

© Н.В.Нечепоренко, Н.М.Калинина, Н.Д.Савенкова, 2010
УДК 616.611-002+616.988]-053.32

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

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

N.V. Necheporenko, N.M. Kalinina, N.D. Savenkova

GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED WITH VIRUS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, ²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Обзор литературы посвящен патогенезу и клиническим особенностям вирус-ассоциированных гломерулонефритов у детей. Описаны виды вирусов, ассоциированных с гломерулонефритом. Анализируются механизмы поражения почек, особенности течения, терапии и прогноз в зависимости от вида вируса. Обращено внимание на то, что сочетание иммуносупрессивной терапии с противовирусной терапией улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: гломерулонефрит, вирус-ассоциированный нефротический синдром.

ABSTRACT

Review of literature devoted to the pathogenesis and clinical features of virus-associated glomerulonephritis in children. It was describe the types of viruses, associated with glomerulonephritis. It was shown, that parameters of renal damage, clinical features, progression of the renal diseases, peculiarity of the therapy and prognosis depending on the type of virus. Attention was drawn to the fact that the combination of immunosuppressive therapy to antiviral therapy improves outcomes of treatment.

Key words: glomerulonephritis, virus-associated nephrotic syndrome.

Целью обзора литературы является обобщение сведений, имеющихся в современной отечественной и зарубежной литературе о гломерулонефритах (ГН), ассоциированных с вирусной инфекцией в детском возрасте. Вирус-ассоциированным гломерулонефритом принято считать нефрит, при котором установлена этиологическая и/или патогенетическая роль вирусной инфекции [1–3]. Ассоциация гломерулярного поражения вирусами приводит к торпидному течению ГН, развитию резистентности к проводимой гормональной и цитостатической терапии, ухудшению прогноза [1–8]. Этиопатогенетическую роль вирусов доказывают с помощью иммуносерологических, иммуногисто- и цитохимических, молекулярно-биологических методов исследования с использованием различных биологических материалов, в том числе почечного биоптата. Вирусные инфекции у больных с ГН следует рассматривать:

- как этиологический и патогенетический фактор вирус-ассоциированного ГН [1, 2, 4, 6, 7].
- как оппортунистическую инфекцию, возникающую у больных при проведении иммуносупрес-

сивной гормональной и цитостатической терапии ГН, приводящую к развитию частичной или полной гормоно- и цитостатикорезистентности [1–9].

- как внутриутробное вирусное поражение почек, приводящее к развитию врожденного и/или инфантильного нефротического синдрома (НС) у новорожденных и грудных детей [4, 8, 10–12].

- как оппортунистическую инфекцию, возникающую у больных с ХПН, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом (перитонеальным диализом) [8, 13].

- как оппортунистическую инфекцию, возникающую у реципиентов почечных трансплантатов на иммуносупрессивной терапии, приводящую к дисфункции и отторжению трансплантата [13–20].

Исследованиями зарубежных и отечественных авторов показано, что вирусные антигены принимают участие в образовании иммунных комплексов, которые обнаруживают у больных с ГН. В почечных депозитах находят антигены вируса гепатита В и С, паротита, вируса кори, парвовируса В19, вирусов из группы герпеса, полиомавируса [1–3, 7, 21]. В.В. Длин [1, 2] в своих работах доказал роль вирусов группы герпеса в этиопатогенезе ГН у детей, а также обосновал применение у таких боль-

ных противовирусной и иммунокорректирующей терапии [1–3, 21]. В литературе механизмы вирусиндуцированного повреждения почек классифицируют следующим образом.

Механизмы вирусиндуцированного повреждения почек [22, 23]

I. Гломерулонефриты

1. Цитопатический эффект самого вируса:

а) прямой.

б) опосредованный иммунным ответом хозяина на вирусные белки.

- Некроз, апоптоз клеток почек.

- Действие цитокинов, хемокинов, активация молекул адгезии.

- Нарушение синтеза и деградации матрикса.

2. Формирование иммунных комплексов *in situ*.

3. Образование циркулирующих иммунных комплексов:

а) вирусный антиген и антитела к нему, которые откладываются в клубочках.

б) аутоантитела к собственным антигенам, модифицированным под влиянием вируса.

II. Интерстициальные нефриты

1. Прямое цитопатическое действие.

2. Непрямое действие, опосредованное иммунным ответом организма хозяина на вирусные белки.

Механизмы участия вирусов в патогенезе ГН [1, 2]

- Нарушение противовирусного иммунитета, в том числе интерферогенеза, что способствует вирусной персистенции и легкой реактивации вируса.

- Парциальные нарушения клеточного звена иммунитета, нарушение элиминации вирус-содержащих иммунных комплексов и отложение их в клубочках.

- Повреждение вирусом почечных клеток, что приводит к развитию тубулоинтерстициального компонента (ТИК).

- Образование вирус-содержащих иммунных комплексов и отложение их в клубочках.

В литературе обсуждают вопросы неспецифического повреждения почек в ходе противовирусного иммунного ответа, гиперактивной поликлональной гипергаммаглобулинемии при некоторых вирусных инфекциях, наличие аутоиммунного компонента в патогенезе, чрезмерной макрофагальной активации при гемофагоцитарном синдроме [22–29].

Гемофагоцитарный синдром – тяжелое воспалительное состояние, которое вызывается интенсивной активацией, пролиферацией и инфильтрацией многих тканей макрофагами вследствие так называемого «цитокинового шторма». Гемофагоцитарный синдром может быть как генетически

обусловленным, так и развиваться вторично при инфекциях, онкологических и аутоиммунных заболеваниях. Гемофагоцитарный синдром может быть осложнением инфекций, вызванных вирусом Эпштейн–Барр, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, варицелла-зостер вирусом, вирусом иммунодефицита человека, парвовирусом В19 [22, 28]. Диагноз у пациентов с гемофагоцитарным синдромом и протеинурией установлен как нефротический синдром с минимальными изменениями, фокально-сегментарным гломерулосклерозом и коллаптоидной гломерулопатией по результатам биопсии почек [22–29].

Семейство герпесвирусов (Herpesviridae) объединяет пантропность к органам и тканям, пожизненная персистенция в организме человека, способность вызывать латентную, острую и хроническую форму инфекции, манифестные формы заболевания в условиях возникновения иммунодефицита [30, 31]. Выделено и классифицировано свыше 100 представителей этого семейства, вызывающих заболевания у человека, диких и домашних животных, земноводных и пресмыкающихся, из них 8 антигенных серотипов вируса герпеса выделены от человека [30].

Серотипы вируса герпеса, выделенного от человека [30]

- вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1 и ВПГ2).

- вирус ветряной оспы–опоясывающего герпеса (ВВО–ОГ), или вирус герпеса 3-го типа (ВГЧ-3).

- ВГЧ 4-го типа–вирус Epstein–Barr (в русской модификации – вирус Эпштейн–Барра).

- ВГЧ 5-го типа–цитомегаловирус (ЦМВ).

- вирус герпеса человека 6, 7-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7).

- вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8).

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 [30, 32, 33].

По решению Комитета экспертов по таксономии разработана и принята современная классификация герпесвирусов, где семейство герпесвирусов подразделяют на 3 подсемейства – альфа, бета, гамма (таблица).

Альфа-герпесвирусы (Alphaherpesvirinae) характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных структур. Эти возбудители обычно персистируют в центральной нервной системе в сенсорных ганглиях, поддерживая латентную инфекцию,

Классификация герпесвирусов
Комитет экспертов по таксономии, цит. по [30]

Подсемейство	Род	Вирус
Альфа-герпесвирусы (Alphaherpesvirinae)	Вирусы простого герпеса (Simplexvirus) Вирусы ветряной оспы–опоясывающего герпеса (Varicellovirus)	Вирус простого герпеса 1-го типа H. simplex virus type 1 (HSV-1) Вирус простого герпеса 2-го типа H. simplex virus type 2 (HSV-2) Вирусы ветряной оспы Varicella-zoster virus type 3 (VZV)
Бета-герпесвирусы (Betaherpesvirinae)	Цитомегаловирус (Cytomegalovirus) Вирусы, образующие розеола (Roseolovirus)	Цитомегаловирус Cytomegalovirus type 5 (CMV) Вирус герпеса человека типа 6А Human herpesvirus type 6A (HHV-6A) Вирус герпеса человека типа 6В Human herpes virus type 6B (HHV-6B) Вирус герпеса человека 7-го типа Human herpes virus type 7 (HHV-7)
Гамма- герпесвирусы (Gammaherpesvirinae)	Лимфотропные вирусы (Lymphocryptovirus) Вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (Rhadinovirus)	Вирус Epstein–Barr virus type 4 (EBV) Вирус герпеса человека 8-го типа Human herpesvirus type 8 (HHV-8)

которая нередко проявляется как периодически обостряющееся заболевание.

Бета-герпесвирусы (Betaherpesvirinae) отличаются строго выраженной патогенностью для более узкого круга хозяев, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации; вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях [30, 33].

Гамма-герпес вирусы (Gammaherpesvirinae) характеризуются тропизмом к В- или Т-лимфоцитам (но репродуцируются в основном в В-клетках, выступая в качестве поликлонального клеточного активатора), лимфоидным клеткам, в которых они способны размножаться и длительно персистировать [30, 33].

Механизмы передачи герпесвирусных инфекций:

- воздушно-капельный (аэрозольный),
- оральный (орально-оральный),
- контактный
- гемоконтактный.

Механизмы уклонения вируса от иммунной атаки:

1) уклонение от распознавания компонентами гуморального иммунитета, например, за счет изменения иммунодоминантных эпитопов;

2) препятствование клеточному иммунитету, например, за счет подавления презентации вирусных пептидов, а также подавления активности НК(NK)-клеток (натуральных киллерных клеток);

3) подавлении реализации эффекторных функций, например, экспрессии цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток [30–35].

Главной особенностью иммунного статуса при герпетической инфекции является формирование вторичного иммунодефицита [30, 31]. Герпетическая инфекция рассматривается как инфекционная болезнь иммунной системы [30, 33]. Для вирусов группы герпеса характерна пожизненная персистенция с периодическими рецидивами и ремиссиями. Формирование иммунитета при герпесвирусной инфекции является сложным и многокомпонентным процессом. В иммунокомпетентном организме герпетическая инфекция приобретает бессимптомное латентное течение, однако у пациентов в состоянии иммуносупрессии при длительной иммуносупрессивной терапии, после пересадки донорских органов, происходит реактивация герпетической инфекции.

Механизмы иммунопатологии при герпетической инфекции разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирус-специфического иммунного ответа. Среди иммунопатологических состояний выделяют реакции, индуцированные иммуноглобулинами; иммунопатологию, вызванную иммунными комплексами и Т-лимфоцитами. Герпесвирусы не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток. Развитие вторичных иммунодефицитных состояний поддерживает длительную персистенцию вируса. Показано, что у больных с герпетической ин-

фекцией снижена продукция эндогенного интерферона, активность натуральных киллеров и антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦТ), уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+), нарушены функции нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов [30–33].

Существенным фактором, оказывающим влияние на вирусную персистенцию у больных с ГН, являются нарушения со стороны интерфероновой системы. В.В. Длин и соавт. (1993, 1999) установили, что у всех детей с вирус-ассоциированными ГН, независимо от клинической формы или морфологического варианта, наблюдается выраженное снижение продукции альфа-интерферона [1, 3].

Вирусы из группы герпеса могут выступать в качестве оппортунистической инфекции, которая приводит к торпидному течению гломерулонефрита, способствует его прогрессированию, более быстрому исходу в хроническую почечную недостаточность, частому возникновению рецидивов, а также нередко является причиной развития частичной или полной гормоно- и цитостатикорезистентности [1–3, 5–8].

Гломерулонефриты, ассоциированные с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейн–Барр.

Известна тропность вируса к эпителиальным клеткам, поэтому среди широкого спектра заболеваний, при которых обнаруживается вирус Эпштейн–Барр (ВЭБ), определенное место занимает и патология почек. Поражение почек возникает при острой или хронической форме Эпштейн–Барр вирусной инфекции. К Эпштейн–Барр вирус-ассоциированным заболеваниям почек относят тубулоинтерстициальный нефрит, иммунокомплексный ГН с гематурическим, нефритическим и нефротическим синдромами, гемолитико-уремический синдром [1, 2, 6, 8, 36–40]. Вирус Эпштейн–Барр рассматривают как этиологический фактор в развитии и прогрессировании ГН [7, 8, 40].

Эпштейн–Барр-вирус относится к подсемейству β -герпесвирусов 4-го типа, содержит линейную двунитчатую молекулу ДНК [30, 32, 33]. Реактивация вируса Эпштейн–Барра в основном происходит на фоне иммуносупрессивных состояний, нередко индуцируя развитие аутоиммунных процессов. Обсуждаются механизмы формирования аутоиммунных процессов, вызываемых вирусом Эпштейн–Барр. Как считают, звеньями патогенеза аутоиммунных процессов при ВЭБ-инфекции являются: индуцирование перекрестного иммунного ответа на собственные антигены; пролиферация аутореактивных В-лимфоцитов с последующей вы-

работкой аутореактивных антител; пролиферация аутореактивных Т-лимфоцитов под влиянием инфицированных В-лимфоцитов; общая дисрегуляция иммунного ответа, индуцированная инфицированными В-лимфоцитами [29].

D.L. Blowey и соавт. (1996) описали развитие НС ассоциированного с Эпштейн–Барр вирусной инфекцией, подтвержденной серологически у ребенка 19 мес, с исходом в ремиссию, которая наступила после исчезновения клинических проявлений инфекционного мононуклеоза [37]. Авторы статьи предположили, что центральным механизмом поражения почек в данном случае могли послужить вирус-индуцированная активация Т-лимфоцитов с последующей гиперпродукцией цитокинов, которые привели к поражению базальной мембраны [37]. Однако имеются сообщения с неблагоприятным исходом, как, например, в работе Kenichi Kano и соавт. (2005), описавших ребенка 11 лет с ГН (по результатам биопсии – фокальный мезангиопролиферативный гломерулонефрит без отложения иммунных комплексов), ассоциированным с хронической активной Эпштейн–Барр вирусной инфекцией [40].

K. Johet и соавт. (1998) представили описание развития иммунокомплексного ГН с тубулоинтерстициальным компонентом при реактивации Эпштейн–Барр вирусной инфекции, сопровождавшейся нарастанием титров IgG к капсидному и раннему белкам, а также небольшим снижением титра IgM к капсидному белку [39].

В одном из наших наблюдений у пациента 12 лет с реактивацией хронической ВЭБ-инфекции, НС с ФСГС и идентификацией ВЭБ в почечных биоптатах, верифицированным вторичным иммунодефицитом, отмечен быстрый исход в ХПН. М.С. Игнатова и соавт. (2005) описали гормонорезистентный НС, ассоциированный с ВЭБ инфекцией с морфологической картиной мезангиокапиллярного ГН с тубулоинтерстициальным компонентом [7]. В.В. Длин (2000) подчеркивает, что в педиатрической практике гормонорезистентные варианты НС при Эпштейн–Барр вирусной инфекции встречаются чаще, чем другие типы [1].

Вирусологическое и иммуногистохимическое изучение нефробиоптатов больных с ФСГС, мембранозной нефропатией и IgA-нефропатией устанавливает присутствие вируса Эпштейн–Барр в мезангии. Высказывается предположение о том, что данный вирус способен самостоятельно повреждать гломерулярные структуры [41].

В лечении пациентов с ГН, ассоциированным с Эпштейн–Барр-инфекцией, следует применять курсы противовирусной терапии, иммуномодулирующие препараты – реаферон, виферон, циклоферон.

Прогноз ГН, ассоциированного с ВЭБ-инфекцией, серьезный [1–3, 7, 8].

Гломерулонефриты, ассоциированные с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ 1–2) и герпесвирусом 3-го типа

При серологических и гистохимических скрининговых исследованиях герпетической инфекции у больных с различными вариантами ГН выявлена высокая степень инфицированности вирусом простого герпеса с различной глубиной поражения как гломерулярного, так и тубулярного аппарата почки [1–3, 8].

Исследования свидетельствуют о сочетании IgA-нефропатии с рецидивирующей герпетической инфекцией с установленной связью между обострением инфекции и усугублением гематурического синдрома [42].

T. Toth и соавт. (1989) описали наблюдение 5-месячного ребенка, у которого на фоне генерализованной герпетической инфекции определен, по данным нефробиопсии, ФСГС. При электронной микроскопии в нуклеоплазме некоторых мезангиальных клеток обнаружены типичные вирусные включения, характерные для фазы полной репликации вируса простого герпеса [43].

В.В. Длин и соавт. (1994, 2006) установили взаимосвязь между локализацией вируса простого герпеса в нефробиоптатах и развитием наиболее прогностически неблагоприятных вариантов ГН с НС, резистентных к иммуносупрессивной терапии. Доказано участие герпетической вирусной инфекции в развитии и прогрессировании ГН с НС [1–3].

В.В. Длин и соавт. (2006) выявили в 50% случаев реактивацию нескольких герпесвирусов у детей с гормонорезистентным НС. М.С. Игнатова (2002) указывает, что при активации инфекции у детей с ГН терапия цитостатиками не дает эффекта без сочетания с противовирусной и иммуномодулирующей терапией [7].

Морфологическая картина гломерулонефрита с НС, ассоциированного с герпетической инфекцией (1-, 2-го типов), характеризуется как: ФСГС, ГН с минимальными изменениями, мембранозно-пролиферативный ГН [1–3, 4, 8, 14].

Герпес-инфекция у детей с ГН с НС выступает в качестве оппортунистической инфекции, приводящей к торпидному течению НС, способствуя его прогрессированию, частому возникновению рецидивов, а также нередко является причиной развития частичной или полной гормоно- и цитостатикорезистентности [1–8].

Герпес-ассоциированный НС у детей является гормонорезистентным и цитостатикорезистентным, поэтому следует назначать терапию, вклю-

чающую в себя противовирусные и иммуномодулирующие препараты (ацикловир и его производные, реаферон в/м через день 3–6 мес, виферон в форме ректальных суппозиторий по схеме В.В.Малиновской (2006), циклоферон) [1–4, 7, 8]. Ацикловир дает быстрый эффект у пациентов с нефротическим синдромом и герпетической сыпью при раннем начале лечения. При активной герпетической инфекции у детей с НС цитостатическая терапия противопоказана. Рекомендуют детям с гломерулонефритом, ассоциированным с вирусной инфекцией, назначать цитостатическую терапию только при отсутствии активности вирусной инфекции [1–4, 7, 8].

Описано развитие тяжелого НС у детей, ассоциированного с *Varicella-zoster virus* (3-й тип герпесвируса) [44]. В одном из наших наблюдений у пациента с НС, получающего цитостатическую терапию циклофосфаном, наложение 3-го типа герпесвирусной инфекции привело к тяжелому обострению НС и развитию иммунодефицитного состояния.

Гломерулонефриты, ассоциированные с цитомегаловирусной инфекцией

Условно-патогенный возбудитель цитомегалии человека – *Cytomegalovirus hominis* – относится к семейству герпесвирусов, подсемейству b-герпесвирусов 5-го типа [30, 32, 33]. Важную роль в патогенезе цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) играет система клеточного иммунитета [30, 31]. В ответ на внедрение цитомегаловируса (ЦМВ) развивается перестройка иммунной системы организма в виде снижения реакции лимфоцитов на вирусы в результате угнетения экспрессии представления антигена макрофагами, подавления пролиферативной активности лимфоцитов (что коррелирует с тяжестью клинических проявлений), угнетения фагоцитарной активности и завершенности фагоцитоза. Из клеток крови цитомегаловирус с большим постоянством переходит в клетки эндотелия, тропизм к которому у возбудителя чрезвычайно выражен. Повреждение эндотелия сосудов имеет собственное патогенетическое значение в формировании органических поражений, вызывая ишемию или кровоизлияния в различные ткани [27, 30, 32, 45]. Авторы указывают на аутоиммунный компонент в формировании различных патологических состояний при персистирующей цитомегаловирусной инфекции, связанный, во-первых, с формированием молекулярной мимикрии, ведущей к патологической саморегуляции, формированию аутоантител и иммунных комплексов, во-вторых, с формированием Т- и В-клеточной дисфункции. Предположен аутоиммунный механизм в

формировании гломерулонефрита при цитомегаловирусной инфекции [29].

Исследования В.В. Длина [1–3] показали, что у больных с хроническими формами ГН выявлены IgG и IgM ЦМВ. Клинически данные формы характеризовались более тяжелым течением. Иммунологические показатели отличались снижением количества Т-хелперов и повышением содержания (Т-супрессоров) Т-киллеров в крови, а также активацией системы комплемента и увеличением некоторых показателей фагоцитарной активности [2, 3, 6]. Морфологические изменения при ГН с НС, ассоциированным с ЦМВИ, классифицируют как мембранозный ГН и ФСГС [1, 4, 7, 8].

Практика показывает, что ГН у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, осложняется вторичной ЦМВИ [4,8,14]. Активная ЦМВИ у пациентов с ГН, получающих терапию глюкокортикоидными (преднизолоном) и ингибитором кальцийневрина – циклоспорином, проявляется гормонорезистентностью и цитостатикорезистентностью, частым развитием циклоспориновой нефротоксичности. Следует отметить, что развитие нефротоксичности у пациентов с НС, получающих циклоспорин, мы отмечали только в случаях ассоциации НС с цитомегаловирусной инфекцией. На этот факт следует обратить внимание врачей, так как требуется обследование пациентов с НС с целью исключения ЦМВИ перед назначением цитостатической терапии, а в случае выявления активной инфекции показана адекватная иммуностимулирующая и противовирусная терапия.

ЦМВ является этиологическим фактором в развитии врожденного и инфантильного НС при внутриутробном инфицировании [4, 8]. Частота врожденной цитомегаловирусной инфекции колеблется от 0,21 до 3% [46]. Заражение плода может осуществляться гематогенно- трансплацентарным путем, восходящим, а также через инфицированные околоплодные воды [46–48].

При внутриутробном инфицировании ЦМВ, происходящем на ранних сроках беременности, возможны тератогенные эффекты действия вируса с развитием дис- и гипоплазии органов плода. Врожденная ЦМВИ может протекать в клинической и субклинической формах. Симптоматические формы ЦМВИ наблюдаются редко и не превышают 10% от общего числа случаев внутриутробного инфицирования ЦМВ. Внутриутробная ЦМВИ на ранних сроках гестации приводит к более тяжелому клиническому течению инфекции у новорожденного ребенка [46–48].

Диагностически важно обследование матери и ребенка. Диагностика ЦМВИ у матери и ребенка

включает комплексное клиническое лабораторно-инструментальное исследование – выявление анти ЦМВ IgM и IgG в крови, определение avidности IgG, определение вiremии, антигенемии, лейкоДНКемии. Проводят посев и ПЦР-исследование различных материалов (кровь, моча, слюна). Классический метод диагностики ЦМВИ детекция с использованием нарастания в 4 раза и более специфических IgG-антител вначале и спустя 12–14 дней у новорожденных не применяется. Иммунная система новорожденного не способна синтезировать IgG антитела, последние переходят трансплацентарно от матери к плоду [46–48].

Манифестные формы внутриутробной ЦМВИ характеризуются выраженной симптоматикой и тяжелым течением с вовлечением практически всех органов и систем, в том числе и почек (врожденный НС). Наиболее часто отмечаются желтуха, гепатоспленомегалия, поражение нервной системы, геморрагический синдром, тромбоцитопения, изолированная протеинурия или НС [4,8]. Поражение почек при внутриутробной ЦМВИ выявляют в 34,5% [46–48]. Латентная форма врожденной ЦМВИ может быть выявлена в дошкольном возрасте и младшем школьном возрасте (хориоретинит, задержка умственного развития) [46, 47].

Для НС при врожденной цитомегалии характерны проявления изолированной протеинурии, неполного или полного нефротического синдрома с гематурией, лейкоцитурией [4, 8–10, 12]. Морфологическая картина при врожденном и инфантильном НС, ассоциированном с ЦМВИ, представлена минимальными изменениями, диффузным мезангиальным склерозом, ФСГС, дисплазией, интерстициальным фиброзом [4, 8–10, 12].

Критериями активности ЦМВ-инфекционного процесса являются лабораторные маркеры активной репликации вируса (виремия, ДНКемия, антигенемия). Серологические маркеры активности ЦМВИ (сероконверсия, появление IgM, направленных к ЦМВ, и/или нарастание в динамике концентрации IgG, направленных к ЦМВ, которые характеризуются низкой avidностью) менее надежны. Это связано с тем, что результаты серологического обследования нередко оказываются как ложноположительными, так и ложноотрицательными [46–48].

Активная ЦМВИ приводит к торпидному течению НС, способствует его прогрессированию, частому возникновению рецидивов, а также нередко является причиной развития частичной или полной гормонорезистентности [4–6, 8, 12].

Nesrin Besbas и соавт. [12] описали случай НС с морфологической картиной диффузного мезанги-

ального склероза, ассоциированного с врожденной цитомегаловирусной инфекцией у девочки 2 мес. Помимо НС, клиническая картина ЦМВИ была представлена ЦМВ-пневмонией, тромбоцитопенией, анемией. В эпителии канальцев и клубочков выявлены цитомегаловирусные включения. В течение 3 нед ребенок получал терапию ганцикловиром (цимевеном) в дозе 20 мг/кг/сут с положительным эффектом. Морфологические признаки цитомегаловирусного поражения почек, клиническая картина, положительный эффект от проводимой этиотропной терапии ганцикловиром доказывают роль врожденной цитомегаловирусной инфекции в развитии НС у данного пациента.

М. Gianì и соавт. [11] описали НС у новорожденного при тяжелой цитомегаловирусной инфекции. В результате терапии ганцикловиром и преднизолоном достигнута полная ремиссия. Мы наблюдаем пациентов с врожденным и инфантильным НС, ассоциированным с внутриутробной ЦМВИ, у которых достигнута ремиссия в результате комбинированной терапии ганцикловиром (цимевеном) и преднизолоном [8].

Для лечения врожденной ЦМВИ в прошлые годы широко применяли Цитотект. Цитотект – иммуноглобулин человека – специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения (Biotest). Цитотект назначают при ЦМВИ в одноразовой дозе 2 мл/кг внутривенно капельно через 2 дня до исчезновения клинических симптомов [8, 30, 46, 47]. В настоящее время в качестве противовирусной терапии при врожденном и инфантильном НС, ассоциированном с ЦМВ-инфекцией, используют внутривенные инфузии ганцикловира (цимевена) в сочетании с пероральным приемом преднизолона, виферон в форме ректальных суппозиторий по схеме В.В. Малиновской [4, 8, 11, 12]. Прогноз НС при врожденной цитомегалии серьезный.

Гломерулонефриты, ассоциированные с парвовирусной инфекцией

Из семейства парвовирусов для человека патогенен только парвовирус В19, названный номером образца сыворотки больного. Это мелкий вирус диаметром 20–25 нм без внешней оболочки. Икосаэдрический капсид из двух структурных белков окружает одну плюс- или минус-цепь ДНК. Вирус открыт в 1975 г., а в 1981 г. впервые описано заболевание, этиологическим фактором которого являлся парвовирус В19 [23,49].

Парвовирусная инфекция широко распространена в человеческой популяции, инфицирование происходит в раннем возрасте. От 70 до 85% взрослых являются серопозитивными. Среди возмож-

ных путей передачи преобладает воздушно-капельный, однако возможны вертикальный путь заражения, а также при введении пациентам препаратов крови и при пересадке костного мозга и органов [23, 49]. После попадания в организм человека парвовирус В19 проникает в клетки-предшественники эритроцитов в костном мозге, посредством связывания с Р-антигеном на поверхности этих клеток. Данный антиген экспрессируется в основном на эритробластах. Инфицированные предшественники эритроцитов погибают либо в результате апоптоза, лизиса. Виремия длится приблизительно 7 дней, в течение которой количество ретикулоцитов может достичь нулевого значения. На 10–12-й день начинают появляться вирус-специфические IgM, а затем и IgG, которые способствуют снижению и ликвидации вирурии и виремии. С помощью таких чувствительных методов диагностики, как ПЦР, удалось выяснить, что ДНК вируса определяется в клетках-предшественниках эритроцитов и периферической крови у пациентов еще в течение нескольких месяцев и лет [23, 27, 49]. Клинически данная инфекция, как правило, протекает у детей и подростков бессимптомно или имеются неспецифические симптомы респираторной инфекции. У детей парвовирусная инфекция протекает в виде инфекционной эритемы (симптомы – незначительное повышение температуры тела, недомогание, распространенная пятнистопапулезная сыпь, исчезающая через 1 нед). Однако под воздействием эмоционального стресса или повышенной инсоляции может наблюдаться появление новых элементов сыпи. В некоторых случаях синдрому экзантемы может сопутствовать суставной синдром (наиболее характерно для взрослых людей, особенно женщин). В основе суставного синдрома лежит иммунокомплексный механизм [23, 49]. Связь парвовирусной инфекции и заболеваний почек стала проследиваться после появления в литературе данных о развитии гломерулонефритов с нефротическим и нефритическим синдромом после или на фоне парвовирусной инфекции, которая подтверждалась серологически. Описано развитие острого ГН с НС с гипокплементемией после предшествующих лихорадки, сыпи, артралгий, с гистологической картиной мезангиопролиферативного ГН, с выявлением ДНК и антигенов парвовируса В19 (ПЦР, иммуногистохимическим методом) [50, 51]. К. Wirengia и соавт. (1995) сообщили о семи пациентах, страдающих серповидно-клеточной анемией, у которых развился ГН с НС после парвовирус-индуцированного апластического криза, из них у 4 выявлен сегментарный пролиферативный ГН и у одного пациента – ФСГС [52].

S. Tanawattanacharoen и соавт. (2000) определяли ДНК парвовируса в почечных биоптатах с помощью ПЦР у 44 больных с различными гломерулопатиями (идиопатический ФСГС, коллаптоидная гломерулопатия, мембранозная нефропатия, НСМИ). Они обнаружили преобладание парвовируса преимущественно у больных с ФСГС и коллаптоидной гломерулопатией [53]. A. Moudgil и соавт. (2001) выявили преобладание парвовируса В19 у пациентов с коллаптоидной нефропатией (по сравнению с идиопатическим ФСГС, ВИЧ-ассоциированной коллаптоидной нефропатией и группой контроля) [54]. Интересно, что ДНК вируса локализовались в подоцитах и париетальных клетках эпителия, участвующих в патогенезе коллаптоидной нефропатии [54]. Клиническими проявлениями парвовирусной инфекции у больных с ХПН, находящихся на диализе, могут быть апластические кризы, хроническая анемия, резистентная к терапии препаратами железа и эритропоэтином. Предрасполагающими факторами к развитию активной парвовирусной инфекции у больных с ХПН являются терапия эритропоэтином, укорочение жизни эритроцитов на фоне уремии, невозможность адекватного иммунного ответа [23, 49].

Вирусные инфекции и трансплантация почки

Трансплантация почки является видом заместительной почечной терапии, которая улучшает качество жизни больных с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Вирусы являются причиной 50% всех инфекций у реципиентов ренального почечного трансплантата [14]. Роль вирусов в условиях иммуносупрессии состоит не только в первичном поражении органов и систем с нередким развитием диссеминированного процесса, но и в иммуномодулирующем действии, создающем предпосылки для развития тяжелых суперинфекций: пневмоцистоза, аспергиллеза, микоплазмоза, туберкулеза. [14]. Потенциальным свойством многих вирусов является онкогенность (ВЭБ, ВГЧ 8-го типа, вирус папилломы человека). Среди вирусных инфекций, поражающих реципиентов донорских почек и способствующих развитию дисфункции ренального трансплантата и его отторжению, лидирующие позиции занимают инфекции группы герпеса (ВПГ 1-го и 2-го типа, ВЭБ, ЦМВ), а также вирусы гепатита В и С, парвовирус В19 [14].

В литературе латентное течение инфекции, вызванной ЦМВ, обозначается как «ЦМВ-инфекция», а клинически выраженное течение с поражением органов – как «ЦМВ-болезнь» [14]. Частота ЦМВИ после трансплантации в различных центрах – от 40 до 80%. ЦМВ-болезнь развивается в

30–60% у реципиентов [20,55]. У пациентов после трансплантации почки активная ЦМВИ может быть обусловлена реактивацией латентного эндогенного вируса или попаданием экзогенного вируса из донорского органа или препаратов крови. Первичная ЦМВИ развивается у серонегативных по специфическим антителам реципиентов, которым был пересажен орган от ЦМВ-серопозитивного донора. Это ранняя инфекция, ее развитие наблюдается в среднем через 5 нед после трансплантации. Вторичная ЦМВИ встречается у серопозитивных реципиентов и характеризуется либо попаданием в организм с донорской почкой нового штамма ЦМВ, либо реактивацией собственного латентного вируса на фоне иммуносупрессии [14, 15].

ЦМВ вызывает поражение почечного трансплантата, индуцируя развитие ЦМВ-гломерулопатии и тубулоинтерстициального нефрита трансплантата. Цитомегаловирус-ассоциированные гломерулопатия и интерстициальный нефрит способствуют снижению выживаемости почечного трансплантата, его острому и хроническому отторжению [14, 15]. Все ЦМВ-серонегативные реципиенты почечных трансплантатов и серопозитивные, получающие иммуносупрессивную терапию анти-CD3-антителами (маркер всех Т-лимфоцитов), нуждаются в профилактическом лечении [14, 15]. В настоящее время разработаны и внедрены в практику высокоэффективные препараты для профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации почки. Для профилактики ЦМВ-болезни используются ганцикловир, фоскарнет (в случае развития резистентности к ганцикловиру), валацикловир, валганцикловир (вальцит), ЦМВ-специфический гипериммунный глобулин. Доказано, что «опережающая» терапия существенно снижает частоту развития ЦМВ-болезни у пациентов с почечным трансплантантом, улучшает выживаемость трансплантата. Для лечения ЦМВ-болезни используют противовирусные препараты, важным компонентом лечения является снижение иммуносупрессии [14–17].

Также в посттрансплантационном периоде у пациентов отмечают реактивацию латентной герпесвирусной инфекции (ВПГ 1-го, 2-го и 3-го типов), что требует лечения с использованием пероральных, парентеральных и местных форм ацикловира [14, 15].

ВЭБ-инфекция (первичная, реактивация латентной, суперинфекция) в посттрансплантационном периоде чаще проявляется развитием посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний [14, 15], также может протекать бессимптомно.

но или в виде неспецифического вирусного синдрома.

Актуальной является проблема полиомавирусной инфекции у реципиентов почечных трансплантатов. Частота виремии у реципиентов почечных трансплантатов составляет 13%. Частота развития полиомавирус-ассоциированной нефропатии у реципиентов донорских почек (в том числе и в педиатрической практике) в посттрансплантационном периоде составляет в среднем от 2 до 8% [15, 18, 22, 56].

Полиомавирусы относятся к семейству паповавирусов; патогенными для человека являются следующие полиомавирусы: ВК-вирус, JC-вирус и Simian Virus (SV40). Человек является единственным хозяином для данных вирусов. Полиомавирусы являются ДНК-содержащими вирусами, их размеры колеблются от 45 до 55 нм.

Пути передачи полиомавирусной инфекции – фекально-оральный, воздушно-капельный, трансплацентарный, доказана передача вируса с донорскими органами [18, 19, 22, 56].

В период виремии полиомавирус преимущественно поражает клетки тубулярного эпителия и уроэпителий, вызывая развитие латентной инфекции. В то же время, ВК-вирус способен поражать и другие ткани и органы, например, лимфоидную ткань, головной мозг, печень, глаза [18, 56].

Первичная полиомавирусная инфекция в иммунокомпетентном организме протекает бессимптомно, в некоторых случаях клиническая картина первичной ВК-вирусной инфекции напоминает ОРВИ. У больных в состоянии иммунодефицита клиническая картина ВК-вирусной инфекции проявляется лихорадкой, недомоганием, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, тошнотой, рвотой, развитием перикардита и печеночной дисфункции [18, 56].

У пациентов – реципиентов почечных трансплантатов полиомавирусная инфекция (первичная, реактивация латентной инфекции) в посттрансплантационном периоде ведет к развитию тубулоинтерстициального нефрита (полиомавирусной нефропатии) и стеноза мочеточника; у реципиентов костного мозга ВК-вирусная инфекция ведет к развитию геморрагического цистита. ВК-вирусная нефропатия способствует развитию дисфункции и даже потере почечного трансплантата [18, 56].

Гистологическая картина ВК-нефропатии представлена вирус-индуцированными изменениями клеток тубулярного эпителия (цитопатический эффект вируса), его атрофией, местной воспалительной реакцией и интерстициальным фиброзом [18, 56].

Рекомендуют с диагностической целью проводить морфологическое исследование биоптата почечного трансплантата, а также ПЦР-исследование мочи и крови, почечного биоптата больного, цитологическое исследование мочи (диагностически значимым является выявление так называемых «decoy cell» – измененные под влиянием ВК-вируса клетки уроэпителия) [18, 56].

Основным принципом лечения полиомавирусной нефропатии является минимизация и оптимизация иммуносупрессивной терапии. Показан положительный эффект у пациентов – реципиентов почечных трансплантатов при замене терапии микрофенолат мофетиллом на азатиоприн, режима низкого дозирования циклоспорина. Имеются данные об использовании в качестве специфической противовирусной терапии Цидофовира, однако, данный препарат обладает нефротоксичными свойствами, что ограничивает его использование [15, 18, 22, 23, 56].

Данные литературы свидетельствуют о том, что парвовирусная инфекция представляет угрозу для больных после трансплантации почек. Частота развития парвовирусной инфекции в посттрансплантационном периоде колеблется от 1 до 12% [49]. Сроки появления клинических признаков парвовирусной инфекции зависят во многом от пути передачи инфекции. К проявлениям данной инфекции у больных в посттрансплантационном периоде относятся острая нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная эритропоэтинрезистентная анемия и хроническая аплазия красного ростка костного мозга. Дифференциальный диагноз анемии затруднен, учитывая ее мультифакториальность (острая и хроническая кровопотеря, супрессия костного мозга противовирусными и иммуносупрессивными препаратами, дефицит железа, гиперпаратиреозидизм, другие вирусные инфекции, использование блокаторов АПФ). Анемию может сопровождать также нейтропения, тромбоцитопения, или панцитопения, что значительно расширяет круг заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз [23, 49]. Данные по частоте развития дисфункции почечного трансплантата и его острого отторжения на фоне активной парвовирусной инфекции противоречивы. Для диагностики парвовирусной инфекции рекомендовано определение уровня IgM и IgG методом ИФА в комплексе с ПЦР крови, ткани, почки. Не следует использовать в качестве основного метода определение уровня антител, так как у иммунокомпromетированных больных уровень иммунного ответа неадекватен: IgM могут персистировать в течение длительного времени; часть больных по-

лучает препараты крови [23, 49]. Специфического противовирусного лечения парвовирусной инфекции не существует. Используют препараты иммуноглобулина человека для внутривенного введения (при апластических кризах) [23, 49].

Заключение

Таким образом, данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о многочисленной группе вирус-ассоциированных гломерулонефритов, при которых вирусная инфекция является этиологическим фактором. Ее присоединение осложняет течение ГН, обуславливает резистентность к иммуносупрессивной терапии. Присоединение вирусной инфекции у больных с ГН, как следствие вторичного иммунодефицита, обусловлено основным заболеванием и проводимой иммуносупрессивной терапией. Доказана роль вирусной инфекции в развитии дисфункции и отторжения почечного трансплантата. Вирус-ассоциированные ГН требуют расширенного обследования пациента, определенного подхода к терапии с использованием противовирусного и иммуномодулирующего лечения. От хорошо продуманной врачом тактики ведения таких пациентов зависят течение и прогноз заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Длин ВВ. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-М., 1993; 542
2. Длин ВВ, Горчакова ЛН, Макарян АС, Малиновская ВВ. Роль вирусной инфекции в патогенезе гломерулонефрита у детей. Современные подходы к иммунокорригирующей терапии. *Нефрология и диализ* 2000; (4): 14-17
3. Длин ВВ. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей. *Лечащий врач* 2004; (1): 38-40
4. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб, 1999; 256
5. Горохова АВ, Мунхалова ЯА. Особенности течения гломерулонефритов, ассоциированных с вирусными инфекциями. Материалы III Российского Конгресса Педиатров-Нефрологов, СПб, 2003; 102
6. Длин ВВ, Чумакова ОБ. Роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита у детей. Материалы II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии», 2002; 12-19
7. Игнатова МС, Длин ВВ, Никишина ТА и др. Вирусная инфекция Эпштейн-Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита. *Нефрология и диализ* 2005; (1): 70-76
8. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. СПб, 2008; 600
9. Kamolwish Laoprasopwattang. Fatal infection in children with lupus nephritis treated with intra venous cyclophosphamide. *Ped Nephrol* 2009; 12:1337-1343
10. Batisky DL et al. Congenital nephrosis and neonatal cytomegalovirus infection: clinical associations. *Pediatr Nephrol* 1993;7:741-743
11. Giani M et al. Nephrotic syndrome in a mother and her

infant relationship with cytomegalovirus infection. *Pediatr Nephrol* 1996;10:73-75

12. Besbas N et al. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:740-742
13. Земсков АМ, Земсков ВМ, Караулов АВ. *Клиническая иммунология*, ред. Земсков АМ Москва, Гэотар-Медиа, 2008; 426
14. Прокопенко ЕК. Вирусные инфекции и трансплантация почек. *Нефрология и диализ* 2003; 2
15. Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. MOSBY 2008; 1099
16. Aranda-Verastegui F et al. Effectiveness of preemptive therapy with ganciclovir in recipients of renal transplants at high risk(R-/D+) for development of cytomegalovirus disease. *Rev Invest Clin* 2002; 54(3): 198-203
17. Brennan DC, Garlock KA, Lippman BA et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and preemptive or deferred therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(1):118-125
18. Bohl DL, Brennan DC. BK Virus Nephropathy and Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:36-46
19. Acott PhD, Hirsch HH. BK virus infection, replication, and diseases in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1243-1250
20. Sulowicz W, Ignacak E, Kuzniewski M et al. Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: clinical manifestations and diagnosis. *Zentralbl Bacteriol* 1998; 287(4):489-500
21. Катышева ОБ, Новикова АБ, Длин ВВ и др. Вирусные антигены в биоптатах почечной ткани у детей с гломерулонефритом. *Вопросы вирусологии* 1995; 10:35-39
22. Faulhaber JR, Nelson PJ. Virus-Induced Cellular Immune Mechanisms of Injury to the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007; 12:2-5
23. Berns JS, Bloom RD. Viral Nephropathies: Core Curriculum 2008. *Am J of Kidney Diseases* 2008; 52(2):370-381
24. Рабсон А, Ройт А, Делвз П. *Основы медицинской иммунологии*. Москва, МИР, 2006; 316
25. Alpers ChE, Kowalewska J. Emerging Paradigms in the Renal Pathology of Viral Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 6-12
26. Hunziker L et al. Hypergammaglobulinemia and autoantibody induction mechanisms in viral infection. *Nat Immunol* 2003; 4:343-349
27. Bruggeman LA. Viral Subversion Mechanisms in Chronic Kidney Disease Pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:13-19
28. Thauat O et al. Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Kidney Int* 2006; 69:1892-1898
29. Shoenfeld Y, Rose NR. *Infection and autoimmunity*. ELSEVIER 2004; 748
30. Исаков ВА, Архипова ЕИ, Исаков ДВ. *Герпесвирусные инфекции человека*. СПб., СпецЛит, 2006; 300
31. Калинина НМ, Кетлинский СА, Оковитый СВ, Шулендин СН. *Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия*. Москва, Эксмо, 2008; 494
32. Белозеров ЕС, Буланьков ЮИ. *Болезни герпесвирусной группы*. Элиста, АПП Джангар, 2005; 64
33. Каримова ИМ, ред Скрипкин ЮК. *Герпес вирусная инфекция*. Москва, Медицинское информационное агентство, 2004; 150
34. Mocarski ESYr. Impact on and imitation of the major histocompatibility system. *Cell Microbiol* 2004;6:707-717
35. Murphy PM. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat Immunol* 2001;2:116-122
36. Becker JL, Miller F, Nuovo GJ et al. Epstein-Barr virus infection of renal proximal tubule cells: possible role in chronic interstitial nephritis. *J Clin Invest* 1999;104: 1673-1681
37. Blowey DL. Nephrotic syndrome associated with an Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:507-508
38. Tsai J-D, Lee H-Ch, Lin Ch-Ch et al. Epstein-Barr virus – associated acute renal failure: Diagnosis, treatment, and

follow-up. *Pediatr Nephrol* 2003;18: 667-674

39. Joh K, Kanetsuna Y, Ishikawa Y et al. Epstein-Barr virus genome-positive tubulointerstitial nephritis associated with immune complex-mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection. *Virchows Arch* 1998; 432: 567-573

40. Kano K et al. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 89-52

41. Imata H, Horikoshi S, Shirato I, Tomito YA. Epstein-Barr virus detection in kidney biopsy specimens correlates with glomerular mesangial injury. *J Kidney Dis* 1998; 32: 785-793

42. Uj M, Nagy J, Trinn C. Antibodies to viruses of the herpes group in glomerulonephritis of membranous, membranoproliferative and IgA types. *Int Urol Nephrol* 1988; 20: 201-209

43. Toth T, Szucs S. Focal-segmental glomerulonephritis associated with herpes simplex encephalitis. *Child Nephrol Urol* 1989; 9: 173-175

44. Lin Ch-Y et al. Nephrotic syndrome associated with Varicella Infection. *Pediatrics* 1985;75(6)

45. Ершов ФИ, Касьянова НВ Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии). *Инфекции и антимикробная терапия* 2002;4

46. Заплатников АЛ, Коровина НА, Корнева МЮ, Чебуркин АВ. Внутриутробные инфекции. *Лечащий врач* 2005; 8:54-62

47. Кудашов НИ. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение. *Лечащий врач* 2006; 3

48. Grazia Revello Maria, Giuseppe Gerna. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the mother, fetus, and Newborn Infant. *Clinical Microbiology Reviews* 2002;15(4): 680-715

49. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 47-56

50. Iwafuchi Y et al. Acute endocapillary proliferative glomerulonephritis associated with human parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* 2002; 57:246-250

51. Komatsuda A, Ohtani H, Nimura T, Yamaguchi A. Endocapillary proliferative glomerulonephritis in a patient with human parvovirus B19 infection. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 851-854

52. Wirenga KJ et al. Glomerulonephritis after human parvovirus infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 1995;346:475-476

53. Tanawattanacharoen S et al. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1166-1174

54. Moudgil A, Nast CC, Bagga A et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001; 59:2126-2133

55. Metselaar HJ, Weimar W. Cytomegalovirus infection and renal transplantation. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:37-45

56. Pahary A, Rees L. BK virus-associated renal problems-clinical implications. *Pediatr Nephrol* 2003;8:743-748

Поступила в редакцию 25.03.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.