

Иммунологические, опосредованные с IgE и ассоциированные с герпесвирусной инфекцией, фенотипы нефротического синдрома у детей

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-24-34

Р.А. Беловолова^{2,1}, Г.М. Летифов¹, Л.В. Маврина², Е.В. Беловолова¹, А.П. Титов²,
Э.В. Чурюкина^{1,3}, Л.Ф. Овсянникова²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия;

² МБУЗ «Городская больница № 20» г. Ростов-на-Дону, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

Развитие нефротического синдрома (НС) у детей сопровождается выраженными изменениями иммунного статуса, которые проявляются дисбалансом субпопуляций лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией, нарушением метаболической активности фагоцитов. Выделены иммунологические, ассоциированные с повышенным уровнем общего IgE и ассоциированные с ГВИ фенотипы нефротического синдрома у детей.

Для НС гипер-IgE-фенотипа характерно увеличение уровня общего IgE в периферической крови. Для НС, ассоциированного с ГВИ, характерна активация гуморального противогерпетического иммунитета, которая проявлялась наличием в крови маркеров активной ГВИ (Am IgM и/или Am IgG низкой авидности к ВГ) на фоне клинических проявлений ГВИ: наличие лихорадки, лимфаденопатии, увеличение печени и селезенки, кожно-слизистые высыпания. Дополнение стандартной базовой схемы лечения НС противовирусными препаратами купировало клинические признаки обострения ГВИ, что оптимизировало терапию НС

Ключевые слова: нефротический синдром, иммунологическая реактивность, общий IgE, противовирусный иммунитет, иммунологические фенотипы нефротического синдрома.

Для цитирования: Беловолова РА, Летифов ГМ, Маврина ЛВ, Беловолова ЕВ, Титов АП, Чурюкина ЭВ, Овсянникова ЛФ. Иммунологические, опосредованные с IgE и ассоциированные с герпесвирусной инфекцией, фенотипы нефротического синдрома у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 1 (64): 24-34. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-24-34>.

Immunological, mediated with IgE and associated with herpesvirus infection, phenotypes of nephrotic syndrome among children

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-24-34

R.A. Belovolova^{2,1}, G.M. Letifov¹, L.V. Mavrina², E.V. Belovolova¹, A.P. Titov², E.V. Churyukina^{1,3},
L.F. Ovsyannikova²

¹ Rostov State Medical University Ministry of Health and Social development of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;

² City Hospital № 20, Rostov-on-Don, Russia;

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The development of nephrotic syndrome (NS) among children is accompanied by the observable changes of the immune status, which are manifested by the disbalance of lymphocytes subpopulations, dysimmunoglobulinemia and the disturbance

Для корреспонденции:

Чурюкина Элла Витальевна, к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ г. Ростов-на-Дону; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Россия
ORCID ID: 0000-0001-6407-6117

Адрес: Россия, 344091, г. Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, д. 27

E-mail: echuryukina@mail.ru

For correspondence:

Ella V. Churyukina, PhD, Docent, Head of the Division of Allergic and Autoimmune diseases of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and laboratory diagnostics of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
ORCID ID: 0000-0001-6407-6117

Address: Kommunisticheskiy avenue 27, flat 131, Rostov-on-Don, 344091, Russia

E-mail: echuryukina@mail.ru

of the metabolic activity of phagocytes. Immunological, associated with higher level of total IgE and HVI phenotypes of nephrotic syndrome among children were identified. NS of hyper IgE-phenotype is characterized by the increase of general IgE level in the peripheral blood. NS associated with HVI is characterized by the activation of humoral antiherpetic immunity, which was manifested by the presence of active HVI markers in the blood (Ab IgM and/or Ab IgG of low avidity to VH) on the background of clinical manifestations of HVI: the presence of fever, lymphadenopathy, enlargement of liver and spleen, skin and mucous rashes. The addition of antiviral drugs to the standard basic treatment of NS stopped the clinical signs of HVI exacerbation and optimized NS therapy.

Key words: *nephrotic syndrome, immunological reactivity, general IgE, antiviral immunity, immunological phenotypes of nephrotic syndrome.*

For citation: Belovolova RA, Letifov GM, Mavrina LV, Belovolova EV, Titov AP, Churyukina EV, Ovsyannikova LF. Immunological, mediated with IgE and associated with herpesvirus infection, phenotypes of nephrotic syndrome among children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 1 (64): 24-34. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-24-34>.

Нефротический синдром (НС) — характерный клиничко-лабораторный симптомокомплекс, сопровождающий гломерулярную патологию почек, который проявляется протеинурией, гипопротеинемией, гипоальбунемией, гиперлипидемией, что клинически характеризуется развитием отеков разной степени выраженности. Разработана классификация НС, изучены патогенетические аспекты, принципы диагностики и лечения, определена этиологическая роль в его развитии вирусных и бактериальных инфекций [1–6]. Установлено, что НС может быть первичным, связанным непосредственно с патологией почек, и вторичным, сопровождающим ряд заболеваний, преимущественно системного и/или инфекционного характера. Накопившиеся данные последних лет позволяют считать, что основным патогенетическим механизмом первичного НС является нарушение фильтрации, обусловленное дисфункцией «щелевой» диафрагмы, тесно связанной с функцией подоцитов [7]. Наиболее изучено формирование НС при хроническом гломерулонефрите [8], в патогенезе которого лежит воспалительный процесс, в том числе и аутоиммунного характера. Иммунопатогенез в этом случае может включать различные варианты иммунопатологических реакций. Наиболее изучен иммунокомплексный механизм (3-й тип гиперчувствительности), подтвержденный при иммунофлуоресцентном исследовании нефробиоптата отложением депозитов «глыбчатого» характера, содержащего Ig M, G, A и C3 фракции комплемента на гломерулярной базальной мембране. 2-й тип гиперчувствительности, связанный с образованием цитотоксических антител, гистохимически выявляющимися линейно расположенными депозитами, характерен для

«антительного» гломерулонефрита [9]. Развитие гиперчувствительности немедленного типа при НС сопровождается накоплением IgE в периферической крови [8, 10]. У детей значительно чаще, чем у взрослых, встречается НС с минимальными изменениями (НСМИ), когда морфологически при световой микроскопии почек не обнаруживаются структурные нарушения. Тем не менее при электронной микроскопии выявляется слияние педиклов подоцитов, которое считается самым ранним признаком патологии. Это дало основание выделить патогенетическую значимость нарушения «щелевой мембраны», которая связана с функцией подоцитов, и рассматривать первичный НС как подоцитопатию [11]. Показана этиопатогенетическая значимость генетических нарушений в развитии НС [9]. Около 30 белков регулируют функцию фильтрации через щелевую мембрану. Зарегистрированы генетические нарушения синтеза некоторых белков, в частности подоцина, нефрина при НС [12–15]. Выделение в классификации первичного НС врожденной и ювенильной формы [9] является принципиально важным не только с позиций диагностических, но и разработки подходов к терапии таких пациентов. Несомненно, что патогенез НС сложен, неоднозначен, этиологически многогранен и может включать разные иммунологические механизмы с различной степенью выраженности, что, безусловно, будет оказывать влияние на тяжесть течения, прогноз, чувствительность к его терапии. Ассоциированность ГВИ и воспалительных заболеваний почек [16–20] указывает на роль ВГ в развитии этой патологии. Обсуждается роль ГВИ как этиологического фактора или фактора, вызывающего прогрессирующее течение гломерулонефрита [21], разви-

тие гормонорезистентности [18–19]. Считается, что основные патогенетические механизмы вирусиндуцированного поражения почек связаны с функционированием иммунной системы [22]. У 70–80 % детей к 5 годам происходит первичное инфицирование ВГ [23, 24, 25]. Глобальное увеличение иммунопатологии и аллергических заболеваний, высокая инфицированность ВГ подтверждает патогенетическую значимость прямого или опосредованного нарушения иммунной системы и нацеливает на поиск и изучение разных механизмов формирования иммунопатологических процессов в развитии воспалительных заболеваний почек, выявления иммунологических фенотипов НС, их диагностических маркеров, что необходимо для оптимизации терапии этих состояний.

Цель исследования: 1. Выявить особенности иммунного статуса у пациентов при нефротическом синдроме с минимальными нарушениями. 2. Выявить ассоциированность ГВИ (по состоянию противогерпетического гуморального иммунитета) и НС. 3. Определить наличие гиперчувствительности немедленного типа по уровню общего IgE у детей с НС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 43 ребенка с диагнозом хронический гломерулонефрит, нефротическая форма. Дети находились на стационарном лечении в детском нефрологическом отделении МБУЗ «Городская больница № 20» г. Ростов-на-Дону. Протокол исследования был одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО Минздрава России. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми родителями пациентов. Проводилось однократное иммунологическое исследование в группах детей с дебютом или рецидивом НС при их поступлении в стационар. Клинико-анамнестически НС рассматривался как НСМИ. У 17 детей был диагностирован дебют, у 26 детей — рецидив нефротического синдрома. В возрасте 2–7 лет дебют заболевания регистрировался у 17 детей, рецидив заболевания — у 12 детей. В возрасте 8–16 лет рецидив НС диагностировался у 14 детей. Диагноз НС устанавливался на основании анамнестических данных, комплексного клинико-лабораторного и

УЗИ-обследования. Дети с другой соматической патологией и клиническими проявлениями атопии, аллергических реакций в группу наблюдения не включались. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей. Показатели иммунного статуса и противогерпетического гуморального иммунитета контрольной группы не выходили за рамки референтных значений и соответствовали прилагаемым к тест-системам значениям. Оценку активности воспалительного процесса проводили по клиническим симптомам и результатам лабораторного обследования, включающих: ОАК, ОАМ, биохимические показатели — уровень общего белка (ОБ), альбумина, холестерина (ХЛ), бета-липопротеидов (β -ЛП), креатинина, определяемый стандартными методиками [6]. Иммунный статус оценивали по состоянию клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Содержание субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD16+, CD3–CD19+) определяли с помощью моноклональных антител и регистрацией их на проточном цитометре; уровни основных классов сывороточных иммуноглобулинов (М, G, A) — методом радиальной иммунодиффузии; содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови — в реакции преципитации в 4,16 % р-ре ПЭГ; метаболическую активность фагоцитов — по NBT-тесту. Уровень IgE общего в крови определяли ИФА-методом. Гуморальный противогерпетический иммунитет оценивался по содержанию антител IgM, IgG, авидности антител IgG к ВГ. Антитела к ВГ в сыворотке крови выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов «ВектоВПП-1,2-IgG», «ВектоВПП-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 «ВектоВПП-1,2-IgG-авидность», «ВектоЦМВ-авидность» и «ВектоВЭБ-VCA-IgG-авидность» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Интерпретацию результатов ИФА проводили согласно инструкциям по применению этих наборов реагентов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA-10 («Statsoft», США). Статистически значимые раз-

личия двух выборок определяли с помощью критерия Стьюдента, поскольку выборки подчинялись нормальному закону распределения. Тест на нормальность распределения выборок проводили по Колмогорову — Смирнову. Дисперсии двух выборок статистически значимо не различались. Статистически значимые различия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании детей с дебютом НСМИ в ОАК регистрировалось увеличение количества лейкоцитов до $10,3 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$, уменьшение лимфоцитов до 31,25 % у детей до 5 лет и содержанием лимфоцитов до 36 % у детей старше 5 лет, ускорение СОЭ до $47,5 \pm 12,3$ мм/час. Биохимическое исследование крови выявило снижение уровня общего белка (ОБ) до $50,2 \pm 5,0$ г/л, альбумина до $28,14 \pm 3,5$ г/л; увеличение содержания холестерина до $9,31 \pm 1,5$ ммоль/л; β -ЛП до $9,75 \pm 1,3$ г/л. Содержание креатинина составляло $48,8 \pm 3,8$ мкмоль/л. В ОАМ регистрировалась протеинурия до $6,69 \pm 2,7$ г/л. У 2 % детей наблюдалась гематурия.

У детей с рецидивом НСМИ изменения в ОАК, ОАМ, биохимических показателях крови

были однонаправленными, но менее выраженными. Количество лейкоцитов составляло $10,44 \pm 2,3 \cdot 10^9/\text{л}$. Изменений в лейкоцитарной формуле практически не отмечалось (у детей до 5 лет содержание лимфоцитов было $41,77 \pm 2,3$ %; у детей старше 5 лет — $34,82 \pm 1,8$ %); СОЭ — $17,3 \pm 12$ мм/час. Уровень ОБ составлял $60,06 \pm 4,3$ г/л; альбумина — $36,29 \pm 2,7$ г/л; ХЛ — $6,26 \pm 0,98$ ммоль/л; β -ЛП — $7,60 \pm 1,1$ г/л; креатинина — $47,4 \pm 7,6$ мкмоль/л. В моче регистрировалась протеинурия до $3,66 \pm 1,0$ г/л, что считалось патогномоничным признаком рецидива НС.

Общей закономерностью реакции иммунной системы пациентов с НСМИ было развитие дисбаланса основных субпопуляций Т-лимфоцитов, снижение иммунно-регуляторного индекса (ИРИ), активация гуморального звена иммунитета с увеличением уровня ЦИК и угнетение метаболической активности фагоцитов (табл. 1). При дебюте НСМИ было отмечено снижение общего количества Т-лимфоцитов, а также ИРИ за счет дисбаланса основных субпопуляций Т-лимфоцитов, вследствие уменьшения количества Т-хелперов CD3+CD4+ и относительного увеличения Т-лимфоцитов с маркерами CD3+CD8+ (табл. 1). Количество В-лимфоцитов было уве-

Табл. 1. Показатели иммунного статуса у детей с НС в зависимости от стадии болезни (дебют и рецидив заболевания)

Исследуемые показатели иммунного статуса	Показатели в контрольной группе детей, n=10		Результаты определения показателей в группах больных детей, M±m	
			с дебютом НС, n=17	с рецидивом НС, n=26
Субпопуляции лимфоцитов, %	CD3+	$77,51 \pm 4,02$	$62,30 \pm 1,51^*$	$56,24 \pm 5,07^*, **$
	CD3+CD4+	$50,51 \pm 3,08$	$38,32 \pm 2,07^*$	$28,72 \pm 5,05^*, **$
	CD3+CD8+	$22,63 \pm 3,43$	$27,18 \pm 2,09^*$	$22,57 \pm 2,04^{**}$
	CD3-CD16+(НК)	$8,22 \pm 2,07$	$7,91 \pm 1,26$	$3,53 \pm 0,94^* **$
	CD3-CD19+	$20,53 \pm 2,10$	$33,20 \pm 3,81^*$	$24,32 \pm 3,14$
ИРИ	CD4+/CD8+	$2,03 \pm 0,11$	$1,55 \pm 0,30$	$1,30 \pm 0,27^*$
Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови, г/л	IgA	$0,79 \pm 0,23$	$0,70 \pm 0,20$	$0,54 \pm 0,20^*$
	IgM	$0,81 \pm 0,15$	$2,30 \pm 0,20^*$	$1,15 \pm 0,20^{**}$
	IgG	$8,65 \pm 1,50$	$5,75 \pm 1,10^*$	$6,79 \pm 1,14$
	IgE ME/мл	$19,73 \pm 2,71$	$36,19 \pm 3,40^*$	$256,50 \pm 12,7^*, **$
Уровень ЦИК, у.е.		$25,43 \pm 5,09$	$90,52 \pm 10,0^*$	$70,08 \pm 9,23^*$
Метаболическая активность фагоцитов	NBT спонт.	$95,70 \pm 5,08$	$118,20 \pm 2,36$	$90,77 \pm 1,24^{**}$
	NBT стим.	$190,46 \pm 10,07$	$198,61 \pm 3,55$	$162,47 \pm 2,78^* **$
	К стим.	$1,85 \pm 0,45$	$1,75 \pm 0,24$	$1,30 \pm 0,11^* **$

Примечание: * $p < 0,05$ — отклонения в сравнении с группой контроля, ** $p < 0,05$ — в сравнении групп с дебютом и рецидивом.

лично и сопровождалось дисиммуноглобулинемией за счет значительного увеличения концентрации IgM в сыворотке крови. Кроме того, у пациентов с дебютом НС был повышен уровень ЦИК. Содержание в крови больных CD16-позитивных клеток (натуральных киллеров) составляло 7,9 %. Метаболическая активность фагоцитов была повышена как в спонтанном, так и индуцированном тесте, коэффициент стимуляции составлял 1,7. Содержание общего IgE у детей до 5 лет составило $36,19 \pm 3,4$ МЕ/мл. У двух детей 6 и 7 лет в дебюте без видимых клинических проявлений аллергии уровень общего IgE был увеличен до 547,5 и 582,9 МЕ/мл. В группе детей с рецидивом НС снижение общего количества Т-лимфоцитов и значения ИРИ, вследствие дисбаланса их основных субпопуляций, было более выраженным. Количество натуральных киллеров (3,5 %) и В-лимфоцитов (24,0 %) было снижен-

ным 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 до 1,3, что свидетельствовало об уменьшении резервного потенциала фагоцитов. Уровень ЦИК у детей с рецидивом НС, как и у детей при дебюте заболевания, был высоким. Концентрация общего IgE у детей с рецидивом НС составляла $265,5 \pm 12,7$ МЕ/мл (табл. 1).

При изучении показателей гуморального противогерпетического иммунитета (табл. 2) общая инфицированность (ОИ) ВГ была выявлена в 93,0 % случаев (у 40 из 43 больных НС). Малое число наблюдений не позволяет сделать статистически обоснованные выводы, касающиеся различий между группами пациентов, однако, исходя из частот распространенности серологических

Табл. 2. Показатели общей инфицированности (ОИ) и активной ГВИ у детей с НС

Показатели ОИ и активной ГВИ			Количество положительных результатов выявления антител к ВГ у детей с НС		
			в возрасте		
			2–7 лет, n=29		8–16 лет, n=14
			дебют, n=17	рецидив, n=12	рецидив, n=14
JB (AT IgM, G r DU)%, n			82,3 % (n=14)	100 %, (n=12)	100 %, (n=14)
Активная инфекция	ЦМВ	AT IgM и/или AT IgG	12	11	8
		AT IgM,	<u>4</u>	0	0
		AT IgG индекс авидности (ИА) < 30%	0	<u>3</u>	0
		AT IgG ИА > 50%	8	8	8
		Активная инфекция, %	33,3	27,3	0
	ВЭБ	AT IgM и/или AT IgG	8	12	7
		AT IgM к VCA + AT IgG к EA	0	0	0
		AT IgM к VCA + AT IgG к EBNA-1	<u>1</u>	<u>2</u>	0
		AT IgG к EA + AT IgG к EBNA-1	0	0	0
		AT IgG к EBNA-1	7	10	7
		Активная инфекция, %	12,5	16,7	0
	ВПГ (1, 2 типов)	AT IgM и/или AT IgG	5	9	4
		AT IgM,	<u>1</u>	0	0
		AT IgG ИА < 50%	<u>1</u>	0	0
		IgG ИА > 60%	3	9	4
		Активная инфекция, %	40,0	0	0

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

маркеров инфекции можно предварительно обозначить тренды и наметить направления дальнейших исследований по проблеме. Так, при дебюте НС ОИ диагностирована у 82,3 %, при рецидиве НС — у 100 % обследованных детей. У 5-х детей в возрасте 2–7 лет с дебютом НС были определены антитела к одному из ВГ (ЦМВ или ВПГ), а у 8 — к двум или трем герпесвирусам одновременно. В спектре противовирусных антител, выявляемых у больных с рецидивом НС, определялись АТ, характерные для микст-инфицирования ВГ. В возрастной группе 816 лет у детей с рецидивом НС моноинфицированность определялась преимущественно к ЦМВ или ВЭБ.

Активная ГВИ достоверно чаще регистрировалась у детей 2–7 лет с дебютом НС: обнаружение противовирусных АТ IgM и/или АТ IgG низкой avidности к ЦМВ регистрировалось у 4-х детей — 33 %; АТ IgM или АТ к раннему АГ ВЭБ — в 12,5 % случаев (коэф. Фишера 0.03355, $p < 0,05$). При рецидиве НСМИ активная ЦМВ выявлялась реже — в 27,3 % больных в возрасте 2–7 лет, а активация ВЭБ выявлялась в 16,7 % случаях (табл. 2). Полученные в работе данные не противоречат результатам о возрастных особенностях распространения и спектра ГВИ у детей [25, 42].

Следует отметить, что у большинства обследуемых детей с рецидивом НС в возрасте 816 лет ГВИ протекают в латентной форме, о чем свидетельствует отсутствие маркеров активации (табл. 2). При этом у детей в 12,6 % случаев ранее выявляемые антитела к ВГ не обнаруживались (феномен «исчезновения антител»), что могло быть следствием проводимой иммуносупрессивной терапии. В данных случаях для подтверждения ГВИ исследовали методом ПЦР соскобы базального эпителия.

Полученные результаты по увеличению уровня общего IgE предполагают развитие иммунопатологических реакций по немедленному типу, т.е. формирование IgE-опосредованного механизма воспаления. IgE-зависимая активация клеток мишеней сопровождается высвобождением внутриклеточных медиаторов воспаления, в т.ч. продуктов арахидоновой кислоты, лейкотриенов, простагландинов, что необходимо учитывать при лечении таких больных.

Все дети в дебюте и при рецидиве НС получали глюкокортикостероиды. Преднизолон назначался в дозе 2 мг/кг/сут., преимущественно в первой половине дня по общепринятой схеме до 4–6 недель с последующим снижением дозы препарата до 5 мг в неделю. В ряде случаев переводили больных на альтернирующую схему приема преднизолона, т.е. через день. Детям с рецидивами НС на фоне обострения хронической ГВИ, получающим иммуносупрессивную терапию и сохраняющим иммуноглобулинсинтезирующую активность В-лимфоцитов (т.е. без снижения уровней сывороточных иммуноглобулинов), дополнительно был назначен лечебный курс противовирусных препаратов, включая рекомбинантные интерфероны. Схема противовирусной терапии включала применение ациклических нуклеозидов — ацикловира, у старших детей — валцикловира в течение 10 дней, с последующим использованием интерферон альфа-2b в возрастной дозе в течение 5–10 дней, что купировало или уменьшало проявления обострения ГВИ. Не было отмечено ни одного случая реактивации ГВИ во время лечения и пребывания в стационаре.

Иммунологическое обследование детей НСМИ не только имеет диагностическую значимость для определения активности НСМИ, но и необходимо для выявления его фенотипических особенностей, связанных с наличием IgE-опосредованного или ГВИ-ассоциированного механизмов воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные особенности иммунологических сдвигов при НС подтверждают участие иммунологических механизмов в его формировании. Нарушения иммунной системы при НС затрагивают клеточные и гуморальные ее звенья. Выявленный дисбаланс субпопуляций лимфоцитов свидетельствует о вовлеченности клеточного звена иммунной системы. Нарушения Т-хелперного, В-клеточного звеньев и изменение спектра цитокинов [26] лежит в основе формирования иммунного воспаления, в том числе с аутоиммунным компонентом. Аутоиммунный характер НС не оспаривается, хотя до настоящего времени единый причинный аутоантиген не выделен. Обнаруженный высокий уровень ЦИК подтверждает наличие иммунокомплексного механизма повреждения базальной мембраны нефрона. Тем

более что в состав ЦИК могут входить аутоантигены, а также при сопутствующей ГВИ вирусы и/или вирусизмененные клетки [27, 28, 29]. Возможность повреждения клеток нефрона по типу ГНТ подтверждается в наших исследованиях обнаружением у части больных высокого титра общего IgE в периферической крови. Участие в этом процессе IgE предопределяется свойствами IgE (гомоцитотропные АТ, которые за счет наличия трех доменов их Fc-фрагмента обладают уникальной способностью фиксироваться на наружной мембране клеток, имеющих рецепторы для IgE [30]. Наличие высокоаффинных рецепторов к IgE (FcεR1), экспрессированных на тучных клетках, базофилах, клетках Лангерганса, моноцитах [31], ответственно за развитие патохимической стадии аллергических реакций, связанных с выделением внутриклеточных медиаторов и прежде всего гистамина. Низкоаффинные рецепторы к IgE (FcεR2), обнаруженные на некоторых Т-, В-лимфоцитах, тромбоцитах, моноцитах, дендритных клетках, врожденных лимфоидных клетках 2-го типа (ILC2), макрофагах [32], вероятно, обеспечивают механизмы участия IgE в развитии иммунологических реакций, связанных не только с атопией. Механизм и причины усиленного образования IgE при неаллергических и непаразитарных инфекциях и в настоящее время до конца не выяснены [33, 34]. Но роль повышенного уровня IgE в развитии иммунопатологических реакций при НС за счет активации клеток-мишеней и выделения ими медиаторов воспаления вероятна. Высокий уровень IgE в крови при НСМИ [35] может быть связан с усилением синтеза и/или может быть обусловлен нарушением процессов переключения синтеза классов Ig [36]. Это не изолированный процесс и поддерживается клеточными механизмами. Участие Т-хелперов в этом процессе определяется их способностью в зависимости от цитокинового окружения, вида антигена, формировать иммунную реакцию по Th1- или по Th2-типу, регулировать синтез IgE за счет выработки соответствующих цитокинов, стимулирующих или подавляющих синтез IgE [33, 37]. Обнаружение изменения спектра цитокинов с увеличением, в частности, IL-4, IL-5, IFNγ, других цитокинов и уровня общего IgE [8, 35, 36, 38] при НС подтверждает их участие в формировании

IgE опосредованного механизма воспаления при НС. Выявленное нами повышение уровня общего IgE у больных с НС без клинических проявлений атопии определяет необходимость изучения патогенетической значимости стимуляции IgE-синтеза при НС. Повышение уровня общего IgE описано при гипер-IgE-иммуноглобулинемических состояниях [39], скрытой сенсibilизации [40, 41], нарушении иммунорегуляции [33], первичном гипер-IgE-синдроме. Проведенная клинико-анамнестическая верификация диагноза НС не выявила таких пациентов в нашей подборке обследуемых больных. Существует мнение, что уровень сывороточного IgE является маркером генетически обусловленного типа иммунной реактивности, отражает ее особенности и может быть связан с тяжестью клинических проявлений, в частности при вирусных инфекциях [34].

Высокая инфицированность ВГ, их непосредственный цитопатический эффект и/или опосредованный через иммунологические механизмы — Т-киллеры, НК [28, 29], ЦИК [22] делает вероятным участие ВГ в формировании иммунопатологии при НС. Таким образом, иммунопатогенез НС сложен и многокомпонентен. В ряде случаев иммунопатогенез включает механизмы иммунопатологических реакций по типу гиперчувствительности немедленного типа, что проявляется высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови. Влияние ВГ на иммунопатогенез НС обусловлено свойствами ВГ и их иммунноопосредованным действием, о чем свидетельствует динамика гуморального противогерпетического иммунитета при НС.

Зарегистрированные нами изменения иммунологических параметров, в сочетании с характером биохимических показателей, указывают на патогенетическую значимость иммунноассоциированного механизма повреждения базальной мембраны нефрона с нарушением ее барьерной функции, что проявляется протеинурией — главным симптомом НС.

Таким образом, полученные данные позволяют выделить иммунологические сдвиги при нефротическом синдроме у детей, вероятно, IgE-опосредованные и связанные с герпесвирусной инфекцией, что может иметь принципиально важное значение не только для диагностики, но и оптимизации терапии этих состояний.

ВЫВОДЫ:

1. Развитие НС сопровождается формированием дисфункции иммунной системы, что проявляется дисбалансом субпопуляций лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией, снижением резервного потенциала фагоцитов, выраженность которых сопряжена со стадией патологического процесса.
2. Увеличение уровня общего IgE, сопряженность его выраженности со стадией НС и возрастом пациента предполагает участие IgE-опосредованного механизма в иммунопатогенезе НС.
3. Высокая ассоциированность НС и ГВИ, динамика формирования противогерпетического иммунитета может свидетельствовать о влиянии ВГ на иммунопатогенез НС.
4. Сопоставление показателей иммунограммы, уровня общего IgE и противогерпетического гуморального иммунитета позволяет выделить иммунологические IgE-опосредованные и ГВ-ассоциированные фенотипы НСМИ. Расшифровка этих механизмов, их диагностическая, прогностическая значимость, возможность оптимизации терапии сложного и многогранного процесса, каким является НС, требуют своего дальнейшего углубленного изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А., Сергеева Т.В. Амбулаторная нефрология. М., ПедиатрЪ, 2016. 200 с. [Baranov A.A., Sergeeva T.V. Ambulatornaya nephrologiya. M. Pediatr 2016. 200p. (In Russ.)]
2. Бельмер С.В., Малкох А.В. Нефротический синдром у детей: определение и принципы терапии. Лечащий врач. 2004. № 9. С. 1–4. [Belmer S.V., Malkoch A.V. Nephroticheskiy sindrom u detey: opredelenie i printsipi terapii. Lechashchiy vrach 2004.9.P.1-4 (In Russ.)]
3. Игнатова М.С. Алгоритм лечения нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей: пособие для врачей. 2001, 24 с. [Ignatova M.S. Algoritm lecheniya nephroticheskogo sindroma pri pervichnom glomerulonephrite u detei: posobie dlya vrachei. 2001. 24 p. (In Russ.)]
4. Лойман Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология. Практическое руководство. М., Литера, 2010. 370 с. [Loyman E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A. Detskaya nephrologiya. Prakticheskoe rukovodstvo. M. Litera 2010. 370 p. (In Russ.)]
5. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. М., ГЭОТАР. Медиа, 2009. 716 с. [Mukhin N.A. Nephrologiya. Natsionalnoe rukovodstvo M. GEOTAR-Media. 2009. 716 p. (In Russ.)]
6. Нефротический синдром у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2016. 30 с. [Nephroticheskiy sindrom u detei. Klinicheskie rekomendatsii. - Soyuz pediatrov Rossii. 2016. 30p. (In Russ.)]
7. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. Pediatr Nephrol. 2003; 18: P. 487–491.
8. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром в практике педиатра. Руководство для врачей. СПб: Эскулап, 1999, 255 с. [Savenkova N.D., Papayan A.V. Nephroticheskiy sindrom v praktike pediatria. Rukovodstvo dlya vrachei. . SPb. Eskulap. 1999. 235p. (In Russ.)]
9. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее - Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017; Т 62(6), С. 29–64. [Ignatova V.S., Dlin V.V. Nephroticheskiy sindrom: proshloe, nastoyashchee i budushcheye. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2017, T. 62(6). P.29-64 (In Russ.)]
10. Алипов Н.Н. Иммунные болезни почек. — Эффективная медицина, <https://www.rosmedzdrav.ru/xurol/urol-0041.shtml>. [Alipov N.N. Immunnyye bolezni почек. Effektivnaya meditsina. <https://www.rosmedzdrav.ru/xurol/urol-0041.shtml>. (In Russ.)]
11. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. Pediatr Nephrol. 2003. N 18. – P. 487–491.
12. Prikhodina L., Poltavets N., Galeeva N., Zaklyazminskaya E., Dlin V. Podocin gene (NPHS2) mutations in children with sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. - Pediatr Nephrol 2007; N 22(9). - P. 1486.
13. Huber T.B., Simons M., Hartleben B., Sernetz L., Schmidts M., Gundlach E. et al. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutation in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains. Hum Mol Genet 2003, N 12.- P. 3397–3405. DOI:10.1093/hmg/ddg360

14. Koziell A., Grech V., Hussain S., Lee G., Lenkkeri U., Tryggvason K., Scambler P. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration - *Hum Mol Genet* 2002; N11: P. 379–388.
15. Landenkari A.-T., Kestila M., Holmberg Ch. Nephric gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) - *Kidney Int* 2004; N65: P. 1856–1863.
16. Бархатова Т.В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при хронической патологии почек у детей. Медицинский альманах. 2011. №6: С. 196–199. [Barkhatova T.V. Rasprostranennost markerov herpesvirusnykh infektsiy pri khronicheskoy patologii pochk u detei.. Meditsinskiy almanakh 2011, 6: P. 196-199. (In Russ.)]
17. Лындин А.А. ГВИ и ее роль в поражении почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. №6. С. 69–76. [Lyndin A.A. GVI i yeye rol v porazhenii pochk. - Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2010, 6: P. 69-76 (In Russ.)]
18. Луточкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома: автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2005. 26 с. [Lutoshkin I.S. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie i taktika lecheniya persistiruyeshey herpesvirusnoy infektsii u detei s gormonrezistentnym i gormonchuvstvitelnymi variantami nephroticheskogo sindroma; avtoreferat diss.kand.med.nauk. M.2005. 26 p.(In Russ.)]
19. Длин В.В. Вирусассоциированный гломерулонефрит. Вестник службы крови России. 2008. №1. С. 37–58. [Dlin V.V. Virusassotsirovanniy glomerulonephrit. Vestnik slugby krovi Rossii. 2008,1.P.37-38.(In Russ.)].
20. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. № 62 (1). С. 19–25. [Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. Rol herpesvirusnoy infektsii pri glomerulonephrite i nephroticheskom syndrome u detey. Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017, 62(1) - P.19-25 (In Russ.)]
21. Игнатова М.С., Длин В.В, Никитина Т.А. и др. Вирусная инфекция Эпштейна — Барр у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 2005. Т 7. № 1. С. 70–72. [Ignatova M.S., Dlin V.V., Nikitina T.A. i dr. Virusnaya infektsiya Epshtein-Barr u bolnoy s gormonorezistentnym nephroticheskim sindromom: etiologicheskii factor ili factor progressirovaniya glomerulonephrita. Nephrologiya i dializ -2005. T.7. 1.P.70-72.(In Russ.)]
22. Dossier C., Sellier-Lecler A.L., Rousseau A., Michel Y., Gautheret-Dejean A., Englender M. et al. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephritic syndrome - *Pediatr Nephrol.* 2014. V. 29. N. 12. P. 2325–2331.
23. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Клинико-иммунологическая характеристика и терапия нефротического синдрома, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1, 2, 4, 5 у детей с атопией. Нефрология. 2016. Т. 20. № 3. С. 69–77. [Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika i terapiya nephroticheskogo sindroma, assotsirovannogo s herpesvirusnoy infekciey tipov 1,2,4,5 u detey s atopiey. Nephrologiya 2016.T.20,№3 P.69-77 (In Russ.)]
24. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпесвирусные инфекции у детей. Руководство для врачей под ред. А.И. Кусельмана. Ульяновск, УлГУ, 2017. 280 с. [Kuselman A.I., Solov'eva I.L., Cherdantsev A.P. Herpesvirusniye infektsii u detey. Rukovodstvo dlay vrachey pod red. A.I. Kusel'mana. Ul'yanoovsk, UlGU- 2017. 280 p. (In Russ.)]
25. Беловолова Р.А., Маврина Л.В., Беловолова Е.В., Овсянникова Л.Ф. Герпесвирусные инфекции у детей с хронической патологией почек. Новости «Вектор-Бест», 2017. № 4 (86). С. 2–4. [Belovolova R.A., Mavrina L.V., Belovolova E.V., Ovsyannikova L.F. Herpesvirusnaya infektsia u detei s khronicheskoy patologiey pochk. Novosti "Vektor-Best" 2017;4(86).P.2-4 (In Russ.)]

26. Ярилин А.А. Основы иммунологии Учебник. М «Медицина.» , 1999. С. 169-434 [Yarilin A.A. Osnovy immunologii. Uchebnik. М. 'Meditsina' 1999. P.169-434 (In Russ.)].
27. Wenderfer S.E. Viral-associated glomerulopathies - *Pediatr Nephrol.* 2015; N 30: (11). P. 1929–1938.
28. Berns J.S., Blum R.D. Viral nephropathies: core curriculum - *Am J Kidney Dis* 2008; N 52: (2): P. 370–381. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.01.036.
29. 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.
30. Тотолян А.А. Иммуноглобулин Е: структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование. *Аллергология*, 1998, № 2, С. 4–7. [Totolyan A.A. Immunoglobulin E: struktura, produkt-siya, biologicheskie efekty i diagnosticheskoe ispol'zovanie. *Allergologiya* 1998; 2. P.4-7 (In Russ.)]
31. Katoh N., Kraft S., Wessendorf J.H., Bieber T. The high-affinity IgE receptor (FcεRI) blocks apoptosis in normal human monocytes - *J Clin Invest*, 2000, Vol.105. P. 183–190.
32. Delespesse G., Sarfati M., Wu C.Y., Fournier S., Letellier M. The low affinity receptor for IgE - *Immunol Rev.* 1992. V. 125. P. 77–97.
33. Гушчин И.С. Ключевые звенья аллергического процесса, уязвимые для фармакологического воздействия. *Физиология и патология иммунной системы*. 2004, № 1, С. 36–43. [Gushchin I.S. Kluchevyye zveniya allergicheskogo protsessa, uязvimiye dlya farmakologicheskogo vozdeystviya. *Phiziologiya i patologiya immunnouy sistemi*. 2004;1. P.36-43.(In Russ.)]
34. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях. *Медицинская иммунология*. 2002, Т. 4, № 4–5, С. 515–534. [Zheleznikova G.F. Immunoglobulin E: biologicheskaya rol' pri infektsionnykh zabolevaniyakh. *Meditsinskaya immunologiya*. 2002;t.4;4-5.P. 515-534. (In Russ.)]
35. Тур И.И., Савенкова Н.Д., Назаров П.Г. и др. Сравнительное исследование IgE-антител, интерлейкина-4, гамма-интерферона в крови у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и атопическим дерматитом. *Нефрология*. 2007, № 4, С. 69–74. [Tur I.I., Savenkova N.D., Nazarov P.G. i dr. Sravnitelnoye issledovaniye IgE-antitel, interleikina-4, gamma-interferona v krovi u detey s nephroticheskim sindromom s minimalnimi izmeneniyami i atopicheskim dermatitom. *Nephrologiya* 2007;4.P.69-74.(In Russ.)]
36. Федичева Н.А., Ханферян Р.А., Агаева З.А. Прогностическая оценка уровня IgE и цитокинового баланса при хроническом нефрите. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009. № 7, С. 151–154. [Fedicheva N.A., Khanferyan R.A., Agaeva Z.A. Prognosticheskaya otsenka urovnya IgE i tsitokinovogo balansa pri khronicheskom nephrite. *Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik*. 2009;7. P.151-154. (In Russ.)]
37. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П. Патогенетические аспекты формирования различных вариантов бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14;1-1. С. 194-196. [Churyukina E. V., Sizyakina L. P. Patogeneticheskiye aspekti formirovaniya razlichnix variantov bronhialnoi asthmy. *Russian Allergological Journal*. 2017;14(1-1). P.194-196. (in Russ.)]
38. Кокрякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 2005, Т. 9. № 1, С. 58–62. [Kokryakova N.N. Patogeneticheskiye osobennosti razlichnykh variantov khronicheskogo glomerulonephrita. *Nephrologiya* . 2005;9;1. P.58-62. (In Russ.)]
39. Бочарова К.А. Дифференциальная диагностика гипер-IgE-синдрома (синдром Иова) и гипер-IgE-состояний. *Международный научно-исследовательский журнал. Медицинские науки*. 2012. 11. С. 68–71. [Bocharova K.A. Differentsialnaya diagnostika giper-IgE-sindroma (sindrom Iova) i giper-IgE-sostoyaniy. *Mezhdunarodniy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. Meditsinskiye nauki*. 2012;11. P.68-71. (In Russ.)]
40. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в медицине и биологии.-Екатеринбург, 2013. С. 155–212. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshevnev V.A. Protochaya citometriya v meditsine i biologii. Ekaterinburg, 2013. P.155-212. (In Russ.)].

41. Порядин Г.В., Шарпань Ю.В., Оршанко А.М., Салмаси Ж.М. Патофизиологические и клинико-диагностические аспекты латентной сенсибилизации. *Лечебное дело*. 2010, № 1. С. 88–92. [Poryadin G.V., Sharpan Yu.V., Orshanko A.M., Salmasi Zh.M. Patofiziologicheskiye i kliniko-diagnosticheskiye aspekty latentnoy sensibilizatsii. *Lechebnoe delo*. 2010 ;1. P.88-92. (In Russ.)]
42. Беловолова Р.А., Маверина Л.В., Домбаян С.Х. Возрастные особенности, структура герпесвирусной инфицированности и ее роль при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и почек у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018, № 3 (54). С. 21–30. [Belovolova R.A., Mavrina L.V., Domboyan S.Kh. Vozrastniye osobennosti. Struktura herpesvirusnoy infitsirovannosti i yee rol' pri khronicheskikh vospalitelnykh zabolevaniyakh kishechnika i pochk u detei. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2018;3(54): P.21-30. (In Russ.)]