

Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей

Н.В. Нечепоренко¹, Н.Д. Савенкова¹, Н.М. Калинина²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова Министерства чрезвычайных ситуаций России, Санкт-Петербург, Россия

Role of herpesvirus infection in glomerulonephritis and nephrotic syndrome in children

N.V. Necheporenko¹, N.D. Savenkova¹, N.M. Kalinina²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

²A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia, Saint Petersburg, Russia

Представлен анализ литературы по гломерулонефриту и нефротическому синдрому, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5, 7 у детей. Рассмотрены основные патогенетические механизмы, клинические и морфологические особенности герпесвирусоассоциированных гломерулонефрита и нефротического синдрома. Показано, что эти заболевания часто сопровождаются иммунными нарушениями, затрагивающими врожденный и адаптивный иммунитет, интерфероногенез. Вирусассоциированный гломерулонефрит и нефротический синдром характеризуются транзиторной резистентностью к терапии преднизолоном и цитостатиками, серьезным прогнозом. По данным клинических и иммунологических исследований доказано, что при проведении иммуностимулирующей (препаратами интерферона α_2) и противовирусной (ацикловир, ганцикловир) терапии происходит восстановление чувствительности к преднизолону, наступление полной или частичной ремиссии вирусассоциированных гломерулонефрита и идиопатического нефротического синдрома у детей. Цитостатическую терапию рекомендовано назначать при отсутствии активации герпесвирусной инфекции (типов 1/2, 4, 5), достигнутом в результате противовирусной и иммуностимулирующей терапии.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, нефротический синдром, герпесвирусная инфекция (типов 1/2, 4, 5, 7)

Для цитирования: Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 19–25. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–19–25

The paper analyzes the literature on glomerulonephritis and nephrotic syndrome, which are associated with herpesvirus types 1/2, 4, 5, and 7 infection, in children. The main pathogenetic mechanisms and clinical and morphological characteristics of herpesvirus-associated glomerulonephritis and nephrotic syndrome are considered. These diseases are shown to be frequently accompanied by immune disorders involving innate and adaptive immunity and interferonogenesis. Virus-associated glomerulonephritis and nephrotic syndrome are characterized by transient resistance to therapy with prednisone and cytotoxic agents and by a serious prediction. Clinical and immunological studies have proven that immunostimulatory (interferon- α_2) and antiviral (acyclovir, ganciclovir) therapies result in restoration of prednisolone sensitivity and in complete or partial remission of virus-associated glomerulonephritis and idiopathic nephrotic syndrome in children. It is recommended that cytotoxic therapy should be prescribed if there is no activation of herpesvirus (types 1/2, 4, 5) infection, which has been achieved by antiviral and immunostimulatory therapies.

Key words: children, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, herpesvirus (types 1/2, 4, 5, and 7) infection.

For citation: Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. Etiological and pathogenetic role of herpesvirus infection in glomerulonephritis and nephrotic syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 19–25 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–19–25

Гломерулонефрит и нефротический синдром, ассоциированные с герпесвирусной инфекцией у детей

Вирусассоциированными считают гломерулонефрит и нефротический синдром, при которых установлены этиологическая и/или патогенетическая роль вирусной инфекции [1–4]. Гломерулонефрит и неф-

ротический синдром, ассоциированные с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5 у детей, характеризуются особенностями развития, клинического течения, отсутствием эффективности глюкокортикоидной и цитостатической терапии, серьезным прогнозом [5–11]. Известно, что вирусы семейства Herpesviridae широко распространены, относятся к плохо контролируемым инфекциям, отличаются пантропностью, пожизненной персистенцией в организме человека, приводят к развитию вторичной иммунной недостаточности, аутоиммунным и опухолевым заболеваниям [12–15].

Важными факторами, указывающими на этиологическую и патогенетическую роль герпесвирусов, служат ассоциация дебюта и обострений гломерулонефрита и нефротического синдрома с клиниче-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Нечепоренко Наталья Васильевна — ст. лаборант и аспирант кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская д.2

Калинина Наталья Михайловна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела лабораторной диагностики Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова
194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 4/2

скими и/или лабораторными признаками активной вирусной инфекции, положительные результаты серологического исследования (IgG, IgM к HSV1/2, вирусу Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу методом иммуноферментного анализа, методом полимеразной цепной реакции, иммуноцитохимическим и иммуногистохимическим исследованием), положительные результаты идентификации антигенов и/или ДНК вируса в ткани почки, положительная динамика в течении основного заболевания под влиянием противовирусной и иммуностимулирующей терапии [1–4, 16–20].

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, типу нуклеиновой кислоты, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток и размерам, а также по способности индуцировать латентную, острую и хроническую инфекции у человека [12–15]. Известно, что вирусы семейства *Herpesviridae* способны инфицировать практически все органы и системы, характеризуются выраженной эпителиотропностью [12–15]. Герпесвирусы поражают клетки эпителия канальцев и клубочков почки (эндотелиоциты, подоциты, мезангиоциты), обнаруживают их и во внеклеточном матриксе (базальные мембраны, тубулоинтерстиций, мезангиальное пространство) [12–15, 18–19].

Особенности параметров клеточного звена иммунитета, количественная и качественная характеристики клеток с цитотоксическим потенциалом, интерфероногенез у человека определяют эффективность противовирусной защиты. Дети, страдающие гломерулонефритом, нефротическим синдромом, составляют группу риска по развитию транзиторного вторичного иммунодефицита, реактивации латентной герпесвирусной инфекции, поскольку вынуждены длительное время получать иммуносупрессивную терапию (лекарственная иммуносупрессия) [21–23]. Исследования демонстрируют высокую частоту выявления персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с различной патологией почек, в том числе при гломерулонефрите и нефротическом синдроме [2, 3, 6, 7, 9, 10].

О глобальности проблемы вирусассоциированного гломерулонефрита и идиопатического нефротического синдрома у детей свидетельствуют отечественные многолетние исследования признанного авторитета в этой области В.В. Дина и соавт. (1993, 2005, 2012) [6–8, 11], масштабное исследование «NEPHROVIR», проведенное С. Dossier и соавт. (2014) [20]. Основными патогенетическими механизмами вирусиндуцированного поражения почек являются:

- прямой цитопатический эффект герпесвирусов на клетки почечной паренхимы, а также повреждение инфицированных клеток почечного эпителия иммунными клетками с цитотоксической активностью (Т-киллеры, НК-клетки) [24–26];

- депонирование вируссодержащих иммунных комплексов в ткани почки или формирование их *in situ*. В качестве антигена могут выступать собственные антигены ткани почек, модифицированные вирусами герпеса, или схожие с антигенами вирусов по структуре (мимикрия), к которым вырабатываются аутоантитела [6, 18, 20, 24–26];
- противовирусный ответ организма человека с измененной иммунологической реактивностью врожденного или приобретенного характера, который может сопровождаться нарушением баланса цитокинов, инициирующим возникновение патологического процесса в ткани почки [24–27].

В литературе обсуждают поражение почек при вирусиндуцированной поликлональной активации В-лимфоцитов (гипергаммаглобулинемия) и вторичном гемофагоцитарном синдроме [28, 29].

Данные отечественной литературы свидетельствуют о наличии иммунологических расстройств у детей с гломерулонефритом и нефротическим синдромом, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией. Нарушения затрагивают функционирование макрофагально-моноцитарной системы, продукцию различных цитокинов иммунными клетками, фагоцитарную активность нейтрофилов, цитотоксическую активность натуральных киллеров, интерфероногенез, систему адаптивного иммунитета [6–11]. Нарушение продукции интерферонов носит вторичный характер, в результате иммуностимулирующей терапии препаратами интерферона- α восстанавливается работа системы интерферонов [6–11].

Вирус простого герпеса (HSV) 1/2 типа относится к семейству α -*Herpesviridae*, имеет выраженную тропность к тканям эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки, нервная система), при выраженном иммунодефиците возможна генерализация инфекции с поражением многих тканей и органов, в том числе почек [12, 14, 30]. Среди нефрологической патологии, ассоциированной с HSV1/2-инфекцией, лидируют инфекции мочевыводящих путей [12, 14]. Поражение почек при герпетической инфекции (острый и хронический гломерулонефрит, нефротический синдром) встречается редко у людей с герпетическим энцефалитом (при морфологическом исследовании биоптатов почки выявляют фокально-сегментарный гломерулосклероз с депозитами IgM, C3 и HSV-антигенов) [5, 18, 19].

По данным литературы, HSV1/2 чаще выступает в качестве триггера в развитии и обострении гломерулонефрита, однако обнаружение антигенов HSV1/2 в ткани почки не исключает его этиологической роли при гломерулонефрите. В основном HSV1/2-инфекция у детей с гломерулонефритом, получающих длительную стероидную или цитостатическую терапию, выступает в качестве оппортунистической инфекции [5–7, 9, 10].

Морфологическая картина гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом HSV1/2, представлена фокально-сегментарным гломерулосклерозом, минимальными изменениями, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, IgA-нефropатией [1, 5, 18, 19]. В результате исследования В.В. Дина (1993) установлено, что наиболее неблагоприятные клинико-морфологические варианты гломерулонефрита у детей, сопровождающиеся выраженными иммунными нарушениями, ассоциированы с персистирующей HSV1/2-инфекцией [6].

Вирус Эпштейна–Барр относится к семейству γ -Herpesviridae, имеет выраженную лимфо- и эпителиотропность, поэтому среди широкого спектра заболеваний, при которых диагностируют данную инфекцию, определенное место занимает патология почек. Поражение почек возникает при острой или хронической формах Эпштейна–Барр вирусной инфекции [13–15]. Антигены вируса Эпштейна–Барр (EA, NA, VCA и др.) способствуют манипулированию противовирусным иммунным ответом и снижению его эффективности, угнетают апоптоз инфицированных иммунных клеток (В-лимфоциты, Т-лимфоциты), повышают риск развития аутоиммунных и онкологических заболеваний [13–15, 31].

По данным отечественной и зарубежной литературы, доказана этиологическая и патогенетическая роль вируса Эпштейна–Барр при остром и хроническом тубулоинтерстициальном нефрите, остром и хроническом гломерулонефритах (гломерулонефрит с нефротическим синдромом, гломерулонефрит с гематурией, гломерулонефрит с нефротическим синдромом и гематурией) и в развитии острого почечного повреждения при гемолитико-уремическом синдроме, остром тубулоинтерстициальном нефрите [32–36]. Поражение почек обычно возникает через несколько дней от момента клинических проявлений инфекционного мононуклеоза (Эпштейна–Барр вирусная инфекция) и представлено гематурией (в 65% случаев) разной степени выраженности (острый гломерулонефрит с гематурией, изолированный мочево́й синдром), микропротеинурией, нефротическим синдромом. Мочево́й синдром может персистировать от нескольких недель до нескольких месяцев. Прогноз в этом случае, как правило, благоприятный. При развитии нефротического синдрома, острого почечного повреждения прогноз ухудшается [18]. В случае выявления гематурии необходимо проводить дифференциальный диагноз с миоглобинурией, которая может иметь место при течении инфекционного мононуклеоза, а также с кровотечением из органов мочево́йделительной системы вследствие вирусаиндуцированной тромбоцитопении [18]. Морфологическая картина гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр, представлена эндокапиллярным гломерулонефритом, мезангиопролиферативным гломерулонефритом, фокально-сегментарным гломе-

рулосклерозом, минимальными изменениями, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, IgA-нефropатией, некротизирующим гломерулонефритом [5, 7, 9, 18].

В исследовании И.С. Лутошкина (2005) установлена высокая степень инфицирования герпесвирусами клеток почечного эпителия (с преобладанием вируса Эпштейна–Барр), иммунных клеток при различных морфологических вариантах гломерулонефрита, выявлены нарушения в системе адаптивного иммунитета, интерфероногенезе [7].

Цитомегаловирус относится к семейству β -Herpesviridae. Большинство белков, продуцируемых этим вирусом (около 100 из 160), направлены на модулирование и повреждение врожденного и адаптивного иммунного ответа хозяина. Цитомегаловирус манипулирует иммунной системой организма-хозяина посредством продукции субстанций (вирокины), подобных человеческим цитокинам и хемокинам, рецепторам к этим цитокинам [12–14, 37].

Во время острой инфекции множество видов клеток и органов человека оказываются мишенями для цитомегаловируса. Инфицированию подвергаются клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, фибробласты, нейроны, моноциты и макрофаги, дендритные клетки, лейкоциты, различные виды эпителиальных клеток, в том числе клетки почечного эпителия [12–14, 37]. У людей с нормально функционирующей иммунной системой первичная цитомегаловирусная инфекция протекает, как правило, бессимптомно или в форме острой респираторной инфекции, возможно развитие мононуклеозоподобного синдрома, гемолитической анемии, тромбоцитопении [12–14].

Цитомегаловирус заметно угнетает иммунную систему: подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, ингибирует активность NK-клеток, уменьшает цитотоксический потенциал Т-киллеров, нарушает функционирование моноцитарно-макрофагальной системы, уменьшает экспрессию молекул МНС*, нарушая презентацию вирусных антигенов макрофагами. Цитомегаловирус секретирует гомолог человеческого IL-10 – противовоспалительного цитокина, который еще сильнее подавляет иммунный ответ [12–14, 37].

Морфологические изменения при гломерулонефрите с нефротическим синдромом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией, классифицируют как эндокапиллярный гломерулонефрит, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, IgA-нефropатия, мембранозный гломерулонефрит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз (коллапсная гломерулопатия) [5, 7, 9, 18]. По нашим данным, при гломерулонефрите у детей по результатам имму-

* Major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости.

ногистохимического исследования выявляется высокая частота вирусургии и в почечных биоптатах — положительная экспрессия антигенов HSV1/2, вируса Эпштейна—Барр и цитомегаловируса [9].

Цитомегаловирус играет важную роль в развитии врожденного и инфантильного нефротического синдрома, гломерулонефрита [1, 5]. Внутритробное инфицирование плода инициирует формирование дисплазий почки, аномалий развития органов мочевыделительной системы [38–41].

Нефротический синдром, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5, 7 у детей, имеющих сенсibilизацию к аллергенам

Идиопатический нефротический синдром включает три морфологических варианта: нефротический синдром с минимальными изменениями (76,4%), с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (6,9%), с мезангиопролиферативными изменениями (2,3%) [5, 42]. Нефротический синдром с минимальными изменениями преобладает в структуре идиопатического нефротического синдрома у детей (70–76%) и характеризуется дебютом с 1 года до 7 лет в 80% случаев, с 7 до 14 лет — в 20%. Заболевание чаще развивается у детей (преимущественно у мальчиков), имеющих клинические проявления аллергии и сенсibilизацию или латентную сенсibilизацию к аллергенам (75–90%), и характеризуется симптомокомплексом нефротического синдрома, отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек, гормоночувствительностью и наступлением полной клинико-лабораторной ремиссии в дебюте и рецидиве. В 70–80% случаев заболевание приобретает рецидивирующее и часто рецидивирующее течение (рецидивы, как правило, ассоциированы с ОРВИ и контактом с причинно-значимыми аллергенами) [1, 5, 42].

Считают, что нефротический синдром — это результат иммунных нарушений, затрагивающих преимущественно Т-клеточное звено иммунитета и цитокиновый баланс [5, 42, 43]. Отечественные и зарубежные авторы неоднократно демонстрировали ассоциацию гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома у детей с аллергией, доминированием преимущественно Th2 типа иммунного реагирования [5, 44–47].

M. Shimada и соавт. (2011) при болезни минимальных изменений (Minimal change disease) предположили существование двойного механизма нарушения функции подоцитов: прямую стимуляцию подоцитов вирусными, бактериальными антигенами, аллергенами, провоспалительными цитокинами; повышенную экспрессию CD80 на подоцитах вследствие Т-клеточной дисфункции или нарушений ауторегуляции [27].

Отечественные и зарубежные авторы указывают на высокую степень инфицирования вирусами семейства Herpesviridae детей с нефротическим синдромом [10, 48]. Результаты исследования А.А. Лындина

(2012) указывают на ведущую роль цитомегаловирусной инфекции у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом [48]. Нами выявлена высокая частота инфицирования герпесвирусом (типов 1/2, 4, 5) при гормоночувствительном и гормонозависимом нефротическом синдроме у детей, имеющих клинические проявления аллергии и сенсibilизацию к аллергенам [10].

C. Dossier и соавт. (2014) в масштабном исследовании «NEPHROVIR» показали, что в дебюте идиопатического нефротического синдрома у 164 детей достоверно чаще по сравнению со здоровыми детьми обнаруживали признаки активной (ДНК в крови) инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр, цитомегаловирусом, вирусом герпеса человека 7-го типа (50,8, 11,3, 83% соответственно). Авторы указывают на возможную роль вируса Эпштейна—Барр и цитомегаловируса в развитии идиопатического нефротического синдрома у детей, не исключая аутоиммунную природу заболевания с вовлечением в патогенез инфицированных данными вирусами В-лимфоцитов [20].

Известно, что идиопатический нефротический синдром, вне зависимости от наличия герпесвирусной инфекции, характеризуется иммунными нарушениями, включающими потерю с мочой IgG, а также факторов В и D (кофакторы альтернативного пути активации комплемента), нарушенную функцию Т-лимфоцитов [5, 42]. А.А. Лындина (2012) продемонстрировал снижение индуцированной продукции интерферонов- α и - γ при гормоночувствительном нефротическом синдроме вне зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции и длительности заболевания. Противовирусная и иммуномодулирующая терапия препаратами рекомбинантного интерферона- α приводила к уменьшению числа рецидивов в 2 раза, а также к снижению продолжительности преднизолонотерапии [48].

Стратегия терапии гломерулонефрита и нефротического синдрома, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией

Стратегия терапии вирусассоциированных гломерулонефрита и нефротического синдрома у детей предусматривает назначение противовирусных и иммуностимулирующих препаратов. В отечественной педиатрической нефрологической практике в качестве этиотропной противовирусной терапии рекомендуют использовать у детей с герпесвирусассоциированными (типов 1/2, 4, 5) гломерулонефритом и нефротическим синдромом препараты группы атипичных нуклеозидов (валацикловир, валганцикловир), препараты специфического гипериммунного IgG (цитотект, нецитотект) в период активной цитомегаловирусной инфекции, с последующим назначением иммуностимулирующей терапии препаратом виферон (в форме ректальных свечей) по пролонгированной схеме [1–7, 9–11]. Основным

механизмом действия препаратов группы атипичных нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир и др.) является угнетение синтеза вирусной ДНК и репликации вирусов путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы [12, 14].

Препараты интерферона- α_2 активно используют у детей с вирусассоциированным гломерулонефритом [1–7, 9–11]. Интерферон- α_2 , помимо прямого противовирусного действия (блокирование синтеза вирусспецифических белков), обладает широким спектром физиологического влияния на иммунную систему: усиливает клеточный иммунитет, стимулирует фагоцитоз, повышает цитотоксичность НК-клеток и других лимфоцитов, увеличивает экспрессию клеточных антигенов [12, 14, 21, 22]. Для оптимизации терапии гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, мы применяем комбинированную терапию в альтернирующем режиме препаратом рекомбинантного интерферона- α_2 реаферон ЕС внутримышечно в чередовании через день с преднизолоном per os [10].

Применение у пациентов противовирусной и иммуностимулирующей терапии обосновано при нефропатиях, ассоциированных с гепатитами В, С, инфекциями, обусловленными вирусом иммунодефицита человека и цитомегаловирусом [49, 50]. По данным зарубежной литературы, применение интерферона- α (пегилированные формы) оправдано в комплексной терапии при лечении нефропатий, ассоциированных с гепатитами В, С [49, 50]. Показана

эффективность препаратов интерферона- α при лечении IgM-нефропатии у взрослых пациентов [51].

Заключение

Данные отечественной и зарубежной литературы доказывают роль герпесвирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита и идиопатического нефротического синдрома у детей. Результаты исследования В.В. Длин и соавт. (1993, 2005, 2012) [6–8, 11], Н.В. Нечепоренко и соавт. (2010, 2015, 2016) [4, 9, 10] демонстрируют иммунные нарушения, затрагивающие параметры врожденного и адаптивного иммунитета, интерфероногенез у детей с герпесвирусассоциированными гломерулонефритом и идиопатическим нефротическим синдромом. Анализ литературы показал, что активная и персистирующая герпесвирусная инфекция у детей с гломерулонефритом приводит к развитию резистентности к стероидной и цитостатической терапии, персистирующему течению, прогрессированию заболевания.

Результаты исследования отечественных авторов свидетельствуют об эффективности противовирусной и иммуномодулирующей терапии у детей с вирусассоциированными (герпес типов 1/2, 4, 5) гломерулонефритом и нефротическим синдромом. Цитостатическую терапию у детей с этими заболеваниями рекомендовано назначать при отсутствии активации герпесвирусной инфекции (типов 1/2, 4, 5), достигнутой в результате противовирусной и иммуностимулирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Мед информ агентство, 2011; 692. [Pediatric nephrology. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: Med inform agentstvo, 2011; 692. (in Russ)]
2. Лутошкин И.С. Персистирующая герпесвирусная инфекция у детей с гломерулонефритом. Рос вестн перинатол и педиатр 2005; 50: (4): 32–37. [Lutoshkin I.S. Persistent herpesvirus infection in children with glomerulonephritis. Ros vestn perinatol i pediatri 2005; 50: (4): 32–37. (in Russ)]
3. Лыдин А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 55: (6): 69–77. [Lydin A. A. Herpesvirus infection and its role in renal injury. Ros vestn perinatol i pediatri 2010; 55: (6): 69–77. (in Russ)]
4. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Гломерулонефриты, ассоциированные с вирусной инфекцией, у детей и подростков (обзор литературы). Нефрология 2010; 14: (2): 35–45. [Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. The glomerulonephritis associated with viral infection in children and adolescents. Nefrologija 2010; 14: (2): 35–45. (in Russ)]
5. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Санкт-Петербург: Левша, 2008; 599. [Papajan A.V., Savenkova N.D. Clinical Nephrology childhood. Sankt-Peterburg: Levsha, 2008; 599. (in Russ)]
6. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Автореф. дисс. ... д. м. н. М 1993; 47. [Dlin V.V. The pathogenic role of persistent viral infection in glomerulonephritis in children rationale for antiviral and immunomodulatory therapy. Avtoref. diss. ... d. m. n. Moscow 1993; 47. (in Russ)]
7. Лутошкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома. Автореф. дисс. ... к. м. н. М 2005; 26. [Lutoshkin I. S. Clinical-pathogenetic role and treatment of persistent herpes virus infection in children with endocrine hormoneresistant and variants of nephrotic syndrome. Avtoref. diss. ... k. m. n. Moscow 2005; 26. (in Russ)]
8. Игнатова М.С., Длин В.В., Никишина Т.А., Лутошкин И.С., Голицина Е.П., Ружицкая Е.А. и др. Вирусная инфекция Эпштейна–Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита. Нефрология и диализ 2005; 7: (1): 70–72. [Ignatova M.S., Dlin V.V., Nikishina T.A. et al. Viral infection Epstein-Barr in a patient with hormoneresistant nephrotic syndrome: etiological factor or factors of the progression of glomerulonephritis. Nefrologija i dializ 2005; 7: (1): 70–72. (in Russ)]
9. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Клинико-морфологические, иммунологические изменения

- и особенности терапии при вирусассоциированном гломерулонефрите у детей. *Нефрология* 2015; 19: (3): 51–58. [Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. Clinical, morphological, immunological changes and features therapy for virusassociated glomerulonephritis in children. *Nefrologija* 2015; 19: (3): 51–58. (in Russ)]
10. *Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М.* Клинико-иммунологическая характеристика и терапия нефротического синдрома, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5, у детей с атопией. *Нефрология* 2016; 20: (3): 69–77. [Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. Clinical and immunological characteristics and therapy of nephrotic syndrome associated with herpes infection types 1/2, 4, 5, in children with atopy. *Nefrologija* 2016; 20: (3): 69–77. (in Russ)]
 11. *Лындин А.А., Длин В.В., Малиновская В.В.* Эффективность виферонотерапии у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2011;56: (4): 64–70. [Lyndin A.A., Dlin V.V., Malinovskaja V.V. The effectiveness of viferontherapy in children with primary endocrine nephrotic syndrome associated with herpes infection. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2011;56: (4): 64–70. (in Russ)]
 12. Герпесвирусная инфекция. Под ред. В. П. Малого. Москва: Эксмо 2009; 303. [Herpesvirus infection. V.P. Maloj (ed.). Moscow: Jeksmo 2009; 303. (in Russ)]
 13. *Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б.* Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Инфекции и иммунитет* 2011; 2: (2): 121–130. [Gorejko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B. Current views on the immunopathogenesis of the infection caused by the virus Epstein–Barr. *Infekcii i immunitet* 2011; 2: (2): 121–130. (in Russ)]
 14. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека: рук. для врачей. Санкт-Петербург: Спец Лит 2006; 302. [Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections: hand. for the doctors. Sankt-Peterburg: Spec Lit 2006; 302. (in Russ)]
 15. *Любошенко Т.М., Долгих Т.И.* Клинико-иммунологическая характеристика больных с герпесвирусной инфекцией различной тяжести. *Инфекции и иммунитет* 2014; 4: (4): 359–364. [Ljuboshenko T.M., Dolgih T.I. Clinical and immunological characteristics of patients with herpes virus infection of varying severity. *Infekcii i immunitet* 2014; 4: (4): 359–364. (in Russ)]
 16. *Бархатова Т.В.* Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при хронической патологии почек у детей. *Мед альм* 2011; (6): 196–199. [Barhatova T.V. The prevalence of markers of herpesvirus infections in chronic renal disease in children. *Med al'm* 2011; (6): 196–199. (in Russ)]
 17. *Козыро И.А., Рубаник Л.В., Сукало А.В.* Роль вирусной инфекции в развитии вторичных гломерулопатий: Материалы XII Рос конгр. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. Москва 2014; 103. [Kozyro I.A., Rubanik L. V, Sukalo A. V. The role of viral infection in the development of secondary glomerulopathy: XII Ros Congr. Innovative technologies in pediatrics and children's surgery. Moscow 2014; 103. (in Russ)]
 18. *Wenderfer S.E.* Viral-associated glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: (11): 1929–1938.
 19. *Stevens J.* Infectious diseases and the kidney in children. In: *Pediatric nephrology*. E. Avner, W. Harmon, N Yoshikawa (eds). Berlin: Springer-Verlag, 2016; 1630–1632.
 20. *Dossier C., Sellier-Leclerc A.L., Rousseau A., Michel Y., Gautheret-Dejean A., Engleder M. et al.* Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: (12): 2325–2331.
 21. *Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С. Н.* Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. Москва: Эксмо 2008; 494. [Kalinina N.M., Ketlinskij S.A., Okovityj S.V., Shulenin S.N. Diseases of the immune system. Diagnostics and pharmacotherapy. Moscow: Jeksmo 2008; 494. (in Russ)]
 22. Аллергология и иммунология (национальное руководство). Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 640. [Allergy & immunology (national leadership). R.M. Haitov, N.I.I'l'ina (eds). Moscow: GJEOTAR- Media 2013; 640. (in Russ)]
 23. *Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В.* Клиническая иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2008; 426. [Zemskov A.M., Zemskov V.M., Karaulov A.V. Clinical immunology. Moscow: GJEOTAR-Media 2008; 426. (in Russ)]
 24. *Berns J.S., Bloom R.D.* Viral nephropathies: core curriculum. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: (2): 370–381. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.01.036.
 25. *Faulhaber J.R., Nelson P.J.* Virus-induced cellular immune mechanisms of injury to the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; Suppl. (1): 2–5.
 26. *Lai A.S., Lai K.N.* Viral nephropathy. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2: (5): 254–262.
 27. *Shimada M., Araya C., Rivald C., Ishimoto T., Richard J. J., Eduardo H. Garin.* Minimal change disease: a «two-hit» podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011; 26: (4): 645–649.
 28. *Isome M., Suzuki J., Takahashi A., Hiromichi M.; Nozawa R.; Suzuki S. et al.* Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: (2): 226–228.
 29. *Thaunat O., Delahousse M., Fakhouri F. Martinez F., Stephan J.L., Noël L.H. et al.* Nephrotic syndrome associated with of hemophagocytic syndrome. *Kidney Intern* 2006; 69: (10): 1892–1898.
 30. *White D., Suzanne Beard R., Barton E.S.* Immune modulation during latent herpesvirus infection. *Immunol Rev* 2012; 245: (1): 189–208.
 31. *Infection and autoimmunity*. Y. Shoenfeld, N.R. Rose (eds). Amsterdam; Boston: Elsevier 2004; XIX: 747.
 32. *Kano K., Yamada Y., Sato Y., Arisaka O., Ono Y., Ueda Y.* Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: (1): 89–92.
 33. *Watanabe T.* Hemolytic uremic syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: (5): 569.
 34. *Subat-Dezulović M., Dessardo N. S., Dezulović M. Des-sardo S., Hadzisejdić I., Brncić N.* Postinfectious glomerulonephritis and Epstein-Barr virus co-infection. *Collegium Antropol* 2010; 34: (2): 229–232.
 35. *Araya C.E., Gonzáles-Peralta R.P., Skoda-Smith S., Dharnidharka V.R.* Systemic Epstein-Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children. *Clin Nephrol* 2006; 65: (3): 160–164.
 36. *Meyer P., Soete S., Henry V.* Acute inflammatory polyradiculoneuropathy and membranous glomerulonephritis following Epstein-Barr virus primary infection in a 12-year-old girl. *Arch Pédiatr* 2010; 17: (11): 1535–1539.
 37. *Michelson S.* Consequences of human cytomegalovirus mimicry. *Human Immunol* 2004; 65: (5): 465–475.
 38. *Rahman H., Begum A., Jahan S., Muinuddin S., Hossain G.* Congenital nephrotic syndrome, an uncommon presentation of cytomegalovirus infection. *Mymensingh Med* 2008; 17: (2): 210–213.
 39. *Конькова Н. Е., Длин В. В., Игнатова М. С. Турпикто О.Ю., Вариавский В.А., Голицина Е.П.* Врожденный нефротический синдром у ребенка с цитомегаловирусной инфекцией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2010; 55: (3): 77–82. [Kon'kova N. E., Dlin V. V., Ignatova M. S. et al. Congenital nephrotic syndrome in a child with cytomegalovirus infection. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2010; 55: (3): 77–82. (in Russ)]

40. Marsenic O., Wasti A., Yu Z., Couloures K., Henry D., Turman M. et al. Infant with gross hematuria and nephrotic syndrome: questions. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: (4): 565–569.
41. Geordaki-Angelaki H., Lycopoulou L., Stergion N., Lazopoulou D., Paraskevaki H., Giannaki-Psinaki M. et al. Membranous nephritis associated with acquired cytomegalovirus infection in a 19-month-old baby. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: (1): 203–206.
42. Niaudet P. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. *Pediatr Nephrol*. Berlin: Springer-Verlag, 2009; (1): 667–702.
43. Kaneko K.I., Tsuji S., Kimata T., Kitao T., Yamanouchi S., Kato S. Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes *World J Pediatr* 2015; 11: (1): 21–28.
44. Савенкова Н.Д. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013; 17: (3): 17–25. [Savenkova N. D. Strategy the treatment of debut, recurrent and often recurrent endocrine and hormone-dependent nephrotic syndrome with minimal changes in children. *Nefrologija* 2013; 17: (3): 17–25. (in Russ)]
45. Батракова И.В. Эффективность глюкокортикоидной и цитостатической терапии нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей с повышением специфических IgE. Автореф. дисс. ... к. м. н. Санкт-Петербург 2006; 23. [Batrakova I.V. The effectiveness of glucocorticoid and cytotoxic therapy of nephrotic syndrome with minimal changes in children with increased specific IgE. Avtoref. diss. ... k. m. n. Sankt-Peterburg 2006; 23. (in Russ)]
46. Yilmaz D.I., Yenigün A., Sönmez F., Sönmez F., Ömürlü İ. K. Evaluation of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome in terms of allergies. *Ren Fail* 2015; 37: (3): 387–391.
47. Wei C.C., Tsai J.D., Lin C.L., Shen T.C., Li T.C., Chung C.J. Increased risk of idiopathic nephrotic syndrome in children with atopic dermatitis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: (11): 2157–2163.
48. Лындин А.А. Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, у детей и повышение эффективности его лечения. Автореф. дисс. ... к. м. н. Москва 2012; 22. [Lyndin A. A. Clinical and immunological characteristics of the nephrotic form of glomerulonephritis associated with herpes viral infection in children and the effectiveness of its treatment. Avtoref. diss. ... k. m. n. Moscow 2012; 22. (in Russ)]
49. Ozkok A., Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: (24): 7544–7554.
50. Shah H.H., Patel C., Jhaveri K.D. Complete remission of hepatitis B virus-associated nephrotic syndrome from IgA nephropathy following peginterferon therapy. *Ren Fail* 2013; 35: (2): 295–298.
51. Liu S., Zhang D., Zhang Q., Liu W. Interferon-alpha for IgM nephropathy? *Clin Nephrol* 2014; 82: (2): 133–137.

Поступила 21.10.16

Received on 2016.10.21

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported