

Т.П. Борисова¹, Е.Н. Толченникова²

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (ГЕМАТУРИЧЕСКАЯ ФОРМА) И СОПУТСТВУЮЩАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

²Областная детская клиническая больница, г. Донецк

Реферат. Изучено влияние хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции на клинко-лабораторные и иммунологические показатели гематурической формы хронического гломерулонефрита у детей и эффективность противовирусной и иммуотропной терапии. Обследовано 110 детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита в возрасте 3-17 лет. Хроническая Эпштейн-Барр вирусная инфекция выявлена у 54 (49,1 %) детей. Характерными клиническими особенностями у этих больных были наличие частой респираторной заболеваемости, астенического синдрома, субфебрилитета, системной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, лимфоцитоза, моноцитоза, большая частота макрогематурии, выраженной гематурии и тубулярных расстройств. Больные получали препарат рекомбинантного α -2 β интерферона (Виферон®) и препарат, содержащий флавоноиды (Протефлазид®), при наличии признаков активности хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции дополнительно включали ацикловир. Оценивали клинические проявления, данные нефрологического, вирусологического, иммунологического обследования до лечения и через 3 месяца после завершения лечения. На фоне лечения признаки активности хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции ликвидировались у половины больных. Отмечено уменьшение частоты респираторной заболеваемости, субфебрилитета, астенического синдрома, системной лимфаденопатии, гепатомегалии, кишечного синдрома, лимфоцитоза, ликвидация спленомегалии. Положительная динамика симптомов гематурической формы хронического гломерулонефрита проявлялась уменьшением рецидивов макрогематурии, выраженности гематурии и тубулярных расстройств. Наблюдалось улучшение показателей цитокинового статуса – повышение уровня интерферона- α , интерферона- γ , снижение концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β и интерлейкина-6.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, гематурическая форма, дети, Эпштейн-Барр вирусная инфекция, лечение.

На сегодняшний день установлена роль герпесвирусов, обладающих политропизмом, в поражении многих органов и тканей. Изучение влияния персистирующих вирусных инфекций на течение заболеваний органов мочевой системы, в том числе гломерулонефрита (ГН), привело к лучшему пониманию механизмов развития патологического процесса в почках. Роль вирусов в патогенезе ГН определяется как их непосредственным повреждением эпителия проксимальных канальцев, интерстициальной ткани и гломерул, что подтверждается исследованиями, обнаружившими геном вируса в этих структурах почек, так и образованием иммунных комплексов и отложе-

нием их в клубочках [12, 13]. Имеются исследования, посвященные выявлению у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) вируса простого герпеса, цитомегаловируса [1]. Описана роль Эпштейн-Барр вируса (ЭБВ) в развитии мезангиопролиферативного ГН, тубулоинтерстициального нефрита, нефротического синдрома [10, 12, 13]. Показано, что терапия сопутствующей хронической герпетической инфекции у детей с нефротическим синдромом, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом оказала положительный эффект на течение заболевания почек [3, 4, 6]. Однако отсутствуют исследования, касающиеся влияния ЭБВ на течение гематурической формы хронического гломерулонефрита (ГФХГН), которая отличается стойкостью клинических проявлений, несмотря на проводимую терапию. Можно предположить, что лечение сопутствующей хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) улучшит течение и прогноз данной формы ГН. В настоящее время общепринятых схем лечения ЭБВИ не разработано. Для ее лечения используются ациклические нуклеозиды, препараты рекомбинантного интерферона (ИФН), индукторы ИФН, иммуноглобулин против ЭБВ, вироцидные средства, флавоноиды [5, 7, 9, 11].

Целью исследования явилось изучение влияния хронической ЭБВИ на клинко-лабораторные и иммунологические показатели ГФХГН у детей, а также оценка эффективности противовирусной и иммуотропной терапии.

Материалы и методы

Обследовано 110 детей с ГФХГН (48 девочек и 62 мальчика). Диагноз формулировали в соответствии с общепринятой классификацией первичного ГН у детей [2]. Возраст обследованных детей составил 3-17 (11,8 \pm 0,55) лет. Длительность заболевания – 53,45 \pm 5,08 мес. Для диагностики ЭБВИ определяли антитела класса IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностической иммуноферментной системы «Вектор-Бест» (Россия) на иммуноферментном анализаторе ChemWell-291 и вирусный антиген методом полимеразной цепной реакции в крови, слюне, моче с использованием детектирующего амплификатора ДТ-96 НПО «ДНК-Технология». Больным проведено нефрологическое обследование с использованием общеклинических и биохимических методов. Общеклинические методы включали исследование общих анализов мочи и

Таблица 1. Отклонения в объективном статусе у детей с ГФХГН зависимости от наличия ЭБВИ, n (P±p %)

Признаки	ЭБВИ	
	выявлена (основная группа) n=54	не выявлена (группа сравнения) n=56
Частые ОРВИ	38 (70,4±6,2)	9 (16,1±4,9) ^a
Субфебрильная лихорадка	7 (13,0±4,6)	2 (3,6±2,6) ^a
Лимфаденопатия	47 (87,0±4,6)	28 (50,0±6,7) ^a
-регионарная	25 (46,3±6,6)	26 (46,4±6,6)
-системная	22 (40,7±6,5)	2 (3,6±2,6) ^a
Тонзиллит	29 (53,7±6,7)	23 (41,1±6,6)
Аденоидит	19 (35,2±6,4)	9 (16,1±4,9) ^a
Увеличение печени	20 (37,0±6,6)	10 (17,9±5,1) ^a
Увеличение селезенки	7 (13,0±4,6)	1 (1,8±1,8) ^a
Астенический синдром	11 (20,3±5,5)	4 (7,1±3,4) ^a
Кишечный синдром	6 (11,1±4,3)	10 (17,9±5,1)
Кардиопатия	20 (37,0±6,6)	12 (21,4±5,5) ^a
Артралгии	3 (5,6±3,1)	4 (7,1±3,4)

Примечание: ^a - достоверность различий, p<0,05

крови, суточной протеинурии, пробы по Зимницкому. Выраженность гематурии устанавливали по результатам пробы по Нечипоренко: при минимальной гематурии содержание эритроцитов не превышало 10×10^6 /л, при умеренной – от 10×10^6 /л до 60×10^6 /л, при выраженной – более 60×10^6 /л. Для оценки функционального состояния почек определяли концентрацию креатинина сыворотки крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Как маркер повреждения почечных канальцев, изучался уровень β_2 -микроглобулина в моче радиоиммунологическим методом с использованием иммуноферментной тест-системы « β_2 -микроглобулин ИФА–БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом анализаторе «StatFax 303 Plus».

Иммунологическое обследование включало определение уровней интерферонов (ИФН- α и ИФН- γ) и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в сыворотке крови методом ИФА на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus» ИФА тест-системой ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Контрольную группу составили 29 условно здоровых детей.

Математическую обработку полученных результатов проводили программой «STATISTICA 6.5» [8]. Качественные признаки сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона и ϕ^* Фишера (угловое преобразование Фишера). Статистически достоверной считали разницу при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Хроническая ЭБВИ, по данным исследования маркеров данной инфекции, была выявлена у 54 (49,1 %) детей из 110 обследованных с ГФХГН. Для изучения влияния хронической ЭБВИ на клинические проявления больные были разделены на 2 группы: основную группу – 54 ребенка с сопутствующей хронической ЭБВИ, и группу сравнения – 56 пациентов без ЭБВИ.

Анализ клинических и анамнестических данных у детей с ГФХГН и хронической ЭБВИ выявил ряд особенностей (табл. 1). Частая респираторная заболеваемость отмечалась более чем у 2/3 детей. У преобладающего числа больных встречалась лимфаденопатия и практически в половине случаев она носила

системный характер. Более чем у 1/3 пациентов встречались увеличение печени, признаки аденоидита. Каждый пятый ребенок имел астенический синдром, каждый седьмой – постоянный или преходящий субфебрилитет, а также увеличение селезенки. У 1/3 детей имела место кардиопатия. Частота тонзиллита, кишечного синдрома, артралгий не отличалась в зависимости от наличия хронической ЭБВИ.

Анализ показателей периферической крови у детей с ГФХГН и хронической ЭБВИ, в отличие от детей без ЭБВИ, показал повышение СОЭ (27,7±6,1 % против 7,1±3,4%, p<0,01), наличие лимфоцитоза (18,5±5,3 % против 3,6±2,5 %, p<0,01), моноцитоза (18,5±5,3 % против 7,1±3,4 %, p<0,05).

Первые проявления ГН у детей с хронической ЭБВИ установлены в дошкольном возрасте: 5,57±0,5 лет, у детей без ЭБВИ – в школьном возрасте: 8,02±0,46 лет, p<0,01. Основным фактором, предшествующим развитию ГН, у детей основной группы оказалась ОРВИ (59,3±6,7 % против 37,5±6,5 %, p<0,01), а у больных без ЭБВИ – бактериальные заболевания: ангина (21,4±5,5 % против 9,3±3,9 %, p<0,05), стрептодермия (12,5±4,4 % против 1,8±1,8 %, p<0,01), гнойно-воспалительные заболевания (17,9±5,1 % против 5,6±3,1 %, p<0,05). Дебют ГН у больных с хронической ЭБВИ проявился в основном изолированным мочевым синдромом в виде эритроцитурии (59,3±6,7 % против 41,1±6,5 %, p<0,05), в отличие от детей без ЭБВИ, у которых в дебюте чаще отмечался нефритический синдром (42,9±6,6 % против 3,7±2,6 %, p<0,01). У детей с хронической ЭБВИ в дебюте ГН зарегистрирована более высокая частота макрогематурии (37,0±6,6 % против 16,1±4,9 %, p<0,01).

Клинические признаки ГФХГН на фоне хронической сопутствующей ЭБВИ оказались следующими. Более чем у половины детей наблюдалась выраженная эритроцитурия (63,0±6,6 %), которая встречалась чаще, чем у детей без хронической ЭБВИ (41,1±6,5 %, p<0,05). Рецидивы макрогематурии зафиксированы у 77 из 110 обследованных больных, причём у 50 (64,9 %) пациентов имела место ЭБВИ, а у 27 (35,1 %) проявления последней не выявлены (p<0,01). Протеинурия в общем анализе мо-

Таблица 2. Динамика клинической характеристики детей с ГФХГН и сопутствующей хронической ЭБВИ после противовирусной и иммуностропной терапии, n (P±p %)

Признаки	До лечения n=54	Через 6 месяцев наблюдения после лечения n=54
Частые ОРВИ	38 (70,4±6,2)	17 (31,5±6,3) ^a
Субфебрильная лихорадка	7 (13,0±4,6)	2 (3,7±2,6) ^a
Лимфаденопатия	47 (87,0±4,6)	49 (90,7±4,7)
-регионарная	25 (46,3±6,6)	47 (87,0±4,6) ^a
-системная	22 (40,7±6,5)	2 (3,7±2,6) ^a
Тонзиллит	29 (53,7±6,7)	23 (42,6±6,5)
Аденоидит	19 (35,2±6,4)	17 (31,5±6,3)
Увеличение печени	20 (37,0±6,6)	14 (25,9±6,0) ^a
Увеличение селезенки	7 (13,0±4,6)	0
Астенический синдром	11 (20,3±5,5)	5 (9,3±3,9) ^a
Кардиопатия	20 (37,0±6,6)	14 (25,9±6,0) ^a
Кишечный синдром	6 (11,1±4,3)	1 (1,8±1,8) ^a
Артралгии	3 (5,6±3,0)	1 (1,8±1,8) ^a

Пр и м е ч а н и е: ^a - достоверность различий до лечения и через 6 месяцев наблюдения после лечения, p<0,05

чи регистрировалась практически с одинаковой частотой в обеих группах – у 32 (59,3±6,6 %) пациентов в группе детей с ЭБВИ и у 36 (64,3±6,4 %) без ЭБВИ. Практически у всех больных наблюдалась минимальная протеинурия, умеренный ее уровень отмечался в 9 случаях, из них – у 5 с ЭБВИ.

При оценке функционального состояния почек выявлено, что уровни креатинина крови (0,083±0,01 ммоль/л у детей с ЭБВИ и 0,09±0,02 ммоль/л без ЭБВИ), расчетной СКФ (89,25±4,7 мл/мин у детей с ЭБВИ и 92,34±5,3 мл/мин без ЭБВИ) не отличались в обследуемых группах детей (p>0,05). При этом гипостенурия у больных с ЭБВИ обнаружена в два раза чаще (29,6±5,8 %), чем у детей без ЭБВИ (14,2±4,7 %, p<0,05). Наличие тубулярных расстройств подтвердило достоверно большая частота повышения уровня β₂-микроглобулина мочи (20,3±5,5 % против 7,1±3,4 %, p<0,05).

Особенности клинических проявлений ГФХ-ГН и сопутствующей хронической ЭБВИ сопровождалась изменением уровней ИФН и провоспалительных цитокинов в крови по сравнению с показателями контрольной группой. Установлено снижение как уровня ИФН-α (2,0±0,18 пг/мл против 12,58±5,72 пг/мл, p<0,05), так и ИФН-γ (4,85±2,98 пг/мл против 44,87±23,76 пг/мл, p<0,05). Выявлено значительное повышение содержания ИЛ-1β (72,15±1,85 пг/мл против 14,62±12,12 пг/мл, p<0,05) и ИЛ-6 (28,87±6,67 пг/мл против 3,59±1,69 пг/мл, p<0,05).

Выявленное снижение продукции ИФН-α и ИФН-γ у детей с ГФХГН и сопутствующей хронической ЭБВИ послужили основанием для назначения комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии. Больным назначен препарат рекомбинантного ИФН α-2β (Виферон®) и препарат, содержащий флавоноиды *Deschampsia caespitosa L.* и *Calamagrostis epiquous L.* (Протефлазид®). Виферон® применяли в дозе 150-500 тыс. ЕД (в зависимости от возраста) 2 раза в день по схеме: ежедневно 10 дней, далее в течение одной недели 3 раза в неделю, затем 4-6 недель 2 раза в неделю. Протефлазид® использовали три месяца в возрастных дозировках. При наличии маркеров активности хронической ЭБВИ дополнительно включали ацикловир в возрастной

дозировке в течение семи дней с последующим переходом на поддерживающую дозу в течение 20 дней.

Эффективность проведенной терапии оценена через 6 месяцев наблюдения, т.е. через 3 месяца после завершения лечения (табл. 2). Группа больных, имеющих частые ОРВИ, сократилась в два раза. Отмечено существенное уменьшение частоты системной лимфаденопатии. Практически у всех больных ликвидировалась субфебрильная температура. Частота астенического синдрома уменьшилась в два раза. Отмечена положительная динамика таких проявлений хронической ЭБВИ, как гепатомегалия и спленомегалия. При этом частота тонзиллита, аденоидита не изменилась. Реже встречались признаки кардиопатии, кишечного синдрома, артралгий. Частота лимфоцитоза уменьшилась с 18,5±5,3 % до 9,3±3,9 % (p<0,05), повышения СОЭ с 27,7±6,1 % до 13±4,6 % (p<0,05).

Положительная клиническая динамика у обследованных детей после комплексной противовирусной и иммуностропной терапии сопровождалась изменением маркеров вирусной активности ЭБВИ. На момент включения пациентов в обследование у 35 (64,8 %) детей ЭБВИ расценена как хроническая активная, которую подтверждало наличие IgG EA и ДНК в крови. Признаки активности хронической ЭБВИ после лечения ликвидировались у 17 (31,5 %) больных.

Противовирусная и иммуностропная терапия оказала также положительный эффект на течение ГФХГН. Так, в динамике отмечено достоверное снижение числа детей, имевших выраженную эритроцитирию, с 63,0±6,6 % до 35,2±6,4 % (p<0,05). Частота рецидивов макрогематурии уменьшилась в два раза (с 38,9±6,5 % до 18,5±5,3 %, p<0,05). Снизилось количество больных, имевших протеинурию более 1 г/л (с 9,3±3,9 % до 3,7±2,6 %, p<0,05). Повышение уровня β₂-микроглобулина мочи встречалось значительно реже (7,4±3,6 % против 20,3±5,5 %, p<0,05).

После проведенного лечения отмечена положительная динамика интерферонового статуса пациентов (табл. 3). Наблюдалось повышение в 2,7 раза уровня ИФН-α и в 3,6 раза уровня ИФН-γ, при-

Таблица 3. Динамика показателей интерферонового и цитокинового статуса у детей с ГФХГН и сопутствующей хронической ЭБВИ, М±m, (пг/мл)

Показатели	До лечения n=54	Через 6 месяцев наблюдения после лечения n=54	Контрольная группа n=29
ИФН α	2,0±0,18 ^b	5,3±1,03 ^{ab}	12,58±5,72
ИФН γ	4,85±2,98 ^b	17,34±4,96 ^{ab}	44,87±23,76
ИЛ-1	72,15±1,85 ^b	35,78±0,92 ^{ab}	14,62±12,12
ИЛ-6	28,87±6,67 ^b	18,75±4,75 ^{ab}	3,59±1,69

Примечание:

^a- достоверность различий между показателями до лечения и через 6 месяцев наблюдения после лечения (p<0,05).

^b-достоверность различий с контрольной группой (p<0,05).

чем они оставались ниже показателей контрольной группы. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 после терапии значительно снизились, однако не достигли характеристик контрольной группы.

Полученные результаты свидетельствуют о положительной клинической динамике интерферонового и цитокинового статуса у детей с ГФХГН и сопутствующей хронической ЭБВИ после проведенной противовирусной и иммуностропной терапии. Однако сохраняющиеся снижение уровней ИФН-α, ИФН-γ и повышение уровней ИЛ-1β, ИЛ-6 диктуют необходимость проведения повторных курсов такой терапии.

Таким образом, особенностью клинических проявлений ГФХГН у детей с сопутствующей хронической ЭБВИ является большая частота макрогематурии, выраженной гематурии и тубулярных расстройств. Показанием для обследования детей с ГФХГН на наличие хронической ЭБВИ следует считать наличие частой респираторной заболеваемости, астенического синдрома, субфебрилитета, лимфаденопатии, увеличения печени и селезенки, лимфоцитоза, моноцитоза. Применение комбинированной противовирусной и иммуностропной терапии приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений ГФХГН и хронической ЭБВИ, повышению уровня ИФН-α, ИФН-γ, снижению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6.

T.P. Borysova, E.N. Tolchennikova

Chronic Glomerulonephritis (Hematuric Form) and Concomitant Chronic Epstein-Barr Virus Infection: Features of the Course and Therapy

The purpose is studying the clinical-laboratory features of hematuric form of chronic glomerulonephritis at children with chronic Epstein-Barr virus infection and to estimate the efficacy of complex antiviral and immunotropic therapies. 110 children with hematuric form of chronic glomerulonephritis in the age of 3-17 years were examined. Chronic Epstein-Barr virus infection was revealed at 54 (49,1 %) of children. Characteristic clinical features at patients with chronic Epstein-Barr virus infection were frequent respiratory morbidity, asthenic syndrome, mild pyrexia, systemic lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, lymphocytosis, monocytosis, higher frequency of significant erythrocyturia, presence of gross hematuria and tubular disorders. Patients were received a medication of recombinant α-2β interferon

(Viferon®) and a medication containing flavonoids (Proteflazid®), at presence of chronic Epstein-Barr virus infection activity signs patients were also prescribed with acyclovir. Clinical manifestations, the data of nephrological, virological, immunological examinations were estimated before treatment and in 3 months after treatment. During treatment the chronic Epstein-Barr virus infection activity signs were eliminated at a half of patients. The reduction of respiratory morbidity rate, asthenic syndrome, mild pyrexia, systemic lymphadenopathy, intestinal syndrome, hepatomegaly, lymphocytosis and the liquidation of splenomegaly were noted. The positive dynamics of hematuric form of chronic glomerulonephritis symptoms appeared as the reduction of macrohematuria relapses, intensity of hematuria, tubular disorders. The improvement of cytokine status indexes was observed: the increase of interferon-α and interferon-γ levels and the reduction of pro-inflammatory cytokine levels IL-1β and IL-6. (Arch. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, No. 1. – P. 45-49)

Key words: chronic glomerulonephritis, hematuric form, children, Epstein-Barr viral infection, treatment.

Т.П. Борисова, О.М. Толченнікова

Хронічний гломерулонефрит (гематурична форма) та супутня хронічна Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей: особливості перебігу та терапії

Мета дослідження – вивчити вплив хронічної Епштейн-Барр вірусної інфекції на клініко-лабораторні й імунологічні показники гематуричної форми хронічного гломерулонефриту у дітей і ефективність противірусної й імуностропної терапії. Обстежено 110 дітей із гематуричною формою хронічного гломерулонефриту у віці 3-17 років. Хронічна Епштейн-Барр вірусна інфекція виявлена у 54 (49,1 %) дітей. Характерними клінічними проявами у цих хворих були наявність частой респираторной захворюваності, астеничного синдрому, субфебрилітету, системної лімфаденопатії, гепатоспленомегалії, лімфоцитозу, моноцитозу, більша частота макрогематурії, вираженої гематурії й тубулярних розладів. Хворі одержували препарат рекомбінантного α-2β-інтерферону (Віферон®) і препарат, що містить флавоноїди (Протефлазид®), при наявності ознак активності хронічної Епштейн-Барр вірусної інфекції додатково призначали ацикловір. Оцінювали клінічні прояви, дані нефрологічного, вірусологічного, імунологічного обстеження до лікування й через 3 місяця після його завершення. В результаті лікування ознаки активно-

сті хронічної Епштейн-Барр вірусної інфекції ліквідувалися у половини хворих. Відзначено зменшення частоти респіраторної захворюваності, субфебрилітету, астеничного синдрому, системної лімфаденопатії, гепатомегалії, кишкового синдрому, лімфоцитозу, ліквідація спленомегалії. Позитивна динаміка симптомів гематуричної форми хронічного гломерулонефриту проявлялася зменшенням рецидивів макрогематурії, виразності гематурії й тубулярних розладів. Спостерігалось поліпшення показників цитокінового статусу – підвищення рівня інтерферону- α , інтерферону- γ , зниження концентрації прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-6. (Арх. клін. експ. мед. 2014. – Т. 23, № 1. – С. 45-49)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герпес-вирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И. Ф. Баринский, Т. А. Посевая, Н. В. Шабалина, и др. // Вопросы вирусологии. – 2005. – №1. – С. 35-36.
2. Гострий та хронічний гломерулонефрит у дітей: українські стандарти діагностики та лікування (згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України за № 436 від 31.08.2004) // Doctor. – 2006. – № 2. – С. 20-25.
3. Длин В. В. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей / В. В. Длин // Лечащий врач. – 2004. – № 1. – С. 14-17.
4. Коровина. Н. А. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 86-90.
5. Крамарев С. О. Хронічні форми Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // Современная педиатрия. – 2008. – Т. 2, № 19. – С. 103-108.
6. Лутошкин И. С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / И. С. Лутошкин. – М., 2005. – 26 с.
7. Марков И. С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: сб. ст. / И. С. Марков. – К.: АртЭк, 2002. – 192 с.
8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
9. Эпштейна-Барра вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, Л. Ф. Бовтало [и др.] // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 36-41.
10. Araya C. E. Systemic EpsteinBarr virus infection associated with membranous nephropathy in children / C. E. Araya, R. P. GonzalezPeralta, S. SkodaSmith [et al.] // Clin. Nephrol. – 2006. – Vol. 65, No. 3. – P. 160-164.
11. Gershburg E. Epstein-Barr infections: prospects for treatment / E.Gershburg, J.S. Pagano // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2005. – Vol. 56, No. 2. – P. 277-281.
12. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection / K. Kano, Y. Yamada, Y. Sato [et al.] // Pediat Nephrol. – 2005. – Vol. 20, No. 1. – P. 89-92.
13. Okada H. Epstein-Barr virus infection in case with idiopathic tubulointerstitial nephritis / H. Okada, N. Ikeda, V. Ishikawa // Nephron. – 2002. – Vol. 92, No. 2. – P. 440-444.

Надійшла до редакції: 03.04.14