

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

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», г. Донецк.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Прохоров Евгений Викторович

Официальные оппоненты: **Налетов Андрей Васильевич**
доктор медицинских наук, доцент
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский
университет имени М. Горького»,
заведующий кафедрой педиатрии № 2

Сиротченко Тамара Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор
Государственное учреждение Луганской
Народной Республики «Луганский
государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»,
заведующая кафедрой педиатрии ФПО

Ведущая организация: **Медицинская академия им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».**

Защита состоится «24 апреля» 2019 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» по адресу: 283114 г. Донецк, ул. Панфилова, 3, Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: 283003, г. Донецк, пр.Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01

Фирсова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В структуре хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей ведущее место занимает гематурическая форма (А. Ф. Возианов. и соавт., 2002; С. А. Лоскутова, 2005; А. Ни, 2009). 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. От 12 % до 24 % детей с ГФ ХГН развивают хроническую почечную недостаточность в течение 10-12 лет (С. А. Лоскутова, 2005; А. В. Чупрова, 2005; L. He, 2008). 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.

Только в последние десятилетия начато интенсивное изучение роли вирусов гепатита В, С, герпесвирусов в развитии ХГН (А. А. Лындин, 2012; И. В. Кругликова, 2015; Н. В. Нечепоренко, 2015). 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, нефротического синдрома, мезангиопролиферативного и мембранопротрофиеративного гломерулонефрита (Н. И. Мирошникова, 2004; Г. Ф. ; К. Kano, 2005, С. Е. Araya, 2006; L. Karamadoukis, 2008; И. К. Малашенкова, 2010).

Доказано, что ЭБВ вызывает непосредственное повреждение эпителия проксимальных канальцев, мезангиума и подоцитов с последующим развитием иммунного воспаления (А. S. Lai, 2006; S. E. Wenderfer, 2015). Предполагается, что наличие сопутствующей хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) может неблагоприятно влиять на течение ХГН у детей. Между тем, на сегодня не изучено влияние ЭБВИ 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 ЭБВИ, для которой свойственны нарушения процессов фагоцитоза, гуморального иммунитета, цитокинового статуса (И. К. Малашенкова, 2003; Э. Н. Симованьян, 2007; О. Е. Чернышева, 2007). 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 ЭБВИ 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 иммуностропных препаратов (В. В. Длин, 2004; М. С. Игнатова, 2011; Э. Н. Симованьян, 2016 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 иммуностропной терапией у детей с сопутствующей ЭБВИ. Результаты исследования могут явиться основанием для разработки новых диагностических подходов к обследованию и совершенствованию способов лечения ГФ ХГН.

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

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости и стадию активности хронической ЭБВИ при ГФ ХГН у детей в зависимости от возраста путем исследования маркеров Эпштейн-Барр вирусной 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 ЭБВИ.
3. Установить частоту регистрации и характер клинических проявлений хронической ЭБВИ 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 ЭБВИ.
5. Обосновать целесообразность использования и оценить терапевтическую эффективность дифференцированного подхода к назначению комбинированной (противовирусной и иммуностропной) или иммуностропной

терапии при ГФ ХГН у детей с хронической ЭБВИ 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 ЭБВИ, вирусные маркеры ЭБВИ, интерфероны, интерлейкины, количественные анализы мочи, концентрационная функция почек, эффективность комбинированной (противовирусной и иммуностропной) терапии.

Научная новизна полученных результатов. Впервые получены данные о частоте встречаемости хронической ЭБВИ, 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 установлено неблагоприятное влияние хронической активной ЭБВИ на частоту возникновения и характер основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей.

Впервые изучены факторы, предшествующие дебюту и клинико-лабораторные проявления ГФ ХГН у детей, в том числе в зависимости от стадии активности сопутствующей хронической ЭБВИ в виде частых рецидивов макрогематурии, выраженной гематурии, тубулярных расстройств, а также определены характерные клинико-лабораторные признаки этой инфекции, связанные с наличием у обследованных пациентов большей частоты регистрации субфебрилитета, астенического синдрома, генерализованной лимфаденопатии, хронического тонзиллита, увеличения размеров печени и селезенки, относительного лимфоцитоза и моноцитоза.

Впервые показано, что основные клинические симптомы и лабораторные показатели при ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВИ 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 ЭБВИ.

Впервые на основании установленного неблагоприятного влияния хронической ЭБВИ 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 ЭБВИ, 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 ЭБВИ.

Наличие несвойственных для ГФ ХГН субфебрилитета, проявлений астенического синдрома, генерализованной лимфаденопатии, увеличенных паренхиматозных органов, относительного лимфоцитоза и моноцитоза определяет целесообразность обследования таких больных на ЭБВИ. 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 ЭБВИ, определить стадию ее активности и, с учетом полученных данных, осуществлять дифференцированный подход к инактивации вирусов путем использования комбинированной или, в случаях отсутствия активности сопутствующей хронической ЭБВИ, ограничиться использованием иммунотропной терапии.

Для практической работы педиатров, детских нефрологов с целью оценки цитокинового статуса и контроля за эффективностью проводимой противовирусной и иммунотропной терапии при ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВИ 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 иммунотропной терапии в виде препарата рекомбинантного α -2 β интерферона и препарата, содержащего флавоноиды – «Протефлазид». В случае обнаружения хронической активной ЭБВИ 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 ЭБВИ.
2. Наличие у детей с ГФ ХГН сопутствующей хронической, особенно активной, ЭБВИ оказывает неблагоприятное влияние на течение основного заболевания.
3. Наиболее частым фактором, предшествующим развитию основного заболевания у детей с сопутствующей хронической ЭБВИ явилась ОРВИ. В

дебюте у них регистрируется с большей частотой изолированный мочевого синдром в виде гематурии. Ведущие клинико-лабораторные проявления ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВИ характеризуются большей частотой регистрации рецидивов макрогематурии, наличием выраженной гематурии и тубулярных расстройств.

4. ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВИ 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 иммуностропной терапии у больных, наряду с отчетливой положительной динамикой основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН приводит к нейтрализации активности ЭБВИ, 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 побеждает 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».

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Работа выполнена на базах: Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Республиканская детская клиническая больница МЗ ДНР. 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 в на Всесоюзном симпозиуме детских нефрологов (Винница, 1976).

Критериями включения детей в исследование явились: клинико-лабораторные диагностические признаки ГФ ХГН независимо от наличия сопутствующей хронической ЭБВИ; добровольное согласие больных или их родителей на участие в исследовании; возраст от 3 до 17 лет; не использование раннее в лечении пациентов противовирусных и иммуотропных 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 ЭБВИ. С помощью 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). Используя ПЦР с применением детектирующего амплификатора ДТ-96 НПО «ДНК-Технология» определяли вирусный антиген в слюне, в сыворотке крови и в моче (R. D. Hess, 2004).

На втором этапе в зависимости от наличия хронической ЭБВИ больные были распределены на 2 группы: основная группа – 54 детей с сопутствующей хронической ЭБВИ (49,1%) и группа сравнения – 56 пациентов без ЭБВИ (50,9%). Контрольную группу составили 29 условно здоровых сверстников. Группы пациентов оказались сравнимы по полу. Средний возраст детей в основной группе составил $9,77 \pm 0,66$ года, в группе сравнения $13,77 \pm 0,45$ лет. В обеих группах преобладали дети школьного возраста (63 % в основной группе и 91,1 % в группе сравнения). Выяснилось, что в группе пациентов с ЭБВИ выявлена большая частота детей дошкольного возраста ($37,0 \pm 6,6$ %) по сравнению с группой детей без ЭБВИ ($8,9 \pm 3,8$ %; $p < 0,01$).

У детей обеих групп изучены факторы, предшествующие дебюту и клинико-лабораторные проявления ГФ ХГН. Обследование больных включало изучение жалоб и анамнестических сведений, объективный осмотр, использование общеклинических, биохимических, иммунологических методов исследования.

Объективное обследование пациентов проведено в соответствии с существующими стандартами. 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, СКФ, относительная плотность мочи). По показаниям больных консультировали детский оториноларинголог, стоматолог, кардиоревматолог.

Учитывая задачи исследования у больных с помощью иммунологического метода с использованием иммуноферментной тест-системы « β 2-микроглобулин ИФА БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом анализаторе «Stat Fax 303 Plus» в качестве маркера повреждения почечных канальцев изучали содержание β 2-микроглобулина в сыворотке крови и в моче.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест систем «Интерлейкин-1 бета и тест-системы «Интерлейкин-6 ИФА БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus» определяли ИЛ-1 β и ИЛ-6. С помощью иммуноферментного анализа на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus» с использованием ИФА тест системы «Альфа-Интерферон и тест системы «Гамма-Интерферон – ИФА БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) определяли количественное содержание ИФН- α и ИФН- γ .

У детей основной группы изучены клиничко-лабораторные признаки хронической ЭБВИ. Учитывали наличие лихорадки, астенического синдрома, состояние небных миндалин, степень выраженности периферической лимфаденопатии, размеры печени, селезенки, а также изменения в клиническом анализе крови.

На третьем этапе для решения задач исследования группа детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВИ была разделена на 2 подгруппы: первая состояла из 35 больных с ГФ ХГН и активной стадией хронической ЭБВИ, получавших на фоне традиционного лечения гломерулонефрита, комбинированную терапию ацикловиром в сочетании с препаратом Виферон® и препаратом Протефлазид®. Вторая подгруппа включала 19 пациентов с ГФ ХГН и хронической ЭБВИ без реактивации, которые получали только иммуностропную терапию вифероном в сочетании с протефлазидом.

Методика разработанной нами терапии заключалась в следующем. Противовирусная терапия проводилась ацикловиром, который применяли в возрастной дозировке в течение семи дней с последующим переходом на поддерживающую дозу в течение 20 дней. Иммуностропная терапия включала назначение препарата рекомбинантного α -2 β ИФН – Виферон® в возрастных дозировках длительностью 4–6 недель и препарата, содержащего флавоноиды *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epiriquous* L. – Протефлазид® в возрастных дозировках в течение трех месяцев. Больные получили три курса терапии с перерывом в три месяца между ними.

Эффективность проводимой терапии в группах оценивали путем анализа основных клиничко-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.

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). Проверку гипотезы о

равенстве генеральных средних проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых переменных и критерия Вилкоксона для зависимых переменных. Качественные признаки сравнивались при помощи критерия χ^2 Пирсона и ϕ^* Фишера (угловое преобразование Фишера). Статистически достоверной считали разницу при $p < 0,05$ (О. Ю. Реброва, 2003; Е. В. Сидоренко, 2007; В. И. Юнкеров, 2011).

Результаты исследований. Согласно исследованиям маркеры хронической ЭБВИ 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 ЭБВИ у детей дошкольного возраста ($37,0 \pm 6,6$ %; $p < 0,01$).

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 клинико-лабораторные проявления и характер течения ГФ ХГН, необходимо выделить следующие особенности. Рецидивы макрогематурии зафиксированы у 26 (48,9%) детей с проявлениями ЭБВИ и у 16 (31,5 %) без проявлений последней ($p < 0,01$). Более чем у половины детей ($63,0 \pm 6,6$ %) наблюдалась выраженная гематурия, которая встречалась значительно чаще, чем у детей без хронической ЭБВИ ($41,1 \pm 6,5$ %; $p < 0,05$). Выявлена зависимость частоты регистрации клинико-лабораторных проявлений основного заболевания от активности сопутствующей хронической ЭБВИ. 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 ЭБВИ 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 больных ($p > 0,05$). В то же время гипостенурия у детей с сопутствующей хронической ЭБВИ обнаруживалась в два раза чаще ($29,6 \pm 5,8$ %), чем у пациентов без ЭБВИ ($14,2 \pm 4,7$ %; $p < 0,05$). К тому же наличие тубулярных расстройств у детей основной группы убедительно подтвердила большая частота встречаемости повышенного уровня β_2 -микроглобулина в моче ($20,3 \pm 5,5$ %), тогда как у больных группы сравнения повышение этого показателя встречалось достоверно реже ($7,1 \pm 3,4$ %; $p < 0,05$).

Исследование концентрационной функции почек в зависимости от активности сопутствующей ЭБВИ показало большую частоту снижения максимальной относительной плотности мочи ($34,2 \pm 4,1$ %) и повышение уровня β 2-микроглобулина в моче ($25,7 \pm 3,5$ %) в случаях ГФ ХГН, ассоциированной с активной стадией хронической ЭБВИ по сравнению с пациентами без реактивации ЭБВИ ($21,1 \pm 3,3$ % и $10,6 \pm 2,7$ %, соответственно; $p < 0,05$).

При выяснении особенностей клинико-лабораторных проявлений хронической ЭБВИ 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 ЭБВИ 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 ЭБВИ наблюдалась практически у половины ($45,7 \pm 4,6$ %), и лишь у каждого пятого ребенка – без реактивации ЭБВИ. Каждый пятый пациент имел проявления астенического синдрома ($20,3 \pm 5,5$ %), субфебрилитет и увеличение размеров селезенки зарегистрированы у каждого седьмого ребенка ($13,0 \pm 4,6$ %), преимущественно это были дети с активной стадией ЭБВИ ($28,6 \pm 3,5$ %, $17,1 \pm 3,1$ % и $17,1 \pm 3,1$ %, соответственно), тогда как у детей без признаков активности ЭБВИ 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 ЭБВИ ($25,7 \pm 3,5$ % 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 (табл.1), что большинство детей с ГФ ХГН и сопутствующей ЭБВИ 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 (Г. Ф. Железнякова, 2000; О. И. Уразова, 2004). 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 (А. П. Волоха, 2003; Э. Н. Симованьян, 2007).

Таблица 1 - Содержание интерферонов и провоспалительных интерлейкинов у детей с ГФ ХГН и сопутствующей хронической ЭБВИ, М±m

Показатели, пг/мл	ГФХГН+ ЭБВИ, n=54	Хроническая ЭБВИ		Контрольная группа, n=29
		Активная, n=35	Без реактивации, n=19	
ИФН-α	2,0±0,18 ^b	2,10±0,18 ^b	2,37±0,27 ^b	12,58±5,72
ИФН-γ	4,85±2,98 ^b	4,46±0,59 ^b	13,90±5,27 ^{ab}	44,87±23,76
ИЛ-1β	72,15±1,85 ^b	72,15±1,8 ^b	34,7±4,26 ^{ab}	14,62±12,12
ИЛ-6	28,87±6,67 ^b	28,87±6,67 ^b	16,1±2,97 ^{ab}	3,59±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).

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

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 показали достоверное повышение (p<0,05) уровня как ИЛ-1β (72,15±1,85 пг/мл), так и ИЛ-6 (28,87±6,67 пг/мл) у детей с ГФ ХГН и хронической ЭБВИ по сравнению с пациентами контрольной группы. В случаях ГФ ХГН и хронической активной ЭБВИ уровень ИЛ-1β 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 ЭБВИ – в качестве фактора, потенцирующего тяжесть воспалительного процесса в почках (М. С. Шалина, 2011; Б. В. Пинегин, 2010).

Установленное негативное влияние хронической ЭБВИ на частоту основных клинико-лабораторных показателей и характер течения ГФ ХГН явилось основанием для назначения комбинированной (противовирусной и иммуностропной терапии), направленной на нейтрализацию активности ЭБВИ и повышение иммунной резистентности, что в целом позволит улучшить прогноз ГФ ХГН.

Оценка эффективности терапии у детей с ГФ ХГН и активной стадией хронической ЭБВИ 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 (рис.1).

Отчетливое снижение частоты регистрации выраженной гематурии, наблюдаемое после каждого курса терапии привело к тому, что к исходу лечения она сохранялась у больных лишь в умеренной или минимальной степени. Практически вдвое к этому времени уменьшилась у детей с ХГН 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 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).

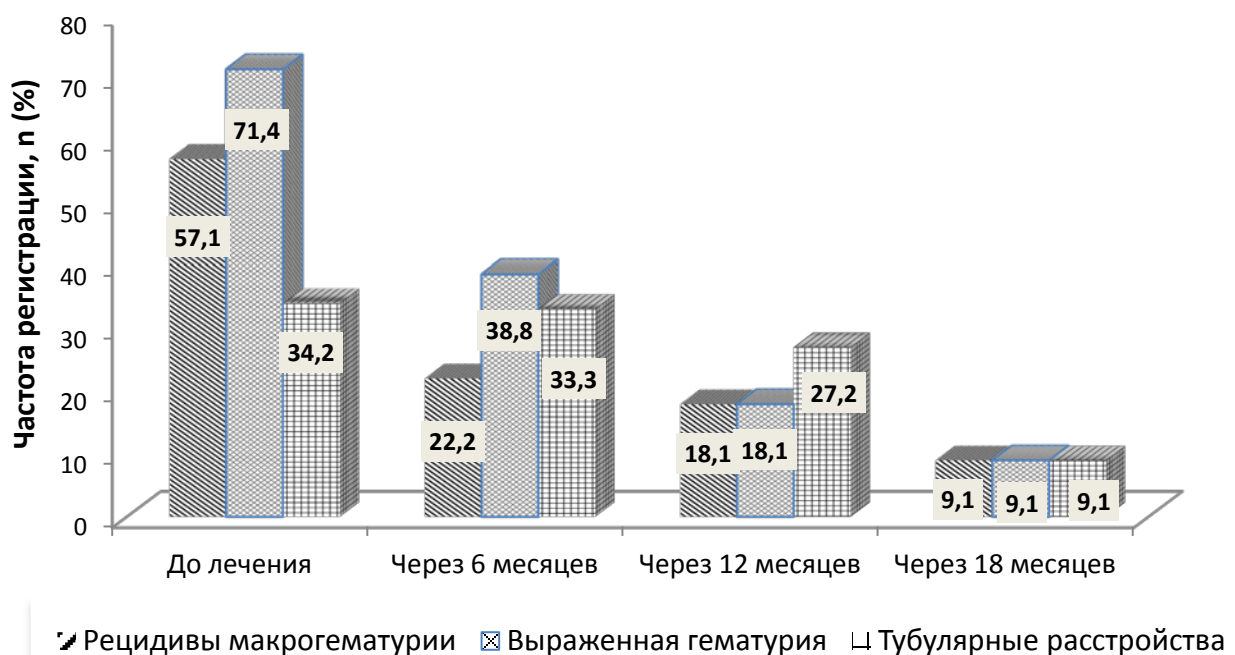


Рисунок 1 - Динамика основных клинико-лабораторных проявлений ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической активной ЭБВИ на фоне терапии

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), тонзиллита (с 57,1 % до 27,2 %), увеличения размеров печени (с 45,7 % до 18,2 %), селезенки (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 (рис.2). 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 в сыворотке крови после трех курсов противовирусной и иммуностропной терапии достоверно не отличался от показателей контрольной группы, а уровень ИЛ-6 через 18 месяцев также снизился, однако не достигая среднего значения показателя детей контрольной группы.

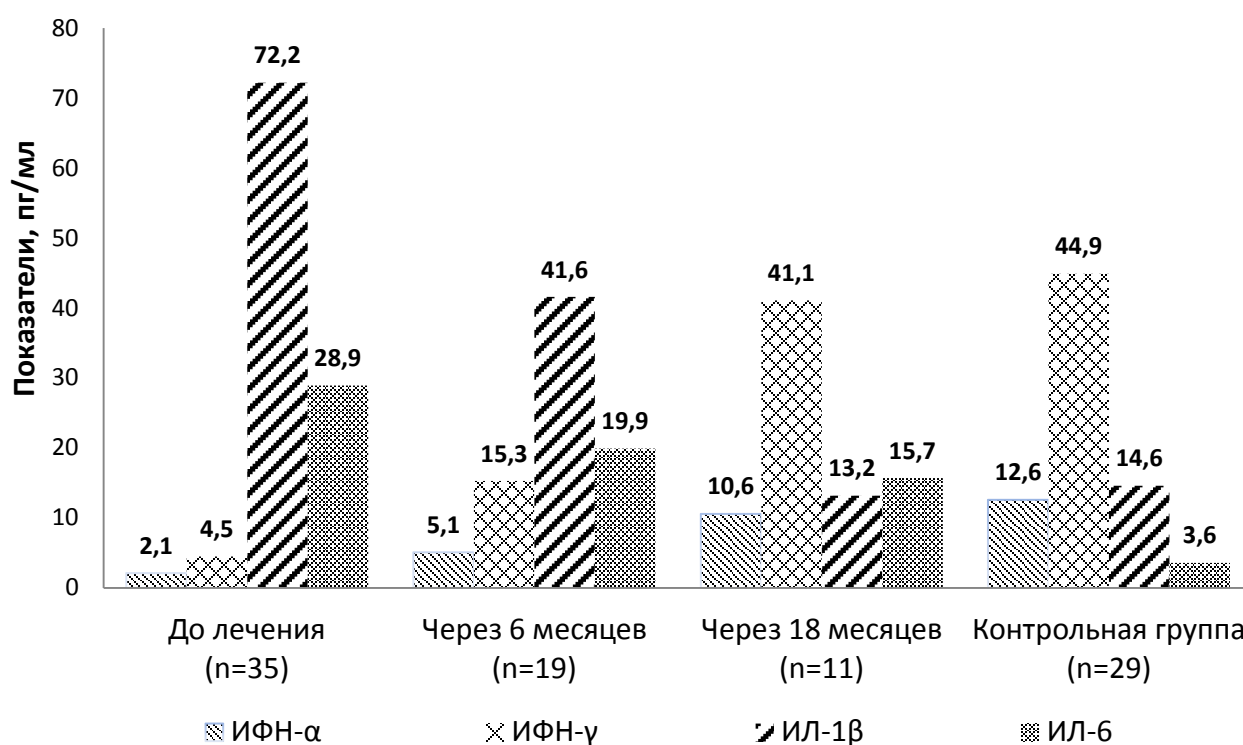


Рисунок 2 - Динамика цитокинового статуса при ГФ ХГН у детей с сопутствующей хронической активной ЭБВИ на фоне терапии

Таким образом, использование у детей с торпидным течением ГФ ХГН и сопутствующей активной хронической ЭБВИ последовательных курсов противовирусной и иммуностропной терапии позволило достигнуть полной клинико-лабораторной ремиссии практически у половины больных (48,5 %), а

частичной лабораторной – более чем у трети (34,2 %), что суммарно составило 82,7 %. Преимущество применения подобной терапии ГФ ХГН, ассоциированной с ЭБВИ 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 этой группы полная клинико-лабораторная ремиссия диагностирована в 17,1 % случаев, а частичная клинико-лабораторная - 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 ЭБВИ после трех курсов комбинированной терапии. При этом, отмеченная динамика сопровождается позитивными сдвигами цитокинового статуса (интерферонового и интерлейкинового), а также показателей, отражающих снижение частоты регистрации у больных признаков активности хронической ЭБВИ.

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 иммуноотропной) 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 ЭБВИ (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 ЭБВИ 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 ЭБВИ 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 ЭБВИ: 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 ЭБВИ 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 ЭБВИ 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 ЭБВИ 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 ЭБВИ; уровень ИФН- γ у детей с хронической активной ЭБВИ 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 ЭБВИ 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 ЭБВИ: в случаях хронической активной ЭБВИ у детей с ГФ ХГН уровень ИЛ-1 в 2 раза выше, чем при ЭБВИ 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 иммуномодулирующей) 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 ЭБВИ 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 ЭБВИ.
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 ЭБВИ рекомендуется исследование уровней ИФН- α , ИФН- γ , а также содержания провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ 6 в сыворотке крови.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Герасименко, О. Н. Хронический гломерулонефрит, гематурическая форма в детском возрасте: клинические проявления и особенности морфологических изменений почечной ткани / О. Н. Герасименко, Е. Н. Бурбело // Вісн. Укр. мед. стомат. академії. – 2008. – Т. 8, Вип. 4 (24), ч. 1. – С. 95–99.
2. Борисова, Т. П. Клинико-морфологические особенности гематурической формы хронического гломерулонефрита у детей / Т. П. Борисова, И. В.

- Василенко, О. Н. Герасименко, Е. Н. Бурбело // Здоровье ребенка. – 2008. - №4 (13). - С. 51-54.
3. Борисова, Т.П. Характеристика клинических и морфологических проявлений гематурической формы хронического гломерулонефрита у детей с макрогематурией / Т. П. Борисова, И. В. Василенко, О. Н. Герасименко, Е. Н. Бурбело // Здоровье ребенка. - 2008. - №5 (14). - С.35-38.
4. Толченникова, Е. Н. Клинико-лабораторные изменения при гематурической форме хронического гломерулонефрита у детей на фоне хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции / Е. Н. Толченникова // Здоровье ребенка - 2012. - №8 (43). - С.77-88.
5. Борисова, Т. П. Эффективность повторных курсов противовирусной и иммуотропной терапии у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита и хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / Т. П. Борисова, Е. Н. Толченникова // Здоровье ребенка. - 2013. - № 5 (48). – С. 39-44.
6. Борисова, Т. П. Клинико-иммунологические особенности хронического гломерулонефрита в зависимости от активности сопутствующей хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей / Т. П. Борисова, Е. Н. Толченникова // Український медичний альманах. - 2013. – Т.16 - № 2 (додаток). - С. 89-92.
7. Борисова, Т. П. Оценка эффективности противовирусной и иммуотропной терапии у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита и хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / Т. П. Борисова, Е. Н. Толченникова // Здоровье ребенка. - 2013. - № 3 (46) - С.78-82.
8. Борисова, Т.П. Влияние противовирусной и иммуотропной терапии на течение гематурической формы хронического гломерулонефрита у детей с хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / Т. П. Борисова, Е. Н. Толченникова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. - №3 (39). С. 62-66.
9. Толченникова, Е. Н. Характер иммунологических нарушений и их коррекция в комплексном лечении хронического гломерулонефрита у детей с Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / Е. Н. Толченникова // Университетская Клиника. – 2017. - 4 (25). - Т. 1. - С. 200–204.
10. Борисова, Т. П. Особенности течения хронического гломерулонефрита у детей с персистирующей Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / Т. П. Борисова, Е. Н. Бурбело, О. Н. Герасименко // Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке: материалы II науч.-практ. конф. с международным участием, 4-5 декабря 2008 г., Донецк. – Донецк, 2008. - С.37-39.
11. Борисова, Т. П. Прогноз при хроническом гломерулонефрите, протекающим с синдромом гематурии у детей / Т. П. Борисова, О. Н. Герасименко, Е. Н. Бурбело // Проблеми питання педіатрії та вищої медичної освіти: Зб. наук. пр., присвячений пам'яті проф. Ю.М. Вітебського. – Донецьк, 2010. - С. 9-11.

12. Борисова, Т. П. Влияние Эпштейн-Барр вирусной инфекции на течение гломерулонефрита у детей / Т. П. Борисова, Е. Н. Толченникова, О. Н. Герасименко // Проблемні питання педіатрії та вищої медичної освіти: Зб. наук. пр., присвячений пам'яті проф. Ю.М. Вітебського. Вип. 5, Донецьк. - 2011. - Т. 1. - С. 21-23.
13. Борисова, Т. П. Клиническая характеристика гематурической формы хронического гломерулонефрита у детей с Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / Т. П. Борисова, Е. Н. Толченникова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. - №1. - С. 81-82.
14. Толченникова, Е. Н. Влияние иммуотропной терапии на иммунный статус и течение заболевания у больных с гематурической формой хронического гломерулонефрита и сопутствующей хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекцией / Е. Н. Толченникова // Сучасні методи діагностики та лікування в педіатрії: матеріали II міжрегіональної наук.-практ. конф., 4 квітня 2013 р., Донецьк. - Донецьк, 2013. - С.67-71.
15. Борисова, Т. П. Клинико-иммунологические особенности хронического гломерулонефрита в зависимости от активности сопутствующей хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей / Т. П. Борисова, Е. Н. Толченникова // Сучасні проблеми здоров'я та якості життя дітей та підлітків: матеріали II наук.-практ. конф., 22 квітня 2013 р., Луганськ. – Луганськ, 2013. - С.89–92.
16. Толченникова, Е. Н. Характер иммунологических нарушений при хроническом гломерулонефрите у детей с эпштейн-барр вирусной инфекцией / Е. Н. Толченникова, Е. В. Прохоров // Проблемные вопросы педагогики и медицины: сб. науч. тр. памяти профессора Е.М.Витебского (XII вып.). – Донецк, 2017. – С. 111-113.
17. Толченникова, Е. Н. Характер терапии гематурической формы хронического гломерулонефрита у детей с Эпштейн- Барр вирусной инфекцией / Е. Н. Толченникова // Здоровье как предмет комплексного междисциплинарного исследования: материалы международной науч.-практ. конф., 24 октября 2017 г., Луганск. – Луганск, 2017. – С. 62-63.
18. Толченникова, Е. Н. Роль Эпштейн-Барр вирусной инфекции в поражении почек у детей / Е. Н. Толченникова // Университетская клиника. – 2017. – Приложение. – С. 138–139. – [Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждает...болезнь», 15-16 ноября 2017 г., Донецк].
19. Толченникова Е. Н. Роль герпесвирусных инфекций в патогенезе гломерулонефрита у детей / Е. Н. Толченникова // Проблемные вопросы педагогики и медицины: сб. науч. тр. памяти профессора Е.М.Витебского (XIII вып.). – Донецк. - 2018. – С. 280-281.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

ГН – гломерулонефрит

ГФ ХГН – гематурическая форма хронического гломерулонефрита

ИЛ - интерлейкины

ИФА - иммуноферментный анализ

ИФН – интерфероны

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХГН – хронический гломерулонефрит

ЭБВ – Эпштейн-Барр вирус

ЭБВИ – Эпштейн-Барр вирусная инфекция

Ig – иммуноглобулины

«Подписано в печать 27.12.2018. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать RIZO. Заказ № 08-02. Тираж 100 экз.
Отпечатано ФЛП Кириенко С.Г.
Свидетельство о государственной регистрации физического
лица-предпринимателя № 40160 серия АА02 от 05.12.2014 г.
ДНР, 83014, г. Донецк, пр. Дзержинского, 55/105.
Тел.: (050) 524-50-36, e-mail: ksg11@ukr.net