. А. Аксенов и др. // Инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 5–12.
39. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков — 2–е изд., перер. и доп. – СПб. : Спецлит, 2013. – 670 с.
40. Касимова, Е. Б. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей / Е. Б. Касимова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов // Новая наука: современное состояние и пути развития. – 2016. – Т. 98, № 8. – С. 16–20.

41. Клинико–морфологические особенности различных форм хронического гломерулонефрита / Ж. Д. Семидоцкая, В. Н. Лесовой, А. Ф. Яковцова и др. // *Врачеб. практика.* – 2004. – № 2. – С. 9–13.
42. Клинические формы хронической Эпштейн–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малашенкова, Н. А. Дидковский, Ж. Ш. Сарсания и др. // *Лечащий врач.* – 2003. – № 9. – С. 32–38.
43. Козыро, И. А. Роль вирусной инфекции в развитии вторичных гломерулопатий / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // *Материалы XIII Российского конгресса Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии, 21–23 октября 2014 г.* – Москва, 2014. – С. 103.
44. Котлова, В. Б. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекции / В. Б. Котлова, С. П. Кокорева, А. В. Макарова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2014. – Т. 59(1). – С. 57–61.
45. Коровина, Н. А. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // *Педиатрия.* – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 86–90.
46. Кравченко, Л. В. Уровень цитокинов при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Л. В. Кравченко // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017. – № 2. – С. 79.
47. Кузнецов, В. П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты / В. П. Кузнецов // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1998. – Т. 43, № 5. – С. 28–40.
48. Крамарев, С. А. Опыт использования препарата Флавозид при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // *Современная педиатрия.* – 2011. – № 5 – С. 80–85.
49. Крамарев, С. А. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // *Актуальная инфектология.* – 2013. – № 1. – С. 73–78.
50. Крамарь, Л. В. Комплексная терапия Эпштейна–Барр–вирусной инфекции у детей / Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина // *Архивъ внутренней медицины.* – 2012. – № 1. – С. 25–29.

51. Кругликова, И. В. Герпесвирусная инфекция у детей, больных хроническим гломерулонефритом / И. В. Кругликова, С. П. Фомина, И. В. Багдасарова // Современная педиатрия. – 2015. – № 4. – С. 115–118.
52. Кудин, А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барра инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус / А. П. Кудин // Медицинские новости. – 2006. – № 7. – С. 14–22.
53. Лечение Эпштейна–Барр вирусного мононуклеоза у детей на современном этапе / Л. Н. Гусева, Н. Ю. Егорова, Н. А. Гусева и др. // Детские инфекции. – 2010. – №3. – С. 57–60.
54. Лоскутова, С. А. Выживаемость больных первичным гломерулонефритом, дебютировавшим в детском возрасте / С. А. Лоскутова, А. В. Чупрова, Е. А. Мовчан // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 29–33.
55. 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. 14.01.08 / Лутошкин Илья Сергеевич. – М., 2006. – 20 с.
56. Лутошкин, И. С. Персистирующая герпесвирусная инфекция у детей с гломерулонефритом / И. С. Лутошкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии // 2005. – Т.50, № 4. – С.32–37.
57. Лындин, А. А. Клинико–иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией у детей и повышение эффективности его лечения. Дис. ...канд. мед. наук.: 14.01.08 / Лындин Андрей Александрович. – М., 2012. – 114 с.
58. Лындин, А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А. А. Лындин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 6. – С. 69–76.
59. Лындин, А. А. Вирусассоциированный гломерулонефрит и эффективность терапии Вифероном у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом / А. А. Лындин, В. В. Длин, В. В. Малиновская // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2013. – Т. 42, № 4. – С. 18–25.

60. Майданник, В. Г. Гломерулярные болезни почек у детей / В. Г. Майданник. – К.: Знання України. – 2002. – 228 с.
61. Марков, И. С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: Сб. ст. / И. С. Марков. – К. : АртЭк, 2002. – 192 с.
62. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит у детей / А. В. Сукало [и др.] // Мед. новости. – 2002. – № 10. – С. 65–67.
63. Нефропатии с синдромом гематурии у детей / под ред. В. В. Дина, М. С. Игнатовой. – М.: Оверлей, 2016. – 95 с.
64. Нечепоренко, Н. В. Клинико–морфологические, иммунологические изменения и особенности терапии при вирусассоциированном гломерулонефрите у детей / Н. В. Нечепоренко, Н. Д. Савенкова, Н. М. Калинина // Нефрология. – 2015. – Т.19. – № 3. – С. 51–58.
65. Нечепоренко, Н. В. Клинико–иммунологическая характеристика и терапия нефротического синдрома, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5, у детей с атопией / Н. В. Нечепоренко, Н. Д. Савенкова, Н. М. Калинина // Нефрология. – 2016. – Т.20. – № 3. – С. 69–77.
66. Нечепоренко, Н. В. Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей / Н. В. Нечепоренко, Н. Д. Савенкова, Н. М. Калинина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62(1). – С.19–25.
67. Нікольський, І. С. Асоційований з активною хронічною Епштейн–Барр–інфекцією клініко–імунологічний синдром / І. С. Нікольський, В. Д. Юрченко, К. І. Нікольська // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 60–62.
68. Ни, А. Результаты катамнестического наблюдения детей, перенесших гломерулонефрит / А. Ни, В. Н. Лучанинова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 39–42.
69. Новая пероральная липосомальная форма рекомбинантного альфа2–интерферона в комплексной терапии больных гломерулонефритом, ассоциированным с НВ–вирусной инфекцией / А. С. Мркармян, В. В. Длин, А. А. Колокольцов, В. В. Золин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 3. – С. 26–29.

70. Одинец, Ю. В. Клинико–патогенетические аспекты прогрессирования гломерулопатий у детей / Ю. В. Одинец, Е. К. Яровая // Doctor. – 2006. – № 2. – С. 7–12.
71. Омарова, З. М. Особенности поражения почек у детей с вирусным гепатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Омарова Заира Магомедовна. – М., 2002. – 24 с.
72. Основы нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бидный, И. В. Багдасарова. – К. : Книга плюс, 2002. – 348 с.
73. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей / И. И. Жизневская, И. Г. Хмелевская, Н. С. Разинькова и др. // Курский научно–практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 4. – С. 42–45.
74. Папаян, А. В. Клиническая нефрология детского возраста: рук. для врачей / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова. – СПб. : Левша., 2008. – 600 с.
75. Пинегин, Б. В. Роль ИЛ-6 И TNF–L в организации неспецифической защиты / Б. В. Пинегин, М. И. Карсанова // Детские инфекции. – 2010. – № 2. – С. 52.
76. Прогрессирование хронического гломерулонефрита: клинимо–морфологические взаимосвязи / Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова, А. Г. Кучеренко, Т. В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 395–398.
77. Противовирусные и иммуотропные препараты в детской практике: руководство для врачей / М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко под ред. Т. В. Сологуб, Ф. И. Ершова. – СПб. : СТЕЛЛА, 2008. – 123 с.
78. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
79. Ретроспективная оценка течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте / Ю. А. Макарова, А. Н. Шишкин, М. В. Эрман, В. В. Козлов // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 38–42.
80. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии : учебник /А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М.: МИР, 2006 – 316 с.

81. Роль врожденного и адаптивного иммунитета при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей, ассоциированной с бактериями / Э. М. Симованьян [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4 (прил. № 1). – С. 127. – [Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», 11–12 октября 2018 года, г. Санкт–Петербург].
82. Руководство по нефрологии / пер. с англ.; под ред. Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоренса. – М. : Медицина, 2000. – 485 с.
83. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – 2–е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР, 2006. – 304 с.
84. Сидоренко, Е. В. Методы математической обработки в психологии / Е. В. Сидоренко. – СПб. : ООО "Речь", 2007. – 350 с.
85. Симованьян, Э. Н. Пути совершенствования диагностики и лечения Эпштейна–Барр вирусной инфекции, ассоциированной с бактериями / Э. Н. Симованьян, М. А. Ким // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 257.
86. Состояние специфического иммунитета у детей с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр / М. С. Шалина [и др.]. // Медицинский вестник Северного Кавказа – 2011. – № 4. – С.90–91.
87. Тареева, И. Е. Лечение гломерулонефрита / И. Е. Тареева, Е. М. Шилов // Нефрология : практической руководство / под ред. И. Е. Тареевой. — 2–е изд. перераб. и доп. — М. : Медицина, 2000. — С. 246–268.
88. Тэгай, С. В. Особенности поражения почек у больных с хронической инфекцией вирусов гепатита С и В: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Тэгай Сергей Владимирович. – М., 2003. – 26 с.
89. Уразова, О. И. Субпопуляционный состав и метаболизм лейкоцитов при инфекционном мононуклеозе у детей / О. И. Уразова, А. П. Помогаев, В. В. Новицкий // Инфекцион. болезни. – 2004. – № 4. – С. 17–21.

90. Факторы прогрессирования хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом / В. Л. Думан, Е. М. Шилов, Н. Ю. Батанина и др. // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 29–35.
91. Факторы риска хронизации гломерулонефрита у детей / Л. Р. Имаева, З. М. Еникеева, Э. Н. Ахмадеева, Т. А. Сираева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 5. – С. – 67–70.
92. Фаткуллина, Г. Р. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе / Г. Р. Фаткуллина, В. А. Анохин, А. Н. Джафарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 5 – С. 174–178.
93. Хмилевская, С. А. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: особенности цитокинового ответа и иммунопатологические реакции / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 222–226.
94. Хмилевская, С. А. Индукторы интерферона в терапии больных дошкольного возраста с реактивацией Эпштейна–Барр вирусной инфекцией / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 79, № 6. – С. 24–29.
95. Хмилевская, И. Г. Прогностическое значение иммунологических показателей при гломерулонефритах у детей / И. Г. Хмилевская, И. И. Жизневская, Н. С. Разинькова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 28. – № 24–1 (915). – С. 56–59.
96. Хроническая инфекция вируса Эпштейна–Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. М. Сарычев, А. В. Григорян // Педиатрия. – 2006. – Т. 8, № 2 – С. 29–35.
97. Чернышева, О. Е. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояние их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барра / О. Е. Чернышева, Е. И. Юлиш, Л. А. Иванова // Врачебная практика. – 2007. – № 1 (55). – С. 24–28.

98. Чугунова, О. Л. Роль вирусов в развитии инфекции мочевой системы у детей / О. Л. Чугунова, А. В. Филиппова, Е. В. Мелехина // Инфекционные аспекты соматической патологии у детей: сб. докладов I Всероссийской науч.–практ. конф., 19–20 мая 2008, Москва. – М., 2008. – С. 82.
99. Шишкин, А. Н. Особенности течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте / А. Н. Шишкин, Ю. А. Макарова, М. В. Эрман // Терапевт. арх. – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 52–56.
100. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян и др. // Детские инфекции. – 2016. – №1. – С.15–24.
101. Эрман, М. В. Нефрология детского возраста : руководство для врачей / М. В. Эрман. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 683 с.
102. Эффективность виферонотерапии у детей с первичным гормончувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с герпетической инфекцией /А. А. Лындин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 4. – С. 64–70.
103. Юлиш, Е. И. Врожденные и приобретенные TORCH–инфекции у детей / Е. И. Юлиш, А. П. Волосовец // Донецк : Регина, 2005. – 216 с.
104. Юнкеров, В. И. Математико–статистическая обработка данных медицинских исследований, 3–е изд., доп. / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев // СПб. : ВМедА, 2011. – 318 с.
105. Acute Epstein–Barr virus infection–associated collapsing glomerulopathy / A. Joshi, [et al.] // Clin. Kidney. J. – 2012. – Vol. 5. – P. 320–322.
106. Acute Kidney Injury Complicated Epstein–Barr Virus Infection in Infancy / G. Ozgurhan [et al.] // Case Reports in Pediatrics. – 2015. – Vol. 117. – P.178–181.
107. Alpers, Ch. E. Emerging Paradigms in the Renal Pathology of Viral Diseases / Ch. E. Alpers, J. Kowalewska // Clin J Am Soc Nephrol. – 2007. – № 2. – P. 6–12.
108. Assadi, F. K. Value of urinary excretion of microalbumin in predicting glomerular lesions in children with isolated microscopic hematuria / F. K. Assadi // Pediatr. Nephrol. – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 1131–1135.

109. Becker, J.L, Miller F, Nuovo G.J, Epstein Barr virus infection of renal proximal tubule cells: possible role in chronic interstitial nephritis / J. L. Becker, F. Miller, G. J. Nuovo. – J.Clin. Invest. – 1999. – Vol. 104. – P. 1673–1681.
110. Blowey, L. Nephrotic syndrome associated with an Epstein–Barr virus infection / L. Blowey // *Pediatr. Nephrol.* – 1996. – Vol.10. – P. 507–508.
111. Bohl, D. L. Virus Nephropathy and Kidney Transplantation / D. L. Bohl, D. C. Brennan // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2007. – № 2 – P. 36–46.
112. Bruggeman, L. A. Viral Subversion Mechanisms in Chronic Kidney Disease Pathogenesis / L. A. Bruggeman // *Clin. J. Am Soc. Nephrol.* – 2007. – № 2. – P. 13–19.
113. Cai, G. Y. Immunoglobulin a nephropathy in China: progress and challenges / G. Y. Cai, X. M. Chen // *Am. J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 268–273.
114. Cataudella, J. A. Epstein–Barr virus–associated acute interstitial nephritis: infection or immunologic phenomenon? / J. A. Cataudella, I. D. Young, E. A. Ilescu // *Nephron.* – 2002. – Vol. 92. – P. 437–439.
115. Cholecystitis and nephrotic syndrome complicating Epstein–Barr virus primary infection / R. Diana [et al.] // *Pediatrics and International Health.* – 2017. – Vol. 37. – P. 74–77.
116. Comoli, P. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients / P. Comoli, F. Ginevri // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – 705–717.
117. Chandra, P. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review / P. Chandra, J. B. Kopp // *Clin. Kidney J.* – 2013. –; Vol. 6. – P. 1–5.
118. Cohen, J. I. Epstein–Barr virus infection / Cohen J. I. // *The New Engl. J. of Med.* – 2000. – Vol. 343, № 7. – P. 481–491.
119. Cytomegalovirus–related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis / N. Besbas [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 740–742.
120. Draborg, A. H. Epstein–Barr virus and systemic lupus erythematosus. / A. H. Draborg, K. Duus, G. Houen // *Clin. Dev Immunol.* 2012. № 3. – P. 135–137.
121. Dossier, C. Idiopathic nephrotic syndrome: the EBV hypothesis / C. Dossier, J. Agnès, G. Deschênes // *Pediatric Research.* – 2017. – Vol. 81. – P. 233–239.

122. Epstein–Barr virus gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells / J. Sara [et al.] // *J. Virol.* – 2000. – № 74. – P. 6324–6332.
123. Epstein–Barr virus infection in case with idiopathic tubulointerstitial nephritis / H. Okada [et al.] // *Nephron.* – 2002. – Vol. 92. – P. 440–444.
124. Epstein–Barr virus genom–positive tubulointerstitial nephritis associated with immune complex–mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection / K. Joh [et al.] // *Virchows Arch.* – 1998. – Vol. 432. – P. 567–573.
125. Epstein–Barr virus–associated nephrotic syndrome / D. Mikhalkova [et al.] // *Clin Kidney J.* – 2012. – Vol. 5. – P. 50–52.
126. Epstein–Barr virus–associated acute renal failure: diagnosis, treatment, and follow–up / J. D. Tsai [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 267–274.
127. Epstein–Barr Virus gH Is Essential for Penetration of B Cells but Also Plays a Role in Attachment of Virus to Epithelial Cell / S. J. Molesworth [et al.] // *Journal of Virology.* – 2000. – Vol. 74. – № 14. – P. 6324–6332.
128. Faulhaber, J. R. Virus–induced cellular immune mechanisms of injury to the kidney / J. R. Faulhaber, P. J. Nelson // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 1. – P. 2–5.
129. Fabrizi, F. Anti–viral therapy of hepatitis B virus–associated glomerulonephritis / F. Fabrizi, V. Dixit, P. Martin // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 24. – P. 781–788.
130. Gershburg, E. Epstein–Barr infections: prospects for treatment / E. Gershburg, J. S. Pagano // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2005. – Vol. 56. – № 2. – P. 277–281.
131. Gershburg, E. S. Phosphorylation of the EpsteinBarr virus (EBV) DNA polymerase processivity factor EA–D by the EBV–encoded protein kinase and effects of the L–riboside benzimidazole 1263W94 / E. Gershburg, J. S. Pagano // *J. Virol.* 2002. – Vol. 76. – P. 998–1003.
132. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein–Barr virus infection / K. Kano [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – Vol. 20, №1. – P. 89–92.

133. Glomerular haematuria: not so benign? / H. P. Peters, L. B. Hilbrands, J. F. Wetzels // *Neth. J. Med.* – 2008. – Vol. 66, № 6. – P. 231–233.
134. Hess, R. D. Routine Epstein–Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years // R. D. Hess // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 3381–3387.
135. Hogg, R. J. National kidney foundation’s kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification / R. J. Hogg // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111, № 6. – P. 823–829.
136. Immune Profile and Epstein – Barr virus Infection in Acute Interstitial Nephritis: An Immunohistochemical Study in 78 Patients / A. Mansur[et al.] // *Nephron Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 119. – P. 293–300.
137. Infant with gross hematuria and nephrotic syndrome: questions / O. Marsenic [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol.27 (4). – P. 565–569.
138. Infectious diseases and the kidney in children. In: *Pediatric nephrology* / J. Stevens [et al.]. – Berlin: Springer–Verlag. – 2016. – P. 1630–1632.
139. Jalalah, S. M. Glomerular changes in microscopic haematuria, studied by quantitative immunoelectron microscopy and in situ zymography / S. M. Jalalah, I. H. Alzahrani, P. N. Furness // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17, № 9. – P. 1586–1593.
140. Karamadoukis, L. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with an Epstein–Barr virus infection / L. Karamadoukis, T. Toth, C. Tomson // *Clinical Kidney Journal.* – 2008 Vol. 1, № 5. – P. 319–321.
141. Kimmel, P. L. Viral glomerular diseases. In Schrier R.W. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract.* / P. L. Kimmel, A. J. Moore. – Philadelphia: Kluwer–Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 1478–1510.
142. Kincaid–Smith, P. The investigation of hematuria / P. Kincaid–Smith, K. Fairley // *Semin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 127–135.
143. Lai, A. S. Viral nephropathy/ A. S. Lai, K. N. Lai // *Nature Reviews Nephrology.* – 2006. – Vol. 2. – P. 254–262.

144. Lu, T. C. Podocytes in HIV-associated nephropathy / T. C. Lu, J. C. He, P. E. Klotman // *Nephron. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 106 (2). – P. 67–71.
145. Ishimoto, T. Minimal Change Disease: A CD 80 podocytopathy? / T. Ishimoto // *Semin. Nephrol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 320–325.
146. Meyer, P. Acute inflammatory polyradiculoneuropathy and membranous glomerulonephritis following Epstein–Barr virus primary infection in a 12-year-old girl / P. Meyer, S. Soete, V. Henry // *Arch. Pédiatr.* – 2010. – Vol.17 (11). – P. 1535–1539.
147. Necrotizing glomerulonephritis associated with Hodgkin's disease / G. Wolf[et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 187–188.
148. Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome / O. Thaunat , [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 1892–1898.
149. Pahary A. BK virus-associated renal problems—clinical implications / A. Pahary, L. Rees // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – Vol. 8. – P. 743–748.
150. Pillars article: homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL–10) to the Epstein–Barr virus gene BCRF1. / K. W. Moore [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 189, № 5. – P. 2072–2076.
151. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephritic syndrome / C. Dossier [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol.29 (12). – P. 2325–2331.
152. Prevalence of HIV-associated nephropathy in autopsies of HIV-infected patients / V. Shahinian [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35 (5). – P. 884–888.
153. Postinfectious glomerulonephritis and Epstein–barr virus co-infection / M. Subat–Dezulović [et al] // *Coll. Antrpól.* – 2010. – Vol. 34. – P. 229–232.
154. Raab–Traub, N. Novel mechanisms of EBV induced oncogenesis / N. Raab–Traub // *Curr. Opin. Virol.* – 2012. – Vol. 2. – № 4. – P. 453–458.
155. Reactivation of lytic replication from B cells latently infected with Epstein–Barr virus occurs with high S–phase cyclin–dependent kinase activity while inhibiting cellular DNA replication / A. Kudoh [et al.] // *Journal of Virology.* – 2003. – Vol. 77. – P. 851–861.

156. Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein–Barr virus infection of epithelial cells / C. D. Shannon–Lowe [et al.] // *Microbiology*. – 2006. – Vol. 103(19). – P. 7201–7202.
157. Roles of cell signaling pathways in cell–to–cell contact–mediated Epstein–Barr virus transmission / A. Nanbo [et al.] // *J. Virol.* – 2012. – Vol. 86, № 17. – P. 9285–9296.
158. Ross, M. J. Recent progress in HIV–associated nephropathy / M. J. Ross, P. E. Klotman. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – № 13. – P. 2997–3004.
159. Siennicka, J. Laboratory diagnosis of Epstein–Barr virus infection / J. Siennicka, A. Trzcinska // *Med. Dosw. Mikrobiol.* – 2007. – Vol. 59(3). – P. 259–266.
160. Shah, H. H. Complete remission of hepatitis B virus–associated nephrotic syndrome from IgA nephropathy following peginterferon therapy / H. H. Shah, C. Patel, K. D. Jhaveri // *Ren. Fail.* – 2013. – Vol. 35 (2). – P. 295–298.
161. Syndrome without Hematuria due to Infection–Related Glomerulonephritis Mimicking Minimal–Change / Y. Iwafuchi , [et al.] // *Disease in a Child. Case Rep. Nephrol. Dial.* – 2016. – Vol. 6. – P. 14–20.
162. Systemic Epstein–Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children / C. E. Araya, R. P. González–Peralta, S. Skoda–Smith, V. R. Dharnidharka // *Clin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 65(3). – P. 160–164.
163. Systemic lupus erythematosus and Epstein–Barr virus / I. Tazi [et al.] // *East Mediterr Health J.* – 2009. – Vol. 15(3). – P. 701–708.
164. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein–Barr virus latent membrane proteins / C. M. Bollard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 798.
165. Tang, S. Hepatitis B–related membranous nephropathy should be treated with a specific anti–viral agent / Tang, S., K. N. Lai // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 818.
166. Tangye, S. G. Human immunity against EBV–lessons from the clinic / S. G. Tangye, U. Palendira, E. S. Edwards // *J. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 214. – P. 269–283.

167. The impact of sex in primary glomerulonephritis / D. C. Cattran [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 7. – P. 2247–2253.
168. Urinary beta2–microglobulin is associated with acute renal allograft rejection / W. S. Oetting [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 47(5). – P. 898–904.
169. Viral Nephropathies: Core Curriculum / S. Jeffrey, M. D. Berns, D. Roy M. D. Bloom // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 370–381.
170. Warady, B. A. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B. A. Warady, V. Chadha // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 1999–2009.
171. Watanabe, T. Hemolytic uremic syndrome associated with Epstein–Barr virus infection / T. Watanabe // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19 (5). – P. 569.
172. Wenderfer, S. E. Viral–associated glomerulopathies in children / S. E. Wenderfer // *Pediatric nephrologic.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1929–1938.
173. White, D. Immune modulation during latent herpesvirus infection / D. White, R. Suzanne Beard, E. S. Barton // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 245 (1). – P. 189–208.
174. Wuhl, E. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression / E. Wuhl, F. Schaefer // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 705–716.
175. Zou, G. M. A case report of varicella–zoster virus infection associated glomerulonephritis and encephalitis / G. M. Zou, Y. P. Chen, W. G. Li // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2011. – Vol. 43, № 6. – P. 914–918.