

# ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, СТРУКТУРА ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФИЦИРОВАННОСТИ И ЕЁ РОЛЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА И ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Р.А. Беловолова<sup>1</sup>, Л.В. Маврина<sup>1</sup>, С.Х. Домбаян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МБУЗ «Городская больница №20», г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность исследования связана с широкой герпес-вирусной инфицированностью (ГВИ) детей, распространенностью вирус-ассоциированных заболеваний и возможностью формирования под влиянием ГВИ иммунопатологических синдромов, проявляющихся иммунодефицитным и аутоиммунным процессами. Обследовано 227 детей с воспалительными заболеваниями почек и кишечника. Иммунологические методы включали стандартные методики оценки клеточного и гуморального звеньев иммунитета, иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразно-цепная реакция (ПЦР) – для оценки противогерпетического иммунитета. Выявлены возрастные особенности становления противогерпетического гуморального иммунитета: первичное моноинфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ) чаще происходит у детей младшего возраста, у детей 4–7 лет возможно моноинфицирование вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ), у детей более старшего возраста чаще регистрируется микст ГВИ. Выявлена ассоциативная связь обострений НС и активации ГВИ. Особенности иммунного статуса у детей с нефротическим синдромом (НС) определяются стадией НС и наличием активной ГВИ, которые проявляются дисбалансом факторов врожденного и адаптивного иммунитета, характерного для иммунодефицитного состояния (ИДС) и развития аутоиммунного процесса. Обоснована необходимость комплексного лечения с включением противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Обсуждается значимость ГВИ для формирования соматической патологии у детей.

Ключевые слова: общая инфицированность вирусами герпеса, противогерпетический гуморальный иммунитет, нефротический синдром, пиелонефрит, хронический неспецифический неязвенный колит, аутоиммунный синдром.

## Age features, structure of herpesvirus infection and its role in chronic inflammatory bowel and kidney diseases in children

R.A. Belovolova<sup>1</sup>, L.V. Mavrina<sup>1</sup>, S.Kh. Dombayan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> City Hospital № 20, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Rostov state medical university Ministry of Health and Social development of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

The relevance of the study is related to the widespread herpesvirus infection of children, the prevalence of virus-associated diseases and the possibility of forming immunopathological syndromes that are manifested by immunodeficiency and autoimmune processes under the influence of GVI. 227 children with inflammatory diseases of the kidneys and intestines were examined. Immunological methods included standard methods for assessing the cellular and humoral immunity, ELISA and PCR for assessing antiherpetic immunity. Age-related features of the formation of anti-herpes humoral immunity are revealed: primary mono-infection of CMV occurs more often in young children, in children 4-7 years of age, monoinfection of EBV is possible, in children of older age a GVI mix is often recorded. The associative connection of exacerbations of NS and activation of GVI was revealed. Features of the immune status in children with NS are determined by the stage of NS and the presence of active GVI, which are manifested by imbalance of the factors of congenital and adaptive immunity, characteristic for IDS and the development of autoimmune process. The necessity of complex treatment with the inclusion of antiviral and immunomodulating drugs is substantiated. The importance of GVI for the formation of somatic pathology in children is discussed.

Keywords: general infection with herpes viruses, antiherpetic humoral immunity, nephrotic syndrome, pyelonephritis, chronic nonspecific non-ulcerative colitis, autoimmune syndrome

Современные представления о биологических свойствах вирусов герпеса (ВГ), их пантропизме, влиянии на иммунную систему, широком распространении в природе, высокой степени инфицированности ВГ человеческой популяции [1–3], не оставляют сомнений в этиопатогенетической их роли в развитии воспалительных и аутоиммунных процессов. Строение и функция кишечника, почек, широкое представительство иммунокомпетентных клеток (ИКК) в них, постоянный антигенный контакт обеспечивают структурно-функциональный плацдарм для формирования аутоиммунного воспаления [4–6]. Ассоциированность ГВИ и воспалительных заболеваний кишечника [7–9], почек [10–14] указывают на роль ВГ в развитии патологии этих органов. Обсуждается роль ГВИ как этиологического фактора или фактора, вызывающего прогрессирующее течение гломерулонефрита [15], влияние на развитие гормонорезистентности [12, 13]. Основные патогенетические механизмы вирусиндуцированного поражения почек, как показали масштабные исследования «NEPHROVIR», проведенные С. Dossier и соавт. [16], связаны с функционированием иммунной системы и проявляются: а) прямым цитопатическим эффектом на клетки почечной паренхимы, повреждением инфицированных клеток почечного эпителия Т-киллерами, НК-клетками [17–19]; б) образованием и депонированием вирус-содержащих иммунных комплексов, где в качестве антигена (АГ) могут выступать собственные АГ ткани почек, модифицированные ВГ, или антигенами ВГ, по структуре похожими на антигены почечной ткани (мимикрия), что приводит к выработке аутоантител (аутоАт) [14–18, 20]; в) нарушением баланса цитокинов, которые инициируют возникновение патологического процесса в ткани почек [16–18, 21]. Иммуносуппрессирующее влияние вирусов может быть связано с цитопатическим эффектом действия на ИКК [13, 14], способностью вирусов вырабатывать вирускины, которые по своему эффекту напоминают действие некоторых цитокинов, в частности IL-10 [22].

Актуальность изучения вирус-индуцированных заболеваний у детей связана с тем, что у 70–80% детей к 5 годам происходит первичное инфицирование ВГ [2, 7, 23]. Исходы этого процесса, возможность развития вирус-ассоциированных заболева-

ний, вопросы их диагностики, лечения и профилактики недостаточно изучены.

**Цель исследования:** выявить общую инфицированность (ОИ) ВГ, ассоциированность ГВИ у детей с хроническими колитами, пиелонефритом и нефротическим синдромом, проследить возрастную динамику инфицированности ВГ и её спектр, изучить особенности иммунного статуса и состояние гуморального противогерпетического иммунитета.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 227 детей, находившихся на стационарном лечении в детском гастроэнтерологическом или нефрологическом отделениях МБУЗ «Городская больница № 20» г. Ростова-на-Дону. 40 детей с хроническими неспецифическими неязвенными колитами (ХННК) в фазе обострения были разделены на 2 группы: 1-я группа – дети до 5 лет и 2-я – дети старше 5 лет. Среди 146 детей с хроническим пиелонефритом (ХП) в стадии обострения выделены возрастные группы: 1–3 года – 24 ребенка, 4–7 лет – 62 ребенка, 8–10 лет – 21 ребенок и 11–14 лет – 25 детей. Обследован 41 ребенок с нефротическим синдромом (НС), а именно нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ). Дебют заболевания был диагностирован у 16 детей в возрасте 2–7 лет и рецидив нефротического синдрома – у 25 детей, из них в возрасте 2–7 лет – у 12 детей и 8–16 лет – у 13 детей. Диагноз ХННК, ХП, НС устанавливался на основании анамнестических данных, комплексного клиничко-лабораторного, эндоскопического и УЗИ обследования. Дети с другой соматической патологией и клиническими проявлениями атопии, аллергических реакций в группу наблюдения не включались.

Гуморальный противогерпетический иммунитет оценивался по содержанию антител IgM, IgG, авидности антител IgG к ВГ. Наличие общей инфицированности к ВГ устанавливали при выявлении антител IgM и/или IgG разной авидности хотя бы к одному из возбудителей ГВИ. Антитела к ВГ в сыворотке крови детей выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов «ВектоВПГ-1,2-IgG», «ВектоВПГ-IgM», «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоВЭБ-VCA-IgG», «ВектоВЭБ-VCA-IgM», «ВектоВЭБ-NA-IgG», «ВектоВЭБ-EA-

IgG», а для оценки авидности IgG к данным вирусам использовали наборы «ВектоВПГ-1,2- IgG-авидность», «ВектоЦМВ-авидность» и «Векто-ВЭБ-VCA-IgG-авидность» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Интерпретацию результатов ИФА проводили согласно инструкциям по применению этих наборов реагентов.

Иммунный статус оценивали с учетом рекомендаций А.Н. Чередыева и Л.В. Ковальчука (1997) по состоянию клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунной системы. Содержание субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+, CD3-CD19+) определяли с помощью моноклональных антител (производства Beckman Coulter,) и регистрацией их на проточном лазерном цитофлюориметре «FC-500» производства Beckman Coulter; уровни основных классов сывороточных иммуноглобулинов (M, G, A) – методом радиальной иммунодиффузии (Mancini G. et al., 1965); содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови – в реакции преципитации в 4,16% р-ре ПЭГ (Haskova et al. в модификации Ю.А. Гриневиц и И.А. Алферовой, 1981); метаболическую активность фагоцитов – по тесту восстановления нитросинего тетразолия (NBT-тесту, Б.В. Пинегин, 2007). Расчет лейкоцитарного индекса интоксикации проводили по Каль-Калифу (1941):  $ЛИИ = (4 \text{ мц.} + 3 \text{ ю} + 2 \text{ п} + \text{с}) \times (\text{пл.к.} + 1) / (\text{Лф} + \text{Мон}) \times (\text{э} + 1) = 0,2 - 1,0$ .

Полученные данные обрабатывали с помощью программ «Статистика 6,0» и «Биостат» для Windows XP. Для сравнения показателей между группами использовали критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У детей с ХННК в возрасте до 5 лет в 72% случаев определялись специфические противогерпетические антитела к ЦМВ и/или к ВЭБ; у детей старше 5 лет специфические противогерпетические антитела определялись в 86% случаев и их спектр включал антитела к ЦМВ, ВЭБ и ВПГ

(1+2 типа), что свидетельствовало об инфицированности их вирусами герпеса. Общей закономерностью реакции факторов врожденного и адаптивного иммунитета у всех обследованных детей с ХННК были изменения в общем анализе крови (ОАК), увеличение уровня лейкоцитарного индекса интоксикации ( $ЛИИ = 1,38 \pm 0,2$ ), угнетение метаболической активности нейтрофилов, дисбаланс субпопуляций лимфоцитов и дисиммуноглобулинемия разной направленности и степени выраженности. У детей в возрасте до 5 лет в ОАК регистрировался лейкоцитоз (количество лейкоцитов  $8,9 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $47,7 \pm 2,3\%$ ), субпопуляционный состав Т-лимфоцитов не претерпевал существенных изменений (Т-лимфоциты с маркерами CD3+ –  $66,8 \pm 3,2\%$ ; с маркерами CD3+CD4+ –  $41,5 \pm 2,3\%$ ; с маркерами CD3+CD8+ –  $20,1 \pm 1,2\%$ ; ИРИ – 2.0); суммарное содержание сывороточных иммуноглобулинов практически не отличалось от нормальных показателей и составляло 11,1 г/л, (уровень IgM –  $1,0 \pm 0,20$ ; IgG –  $9,3 \pm 0,5$ ; IgA –  $0,9 \pm 0,27$  г/л), незначительно изменялось соотношение классов иммуноглобулинов, что проявлялось относительным снижением уровня IgG до 78,4% (норма  $80,3 \pm 1,2\%$ ). Содержание ЦИК составляло  $54,3 \pm 4,1$  у.е. Отмечалось снижение резервного потенциала фагоцитов: NBT спонтанный –  $95,9 \pm 4,7$  у.е.; стимулированный NBT –  $122,7 \pm 3,8$  у.е., коэффициент стимуляции 1,4) У детей 2-й группы в ОАК количество лейкоцитов составило  $7,5 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов –  $41,2 \pm 5,1\%$ , дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов характеризовался снижением Т-хелперной активности ( $38,7 \pm 1,6\%$ ), снижением ИРИ до 1,5; суммарное содержание сывороточных иммуноглобулинов составляло 13,8 г/л. Дисиммуноглобулинемия проявлялась более разнообразными изменениями уровня сывороточных иммуноглобулинов: содержание IgA составляло 1,4 г/л (разброс от 0,5 до 2,7 г/л), уровень IgM – 1,11 г/л (колебания от 0,6 до 1,7 г/л), уровень IgG –  $11,72 \pm 3,4$  г/л), что

### Сведения об авторах:

**Беловолова Розалия Александровна** – д.м.н., ст. науч. сотр., врач консультант аллерголог-иммунолог, МБУЗ городская больница № 20, Ростов на Дону, 344091, г. Ростов на Дону, пр-кт Коммунистический, д. 27, кв. 131, email: rb2010@mail.ru.

**Маврина Лариса Валерьевна** – врач-нефролог, отделение нефрологии для детей, МБУЗ городская больница № 20, Ростов на Дону.

**Домбая Светлана Христофоровна** – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС РостГМУ, г. Ростов на Дону, врач-педиатр, педиатрическое соматическое отделение МБУЗ городская больница №20, г. Ростов на Дону.

Таблица 1. *Общая инфицированность и спектр специфичных антител к вирусам герпеса в возрастных группах детей с пиелонефритом*

IgM и/или IgG к одному из ВГ или их сочетанию	Количество больных ХП (%) с положительным результатом выявления антител в возрастных группах				
	До 1 года, n=14	1–3 года, n=24	4–7 лет n=62	8–10 лет, n=21	11–14 лет, n=25
ОИ	11 (78,6)	18 (75,0)	54 (87,1)	20 (95,2)	22 (88,0)
ЦМВ	0	9 (37,5)	5 (8,1)	1 (4,8)	0
ВЭБ	0	0	8 (12,9)	2 (9,5)	4 (16,7)
ВПГ	1 (7,1)	1 (4,2)	3 (4,8)	1 (4,8)	0
ВЭБ + ЦМВ	1 (7,1)	5 (20,8)	12 (19,4)	8 (37,5)	3 (12,0)
ВЭБ + ВПГ	0	2 (8,3)	8 (12,9)	2 (9,5)	3 (12,0)
ЦМВ + ВПГ	3 (21,4)	1 (4,2)	2 (3,2)	1 (4,8)	3 (12,0)
ВЭБ + ЦМВ + ВПГ	6 (42,9)	0	16 (25,8)	5 (23,8)	9 (36,0)

**Примечание:** ОИ – общая инфицированность (наличие IgM и/или IgG к любому из ВГ или их сочетанию).

может быть связано с сопутствующими влияниями на синтез иммуноглобулинов дисбактериоза, инфекционных агентов. Повышалось содержание ЦИК до  $78,6 \pm 3,4$  ед. Снижались адаптивные возможности фагоцитов, что проявлялось уменьшением показателя, стимулированного НВТ, до  $143,5 \pm 4,8$  у.е., коэффициента стимуляции до  $1,5 \pm 0,4$  при сохранении нормальной метаболической активности фагоцитов в спонтанном НВТ –  $100 \pm 2,7$  у.е.

Итак, анализ результатов иммунологического обследования у детей с ХННК выявил возрастные особенности ОИ ВГ и её спектра и нарушений иммунологической реактивности.

У 125 из 146 (85,6%) детей с ХП в стадии обострения выявлена инфицированность герпес-вирусами. Показатель ОИ для разных возрастных групп варьировал от 75,0 до 95,2% (таблица 1). При этом и спектр антител к ВГ зависел от возраста обследуемых лиц. Так, сероположительными только к ЦМВ были 37,5% больных в возрастной группе 1–3 года; антитела, характерные для моноинфицирования ВЭБ, впервые были выявлены у детей 4–7 лет (у 12,9%), а к 11–14 годам определялись у 16,7% обследуемых детей. Серологические марке-

ры, свидетельствующие о сочетанной инфекции ВЭБ и ЦМВ, были выявлены у 37,5% больных ХП в возрасте 8–10 лет. Количество микст-инфицированных ВЭБ+ЦМВ+ВПГ детей до 1 года составило 42,9%, а в возрастных группах 4–7 и 11–14 лет 25,8 и 36,0% соответственно.

Для оценки активности инфекций ЦМВ и вирусу простого герпеса 1+2 типов (ВПГ) использовали результаты определения в сыворотке крови обследуемых больных Ат IgM и avidности Ат IgG к этим вирусам, а ВЭБ-инфекции – дополнительно Ат IgG к ранним антигенам (ЕА). Это позволяет оценить активность каждой из трех инфекций ВГ (вне зависимости от того, представлены они моно- или микст-инфицированием).

У детей с ХП и с ЦМВИ из группы до 1 года противовирусные Ат IgM и Ат IgG низкой avidности, характерные для активной стадии инфекции, были определены в 40,0% случаев; в возрасте 1–3 года – у 33,3%, а в группе от 8 до 11 лет – 13,3% (таблица 2). У 44 больных ХП, инфицированных ВЭБ, из возрастной группы 4–7 лет в 11 (25,0%) случаях были обнаружены серологические маркеры Ат IgM к VCA и Ат IgG к EA ВЭБ, свидетельствующие о развитии иммунного ответа – синтеза



антител, по динамике которого можно судить об активности инфекционного процесса.

Таким образом, в результате серологического обследования выявлены возрастные особенности инфицирования ВГ больных ХП в стадии обострения. Показано, что моноинфекция одним из герпес-вирусов встречается преимущественно у детей младшего возраста. При этом инфицирование пациентов этой группы различными сочетаниями ВГ составляло 33,3%, тогда как в остальных возрастных группах доля детей с микст-инфекциями ВГ варьировала от 61,3 до 72,0 %. Высокие цифры наличия Ат IgG низкой avidности к ВПГ у детей до 1 года не могут служить достоверным показате-

лем их инфицированности, поскольку нельзя исключить материнского происхождения этих антител. Наиболее часто активные стадии инфекций ЦМВ были выявлены у детей до 3 лет, с возрастом их число резко снижалось. Это, очевидно, связано с первичным инфицированием ВГ преимущественно в ранние годы жизни.

При обследовании 41 больного нефротическим синдромом ОИ ВГ составила 92,7%. Причем при дебюте НС ОИ диагностирована у 81,3%, при рецидиве НС – у 100% обследованных детей (табл. 3). У пяти детей в возрасте 2–7 лет с дебютом НС были определены антитела к одному из ВГ (ЦМВ или ВПГ), а у восьми – к двум или трем герпес-

Таблица 2. Показатели активной и латентной ГВИ у детей разного возраста с пиелонефритом

IgM, IgG и индекс avidности и (ИА) IgG к одному из исследуемых вирусов		Количество детей с положительным результатом выявления серологических маркеров ГВИ в возрастных группах				
		До 1 года	1–3 года	4–7 лет	8–10 лет	11–14 лет
ЦМВ	IgM и/или IgG	10	15	35	15	15
	IgM,	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	0	0
	IgG, ИА < 30 %	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	0
	IgG, ИА > 50 %	6	10	32	13	15
	Активная инфекция, %	40,0	33,3	8,6	13,3	0
ВЭБ	IgM и/или IgG	7	7	44	17	19
	IgM к VCA + IgG к EA (ранняя первичная инфекция)	0	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	0
	IgM к VCA + IgG к EBNA-1 (реактивация инфекции)	0	0	<u>2</u>	<u>1</u>	0
	IgG к EA + IgG к EBNA-1 (ранняя паст-инфекция)	<u>1</u>	0	<u>8</u>	0	0
	IgG к EBNA-1 (поздняя паст-инфекция)	6	6	33	15	19
	Активная инфекция, %	14,3	14,3	25,0	11,8	0
ВПГ	IgM и/или IgG	10	4	29	9	15
	IgM,	<u>1 10%</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	0	0
	IgG, ИА < 50 %	<u>7</u>	<u>2</u>	<u>9</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
	IgG, ИА > 60 %	2	1	19	6	14
	Активная инфекция, %	80,0	75,0	34,5	33,3	6,7

Примечание: цифры, выделенные жирным шрифтом и подчеркиванием, – количество детей с активной инфекцией ВГ.

Таблица 3. *Общая инфицированность и спектр специфических антител к вирусам герпеса у детей с нефротическим синдромом*

IgM и/или IgG к одному из ВГ или их сочетание	Количество положительных результатов выявления антител к ВГ у детей с НС			
	в возрасте			Все больные, n=41
	2–7 лет,		8–16 лет,	
	с дебютом, n=16	с рецидивом, n=12	с рецидивом, n=13	
ОИ	13 (81,3)	12 (100)	13 (100)	38 (92,7)
ЦМВ	4 (25,0)	0	5 (38,5)	9 (22,0)
ВЭБ	0	0	4 (30,8)	4 (9,7)
ВПГ	1 (6,3)	0	1 (7,7)	2 (4,9)
ВЭБ + ЦМВ	2 (12,5)	5 (41,7)	0	7 (17,1)
ВЭБ + ВПГ	0	1 (8,3)	0	1 (2,4)
ЦМВ + ВПГ	0	0	0	0
ВЭБ + ЦМВ + ВПГ	6 (37,5)	6 (50,0)	3 (23,0)	15 (36,6)

вирусам одновременно. Спектр противовирусных антител, выявляемых у больных с рецидивом НС аналогичного возраста, имел существенные отличия – определялись Ат, характерные для микстинфицирования ВГ. В возрастной группе 8–16 лет у детей с рецидивом НС в 77,0% случаев были определены антитела, свидетельствующие о моноинфицированности (преимущественно ЦМВ или ВЭБ).

При исследовании гуморального противогерпетического иммунитета у детей с дебютом НС в возрасте 2–7 лет было показано, что противовирусные Ат IgM и/или Ат IgG низкой avidности к ЦМВ, характерные для активной инфекции, выявляются у 33,3% пациентов; при рецидиве НС – у 27,3% больных (таблица 4). У детей из этих групп антитела к ВЭБ, характеризующие активный инфекционный процесс, определялись в 12,5 и 16,7% случаях соответственно. Следует отметить, что у всех детей с рецидивом НС в возрасте 8–16 лет ГВИ протекают в латентной форме. При этом у 12,6% из них ранее выявляемые антитела к ВГ не обнаружи-

вались (феномен «исчезновения антител»), что могло быть связано с проводимой иммуносупрессивной терапией. В данных случаях для подтверждения ГВИ исследовали методом ПЦР соскобы буккального эпителия и слизистой ротоглотки детей, с помощью которого в них была выявлена ДНК ЦМВ и ВЭБ.

С целью выяснения роли иммунных механизмов в развитии НС провели оценку иммунного статуса у больных детей. Общей закономерностью реакции иммунной системы пациентов с НС было развитие дисбаланса основных субпопуляций Т-лимфоцитов, снижение ИРИ, активация гуморального звена иммунитета с увеличением уровня ЦИК и угнетение метаболической активности фагоцитов. При дебюте НС у детей было отмечено снижение общего количества Т-лимфоцитов до 62,0%, а также иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) до 1,5 за счет дисбаланса основных субпопуляций Т-лимфоцитов, вследствие уменьшения количества Т-хелперов CD3+CD4+ до 38,3% и относительного увеличения супрессор-

Таблица 4. Показатели активной и латентной ГВИ у детей с НС

IgM, IgG и индекс avidности (ИА) IgG к одному из исследуемых вирусов герпеса		Количество положительных результатов выявления антител к ВГ у детей с НС			
		в возрасте			Все больные
		2–7 лет,		8–16 лет,	
		с дебютом	с рецидивом	с рецидивом	
ЦМВ	IgM и/или IgG	12	11	8	31
	IgM,	<u>4</u>	0	0	<u>4</u>
	IgG, ИА<30 %	0	<u>3</u>	0	<u>3</u>
	IgG, ИА>50 %	8	8	8	24
	Активная инфекция, %	33,3	27,3	0	22,6
ВЭБ	IgM и/или IgG	8	12	7	27
	IgM к VCA + IgG к EA (ранняя первичная инфекция)	0	0	0	0
	IgM к VCA + IgG к EBNA-1 (реактивация инфекции)	<u>1</u>	<u>2</u>	0	<u>3</u>
	IgG к EA + IgG к EBNA-1 (ранняя паст-инфекция)	0	0	0	0
	IgG к EBNA-1 (поздняя паст-инфекция)	7	10	7	24
	Активная инфекция, %	12,5	16,7,0	0	11,1
ВПГ	IgM и/или IgG	5	9	4	18
	IgM,	<u>1</u>	0	0	<u>1</u>
	IgG, ИА<50 %	<u>1</u>	0	0	<u>1</u>
	IgG, ИА>60 %	3	9	4	16
	Активная инфекция, %	40,0	0	0	11,1

Примечание: цифры, выделенные жирным шрифтом и подчеркиванием, – количество детей с активной инфекцией ВГ.

но-цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+CD8+ до 27,1% (таблица 5). Содержание в крови больных CD16-позитивных клеток (натуральных киллеров) составляло 7,9%, а В-лимфоцитов возросло до 33,0% и сопровождалось дисиммуноглобулинемией за счет значительного увеличения (до 2,3 г/л) концентрации общих IgM в сыворотке крови. Кроме того, у пациентов с дебютом НС был повышен уровень ЦИК до 90,5 ед. В группе детей с рецидивом НС снижение общего количества Т-

лимфоцитов и значения ИРИ, вследствие дисбаланса их основных субпопуляций, было более выраженным (до 56,0% и 1,3 соответственно), а количество натуральных киллеров (3,5%) и В-лимфоцитов (24,0%) было сниженным по сравнению с показателями для больных с дебютом НС. Концентрация IgM лишь незначительно превышала референтные значения. При исследовании активности фагоцитоза в NBT-тесте отмечено снижение коэффициента стимуляции фагоцитов,

Таблица 5. Показатели иммунного статуса у детей с НС в зависимости от стадии болезни

Исследуемые показатели иммунного статуса		Нормативные значения	Результаты определения показателей в группах больных детей, М±m	
			с дебютом НС	с рецидивом НС
Субпопуляции лимфоцитов, %	CD3+	71–82	62±1,5*	56±5,0*,**
	CD4+	47–56	38,3 ± 2,0*	28 ± 5,0*,**
	CD8+	18–25	27,1 ± 2,0*	22 ± 2,0**
	CD16+	4–10	7,9 ± 1,2	3,5 ± 0,9**
	CD19+	19–23	33 ± 3*	24 ± 3
ИРИ		1,9–2,1	1,55	1,30*
Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови, г/л	IgA	0,35–1,05	0,70 ± 0,20	0,54 ± 0,20*
	IgM	0,65–0,95	2,30 ± 0,20*	1,15 ± 0,20**
	IgG	6,5–10,8	5,75 ± 1,10	6,79 ± 1,1
Уровень ЦИК, у.е.		0–60	90,5 ± 10,0*	70,0 ± 9,0*

**Примечание:** \* статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от возрастной нормы;

\*\* статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между группами больных с дебютом и рецидивом НС.

обусловленное уменьшением их резервного потенциала. Причинами выявленных изменений иммунного статуса детей с НС могла быть гормональная терапия, вызывающая иммуносупрессию, а также длительность заболевания, при котором индуцированный ГВИ воспалительный процесс с активацией иммунного компонента сменяется развитием поражения почек, связанных с фиброзными, фиброзно-кистозными и другими изменениями их ткани.

С целью предотвращения и/или снижения частоты рецидивов НС и обострений хронической ГВИ больным детям, получающим иммуносупрессивную терапию и сохраняющим иммуноглобулинсинтезирующую активность В-лимфоцитов, дополнительно был назначен лечебный курс противовирусных препаратов, включая рекомбинантные интерфероны. После его проведения у детей увеличилась длительность ремиссии НС и сократилась частота рецидивов, а также не было отмечено ни одного случая реактивации ГВИ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОИ ВГ у детей с ХННК, ХП, НС оказалась выше, чем в общей популяции детей [2, 23–25].

Аналогичные закономерности выявлены и для больных с аллергией, и часто болеющих детей [23, 26]. У детей с ХННК к 5 годам инфицированность ГВ составила 72%, старше 5 лет – ОИ у 86% детей. Гуморальный противогерпетический иммунитет у детей до 5 лет характеризовался наличием Ат к ЦМВ и/или ВЭБ; у детей старше 5 лет – Ат к ЦМВ+ВЭБ+ВПГ. У детей с ХП ОИ к 3 годам составила 75%, а к 8–10 годам достигла 95,2%. Причем у детей 1–3 лет чаще встречается моноинфицированность ЦМВ, которая у 33% детей протекает в активной стадии. У детей 4–7 лет моноинфицированность чаще была представлена ВЭБ, у 25% детей – в активной форме. В группе детей старше 8 лет регистрировалась микстинфицированность ГВ. Отсутствие строгой зависимости обострения ХП и реактивации ГВИ предполагает, что выявленная ассоциативная связь ХП и ГВИ определяется в большей степени возрастными особенностями инфицирования ВГ детей и тяжестью течения пиелонефрита, и свидетельствует об опосредованной (триггерной) роли ГВИ в развитии ХП бактериальной этиологии. Триггерная роль ГВ обсуждается и при инфекции мочевыводящих путей [27].



У детей с НС прослеживается более тесная связь обострения НС и активации ГВИ. ОИ ВГ составила 92,7%, причем у детей с дебютом НС в возрасте 2–7 лет – 81%, а при рецидиве НС – 100%. Спектр противогерпетических Ат при дебюте НС представлен в основном Ат к ЦМВ, при рецидиве НС у детей в возрасте 8–16 лет моноинфицированность была представлена Ат к ВЭБ, но чаще регистрировалась микст-инфицированность. Существует мнение, что микст-инфицированность свидетельствует о кооперировании вирусов между собой с целью взаимного выживания обоих вирусов в организме человека [1].

Особенности спектра противогерпетических антител, обнаруженных при разных патологиях, с большой долей вероятности связаны со свойствами вирусов, их тропизма к определенным клеткам и органам, физиологии этих органов и их значимости в развитии патологии в разные возрастные периоды.

Обострения ГВИ, сочетающиеся с активацией гуморального звена иммунитета, проявляющиеся увеличением количества В-лимфоцитов, ЦИК и концентрации общего IgM в сыворотке крови у детей с дебютом НС, подчеркивают (подтверждают) патогенетическую роль ГВ, которые способны инициировать и/или поддерживать иммунное воспаление. Угнетение Т-клеточного звена иммунитета, проявляющееся снижением количества Т-лимфоцитов с маркерами CD3+ и CD3+CD4+, ИРИ на фоне угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов у детей с НС свидетельствует о формировании иммуносупрессии, в развитии которой определенная роль принадлежит и гормонотерапии. Следовательно, при НС, ассоциированном с ГВИ, развивается дисфункция иммунной системы, которая может проявляться комбинированным аутоиммунным синдромом в сочетании с постинфекционным вторичным иммунодефицитом. Развитие такого синдрома отражает нарушения иммунологической реактивности, которые лежат в основе хронизации процесса и в настоящее время рассматриваются как «главный фактор формирования картины хронического воспаления аутоиммунной природы» [28].

Диагностика этиопатогенетической связи ГВИ и обострения НС, ХП и ХННК подчеркивает необходимость комплексной оценки противовирусного гуморального иммунитета параллельно с

определением иммунного статуса, особенно в случае с обнаруженным «феноменом исчезновения антител», для оценки антителсинтезирующей функции иммунной системы. Проведение ПЦР-обследования необходимо для уточнения наличия ВГ в организме.

Наличие активной герпес-вирусной инфекции обосновывает необходимость включения в комплексную терапию противовирусных препаратов.

Таким образом, проблема ГВИ и её роли в формировании соматической патологии чрезвычайно актуальна, особенно в детском возрасте [29]. Возможность развития «герпетической болезни» [30], различных вирус-ассоциированных заболеваний, формирование хронических аутоиммунных патологий подтверждает прогнозы Всемирного банка информации, рассматривающие заболевания, вызываемые ВГ, как «глобальную проблему человечества» и являющуюся важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения [1], требующей всестороннего изучения. Несмотря на большое количество обзорных статей, монографий, посвященных ГВИ, многие вопросы остаются до сих пор нерешенными, что подчеркивает актуальность и значимость этой проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпес-вирусные инфекции человека*. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с.
2. *Герпес-вирусная инфекция* / под ред. В.П.Малого. М.: Эксмо, 2009. 303 с.
3. Любошенко Т.М., Долгих Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика больных с герпес-вирусной инфекцией различной тяжести // *Инфекция и иммунитет*. 2014. Т. 4, № 4. С. 359–364.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Особенности организации и функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта и заболевания, связанные с нарушением ее функционирования: лекция. // *Анналы хирургической гепатологии*. 1998. Т. 3, № 1. С. 111–116.
5. Wenderfer S.E. *Viral-associated glomerulopathies* // *Pediatr. Nephrol.* 2015. Vol. 30, № 11. P. 1929–1938.
6. Stevens J. *Infectious diseases and the kidney in children*. In: *Pediatric nephrology*. E. Avner, W. Harmon, N. Yoshikawa (eds). Berlin : Springer-Verlag, 2016. 1630–1632.

7. Спектр гуморальных противогерпетических антител и особенности иммунного статуса у детей разного возраста с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Р.А. Беловолова, А.П. Титов, М.В. Бухтоярова и др. // *Российский аллергологический журнал*. 2011. Т. 4, № 1. С. 45.
8. Белоусова О.Ю. Хронический неспецифический неязвенный колит // *Практика педиатра*. 2013. Т. 2. С. 16–22.
9. Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпес-вирусные инфекции у детей / Г.В. Вольнец, Д.Л. Беляев, Ф.П. Филатов и др. // *Детские инфекции*. 2015. Т. 14, № 2. С. 16–22.
10. Бархатова Т.В. Распространенность маркеров герпес-вирусных инфекций при хронической патологии почек у детей // *Медицинский альманах*. 2011. № 6. С. 196–199.
11. Лындин А.А. ГВИ и ее роль в поражении почек // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. № 6. С. 69–76.
12. Лутюшкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпес-вирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома : автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005. 26с.
13. Длин В.В. Вирусассоциированный гломерулонефрит // *Вестник службы крови России*. 2008. № 1. С. 37–58.
14. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Роль герпес-вирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. № 62 (1). С. 19–25.
15. Вирусная инфекция Эпштейна-Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита / М.С. Игнатова, В.В. Длин, Т.А. Никитина и др. // *Нефрология и диализ*. 2005. Т. 7, № 1. С. 70–72.
16. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephritic syndrome / C. Dossier, A.L. Sellier-Lecler, A. Rousseau et al. // *Pediatr. Nephrol.* 2014. Vol. 29, № 12. P. 2325–2331.
17. Berns J.S., Bloom R.D. Viral nephropathies: core curriculum // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52, № 2. P. 370–381.
18. Faulhaber J.R., Nelson P.J. Virus-induced cellular immune mechanisms of injury to the kidney // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, Suppl. № 1. P. 2–5.
19. Lai A.S., Lai K.N. Viral nephropathy // *Nature Clin. Pract. Nephrol.* 2006. Vol. 2, № 5. P. 254–262.
20. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии : автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1993. 47с.
21. Minimal change disease: a “two-hit” podocyte immune disorder? / M. Shimada, C. Araya, C. Rivald et al. // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26, № 4. P. 645–649.
22. Michelson S. Consequences of human cytomegalovirus mimicry // *Human Immunol.* 2004. Vol. 65, № 5. P. 465–475.
23. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпес-вирусные инфекции у детей : руководство для врачей / под ред. А.И. Кусельмана. Ульяновск, УлГУ, 2017. 280 с.
24. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // *Гинекология*. 2007. № 1. С. 49–52.
25. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. // *Лечащий врач*. 2003. № 9. С. 32–38.
26. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Клинико-иммунологическая характеристика и терапия нефротического синдрома, ассоциированного с герпес-вирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5 у детей с атопией // *Нефрология*. 2016. Т. 20, № 3. С. 69–77.
27. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. Острый цистит у детей: клиника, диагностика, лечение // *Лечащий врач*. 2003. № 7. С. 63–65.
28. Постинфекционный аутоиммунный синдром (ПИФАС) как главный фактор формирования картины хронического воспаления аутоиммунной природы / Н.Е. Черепяхина, Т. Marshall, И.В. Маев и др. // *Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам Международ. науч.-практ. конф., 2015, СПб.* С. 63–65.
29. Значение герпес-вирусных инфекций у детей / М.С. Савенкова, Л.В. Ващура, А.К. Абдулаев и др. // *Педиатрия*. 2016. Т. 95, № 2. С. 134–141.
30. Самсыгина Г.А. Герпетические инфекции у детей // *Consilium medicum*. 2016. № 2. С. 18–23. ■