

© Кругліков В. Т., Багдасарова І. В., Круглікова І. В., Корніліна О. М., 2016

УДК 615.37:616.611-002-02:616.523]-08-053.2

В. Т. КРУГЛІКОВ, І. В. БАГДАСАРОВА, І. В. КРУГЛІКОВА, О. М. КОРНІЛІНА

**РІВЕНЬ ПРОТИВІРУСНИХ АНТИТІЛ ТА ПОКАЗНИКИ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ
В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ЗА НАЯВНОСТІ
ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

V. KRUGLIKOV, I. BAGDASAROVA, I. KRUGLIKOVA, E. KORNILINA

**THE LEVEL OF ANTIVIRAL ANTIBODIES AND INDEXES OF LOCAL IMMUNITY
IN THE DYNAMICS OF THE TREATMENT OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS IN
THE PRESENCE OF HERPESVIRAL INFECTION**

ДУ « Інститут нефрології НАМН України », м. Київ

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

Ключові слова: *протівірусні антитіла, імунологічні показники сечі, гломерулонефрит, герпесвірусна інфекція, діти, протівірусна терапія.*

Key words: *antiviral antibodies, immunological indexes of urine, glomerulonephritis, herpesviral infection, children, antiviral therapy.*

Резюме. *Целью работы было изучение показателей, характеризующих состояние местного иммунитета, напряженность специфического иммунитета у детей с различными формами гломерулонефрита (ГН) при наличии герпесвирусной инфекции (ГВИ) в динамике лечения с использованием противовирусной терапии.*

Материалы и методы. Проведена количественная оценка содержания sIgA, SLPI, MCP-1 и ИЛ-8 в моче 37 больных гломерулонефритом и 10 условно здоровых лиц. В сыворотке крови определяли специфические IgG и IgM к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ.

Результаты исследования. У детей с ГН наиболее распространенной оказалась ГВИ, обусловленная ВЭБ (78,4%). Применение противовирусной терапии способствовало снижению уровня специфических IgG в крови детей с ГН в 86,1% случаев активной (реактивированной) ГВИ и в 38,9% - ниже диагностически значимых показателей. Включение противовирусных средств в стандартную терапию больных с ГН при наличии ГВИ способствует уменьшению уровня MCP-1 и ИЛ-8 в моче, что свидетельствует о снижении активности воспалительных процессов в почке. Отмечено увеличение в моче концентраций sIgA и SLPI в результате противовирусного лечения, но эти изменения происходили в пределах физиологической нормы в отличие от больных, которые получали только стандартную терапию, где определялись значительно превышающие норму величины.

Заключение: Назначение противовирусной терапии приводит к переходу инфекции с активной в латентную стадию течения, что способствует улучшению клинического состояния.

Summary. *The aim of the work was to study of indicators characterizing the state of local immunity, tension of specific immunity in children with various forms of glomerulonephritis (GN) by presence of herpesviral infection (HVI) in the dynamics of treatment using antiviral therapy.*

Materials and methods. A quantitative assessment of the content of sIgA, SLPI, MCP-1 and IL-8 in the urine of 37 patients with glomerulonephritis and 10 apparently healthy individuals was conducted. In serum of blood were determined specific IgG and IgM antibodies to HSV, CMV and EBV.

Results. The most common HVI was caused by EBV (78,4%) in children with GN. The use of antiviral therapy helped to reduce the level of specific IgG in the blood of children with GN in 86.1% of the active (reactivated) HVI and in 38,9% - below the diagnostically significant parameters. Inclusion of antiviral agents to standard therapy of GN patients in the presence of HVI can reduce the level of MCP-1 and IL-8 in the urine, which indicates the reduction of inflammatory processes in the kidney. There was noted an increase in urine the sIgA and SLPI concentrations due to antiviral treatment, but these changes were within the physiological norm, in contrast to patients who had received only standard therapy, which were determined by considerably exceeding the norm value.

Conclusion. Appointment of antiviral therapy leads to a transition from active infection to the latent stage of the flow, which improves the clinical condition.

Кругліков Вадим Тимофійович
elenkorni@mail.ru

ВСТУП. В сучасній клінічній практиці актуальною є проблема ранньої діагностики та своєчасного адекватного лікування гломерулонефриту (ГН) у дітей, що обумовлено як високою розповсюдженістю захворювання, так і тяжкістю його перебігу, складністю терапії та неоднозначністю прогнозу [8]. Останнім часом серед гломерулонефри-

тів, що маніфестують у дитячому віці, відмічається збільшення частоти розвитку хронічних форм [18, 19]. Така ситуація спонукає вчених та лікарів до пошуку нових та вдосконалення вже існуючих схем лікування ГН у дітей.

До класичних схем лікування нефротичного синдрому (НС) як в Україні, так і в інших країнах обов'язково входить призначення глюкокортикоїдів (преднізолон) строками від 4 до 8 тижнів в максимальній дозі, з поступовим переходом на підтримуючу терапію (до 12 місяців) [4, 7, 14, 20, 21]. Глюкокортикостероїди володіють як протизапальною, так і імунодепресивною дією – в низьких дозах зменшують міграцію клітин, які залучаються у запалення, а в високих – впливають на функцію цих клітин і пригнічують продукцію багатьох медіаторів (цитокінів, активних радикалів, протеолітичних ферментів). Крім того, при гормонорезистентному НС або хронічному гломерулонефриті (ХГН) призначають цитостатичну терапію, яка включає алкілюючі агенти (хлорбутін, циклофосфан), селективні імуносупресанти (мофетіла мікофенолат) та циклоспорін А [14, 20, 21]. При гематуричній формі (ГФ) ХГН традиційна терапія включає антибактеріальні препарати, мембраностабілізатори, амінохінолінові препарати, антиоксиданти [14, 22]. Крім того, при всіх формах захворювання довгостроково призначаються іАПФ [14]. В окремих випадках, в залежності від важкості перебігу та морфологічної картини схеми лікування можуть змінюватися.

Одним з факторів, які обтяжують прогноз ГН, є наявність супутнього інфікування хворого вірусами групи герпесу (*Herpesviridae*). За приблизними даними поширеність герпесвірусної інфекції (ГВІ) складає від 65 до 90%, а на пострадянському просторі нові випадки інфікування сягають 20 млн. осіб на рік [9]. Висока інфікованість герпесвірусами - цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом простого герпесу (ВПГ) та вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) - частіше зустрічається серед інфікованих дітей з НС, ніж з гематуричною формою [6, 16]. Для ГН за наявності ГВІ преваляючим механізмом є не тільки імунокомплексний, а й пошкодження вірусом ниркових клітин з розвитком тубуло-інтерстиціального компоненту [5].

До теперішнього часу не розроблені чіткі схеми лікування ГН, асоційованого з персистуючою ГВІ, проте на тлі імуносупресивної терапії нерідко відмічається реактивація вірусної інфекції. На сьогодні для лікування вірусних інфекцій з роду *Herpesviridae* застосовуються декілька груп препаратів: ациклічні нуклеозиди (ацикловір, валацикловір), препарати інтерферона (віферон, лаферобіон), індуктори інтерферона (аміксин, циклоферон), противірусні імуноглобуліни, віруліцидні препарати (ізопрінозін) [1, 6, 9]. В поодиноких роботах показано, що поєднання імуносупресивної терапії з противірусною поліпшує результати лікування – зменшує клінічні прояви ГВІ. Так, в роботі Лутошкіна І. С. підтверджено, що послі-

довне використання валацикловіру та віферону в комплексній терапії у дітей з гормонорезистентними і гормоночутливим варіантами НС сприяло зниженню реплікації герпесвірусів (на 95,2%) і активності основного захворювання [10]. Включення довготривалої (до 3 міс.) терапії віфероном в комплексному лікуванні пацієнтів з гормоночутливим НС, асоційованим з ГВІ, знижувало частоту рецидивів, а також призводило до посилення продукції -інтерферону [11]. Застосування повторних курсів комбінованої противірусної (віферон) і імунотропної (протекфлазид) терапії на тлі стандартного лікування хворих дітей з ГФ ХГН призводило до нормалізації рівнів в сироватці крові - і -інтерферонів, ІЛ-1 і значного зниження концентрації ІЛ-6 [2].

Слід зазначити, що всі ці факти стосуються змін системного імунітету, а даних щодо впливу лікування ГН за наявності ГВІ на сечові показники, які характеризують стан місцевого імунітету в нирках і дають можливість оцінити процеси запалення, фіброзу в них, небагато.

Таким чином, досить актуальною є проблема вивчення активності перебігу персистуючої ГВІ у хворих з ГН, з'ясування питання про імунологічні особливості вірусасоційованого ГН і про вплив ГВІ на перебіг і прогноз гломерулонефриту. Все це обґрунтовує необхідність розробки сучасних комплексних методів лікування вірусасоційованих захворювань нирок у дітей і, перш за все, при гломерулонефриті.

Виходячи з результатів попередніх досліджень щодо визначення імунологічних показників, що характеризують стан локального імунітету у дітей, хворих на ГН, в тому числі за наявності ГВІ [12, 13], метою даного дослідження стало вивчення факторів запалення (MCP-1, ІЛ-8) і захисту (sIgA, SLPI) в динаміці лікування із застосуванням противірусної терапії та оцінка напруженості специфічного імунітету до герпесвірусів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Досліджено зразки сечі та сироватки крові 37 дітей, хворих на ГН, у яких було виявлено діагностично значимі серологічні показники ГВІ, в динаміці лікування. Хворі були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 20 дітей (середній вік $11,2 \pm 0,9$ років), що отримували відповідну при хронічному гломерулонефриті терапію [14] з курсом противірусної терапії; II групу склали 17 пролікованих дітей (середній вік $11,8 \pm 0,9$ років), яким до курсу лікування з різних причин не було включено противірусну терапію. Противірусна терапія включала призначення ациклічних нуклеозидів (ацикловір, валацикловір), препаратів інтерферона (віферон, лаферобіон), індукторів інтерферона (аміксин, циклоферон), імуноглобулін проти ВЕБ та ЦМВ (2 випадки), віруліцидні препарати (ізопрінозін). Терапія призначалась строком від 3 до 12 міс. Тривалість лікування та комбінація препаратів обирались в залежності від важкості загального стану та активності ГВІ.

Серед хворих I та II груп діагностовано нефротичну форму (НФ) ХГН відповідно у 10 та 9 дітей і гематуричну (ГФ) – у 10 та 8 пацієнтів. Контрольну групу склали 10 умовно здорових дітей відповідного віку.

Серологічні дослідження щодо виявлення в сироватці крові хворих дітей специфічних IgG та IgM до ВПГ 1/2, ЦМВ та ВЕБ, проводили в імуноферментному аналізі (ІФА), використовуючи тест-системи виробництва «DRG» (Німеччина) та «Вектор-Бест» (Росія) [3]. За діагностично значимі приймали показники, що перевищували «норму» в 4 і більше разів. Для підтвердження результатів ІФА застосовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), в якій досліджували осад клітин сечі хворих, обстежених в ІФА з використанням тест-систем виробництва «Интерлабсервис» (Росія) щодо визначення ДНК ВПГ, ЦМВ та ВЕБ [17].

Кількісне визначення sIgA та ІЛ-8 у ранковій сечі проводилось за методом ІФА з використанням наборів реактивів фірм «Хема» та «Вектор Бест» (Росія); МСР-1 - з використанням набору фірми

«Bioscience» (Австрія), SLPI - «Nycult Biotech» (Нідерланди).

Для статистичної обробки результатів застосовували пакет програм Statistica for Windows (версія 6.1) та Microsoft Excel 2003 [15]. Розраховували значення медіани вибірки (Me), нижньої (25%) та верхньої (75%) квартилей. Для виявлення міжгрупових відмінностей використовували параметричний t-критерій Ст'юдента та непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Наявність статистичної значимості визначена при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Із 37 серологічно обстежених хворих в 14 (37,8%) випадках було виявлено активну (реактивовану) ГВІ, обумовлену ВПГ 1/2, в 17 (45,9%) випадках – ЦМВ і в 29 (78,4%) – ВЕБ. Таким чином, за серологічними даними у дітей, хворих на ХГН, найбільш поширеною та актуальною виявилась герпесвірусна інфекція, обумовлена вірусом Епштейна-Барр. Майже з однаковою частотою цю інфекцію визначали у хворих як з НФ ХГН, так і з ГФ (рис. 1).

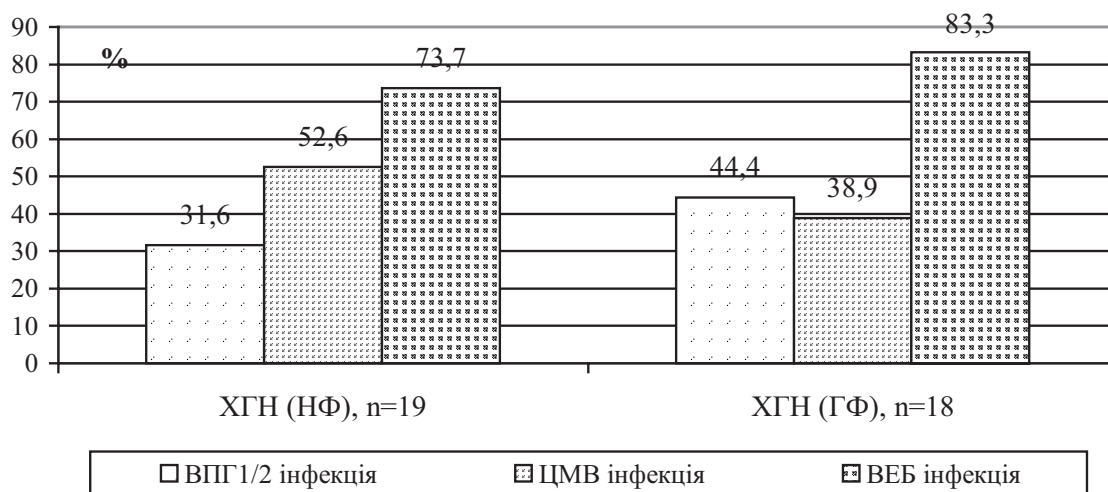


Рис. 1. Виявлення ГВІ за діагностично значимими показниками специфічних IgG в ІФА у дітей, хворих на ХГН.

В процесі лікування у хворих I групи, які отримували специфічну протівірусну терапію, спостерігалось зниження рівня протівірусних IgG, що визначалося в ІФА в динаміці спостереження (3-12 міс.), що свідчить про перехід активної ГВІ (рецидив) в латентну стадію (міжрецидивний період).

У хворих I групи при проведенні 60 серологіч-

них досліджень в 36 випадках виявляли діагностичні показники однієї або декількох ГВІ в активній стадії. Проведення протівірусного лікування мало позитивний ефект і дозволило в 31 (86,1%) випадку добитися зниження титрів специфічних IgG в сироватках крові, в тому числі у 14 (38,9%) випадках – нижче діагностично значимого рівня (табл. 1).

Таблиця 1

Кількість випадків зниження рівня специфічних IgG в сироватках крові хворих на ХГН дітей після проведення протівірусної терапії (динаміка спостереження 3-12 міс.)

Серологічно виявлена ГВІ	n хворих	Зниження рівня специфічних IgG, n (%)		
		тенденція до зниження	зниження нижче діагностичного рівня	загальне зниження
ВПГ	11	4 (36,4)	6 (54,5)	10 (90,9)
ЦМВ	10	5 (50,0)	2 (20,0)	7 (70,0)
ВЕБ	15	8 (53,3)	6 (40,0)	14 (93,3)
всього	36	17 (47,2)	14 (38,9)	31 (86,1)

З метою визначення ефективності застосування противірусної терапії у дітей, хворих на ГН, за наявності активної (реактивованої) ГВІ, був проаналізований стан місцевого імунітету в динаміці лікування. За результатами проведених контроль-

них досліджень після курсу противірусної терапії було встановлено зниження прозапальних хемокинів МСР-1 та ІЛ-8 в основній групі пацієнтів, хоча статистично достовірної різниці не було виявлено (табл. 2).

Таблиця 2

Показники місцевого імунітету сечі в динаміці лікування дітей, хворих на ГН, за наявності ГВІ

Показники	Здорові особи	Хворі на ГН (Me, 25%-75%)			
		І група (n=20)		ІІ група (n=17)	
		до лік.	після лік.	до лік.	після лік.
МСР-1, пг/мл	58,0 52,7–95,2	224,0 * 113,6–680,0	166,0 * 138,0–427,0	188,0 * 150,0–520,0	294,0 * 196,0–616,0
ІЛ-8, пг/мл	3,5 3,0–5,6	8,1 2,4–27,2	5,5 0,5–10,0	3,9 0,9–15,7	8,0 3,1–20,5
sIgA, x10-2 мкг/ мл	15,0 3,1–40,0	1,8 1,2–37,1	3,4 1,4–36,5	3,0 1,0–13,8	18,5 3,4–121,0
SLPI, пг/мл	435 370–510	1925 * 825–4500	2885 * 1650–5315	1800 * 1270–4000	4300 * 1600–18000

Примітки: 1. * - достовірні відмінності порівняно з групою донорів ($p < 0,05$);
2. · - достовірні відмінності відносно даних до лікування ($p < 0,05$).
3. верхній рядок – медіана (Me), нижній рядок – квартилі (25%–75%)

Медіана для МСР-1 зменшилась в 1,3 рази, для ІЛ-8 – в 1,5 рази. Коливання рівня МСР-1 в сечі хворих І групи становило від 46 до 2880 пг/мл до лікування і від 48 до 2008 пг/мл – після лікування; коливання вмісту ІЛ-8 в сечі цих хворих – від 0 до 70 пг/мл та від 0 до 39 пг/мл відповідно до та після лікування. У хворих групи порівняння, навпаки, спостерігалось підвищення вмісту в сечі обох хемокинів – медіана для МСР-1 збільшилась в 1,3 рази, для ІЛ-8 – в 2,0 рази. Мінімум та максимум для МСР-1 склали відповідно 66 та 888 пг/мл до лікування і 84 та 3360 пг/мл після лікування; для ІЛ-8 – 0 та 50,6 пг/мл до лікування і 0,2 та 85,0 пг/мл – після курсу лікування. В І групі зниження рівня МСР-1 відмічено у 11 (55,0%) хворих, в ІІ групі – у 7 (41,2%) дітей. Найкращі результати спостерігались у хворих І групи щодо рівня ІЛ-8 – загострення відмічено тільки у 2 (10,0%) пацієнтів, в той час як у хворих ІІ групи – у 11 (64,7%).

Зниження рівня ІЛ-8 в сечі свідчить про зникнення гострого запального процесу, в якому задіяні нейтрофільні гранулоцити, і це відбувалось, в

першу чергу, за рахунок дітей с патологічно високим рівнем ІЛ-8 (у 6 з 7 хворих І групи та у 4 з 5 хворих ІІ групи). В той же час в процесі стандартного лікування у інших дітей з ІІ групи відбувалось загострення запального процесу в нирках і суттєве зростання даного хемокину. Зменшення концентрації в сечі МСР-1 вказує на пригнічення запальної реакції, в якій задіяні, насамперед, мононуклеарні клітини, і зменшення можливого тубуло-інтерстиціального пошкодження у хворих на ГН, що цілком відображає ефективність проведеного лікування з включенням противірусної терапії. У пацієнтів ІІ групи не спостерігалось позитивної динаміки, що вказує на ризик прогресування захворювання.

Як свідчать наведені в табл. 2 дані щодо рівня sIgA, лікування хворих із застосуванням противірусних засобів сприяло підвищенню рівня секреторного імуноглобуліна (зростання Me в 1,8 рази). Найбільш суттєве збільшення спостерігалось у хворих ІІ групи, і саме за рахунок хворих, у яких рівень sIgA в сечі після лікування часто перевищував контрольне значення верхньої квартилі (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка зміни початкового рівня sIgA в процесі лікування дітей, хворих на ГН, за наявності ГВІ

Групи хворих		Початковий рівень sIgA (кількість пацієнтів, n)				
		знижений	нормальний	підвищений	напрямок змін та рівень sIgA після лікування	
І група	НФ (n=10)	2	1		зниження	< N
			1	1		в межах N
				1		> N
	ГФ (n=10)	2			підвищення	< N
		1		1		в межах N
				1	> N	
			1		зниження	< N
			1			в межах N
				1		> N
			3		підвищення	< N
2			в межах N			
1	1		> N			

Продовження табл. 3

Групи хворих		Початковий рівень sIgA (кількість пацієнтів, n)			
		знижений	нормальний	підвищений	напрямок змін та рівень sIgA після лікування
II група	НФ (n=9)		2	1	зниження < N в межах N > N
	ГФ (n=8)	1			підвищення < N в межах N > N
		3	2		
			2		
			1		зниження < N в межах N > N
				1	
		2			
		2			

Примітка: N – міжквартильний розмах значень (25%-75%) групи контролю

Занадто високий рівень sIgA після лікування було визначено в 25,0% та 47,0% випадків у пацієнтів основної групи та групи порівняння, що свідчить про збереження у цих пацієнтів запального процесу і саме, в більшій мірі, у хворих дітей, які не отримували протівірусної терапії.

На зміну рівня sIgA в сечі в більшій мірі впливала імуносупресивна терапія. Так у 9 хворих з НФ ГН (47,4% випадків) проти 6 хворих (33,3%) з ГФ ГН відбувалось зниження показника незалежно від його рівня до лікування (табл. 3). Нормалізація значень sIgA відбувалась в 30,0% та 29,4% випадків відповідно у хворих I та II груп.

При аналізі результатів дослідження рівня сечового SLPI встановлено його підвищення після лікування у хворих обох груп, проте якщо в I групі хворих у половини обстежених значення SLPI знаходились в межах фізіологічної норми (до 4,0 нг/мл), то в II групі – величина медіани вийшла за межі норми. Кількість хворих з високим рівнем SLPI в I групі до і після лікування була однаковою (35,0%), медіана становила 5,1 нг/мл та 7,0 нг/мл, міжквартильний розмах, відповідно, 4,2–17,0 нг/мл та 4,7–12,2 нг/мл. У хворих II групи при аналогічному аналізі встановлено ріст кількості хворих з рівнем SLPI, що перевищував норму (з 29,4% на початку лікування до 52,9% після лікування), та зростання медіани і міжквартильного розмаху – з 12,0 нг/мл (11,0–15,0 нг/мл) до лікування до 18,0 нг/мл (7,9–27,5 нг/мл) після лікування. Слід зазначити, що в обох групах рівень SLPI і після лікування залишався вище контрольних величин, що вказує на його постійне залучення в місцевій регуляції протеолітичної активності за умов хронічного перебігу ГН для стабілізації протеазо-антипротеазного балансу.

Отже, включення протівірусних засобів до стандартного лікування дітей, хворих на ГН, за наявності герпесвірусної інфекції, сприяло зменшенню проявів запалення в нирці за такими показниками, як MCP-1 та ІЛ-8. Зміни концентрацій в сечі таких факторів захисту, як секреторний IgA та інгібітор лейкопротеази (SLPI), під впливом лікування із застосуванням протівірусних засобів відбувались частіше в межах контрольних величин (фізіологічної норми).

ВИСНОВКИ:

1. Серед дітей, хворих на гломерулонефрит на тлі ГВІ, найбільш часто виявлялась ВЕБ-інфекція (78,4%).
2. В 86,1% випадків активної (реактивованої) ГВІ при ХГН у дітей в результаті застосування протівірусної терапії відбувалось зниження рівня специфічних IgG в крові, з яких в 38,9% випадків – нижче діагностично значимих показників.
3. Надання дітям, хворим на ХГН за наявності активної фази ГВІ, специфічної протівірусної терапії незалежно від форми захворювання обумовлювало перехід інфекції з активної в латентну стадію перебігу, що, в свою чергу, сприяло поліпшенню результатів лікування ХГН і стану здоров'я дитини в цілому.
4. Застосування протівірусної терапії в комплексному лікуванні дітей, хворих на ГН, за наявності ГВІ, сприяло зниженню вмісту в сечі медіаторів запалення MCP-1 та ІЛ-8 і підвищенню в межах контрольних величин факторів захисту – sIgA та SLPI.

ЛІТЕРАТУРА:

1. 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.
2. Борисова Т. П. Эффективность повторных курсов противовирусной и иммуностропной терапии у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита и хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией / Т. П. Борисова, Е. Н. Толченникова // Здоровье ребенка. – 2013. – № 5 (48) [Електронний ресурс] - Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-34185>.
3. Герпесвірусна інфекція і гломерулонефрит у дітей / В. Т. Кругліков, І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2015. – № 2 (46). – С. 61-67.
4. Детская нефрология: практическое руковод-

- ство / под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. — Москва: Литтерра, 2010. — С. 123-141.
5. *Длин В. В.* Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии: автореф. дис. ... док. мед. наук / В. В. Длин. — Москва, 1993. — 48 с.
 6. *Длин В. В.* Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей / В. В. Длин // Лечащий врач. — 2004. — № 1. — С. 38-40.
 7. *Елизарова С. Ю.* Современная иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей / С. Ю. Елизарова, И. В. Королева, О. В. Сидорович, О. В. Нестеренко // Международный журнал экспериментального образования. — 2014. — № 5 (часть 2). — С. 44-45.
 8. *Игнатова М. С.* Гломерулопатии у детей // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 3. — С. 125-127.
 9. *Казмірчук В. Є.* Герпесвірусні інфекції у імунокомпетентних осіб / В. Є. Казмірчук, Д. В. Мальцев // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2010. — № 9-10. — С. 7-16.
 10. *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. — Москва, 2006. — 26 с.
 11. *Лындин А. А.* Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией у детей и повышение эффективности его лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Лындин. — Москва, 2012. — 24 с.
 12. Неспецифічні фактори захисту та медіатори запалення сечі дітей, хворих на гломерулонефрит, за наявності герпесвірусної інфекції. Повідомлення 1. Визначення рівня sIgA та MCP-1 / І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова, О. М. Корніліна, В. Т. Кругліков // Укр. ж. нефрології та діалізу. — 2016. — № 1 (49). — С. 52-59.
 13. Неспецифічні фактори захисту та медіатори запалення сечі дітей, хворих на гломерулонефрит, за наявності герпесвірусної інфекції. Повідомлення 2. Визначення рівня ІЛ-8 та SLPI / І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова, О. М. Корніліна, В. Т. Кругліков // Укр. ж. нефрології та діалізу. — 2016. — № 2 (50). — С. 44-51.
 14. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» (2005). Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.2005. Київ. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050720_365.html.
 15. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
 16. *Толченникова Е. Н.* Клинико-лабораторные изменения при гематурической форме хронического гломерулонефрита у детей на фоне хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Е. М. Толченникова // Здоровье ребенка. — 2012. — № 8 (43). — С. 77-80.
 17. Удосконалення діагностики герпесвірусної інфекції у хворих на гломерулонефрит: інформаційний лист / уклад. І. В. Багдасарова, С. П. Фоміна, В. Т. Кругліков, І. Г. Васильєва, І. В. Круглікова, О. І. Цюбко; МОЗ України, Укрмедпатентінформ. — Київ: [б.в.], 2015. — 4 с.
 18. *Шишкин А. Н.* Особенности течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте / А. Н. Шишкин, Ю. А. Макарова, М. В. Эрман // Тер. арх. — 2007. — Т. 79, № 6. — С. 52-56.
 19. *Glassock R. J.* An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? / R. J. Glassock, C. Winearls // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23. — P. 1117-1121.
 20. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (review) / D. Hahn, E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2015. — № 3, No: CD001533. DOI: 10.1002/14651858. CD001533.pub5. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: www.cochranelibrary.com.
 21. *Lombel R. M.* Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO / R. M. Lombel, D. S. Gipson, E. M. Hodson // Pediatric nephrology. — 2013. — Vol. 28, № 3. — P. 415-426.
 22. *Vivante A.* Hematuria and risk for end-stage kidney disease / A. Vivante, R. Calderon-Margalit, K. Skorecki // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. — 2013. — Vol. 22, № 3. — P. 325-330.

Надійшла до редакції 18.07.2016

Прийнята до друку 22.08.2016