

© Кругліков В. Т., Багдасарова І. В., Круглікова І. В., Васильєва І. Г., Цюбко О. І., 2015

УДК 616.611-002-02:616.523]-053.2

В. Т. КРУГЛІКОВ<sup>1</sup>, І. В. БАГДАСАРОВА<sup>1</sup>, І. В. КРУГЛІКОВА<sup>1</sup>, І. Г. ВАСИЛЬЄВА<sup>2</sup>, О. І. ЦЮБКО<sup>2</sup>

## ГЕРПЕСВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ І ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У ДІТЕЙ

V. KRUGLIKOVI, I. BAGDASAROVAI, I. KRUGLIKOVAI, I. VASILYEVA2, O. ZYUBKO2  
*HERPES VIRUS INFECTION AND GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN*

ІДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

ISI "Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine", Kyiv

2SI "Acad. Romodanov Institute of Neurosurgery of NAMS of Ukraine", Kyiv

**Ключові слова:** віруси герпесу, інфекція, гломерулонефрит, діти**Key words:** herpes virus, infection, glomerulonephritis, children

**Резюме.** В статті приводиться аналіз даних отечественной и зарубежной литературы, а также результаты собственных исследований, посвященных изучению роли герпесвирусных инфекций в возникновении и течении гломерулонефрита у детей. Описаны патогенез и клинические особенности вирусассоциированных гломерулонефритов у детей. Обращено внимание на методы диагностики герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите. Подчеркнута важность сочетания иммуносупрессивной и противовирусной терапии.

**Summary.** The article presents the analysis of the native and foreign literature data and also the results of our own research devoted to studying the role of herpes virus infection in the appearance and course of glomerulonephritis in children. There has been described pathogenesis and clinical aspects of virus associated glomerulonephritis in children. Much attention has been paid to the diagnostic methods of herpes virus infection in glomerulonephritis. The importance of association of immunosuppressive and antiviral therapy has been underlined.

Проблема гломерулонефрита (ГН) у дітей привертає увагу дослідників у зв'язку з великою розповсюдженістю цього захворювання, часто прогресуючим перебігом, ранньою інвалідизацією й несприятливим прогнозом у плані розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Порівняльна хронологічна характеристика захворюваності ГН у дітей за останні 20 років не виявляє зменшення її показників. Наприклад, захворюваність на хронічний ГН серед дітей і підлітків до 18 років за даними МОЗ України (на 1000 хворих) становила 0,04 як в 2009 р., так і в 2012 р. [1].

Останнім часом перебіг ГН характеризується розвитком затяжних та рецидивуючих форм захворювання і більш високою частотою гормонорезистентних варіантів [19].

Однією з можливих причин таких ускладнень вважають вірусну інфекцію. Це цілком виправдано, тому що у зв'язку із збільшенням застосування і поліпшення якості антимікробної терапії такі відомі «збудники» (провокуючі агенти) ГН як бактерії, і в першу чергу стрептококи, втрачають своє першорядне значення і поступаються місцем більш активним вірусам [10, 38, 51]. Дуже вразливими в

цьому відношенні є діти, бо саме у дітей констатується більш слабкий імунний захист у зв'язку з недостатнім його розвитком в перші роки життя або пригніченням із-за несприятливих екологічних факторів [28, 31, 37].

З усієї популяції вірусів найбільший інтерес представляють віруси групи герпесу (родина *Herpesviridae*). По-перше, це пов'язано з їх широкою розповсюдженістю — понад 90 % населення земної кулі інфіковані представниками цієї групи [7]. По-друге, первинне інфікування герпесвірусами (ГВ) переважно відбувається саме в дитячому віці і характеризується важким, гострим перебігом [11, 16]. По-третє, віруси групи герпесу не елімінуються з організму, а персистують там в різних клітинах, тканинах та органах впродовж життя і при послабленні імунного захисту обумовлюють численні рецидиви [3, 35]. По-четверте, - і самі герпесвірусні інфекції виступають як провідний фактор формування вторинних імунодефіцитів в дитячому віці [5, 30]. Крім того, патогенні властивості ГВ настільки вагомі, що вони здатні провокувати тяжкі реактивовані інфекції навіть у імунокомпетентних осіб [17].

Найбільш розповсюдженими серед ГВ є вірус простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус Епштейна-Барр (ВЕБ). Для патогенезу цих вірусів характерні [25]:

1. Цитопатична дія — ГВ запускають апоптоз — генетичну програму загибелі клітини. Механізм цитопатичної дії — пригнічення вірусами синтезу клітинних ДНК, РНК,

Кругліков Вадим Тимофійович

miclab@mail.ru

білків, руйнування клітинних лізосом зі збільшенням лізосомальних ферментів.

2. Інтеграційна дія - вбудова вірусної ДНК в клітинну ДНК. Вірусні антигени, як і клітинні, передаються спадково дочірнім клітинам під час поділу інфікованих клітин, що несуть інтегрований вірусний геном. Тому противірусна терапія не забезпечує елімінацію збудника з організму і не виявляє протирецидивну дію.
3. ГВ часто провокують імунопатологічні, зокрема аутоімунні реакції, що обумовлені імунним лізисом клітин.

Усі ГВ відносять до ДНК-вмістних вірусів, вони схожі за морфологією, типом нуклеїнової кислоти і розмірами, а також за спроможністю індукувати латентну, гостру і хронічну інфекцію людини [16].

Якщо раніше ГВ відносили до так званих нейротропних вірусів, то в останні десятиліття на підставі великої кількості проведених досліджень поліотропність цих вірусів уже не викликає сумніву [11, 12, 22, 42, 48]. У зв'язку з цим перед нефрологами виникає питання – як впливає ГВ-інфекція на нирку? Завдяки імунофлуоресцентним, електронно-мікроскопічним, молекулярно-генетичним, імуногістологічним та серологічним методам дослідження біоптату нирок при ГН багатьма дослідниками встановлено безпосередній тропізм ГВ до різних структур нирок, доведена пряма участь даних вірусів в ушкодженні клубочків, субепітеліальних і ендотеліальних структур, епітелію каналців та мезангіоцитів [23, 39, 45, 47]. Важливим патогенетичним механізмом розвитку ГН є утворення в клубочках нирок імунних комплексів, що включають IgG і різні, в тому числі й ГВ-антигени [2, 27]. На цій підставі було запропоновано розглядати ГВ-інфекцію, зокрема обумовлену ВЕБ, безпосередньо як етіологічний фактор ГН у дітей [8, 50].

Проте, не дивлячись на суттєву кількість доказів на користь провідної ролі ГВ в етіології ГН, в жодному випадку виявлення цих вірусів в нирковому біоптаті, тобто в тканині нирки, не було підтверджено за допомогою вірусологічного методу в культурі чутливих клітин, що представляє собою «золотий стандарт» в вірусологічній діагностиці, - а без цього підтвердження розгляд ГВ-інфекції як прямого етіологічного фактору розвитку ГН не є правомірним.

Свого часу В.В.Длин [13] запропонував, на наш погляд, дуже вдалий термін для визначення ГН, пов'язаного з ГВ-інфекцією, – вірусасоційований ГН (ВАГН) і показав, що для ВАГН характерні торпідний перебіг, розвиток резистентності до гормональної і цитостатичної терапії, погіршення прогнозу.

Взагалі механізми вірусіндукованого пошкодження нирок класифікують наступним чином [26, 40, 44]:

1. Гломерулонефрити.
  - 1.1. Цитопатичний ефект самого віруса:
    - а) прямий;
    - б) опосередкований імунною відповіддю хазяїна на вірусні білки:
      - некроз, апоптоз клітин нирок;
      - дія цитокінів, хемокінів, активація молекул адгезії;
      - порушення синтезу і деградація матриксу.
  - 1.2. Формування імунних комплексів *in situ*.
  - 1.3. Утворення циркулюючих імунних комплексів:
    - а) вірусний антиген і антитіла до нього, що відкладаються в клубочках;
    - б) аутоантитіла до власних антигенів, модифікованих під впливом віруса.
2. Інтерстиціальні нефрити.
  - 2.1. Пряма цитопатична дія.
  - 2.2. Непряма дія, опосередкована імунною відповіддю хазяїна на вірусні білки.

За В.В. Длин [13] основними ланками патогенезу ВАГН є:

1. Порушення противірусного імунітету, в тому числі інтерферогенезу, що сприяє вірусній персистенції та легкій реактивації вірусу.
2. Парціальні порушення клітинної ланки імунітету, порушення елімінації вірусдетермінованих імунних комплексів і відкладання їх в клубочках.
3. Пошкодження вірусом ниркових клітин, що призводить до розвитку тубулоінтерстиціального компоненту (ТІК).
4. Утворення вірусдетермінованих імунних комплексів і відкладання їх в гломерулах.

У хворих з різними варіантами ГН за допомогою серологічних та гістохімічних скринінгових досліджень виявлено високий ступінь інфікування ВПГ з різною глибиною ураження як гломерулярного, так і тубулярного апарату нирки [13, 26]. При цьому було встановлено взаємозв'язок між локалізацією ВПГ в нефробіоптатах і розвитком найбільш прогностично несприятливих варіантів ГН з нефротичним синдромом (НС), резистентних до імуносупресивної терапії. Доведено участь ВПГ-інфекції у розвитку й прогресуванні ГН з НС.

Суттєвим фактором, що впливає на ГВ-персистенцію у хворих на ГН, є порушення з боку інтерферонові системи та послаблення імунної відповіді клітинного імунітету [14, 19, 23, 48]. Встановлено, що у всіх дітей з ВАГН, незалежно від клінічної форми або морфологічного варіанту, спостерігається виражене зниження продукції а- і g-інтерферону.

Показано, що у дітей з ГН при активації ГВ-інфекції терапія цитостатиками не дає ефекту без поєднання з противірусною та імуномодулюючою терапією [8, 34].

Дослідженнями І.С.Лутошкіна [21] на підставі комплексного вірусологічного обстеження було встановлено, що у переважній більшості дітей з гормонорезистентним НС (84 %) виявляється реактивована ГВ-інфекція, що майже у 2 рази частіше, ніж в групі дітей з гормоночутливим варіантом НС (45 %). Визначено високу частоту вірус-вірусних асоціацій, що складала 45,5 % у дітей з різними варіантами ВАГН.

Морфологічна картина ГН з НС, асоційованою з ВПГ-інфекцією, характеризується як ФСГС, ГН з мінімальними змінами, мембранозно-проліферативний ГН [13, 29].

Формування ниркової патології часто відбувається й при ЦМВ-інфекції. Це можуть бути гломерулопатії, тубулоінтерстиціальний нефрит, а також гострий і хронічний ГН, причому як при активній, так і при латентній формах ЦМВ-інфекції [33, 49].

Клінічні форми хронічного ГН, асоційованого з ЦМВ-інфекцією, характеризувались більш важким перебігом. Імунологічні показники відрізнялись зниженням кількості Т-хелперів та підвищенням вмісту Т-кіллерів в крові, а також активацією системи комплементу і збільшенням деяких показників фагоцитарної активності [13, 44]. При ГВ-інфекції з перевагою ЦМВ відмічено прямий кореляційний зв'язок рівня інтерлейкінів -8 та -18 в сечі з активністю НС у дітей [18].

Морфологічні зміни при ГН з НС, асоційованим з ЦМВ-інфекцією, класифікують як мембранозний ГН та ФСГС [13, 29].

Показано, що у дітей з ГН на тлі отримання імуносупресивної терапії відбувається реактивація ЦМВ-інфекції [29].

Активна (реактивована) ЦМВ-інфекція призводить до торпідного перебігу НС, сприяє його прогресуванню, частому виникненню рецидивів, а також нерідко є причиною розвитку часткової або повної гормонорезистентності [29, 41, 52].

Слід зазначити, що ЦМВ є етіологічним фактором розвитку вродженого та інфантильного НС при внутрішньоутробному інфікуванні. Зараження плоду може здійснюватись гематогенно-трансплacentарним шляхом, висхідним, а також через інфіковані навколоплідні води [15, 33, 46].

Для НС при вродженій цитомегалії характерні прояви ізольованої протеїнурії, неповного або повного НС з гематурією, лейкоцитурією. Морфологічна картина представлена мінімальними змінами, дифузним мезангіальним склерозом, ФСГС, дисплазією, інтерстиціальним фіброзом [15, 29, 41].

Важливе значення серед ВАГН має ВЕБ. Відомо тропність вірусу до епітеліальних клітин, тому серед широкого спектру захворювань, обумовлених ВЕБ, певне місце займає й патологія нирок [20, 29, 42]. Ураження нирок може відбуватись як при гострій, так і при хронічній формі ВЕБ-інфекції. До ВЕБ-асоційованих захворювань нирок відносять тубулоінтерстиціальний нефрит, імунокомп-

лексний ГН з гематуричним, нефритичним та нефротичним синдромом [39, 43, 45]. Деякі дослідники вважають ВЕБ етіологічним фактором розвитку й прогресування ГН [8, 29, 45].

В літературі наведено випадки несприятливих наслідків ВЕБ-асоційованих ГН. К.Капо із співавт. [45] описали дитину 11 років з ГН, у якої за результатами біопсії було діагностовано фокальний мезангіопроліферативний ГН без відкладення імунних комплексів. У іншого пацієнта 12 років з реактивацією хронічної ВЕБ-інфекції – НС з ФСГС та ідентифікацією ВЕБ в ниркових біоптатах, верифікований як вторинний імунодефіцит, відмічено швидкий перехід в ХНН [26, 27]. М.С.Ігнатовою з співавт. [8] було описано гормонорезистентний НС, асоційований з ВЕБ-інфекцією, з морфологічною картиною мезангіокапілярного ГН з тубулоінтерстиціальним компонентом. За даними В.В.Длин [13] в педіатричній практиці при ВЕБ-інфекції переважають саме гормонорезистентні варіанти НС.

Таким чином, дослідженнями багатьох вчених було підкреслено актуальність і значимість ГВ-інфекції та її суттєвий вплив на перебіг ГН. Тому особливого значення набувають питання діагностики цієї інфекції при ГН. За останні десятиліття ГВ-інфекцію виявляли за допомогою різних методів: серологічних (імуноферментний аналіз – ІФА), молекулярно-генетичних (полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР), вірусологічних (культура клітин), електронно-мікроскопічних, імунофлуоресцентних, цитологічних. Проте за своєю доступністю та інформативністю найбільш прийнятними виявились лише ІФА та ПЛР [25, 30, 50].

Перевага ІФА заключається в тому, що тільки цей метод дозволяє виявити активну (реактивовану) вірусну інфекцію.

Існує думка, що діагностично значимим результатом ІФА сироватки крові є виявлення специфічних ІgM. Проте це є дійсним тільки при гострій вірусній інфекції, а при хронічній – навіть реактивованій (рецидивуючій) – специфічні ІgM, як правило, не виробляються і діагностичної цінності в таких випадках набувають в основному ІgG [11, 22, 24, 25]. При цьому для запобігання хибнопозитивних (неспецифічних) результатів ІФА слід використовувати лише тест-системи 4-го покоління, що відрізняються високим ступенем чутливості та специфічності.

Одним з найважливіших питань діагностики вірусних інфекцій є трактування отриманих в ІФА результатів щодо ІgG. Розподіл показників рівня сироваткових противірусних ІgG представлено на рис. 1. Рівень «норми» (зона А), як правило, не перевищує 15% від максимальних показників тест-системи і вказує на те, що організм жодного разу не «зустрічався» з відповідним вірусом. Показники вище 20% вважаються позитивними. Врахування саме цих показників викликає найбільше сперечань серед дослідників і робить недооціненими можливості ІФА.



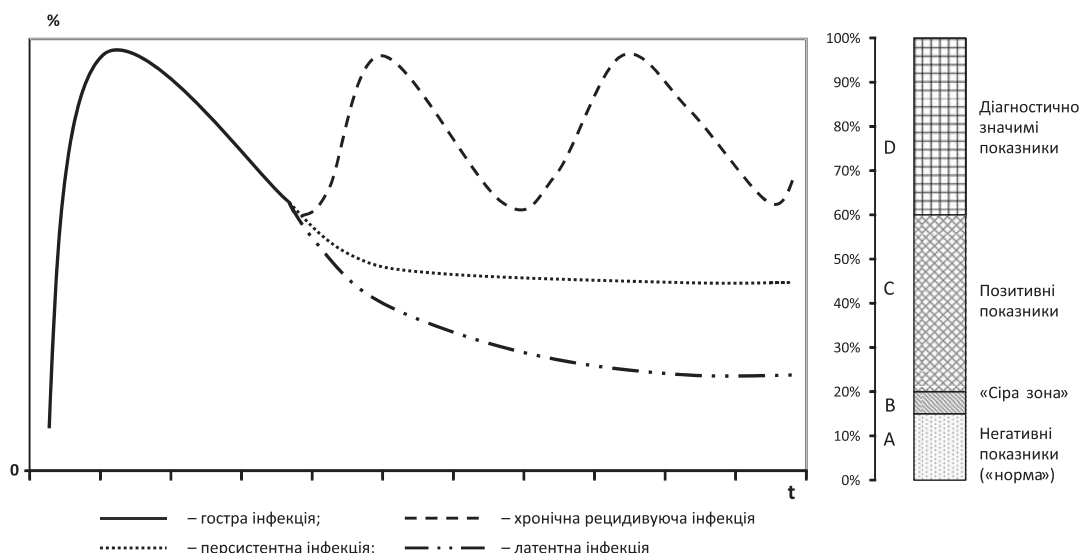


Рис. 1. Розподіл показників рівня сироваткових противірусних антитіл (IgG) в ІФА в залежності від часу та характеру інфекції (схема):

Тому для правильного трактування не можна сприймати всі позитивні результати ІФА як діагностичні, бо до них можуть відноситись і показники латентної або персистентної інфекції, тобто анамнестичні антитіла, і антитіла «імуноної пам'яті», і перехреснореагуючі антитіла, і можливі неспецифічні антитіла, тощо (рис. 1, зона С).

В діагностиці вірусних інфекцій найбільший інтерес представляє активна фаза інфекції, коли створюється найбільша загроза для організму. Саме в цей період іде інтенсивна імунна відповідь організму, в тому числі відбувається суттєве зростання рівня противірусних антитіл. В ІФА цей рівень характеризується як діагностично значимий; він становить 60%-100% максимального рівня, що виявляється в застосованій тест-системі. Визначені таким чином діагностично значимі показники ІФА відображають активну (реактивовану) вірусну інфекцію і сягають значень в 4 і більше разів від «норми» (рис. 1, зона D).

Загалом слід пам'ятати, що в імуноферментній діагностиці для отримання переконливих і достовір-

них результатів треба дотримуватись декількох правил: 1) правильний вибір відповідної тест-системи; 2) правильне трактування отриманих результатів; 3) регулярне проведення контролю якості та додержання стандартів «хорошої лабораторної практики» - GLP [4, 9].

Як було зазначено, проблема ВАГН у дітей залишається актуальною і далекою від завершення. Дослідження ВАГН в Україні майже не проводились. Проте вони представляють значний інтерес особливо зараз – у віддалений період після аварії на Чорнобильській АЕС [6, 28, 36].

В ДУ «Інституті нефрології НАМН України» було обстежено 90 дітей, хворих на хронічний ГН (ХГН). В 76,7% випадків у них було серологічно виявлено активну ГВ-інфекцію, причому в 15,0% - гостру (IgM). В 20,0% випадків було зафіксовано діагностичні рівні антитіл до декількох ГВ. Найчастіше реєструвалася в ІФА ВЕБ-інфекція, з якою в 11,1% випадків організм хворого «зустрічався» вперше (рис.2).

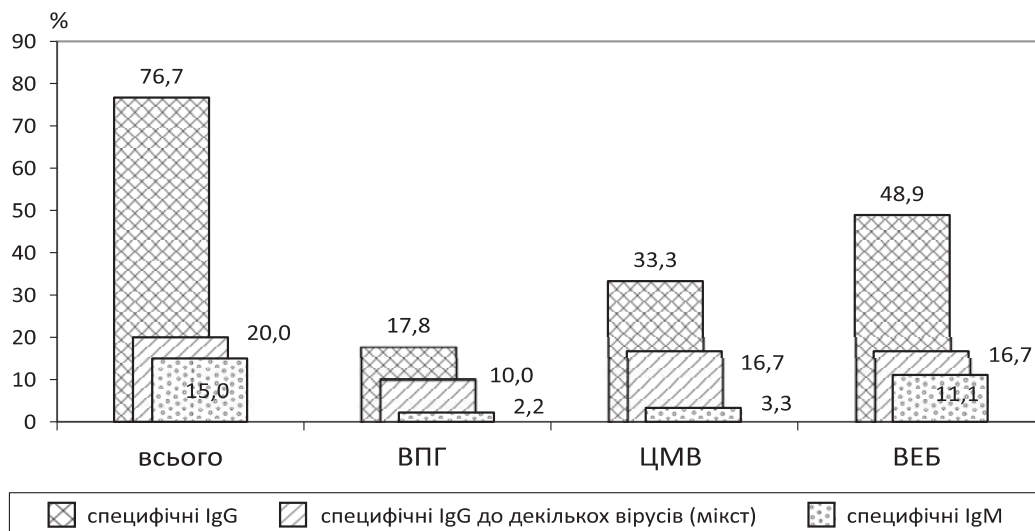
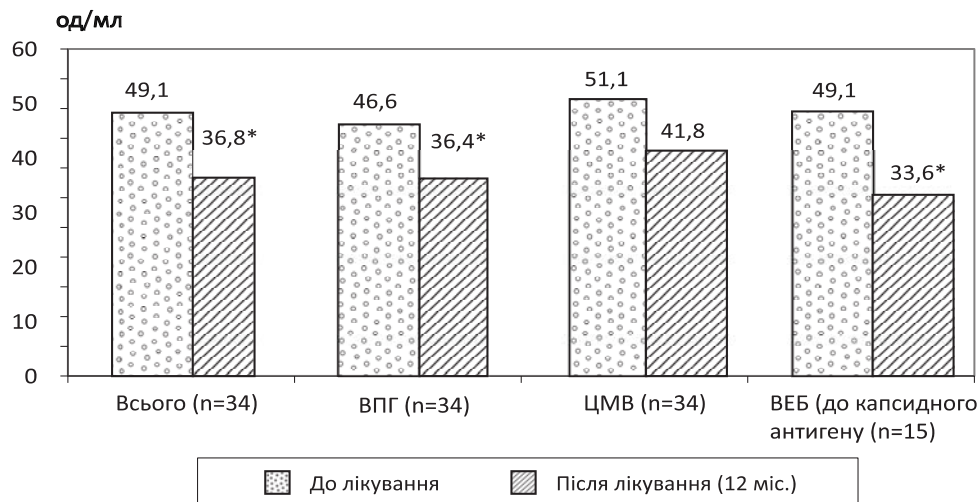


Рис. 2. Кількість дітей, хворих на ХГН, з активною ГВ-інфекцією (за серологічними показниками в ІФА)

При застосуванні адекватної противірусної терапії поряд з патогенетичним лікуванням ХГН у хворих дітей зафіксовано зниження середнього рівня противірусних IgG в усіх групах, причому, за виключенням ЦМВ, - достовірне [32], що також є непрямим підтвердженням участі ГВ-інфекції в

перебігу ГН (рис. 3). Крім того, на тлі противірусної терапії у дітей спостерігалось суттєве полегшення стану і більш швидкий вихід в ремісію, що погоджується і з даними інших дослідників [13, 21, 23, 34].



\* - достовірна різниця (p<0,05)

Рис. 3. Рівень противірусних IgG в сироватках крові дітей, хворих на ХГН, в динаміці лікування

Для підтвердження ГВ-інфекції і її причетності до нирок матеріали сечі від дітей, хворих на ХГН, у яких серологічно було виявлено активну фазу цієї інфекції, досліджували в ПЛР – реакції, яка добре зарекомендувала себе в діагностиці вірусних інфекцій і може використовуватись додатково до ІФА для виявлення ДНК ГВ на місцевому рівні [30, 53, 54].

За нашими спостереженнями у дітей з запальними захворюваннями нирок за наявності ГВ-інфекції лише у 12 % випадків в сечі виявляється герпесвірусна ДНК. Тому для підвищення виявляемості ми використовували в ПЛР осад клітин сечі, виходячи з того, що переважна кількість вірусів – облігатних внутрішньоклітинних мікроорганізмів, – що знаходиться у сечі, перебуває у середині невеликої кількості суспендованих клітин. Осад отримували центрифугуванням 100 мл сечі і ресуспендуванням в 1 мл. Для ефективного руйнування клітин і виходу з них вірусу отриману пробу піддавали заморожуванню-розморожуванню (або обробці ультразвуком) і досліджували в ПЛР. Якщо проби підлягали довготривалому зберіганню при низьких температурах, в якості стабілізатора в них додавали 1% бичачого сироваткового альбуміну.

В результаті дослідження в ПЛР 50 зразків осаду сечі від дітей, хворих на ХГН з активною ГВ-інфекцією, в 30 з них було виявлено ДНК одного з видів ГВ, відповідного серологічним даним, тобто в 60,0 % випадків було підтверджено наявність ГВ-інфекції у обстежених хворих (рис. 4).

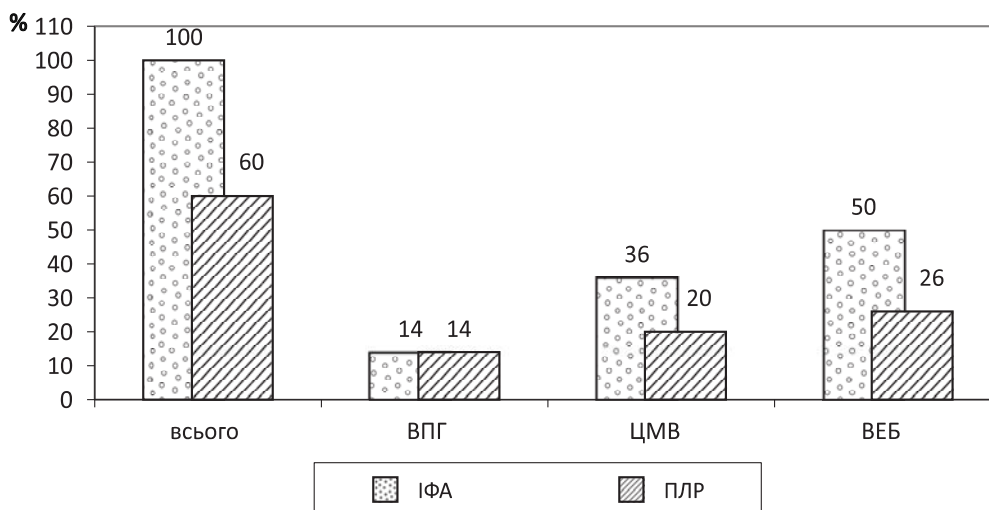


Рис. 4. Результати виявлення ДНК герпесвірусів в осаді сечі дітей, хворих на ХГН, на тлі серологічно виявленої ГВ-інфекції

Дослідження аналогічних зразків сечі від 10 дітей з ХГН, серонегативних щодо ГВ (контроль), не виявило ДНК жодного з трьох ГВ. Застосування в ПЛР осаду клітин сечі дозволило в 5 разів підвищити виявляємість ГВ порівняно із зразками самої сечі. Наявність ГВ саме в сечі дає підстави до припущення безпосередньої участі цих вірусів в патологічному процесі, що відбувається в нирках при ХГН.

Таким чином, дані вітчизняної та зарубіжної літератури, а також результати особистих досліджень свідчать про наявність серед хворих дітей багато чисельної групи ВАГН, на виникнення і перебіг яких суттєвий вплив має ГВ-інфекція, приєднання якої не тільки ускладнює перебіг ГН, а й обумовлює резистентність до імуносупресивної терапії. Діти, хворі на ГН, асоційований з ГВ-інфекцією, потребують розширеного комплексного обстеження, включаючи і такі методи як ІФА та ПЛР, а також певного підходу до терапії з використанням противірусного та імуномодулюючого лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Багдасарова І. В. Хронічна хвороба нирок у дітей та стан ниркової замісної терапії в Україні / І. В. Багдасарова, С. П. Фоміна // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2015. — Т. 45, № 1. — С. 3-7.
2. Баринский И. Ф. Персистирующие герпесвирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И. Ф. Баринский, Н. В. Шабалина, А. А. Никитина // Клин. практика. — 2012. — № 3. — С. 21-24.
3. Бархатова Т. В. Роль герпесвирусных инфекций при заболеваниях почек у детей / Т. В. Бархатова, Н. Е. Сенягина, В. В. Краснов // Инфек. болезни. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 45-48.
4. Бойченко П. К. Международные стандарты качества иммуноферментной диагностики TORCH-инфекций / П. К. Бойченко, В. Т. Кругликов // Лаб. диагностика. — 2002. — № 3. — С. 46-49.
5. Боковой А. Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А. Г. Боковой // Эпидемиология и инф. болезни. — 2007. — № 6. — С. 34-38.
6. Викулов Г. Х. Клинико-иммунологическая характеристика герпесвирусных инфекций в отдаленном после облучения периоде у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. Х. Викулов. — М., 2009. — 25 с.
7. Викулов Г. Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение / Г. Х. Викулов // Эпидемиология и инф. болезни. — 2014. — № 3. — С. 35-40.
8. Вирусная инфекция Эпштейна-Барр у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита / М. С. Игнатова, В. В. Длин, Т. А. Никишина [и др.] // Нефрология и диализ. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 70-72.
9. Внешний и внутренний контроль качества в иммуноферментном анализе / В. А. Деев, Б. Д. Луцук, Л. Е. Лаповец [и др.] // Лаб. диагностика. — 2009. — № 3. — С. 35-39.
10. Гасилина Е. С. Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей / Е. С. Гасилина, О. В. Борисова, Г. В. Санталова // Практ. медицина. — 2012. — Т. 56, № 1. — С. 7-13.
11. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия) / В. П. Малый, А. К. Полукчи, А. А. Швайченко [и др.]: Учеб. пособие. — Х.: Прапор, 2008. — 208 с.
12. Господарський І. Я. Цитомегаловірусна інфекція / І. Я. Господарський, Х. О. Господарська // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. — 2006. — Т. 4, № 3. — С. 44-48.
13. Длин В. В. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей / В. В. Длин // Леч. врач. — 2004. — № 1. — С. 38-40.
14. Дьяченко П. А. Иммуный ответ на HSV-инфекцию и причины персистенции вируса / П. А. Дьяченко, А. Г. Дьяченко // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. — 2011. — № 5. — С. 26-28.
15. Заплатников А. Л. Внутриутробные инфекции / А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, М. Ю. Корнева, А. В. Чебуркин // Леч. врач. — 2005. — № 8. — С. 54-62.
16. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. — СПб.: Спец. Лит, 2013. — 670 с.
17. Казмірчук В. Є. Герпесвірусні інфекції у імунокомпетентних осіб / В. Є. Казмірчук, Д. В. Мальцев, І. І. Шевченко // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. — 2010. — Т. 38-39, № 9-10. — С. 7-16.
18. Клиническое значение определения интерлейкина-8 и интерлейкина-18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом / А. А. Лындин, В. В. Длин, В. В. Малиновская [и др.] // Клин. нефрология. — 2011. — № 4. — С. 31-36.
19. Корякова Н. Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита / Н. Н. Корякова // Нефрология. — 2005. — Т. 9, № 1. — С. 58-62.
20. Крамарьов С. О. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей : характеристика збудника, патогенез, імуногенез, стан імунітету / С. О. Крамарьов, О. В. Виговська, Н. М. Тарадій // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. — 2013. — № 6/7. — С. 5-11.
21. Лутошкин И. С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. С. Лутошкин. — М., 2006. — 20 с.
22. Львов Д. К. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Д. К. Львов. — М.: МИА, 2013. — 1200 с.
23. Лындин А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А. А. Лындин // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 6. — С. 69-77.
24. Маричев І. Л. Алгоритм діагностики вірусних інфекцій TORCH-комплексу / І. Л. Маричев // Лаб. діагностика. — 2006. — № 4. — С. 9-14.



25. Матейко Г. Б. Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування і діагностики / Г. Б. Матейко // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. — 2013. — № 8. — С. 23-29.
26. Нечепоренко Н. В. Гломерулонефрити, асоційовані з вірусною інфекцією у дітей і підлітків / Н. В. Нечепоренко, Н. М. Калинина, Н. Д. Савенкова // Нефрологія. — 2010. — Т. 14, № 2. — С. 35-45.
27. Нечепоренко Н. В. Морфологічні та імунологічні особливості гломерулонефриту, асоційованого з герпесвірусною інфекцією 1, 2, 4, 5 типів у дітей / Н. В. Нечепоренко, Н. Д. Савенкова, Н. М. Калинина, Е. П. Федотова // М-лы VI Рос. форуму «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний», 14-15 мая 2012 г., СПб. — СПб.: ИТЦ «Символ». — 2012. — С. 121-122.
28. Орадовская И. В. Иммунологический мониторинг катастрофы в Чернобыле. Отдаленный период (2001-2006 гг.). Итоги многолетних наблюдений / И. В. Орадовская. — М.: ФМБА, 2007. — 608 с.
29. Папаян А. В. Клиническая нефрология детского возраста / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова. — СПб.: Эскулап, 2008. — 600 с.
30. Пирогова З. И. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих форм герпесвирусной инфекции у детей / З. И. Пирогова, Ф. Н. Рябчук // Леч. врач. — 2011. — № 8. — С. 62-65.
31. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. — М.: Мир, 2006. — 316 с.
32. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
33. Татарова И. В. Состояние органов мочевыделительной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Татарова. — Ставрополь, 2004. — 26 с.
34. Терапия герпесвирусных инфекций при заболеваниях почек / О. В. Паршина, В. В. Малиновская, В. В. Длин [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 1. — С. 33-40.
35. Фролов А. Ф. Персистенция возбудителей инфекционных болезней (вирусы и риккетсии) / А. Ф. Фролов, В. И. Задорожная // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. — 2013. — № 1. — С. 7-12.
36. Чумак А. А. Персистувальні вірусні інфекції як важливий чинник патогенезу віддалених наслідків Чорнобильської катастрофи / А. А. Чумак, І. В. Абраменко, П. К. Бойченко // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. — 2012. — № 5/6. — С. 56-61.
37. Чугунова О. Л. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей (обзор литературы) / О. Л. Чугунова, Л. Д. Панова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 1. — С. 12-20.
38. Шишкин А. Н. Гломерулонефрит и инфекция / А. Н. Шишкин. // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 7-13.
39. Araya C. E. Systemic Epstein-Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children / C. E. Araya, R. P. Gonzalez-Peralta, S. Skoda-Smith, V. R. Dharnidharka // Clin. Nephrol. — 2006. — Vol. 65, № 3. — P. 160-164.
40. Berns J. S. Viral nephropathies: core curriculum 2008 / J. S. Berns, R. D. Bloom // Am. J. of Kidney Dis. — 2008. — Vol. 52, № 2. — P. 370-381.
41. Besbas N. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis / N. Besbas [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2006. — Vol. 21. — P. 740-742.
42. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection / J. I. Cohen // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343, № 7. — P. 481-492.
43. Epstein-Barr virus-associated acute renal failure: diagnosis, treatment, and follow-up / J. D. Tsai, H. C. Lee, C. C. Lin [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2003. — Vol. 18. — P. 267-274.
44. Faulhaber J. R. Virus-induced cellular immune mechanisms of injury to the kidney / J. R. Faulhaber, P. J. Nelson // J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — № 12. — P. 2-5.
45. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection / K. Kano, Y. Yamada, Y. Sato [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2005. — Vol. 20, № 1. — P. 89-92.
46. Grazia Revello M. Diagnosis and management of human Cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant / M. Grazia Revello, G. Gerna // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — V. 15, № 4. — P. 680-715.
47. Izzedine H. Antiviral drug-induced nephrotoxicity / H. Izzedine, V. Lannay-Vacher, G. Deray // Am. J. Kidney Dis. — 2005. — Vol. 45. — P. 804-815.
48. Koelle D. M. Herpes simplex: Insights on pathogenesis and possible vaccines / D. M. Koelle, L. Corey // Annual Review of Medicine. — 2008. — Vol. 59. — P. 381-395.
49. Nadasdy T. Acute postinfection glomerulonephritis and glomerulonephritis / T. Nadasdy, F. Silva // HepatinstalFs Pathology of the Kidney: sixth edition. — 2007. — P. 372-380.
50. Postinfectious glomerulonephritis and Epstein-Barr virus co-infection / M. Subat-Dezulovic, N. S. Dessardo, M. Dezulovic [et al.] // Coll. Antropol. — 2010. — Vol. 34, Suppl. 2. — P. 229-232.
51. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis / T. M. Eison [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2011. — Vol. 26, № 2. — P. 165-180.
52. Rahman H. Congenital nephrotic syndrome, an uncommon presentation of cytomegalovirus infection / H. Rahman, A. Begum, S. Jahan [et al.] // Mymensingh Med. J. — 2008. — Vol. 17, № 2. — P. 210-213.
53. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens / J. Engelmann, D. R. Petzold, A. Kosinska [et al.] // J. Med. Virol. — 2008. — Vol. 80, № 3. — P. 467-477.
54. Udvardi M. K. Eleven golden rules of quantitative RT-PCR / M. K. Udvardi, T. Czechowski, W. R. Scheible // Plant. Cell. — 2008. — Vol. 20. — P. 1736-1737.

Надійшла до редакції 01.04.2015

Прийнята до друку 13.04.2015