

Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек

А.А. Лындин

Herpesvirus infection and its role in renal lesion

А.А. Lyndin

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены материалы о роли латентной вирусной инфекции в развитии и прогрессировании нефропатий. Рассматриваются вопросы иммунопатогенеза персистирующих вирусных инфекций, клинические проявления различных нефропатий, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией (цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус простого герпеса).

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, герпесвирусная инфекция, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус простого герпеса.

The paper gives data on the role of latent viral infection in the development and progression of nephropathies. It considers the immunopathogenesis of persistent viral infections and the clinical manifestations of various nephropathies associated with herpesvirus infection (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus).

Key words: children, glomerulonephritis, herpesvirus infection, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus.

Проблема гломерулонефрита у детей привлекает внимание исследователей в связи с продолжающимся ростом частоты данного заболевания, тенденцией к прогрессирующему течению и неблагоприятным прогнозом вследствие развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности — одной из частых причин ранней детской инвалидизации [1, 2]. Наиболее частым иммунопатогенетическим механизмом развития гломерулонефрита является иммунокомплексный, который встречается у 70—80% от общего числа больных гломерулонефритом [3]. Гломерулонефрит, вызванный иммунными комплексами, представляет собой патогенетически гетерогенную группу заболеваний; их основным признаком служит накопление иммунных комплексов в форме гранулярных отложений, в которых можно обнаружить иммуноглобулины, компоненты комплемента, вовлеченные антигены [4].

В настоящее время выделена большая группа антигенов как бактериальных, так и вирусных, принимающих участие в образовании иммунных комплексов, и их нередко находят у больных гломерулонефритом. В частности, в депозитах были обнаружены антигены вируса гепатита В, паротита, полиомавируса ВК, Коксаки вируса, адено- и онкорнавирусов, а также

многих бактерий (стрептококки, энтерококки, пневмококки, стафилококки, коринебактерии, клебсиеллы, сальмонеллы, микоплазмы, иерсинии) [5—7]. Расширение арсенала доступных медикаментозных средств иммуносупрессивной терапии ряда иммунопатологических прогрессирующих заболеваний, в том числе в нефрологии, а также успехи трансплантологии способствуют увеличению удельного веса оппортунистических бактериальных и вирусных инфекций, связанных, в том числе, с иммуносупрессивной терапией.

Ранее считалось, что основными этиологическими факторами развития гломерулонефрита являются бактерии, в первую очередь нефритогенные штаммы β-гемолитического стрептококка группы А. Однако в последние десятилетия, по мере развития новых технологий в изучении вирусной инфекции появились доказательства роли вирусов в патогенезе гломерулонефрита. По данным многих авторов, большое значение в развитии и прогрессировании гломерулонефрита принадлежит различным вирусным инфекциям, в частности вызванной вирусом гепатита В [8—10]. Обращено внимание, что в подавляющем большинстве случаев ассоциации гломерулонефрита с гепатит В вирусной инфекцией наблюдается бессимптомное или малосимптомное течение гепатита, проявляющегося преимущественно изолированным повышением активности трансаминаз. Для гломерулонефрита, ассоциированного с гепатит В вирусной инфекцией, преобладающим является иммунокомплексный механизм. HBsAg чаще обнаруживается в гломерулах

© А.А. Лындин, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 6:69–76

Адрес для корреспонденции: Лындин Андрей Александрович — асп. отделения наследственных и приобретенных заболеваний почек МНИИ педиатрии и детской хирургии
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

у детей с нефротической формой гломерулонефрита. Для этого варианта патологии характерен часто рецидивирующий нефротический синдром, нередко резистентный к гормональному лечению и обычно требующий использования цитостатической терапии [5].

Недостаточно изученным остается вопрос о роли герпесвирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита [5, 7]. Особенностью герпесвирусной инфекции является возможность латентного течения с персистенцией вируса (вирусного генома) в клетках-мишенях различных органов и тканей, включая почки и иммунокомпетентные клетки [11]. По имеющимся на сегодняшний день немногочисленным данным, для герпесвирусной инфекции, ассоциированной с гломерулонефритом, характерен как иммунокомплексный механизм, так и повреждение нефротелия вирусом с развитием тубулоинтерстициального компонента [5]. Однако роль вирусной инфекции как этиологического фактора гломерулонефрита не ясна. Малоизучен вопрос о том, какие основные патогенетические механизмы определяют прогрессирование гломерулонефрита при персистирующей и латентной вирусной инфекции. Следует отметить, что для гломерулонефрита, ассоциированного с вирусной инфекцией, характерны высокая частота обострений, смешанный мочевого синдром в виде протеинурии, гематурии и резистентность к иммуносупрессивной терапии [1, 5].

Герпесвирусные инфекции — группа инфекционных заболеваний, вызываемых представителями семейства герпесвирусов (*Herpesviridae*), широко распространенных в природе и способных вызывать различные болезни как у животных, так и у людей

[12]. Герпесвирусы — филогенетически древнее семейство крупных ДНК-вирусов — по классификации Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) делится на подсемейства в зависимости от типа клеток, в которых протекает инфекционный процесс, характера репродукции вируса, структуры генома, молекулярно-биологических и иммунологических особенностей: α , β , γ , а также неопределенные (табл. 1).

Герпесвирусная инфекция («герпес» от греч. *Herpes* — ползучий) — одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека. Герпесвирусы могут циркулировать в организме с нормальной иммунной системой бессимптомно, но у людей с иммуносупрессией вызывают тяжелые заболевания с летальным исходом. Многообразие клинических проявлений обусловлено способностью герпесвирусов инфицировать практически все клетки организма. Для герпесвирусных инфекций характерна высокая распространенность в человеческой популяции с первичным инфицированием в детском возрасте [12–14]. Особенностью данной группы вирусов является установление латентного состояния с эпизодами активной репликации на фоне иммуносупрессии [3, 15–17] (табл. 2).

Увеличивается перечень заболеваний, в возникновении которых этиологическую роль играют вирус простого герпеса 1-го типа, цитомегаловирус и вирус Эпштейна — Барр. С действием данных вирусов связывают проблемы внутриутробного инфицирования, посттрансфузионного синдрома, гепатитов, нефритов, болезней желудочно-кишечного тракта, урогенитальных заболеваний, трансплантации ор-

Таблица 1. Классификация вирусов семейства *Herpesviridae* (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)

VC 31.1 Подсемейство α -герпесвирусы Alphaherpesvirinae	VC 31.2 Подсемейство β -герпесвирусы Betaherpesvirinae	VC 31.3 Подсемейство γ -герпесвирусы Gammaherpesviridae	Подсемейство неклассифицируемых вирусов
Simplexvirus	Varicellovirus Mardivirus Iltovirus	Cytomegalovirus Muromegalovirus Roseolovirus Lymphocryptovirus Rhadinovirus	Ictalurivirus

Таблица 2. Основные заболевания, ассоциированные с типом герпесвирусов (с сокращениями) [12]

Герпесвирусы человека	Аббревиатура	Основные заболевания
Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1/HSV-1	Орофарингеальный герпес (десны и слизистые оболочки рта), лабиальный герпес, герпес кожи, офтальмогерпес, генитальный герпес, герпетический энцефалит, пневмониты
Вирус Эпштейна—Барр	ВЭБ, ВГЧ-4/EBV (HHV-4)	Инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома, синдром хронической усталости и иммунной депрессии
Цитомегаловирус	ЦМВ (ВГЧ-5) CMV (HHV-5)	Врожденные повреждения центральной нервной системы, ретинопатии, интерстициальный пневмонит, гепатит, энтероколит при синдроме приобретенного иммунодефицита, цитомегалия при иммунодефиците и трансплантации органов

ганов и тканей, онкогенеза, тератогенеза и др. [14, 18]. По данным литературы, антитела к ним обнаруживаются у 40—100% взрослого населения планеты (т.е. большинство населения является IgG-сероположительным), причем к вирусам простого герпеса — у 70—100% взрослого населения, к вирусу Эпштейна — Барр — у 80—90%, цитомегаловирусу — у 40—80% [12, 19—22].

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Длительное нахождение герпесвируса в организме человека становится возможным благодаря сложной стратегии противоборства и ускользания от иммунной системы хозяина. В достижении этого состояния можно выделить три пути стратегии возбудителя:

— «тайное присутствие», позволяющее длительно находиться нераспознанным иммунной системой, локализуясь в латентном состоянии в таких местах, как нейроны, слабоэкспрессирующие молекулы комплекса человеческого лейкоцитарного антигена I класса HLA (вирус простого герпеса и вирус опоясывающего герпеса), или лимфоидные (вирус Эпштейна — Барр) и гемопоэтические клетки (цитомегаловирус);

— «эксплуатацию», т.е. использование иммунитета в своих интересах;

— «саботаж» — повреждение механизмов иммунной защиты.

Именно стратегия «саботажа», как считают, лежит в основе индуцированной вирусом иммуносупрессии, препятствующей полному удалению патогена и, как следствие, поддерживающей хроническое течение. Механизмы вирусиндуцированной иммуносупрессии представляют наибольший интерес, так как могут служить мишенью для иммунокорректирующих терапевтических воздействий в будущем [12, 15].

Несомненно, что важную роль в вирусиндуцированной иммуносупрессии играет синтез вирусных гомологов главного иммуносупрессивного интерлейкина-10 (ИЛ-10). Вирусные гомологи известны для герпесвирусов (вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса) и вирусов оспы. Функция иммуносупрессии определяется способностью ИЛ-10 отменять продукцию провоспалительных цитокинов, тогда как основная стимулирующая активность направлена на В-лимфоциты, для которых ИЛ-10 служит фактором выживания и дифференцировки, а также усиления продукции иммуноглобулинов (Ig) A, M, G.

Степень гомологии вирусных членов семейства ИЛ-10 молекуле человеческого ИЛ-10 составляет

¹ От англ. human leucocyte antigen — антиген лейкоцитов человека.

83%, а ИЛ-10 цитомегаловируса — всего 27%. Однако оба гомолога используют клеточный рецептор ИЛ-10 и имитируют его главные функции. Следует уточнить, что ИЛ-10 вируса Эпштейна — Барр воспроизводит лишь ингибиторные, но не стимулирующие эффекты клеточного ИЛ-10 [12]. Вирусные гомологи цитокинов и их рецепторов оказывают глубокое воздействие на физиологию иммунной системы хозяина и могут рассматриваться как подходящая мишень для новой антивирусной стратегии.

Многие герпесвирусы (вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса) кодируют белки, нарушающие распознавание антигена в стадиях протеолиза, транспорта и включения антигенного пептида в связывающий сайт молекулы HLA I класса. Продукты генов цитомегаловируса блокируют сборку и перенос данной молекулы на поверхность антиген-презентирующих клеток, нарушают опосредованную интерфероном- γ экспрессию молекул HLA II класса, а вирус простого герпеса подавляет экспрессию антигенов HLA II класса на нейронах.

Защита организма против вирусов семейства *Herpesviridae* обеспечивается клеточным иммунитетом, в первую очередь мононуклеарными клетками, которые участвуют в специфическом бластогенном ответе и антителозависимой цитотоксичности, а также естественными киллерными клетками. Гуморальный иммунитет не дает защиты против рецидивов герпесвирусной инфекции [11].

Вирус простого герпеса (*Herpes simplex*) — ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, вирион имеет диаметр от 120 до 300 нм. На поверхности капсида представлены 11 белков, 10 из которых гликозилированы (gB — gM). Собственно частица вируса простого герпеса (капсид) окружена наружной оболочкой, состоящей из липидов клеточного происхождения. Геном вируса представлен линейной двухцепочечной ДНК размером 153 килобазы, которая включает 75 открытых рамок считывания. Гликопротеины gB, gD и gE взаимодействуют с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней. Основным элементом вирусной инвазии является гликопротеин D, который взаимодействует с рецепторами — медиаторами клетки хозяина (HvA, HvB и HvC) и индукторами интерлейкинов — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13 [23, 24]. На молекулярном уровне механизм активации/реактивации вируса простого герпеса начинается со взаимодействия рецепторов (гликопротеин D — HvA), что приводит к активации нуклеарного фактора каппа В и белка активатора 1, данные вещества запускают сборку сверхранних и ранних генов, с последующей их экспрессией [25].

При немногочисленных серологических и гистохимических скрининговых исследованиях герпесной инфекции у больных с различными вариантами гломерулонефрита выявлялась высокая степень инфици-

рованности вирусом, с разной степенью поражения как гломерулярного, так и тубулярного аппарата почки [5, 8, 26]. Вирус простого герпеса 1-го типа определялся у половины больных с острым течением гломерулонефрита, причем чаще он выявлялся у детей с нефротическим ($q=0,64$), чем с нефритическим синдромом ($q=0,2$). Данный вирус чаще выделялся из крови, реже из мочи и лишь в единичных случаях — из слюны. Цитомегаловирус и вирус простого герпеса 2-го типа редко определялись в биологических жидкостях у детей с остротекущим гломерулонефритом [1]. При вирусологическом исследовании крови, мочи и слюны у 75 больных с хроническим гломерулонефритом в 95% случаев была выявлена герпесвирусная инфекция, причем чаще определялась смешанная инфекция (в 46%) или вирус простого герпеса 1-го типа (в 34,4%). Цитомегаловирус и вирус простого герпеса 2-го типа обнаруживались редко — в 12 и 2,6% случаев соответственно [27].

В.А. Варшавским (2004) [28] при электронномикроскопическом исследовании 136 нефробиоптатов в 70 случаях (в 46 — у детей и в 24 — у взрослых) были выявлены вирусные включения. В другой группе из 68 нефробиоптатов с признаками вирусных включений при электронной микроскопии, по данным полимеразной цепной реакции, в ткани почки было обнаружено 12 типов вирусов, по отдельности или в различных сочетаниях; наиболее распространенными среди них были вирус простого герпеса, аденовирусы и хантовир.

По данным В.В. Длин (1993), у больных гломерулонефритом в почечной ткани как в клубочках, так и в тубулярном эпителии чаще определялись антигены вируса простого герпеса 1-го типа. Вирус обычно обнаруживался в почечной ткани детей со смешанной формой гломерулонефрита. В основном у этих больных заболевание протекало как нефротический синдром, резистентный к глюкокортикостероидам [5].

В инфицированных клетках вирус простого герпеса образует внутриядерные включения и гигантские клетки, оказывает хорошо выраженное цитопатическое действие, проявляющееся в округлении и образовании многоядерных клеток. Вирус является слабым индуктором интерферона, в связи с чем инактивации вирусной ДНК внутри клеток не наступает, и он сохраняется в организме на протяжении всей жизни, периодически вызывая рецидивы заболевания различной степени тяжести [29, 30]. Вирусы герпеса находятся в латентном состоянии в виде L-PREP-частиц в паравертебральных сенсорных ганглиях. При этом наличие вируснейтрализующих антител в крови не предупреждает возникновение рецидивов.

Ряд авторов указывали на возможность сочетания IgA-нефропатии с рецидивирующей инфекцией вируса простого герпеса, причем наблюдалась связь

между обострением герпесной инфекции и усугублением гематурического синдрома [31].

T. Toth и S. Szücs (1989) [32] одними из первых описали случай развития нефротического синдрома на фоне генерализованной герпетической инфекции у пятимесячного ребенка. По данным нефробиопсии, был выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз, причем в гломерулах были обнаружены антигены вируса простого герпеса. При электронной микроскопии в цитоплазме некоторых мезангиальных клеток определялись типичные вирусные включения, характерные для фазы полной репликации вируса простого герпеса.

Некоторые исследователи указывают на формирование интерстициальных нефритов на фоне генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса [33]. В ряде случаев у больных с затяжными формами тубулоинтерстициального нефрита в мочевом осадке определялось значительное количество вируса, причем в анамнезе у пациентов не наблюдалось клиники герпесвирусной инфекции [34].

Имеются единичные сведения о переносе вируса простого герпеса с донорским органом. Реактивированная герпесвирусная инфекция редко вызывает нарушение функции пересаженного органа, однако бессимптомная вирусурия наблюдается в течение довольно длительного периода [35].

Сущность проблемы цитомегаловирусной инфекции в том, что последняя относится к так называемым оппортунистическим инфекциям, клиническое проявление которых возможно лишь в условиях первичного или вторичного иммунодефицита. Свойственное цитомегаловирусной инфекции латентное хроническое течение может перейти в манифестные формы. Провоцирующими факторами, ослабляющими организм, являются терапия глюкокортикостероидами, цитостатиками, интеркуррентные заболевания, ВИЧ-инфекция и др. [1, 12, 14].

Первые транскрипты, синтезируемые с ДНК в первые часы после проникновения вирусных частиц в клетку, называются сверххраними (IE), или α -транскриптами. К настоящему времени получено значительное количество данных, указывающих на регуляторные функции сверххраних транскриптов и соответствующих им белков. Они координируют дальнейшую экспрессию вирусного генома, ряда клеточных генов и, следовательно, играют решающую роль в дальнейшем развитии и течении цитомегаловирусной инфекции. Ряд авторов указывают, что IE гены могут тормозить ингибирующее действие циклоспорина на транскрипцию генов ИЛ-2, тем самым снижая его терапевтический эффект [36].

В настоящее время известны следующие штаммы цитомегаловируса: AD169, Davis, Kerr, Towne. От одного человека может быть выделено несколько штаммов вируса. Считается, что животные могут иметь

свои специфические штаммы цитомегаловируса, которые не передаются человеку и не являются возбудителями у него инфекции.

Диаметр вирионов цитомегаловируса составляет 120–150 нм. Вирион покрыт гликопротеинолипидной оболочкой, которую он приобретает при выходе нуклеопептида через ядерную мембрану. Геном цитомегаловируса представлен двуспиральной ДНК, он самый крупный из всех геномов представителей семейства герпесвирусов. Капсид окружен суперкапсидом, содержащим гликопротеиды [15].

Цитомегаловирус поражает разнообразные клетки, чаще всего — лейкоциты (лимфоциты, моноциты), эпителиальные клетки (дыхательных путей, слюнных желез, почек). С клеток крови цитомегаловирус с большим постоянством переходит на эндотелий, тропизм к которому у него чрезвычайно выражен. Поврежденные эндотелиальные клетки постоянно обнаруживаются в токе крови при активной/реактивированной цитомегаловирусной инфекции; доказано и наличие в них репликации цитомегаловируса. Кроме того, повреждение эндотелия сосудов имеет собственное патогенетическое значение в формировании органических поражений, так как вызывает ишемию или кровоизлияния в различные ткани.

Для цитомегаловируса также характерны следующие особенности: возможность репликации без повреждения клетки; сравнительно низкая вирулентность; резкое угнетение клеточного иммунитета со снижением иммунорегуляторного индекса лимфоцитов Т4/Т8, что может приводить к генерализации процесса. Не случайно до открытия вируса иммунодефицита человека цитомегаловирусу отводили ведущую роль в патогенезе синдрома приобретенного иммунодефицита [12].

Установлена роль хемокинов, таких как ИЛ-8, макрофагальный воспалительный протеин-1 α , моноцитарный хемотаксический протеин-1, растворимые молекулы адгезии VCAM-1/ICAM-1, а также L-селектин, в формировании латентного течения цитомегаловирусной инфекции. На фоне реактивации цитомегаловируса, при иммуносупрессии, было отмечено значительное повышение уровня этих хемокинов у пациентов с антигенемией [37, 38].

Применение иммунодепрессантов и цитостатиков после трансплантации органов не только способствует реактивации ранее приобретенной латентной цитомегаловирусной инфекции, но и повышает чувствительность больных к первичному заражению цитомегаловирусом от серопозитивных доноров. Противовирусная терапия позволяет увеличить период ремиссии и воздействовать на рецидив инфекции, но не позволяет элиминировать вирус из организма [2].

Поражение почек является одним из наиболее частых при цитомегаловирусной инфекции. Впервые оно было описано L. Jakson в 1922 г. Цитомегаличе-

скому метаморфозу преимущественно подвергается нефротелий извитых канальцев, хотя иногда в процесс вовлекаются клубочки, возможна репликация вируса в мезангиоцитах. Довольно часто в почках выявляются участки лимфогистиоцитарной инфильтрации [5].

Исследования Ж.Д. Семидоцкой и соавт. (1999) [39] показали, что у больных с хроническими формами гломерулонефрита наличие IgG к цитомегаловирусу отмечалось в 68% случаев, а IgM — в 54%. Клинически данные формы отличались более тяжелым течением. Иммунологические показатели характеризовались снижением уровня Т-хелперов и повышением уровня Т-супрессоров, а также активацией системы комплемента и некоторых показателей фагоцитарной активности.

Ряд работ посвящен изучению закономерностей формирования IgA-нефропатии на фоне цитомегаловирусной инфекции [40]. Авторы описывают ситуации, в которых на фоне реактивации цитомегаловируса (подтвержденной серологически) отмечалось обострение IgA-нефропатии. При вирусологическом изучении биоптатов почки больных с вирусассоциированной IgA-нефропатией в гломерулах не определялись ни вирусные антигены, ни вирусные ДНК. По всей видимости, состояния, приводящие к обострению заболевания, обусловлены активацией цитокинов, осуществляемой через активацию нуклеарного фактора каппа В [41].

М. Giani и соавт. (1996) [42] описали развитие нефротического синдрома у новорожденного на фоне тяжелой цитомегаловирусной инфекции. Однако на фоне курса ганцикловира отмечалось снижение степени активности нефротического синдрома, а при подключении стероидной терапии развилась его полная ремиссия. Авторы высказали предположение о возможном обострении заболевания при реактивации цитомегаловирусной инфекции.

Важной проблемой вирусассоциированных нефропатий является проблема реактивации цитомегаловируса в трансплантологии, приводящая к отторжению органа. В ряде случаев реактивированная цитомегаловирусная инфекция приводила к формированию индуцированных гломерулопатий и тубулоинтерстициальных нефритов [43]. Недавно выполненные исследования подтвердили роль цитомегаловирусной инфекции как одного из факторов стеноза сосудов трансплантата, приводящего к ишемии органа [43].

Вирус Эпштейна–Барр относится к семейству β -герпесвирусов 4-го типа, имеет сферическую форму с диаметром частиц около 180 нм. Нуклеотид окружен свободной оболочкой, образованной из материала клетки хозяина, содержит линейную двунитчатую молекулу ДНК примерно из 100 генов, соответственно кодирующих около 100 вирусных протеинов. Около 10 белков

(EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C и EBNA-LP — нуклеарные протеины, LMP-1, LMP-2A, LMP-2B — латентные мембранные протеины, EBER1 и EBER2 — белки, кодирующие РНК) предназначены для установления латентного состояния и реактивации. Вирусный геном заключен в нуклеокапсид, который в свою очередь покрыт гликопротеидным тегументом gp350, являющимся фактором рецепторного взаимодействия [44].

Ряд работ указывает на возможность первичного инфицирования вирусом Эпштейна — Барр В-клеток [45]. Проникновение вируса в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих клеток CD21 — рецептор к С3d-компоненту комплемента.

Эпштейна — Барр вирусная инфекция широко распространена среди людей, и по некоторым данным, пожизненная латентная инфекция лимфоцитов выявляется почти у 90% населения в мире. Причем первичное инфицирование, как правило, происходит в раннем детском возрасте, но манифестация Эпштейна — Барр вирусной инфекции в виде отчетливых клинических проявлений, обычно в виде симптомов инфекционного мононуклеоза, примерно в половине случаев наблюдается в периоде полового созревания или при различного рода иммунопатологических реакциях [46]. Манифестация инфекции в виде инфекционного мононуклеоза может осложняться поражением почек, наиболее часто в виде острого интерстициального нефрита. Хотя, по данным литературы, поражения почек на фоне инфекционного мононуклеоза являются редкими, известны описания случаев острого интерстициального нефрита (с выявлением ДНК вируса Эпштейна — Барр в нефробиоптатах), сопровождавшихся снижением почечных функций, требовавших проведения гемодиализа и глюкокортикостероидной терапии [47]. Кроме того, сообщалось о случаях IgA-нефропатии, различных вариантах гломерулопатий, гемолитико-уремического синдрома у пациентов с инфекционным мононуклеозом или хронической активной Эпштейна — Барр вирусной инфекцией. G. Ramelli и соавт. (1990) [48] выявили у 14 из 36 пациентов с инфекционным мононуклеозом в почечных биоптатах разнообразную гломерулярную патологию — от минимальных изменений до различных иммуновоспалительных вариантов гломерулонефрита и фокально-сегментарного гломерулосклероза.

Выявление ДНК вируса в нефробиоптатах указывает на то, что эта вирусная инфекция играет прямую роль в ассоциированных с ней нефропатиях [49]. Описано несколько случаев поражения почек, при которых на фоне отрицательных результатов серологического обследования на вирус Эпштейна — Барр в биоптатах почки выявлялась ДНК этого вируса. Из данных фактов авторы делают вывод, что Эпштейна — Барр вирусная инфекция не может

быть полностью исключена на основании негативных серологических показателей у пациентов [50].

В настоящее время широко обсуждается вопрос о вирус Эпштейна — Барр-ассоциированных гломерулонефритах. По данным некоторых исследователей, известны случаи, когда на фоне этой инфекции развивался нефротический синдром, который хорошо поддавался лечению после противовирусной терапии [51].

В. Margret и соавт. (2000) [52] сообщили о развитии мембранопролиферативного гломерулонефрита у подростка-реципиента родственной почки на фоне Эпштейна — Барр вирусной инфекции по данным серологического исследования. Причем до трансплантации как донор, так и реципиент были серологически негативны по раннему (EA) и капсидному (VCA) антигену вируса Эпштейна — Барр. Развитие вирусной инфекции сопровождалось быстрым нарастанием азотемии. При электронной микроскопии нефробиоптата были выявлены электронно-плотные отложения, локализованные в субэндотелиальном и субэпителиальном пространстве. При иммуногистохимическом исследовании антигены вируса Эпштейна — Барр были обнаружены в цитоплазме подоцитов. Хотя нет неопровержимых данных в пользу этиологической связи возникновения гломерулонефрита и Эпштейна — Барр вирусной инфекции, быстрое развитие массивной протеинурии, нефротического синдрома, совпавшее с началом вирусной инфекции, а также выявление антигенов вируса Эпштейна — Барр в подоцитах могут на это указывать.

При вирусологическом и иммуногистохимическом изучении биоптатов почечной ткани от больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, мембранозной нефропатией и IgA-нефропатией было обнаружено присутствие вируса Эпштейна — Барр в мезангии [53]. Некоторые исследователи указывают на возможную роль данного вируса в формировании гломерулонефрита путем самостоятельного поражения гломерулярных структур, при интактности тубулоинтерстициальных структур. Ранее считалось, что основным компонентом при Эпштейна — Барр вирусассоциированных гломерулонефритах является именно тубулоинтерстициальный компонент. При исследовании биоптатов почечной ткани, полученных от больных с мезангиопролиферативным гломерулонефритом, были выявлены иммуноглобулины к ранним и капсулярным антигенам вируса Эпштейна — Барр в цитоплазме подоцитов, причем нарастание титра антигенов коррелировало со степенью выраженности нефротического синдрома [54].

В литературе широко обсуждается проблема реактивации вируса Эпштейна — Барр в трансплантологии. Реактивации инфекции способствует не только иммуносупрессивная терапия, но и иммунодефицит, вызываемый уремией. Воздействие иммуносупрес-

сивных препаратов на популяцию цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к неконтролируемой пролиферации лимфоцитов, инфицированных вирусом Эпштейна — Барр, что клинически проявляется развитием посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний.

Таким образом, участие инфекционных агентов (бактериальных, вирусных), хотя и претерпело изменения в своей структуре, не потеряло актуальности с развитием медицинских знаний об иммуноопосредованных заболеваниях почек. Некоторые персистирующие вирусные инфекции стали выделяться в проблемные точки современной нефрологии и трансплантологии. Однако на сегодняшний день нет четкого понимания

участия герпесвирусной инфекции в развитии и прогрессировании гломерулонефрита. Неоднократные сообщения об обнаружении вирусных частиц и их антигенов в почечной ткани больных с поражением почек, прогрессирование нефропатии на фоне реактивированной или острой герпесвирусной инфекции, а также достоверная положительная динамика на фоне противовирусной терапии дают основание предполагать причастность герпесвирусной инфекции к развитию и прогрессированию гломерулонефрита. Особым моментом служит то, что некоторые представители герпесвирусной инфекции имеют широчайшее распространение в человеческой популяции, что существенно затрудняет трактовку результатов.

ЛИТЕРАТУРА

- Горчакова Л.Н. Роль герпесвирусной инфекции в прогрессировании остропротекающего гломерулонефрита и обоснование использования α_2 -рекомбинантного интерферона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 24 с.
- Прокопенко Е.И. Вирусные инфекции и трансплантация почки // Нефрология и диализ. 2003. № 2. С. 108—116.
- Длин В.В. Вирусассоциированный гломерулонефрит // Вестник службы крови России. 2008. № 1. С. 37—38.
- Allday M.J., Crawford D.H. Role of epithelium in EBV persistence and pathogenesis of B cell tumors // Lancet. 1988. № 1. P. 855—857.
- Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей и обосновании противовирусной и иммуномодуляторной терапии. Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 1993. 47 с.
- Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 1993. № 328. P. 465—470.
- Игнатова М.С., Длин В.В., Никушина Т.А. и др. Вирусная инфекция Эпштейна—Барр у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита // Нефрология и диализ. 2005. № 1. С. 70—72.
- Катышева О.В., Новикова А.Б., Длин В.В. и др. Вирусные антигены при биопсии почки у детей с гломерулонефритом // Вопросы вирусологии. 1995. № 1. С. 35—39.
- Khaira A., Upadhyay B.K., Sharma A. et al. Hepatitis B virus associated focal and segmental glomerular sclerosis: report of two cases and review of literature // Clin. Exp. Nephrol. 2009. Vol. 13, № 4. P. 373—377.
- Zhang Y., Zhou J.H., Yin X.L., Wang F.Y. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16, № 6. P. 770—777.
- Лутощкин 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. М., 2005. 26 с.
- Малый В.П. (ред.). Герпесвирусная инфекция. М.: «Эксмо», 2009. 304 с.
- Angel J., Franco M.A., Greenberg H.B., Bass D. Lack of a role for type I and type II interferons in the resolution of rotavirus-induced diarrhea and infection in mice // J. Interferon Res. 1999. № 19. P. 655—659.
- Жибурт Е.Б., Серебрянская Н.Б., Каткова И.В. и др. О механизмах активации цитомегаловирусной инфекции // Тер. архив. 1997. № 11. С. 40—41.
- Белыева В.В. Эпидемиология и инфекционные болезни. М.: «Медицина», 1996. С. 54—56.
- Малышев Н.А., Смагулов К.З., Каражас Н.В., Плюхова О.А. Цитомегаловирусная инфекция. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 54 с.
- James J.A., Kaufman K.M., Farris A.D. et al. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 100, № 12. P. 3019—3026.
- Brennan D.C., Garlock K.A., Lippmann B.A. et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy // J. Am. Soc. Nephrol. 1997. № 8. P. 118—125.
- Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Гинекология. 2007. № 1. С. 49—52.
- Гришаева О.Н. Маркеры цитомегаловирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями // Новости «Вектор-Бест». 1998. № 8. С. 18—20.
- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 688 с.
- Малашенкова И. К., Дидковский Н. А., Сарсания Ж. Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна—Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. 2003. № 9. С. 32—38.
- Montgomery R.I., Warner M.S., Lum B.J., Spear P.G. Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family // Cell. 1996. № 87. P. 427—436.
- Cocchi F., Lopez M., Menotti L. et al. The V domain of herpesvirus Ig-like receptor (HlgR) contains a major functional region in herpes simplex virus-1 entry into cells and interacts physically with the viral glycoprotein D // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 15700—15705.
- Marsters S.A., Ayres T.M., Skubatch M. et al. Herpesvirus entry mediator, a member of the tumor necrosis factor receptor (TNFR) family, interacts with members of the TNFR-associated factor family and activates the transcription factors NF- κ B and AP-1 // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 14029—14032.
- Nagy J., Uj M., Szücs G., Trinn C., Burger T. Herpes virus antigens and antibodies in kidney biopsies and sera of IgA

- glomerulonephritic patients // *Nephrol.* 1984. № 21. P. 259—262.
27. Баринский И. Ф., Посевая Т. А., Шабалина Н. В., Никитина А. В. Герпесвирусные инфекции у больных с хроническим гломерулонефритом // *Вопр. вирусол.* 2005. № 1. С. 35—36.
28. Varshavskii V.A., Golitsina E.P., Rybin P.N., Fedorov D.N. The role of viral infection in emergence and progression of primary glomerulonephritis and some nephropathies // *Arkh Patol.* 2004. № 6. С. 28—33.
29. Ghanekar S., Zheng L., Logar A, et al. Cytokine expression by human peripheral blood dendritic cells stimulated in vitro with HIV-1 and herpes simplex virus // *J. Immunol.* 1996. Vol. 157. P. 4028—4036.
30. Halford W.P., Gebhardt B.M., Carr D.J. Persistent cytokine expression in trigeminal ganglion latently infected with herpes simplex virus type 1 // *J. Immunol.* 1996. № 157. P. 3542—3549.
31. Uj M., Szücs G., Nagy J., Trinn C. Antibodies to viruses of the herpes group in glomerulonephritis of membranous, membranoproliferative and IgA types // *Int. Urol. Nephrol.* 1988. № 20. P. 201—209.
32. Tóth T., Szücs S. Focal-segmental glomerulosclerosis associated with herpes simplex viral encephalitis // *Child Nephrol. Urol.* 1989. Vol. 9, № 3. P. 173—175.
33. Harper M.B. Pediatric infectious disease emergencies // *Curr. Opin. Pediatr.* 1995. № 7. P. 302—308.
34. Linde A. The importance of specific virus diagnosis and monitoring for antiviral treatment // *Antivir. Res.* 2001. № 51. P. 81—94.
35. Morosi S., De Socio G.V., Fiorio M., Stagni G. Late onset opportunistic infections in a renal allograft recipient: a case report // *Infez. Med.* 2004. Vol. 12, № 2. P. 136—138.
36. Geist L.J., Dai L.Y. Immediate early gene 2 of human cytomegalovirus increases interleukin 2 receptor- α gene expression // *J. Invest. Med.* 2000. № 48. P. 60—65.
37. Eriksson B.M., Sjolin J., Claesson K. et al. Circulating soluble vascular cell adhesion molecule — 1 and intracellular adhesion molecule — 1 in immunocompetent and renal transplantant patients: correlation with cytomegalovirus disease and renal function // *Scand. J. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33, № 5. P. 350—354.
38. Nordoy I., Muller F., Nordal K.P. et al. Chemokines and soluble adhesion molecule in renal transplantant recipients with cytomegalovirus infection // *Clin. Exp. Immunol.* 2000. Vol. 120, № 2. P. 23—31.
39. Semidotskaia Zh.D., Artemova S.N. Cytomegalovirus infection and glomerulonephritis // *Lik. Sprava.* 1999. № 4. P. 77—83.
40. Nagy J., Haikin H., Sarov B. et al. Altered humoral immunity against cytomegalovirus and Epstein—Barr virus without detectable virus antigens and virus-DNA in the glomeruli of patients with IGA nephropathy in remission phase // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 1995. № 42. P. 179—187.
41. Trine H.M., Paludan S.R. Molecular pathways in virus-induced cytokine production // *Microbiol. Molec. Biol. Rev.* 2001. Vol. 65, № 1. P. 131—150.
42. Giani M., Edefonti A., Damiani B. et al. Nephrotic syndrome in a mother and her infant: relationship with cytomegalovirus infection // *Pediatr. Nephrol.* 1996. Vol. 10, № 1. P. 73—75.
43. Gaston R.S., Hudson S.L., Ward M. et al. Late renal allograft loss: Non-compliance masquerading as chronic rejection // *Transplant. Proc.* 1999. № 31. P. 21—23.
44. Herrold R.E., Marchini A., Fruehling S., Longnecker R. Glycoprotein 110, the Epstein-Barr virus homolog of herpes simplex virus glycoprotein B, is essential for Epstein-Barr virus replication in vivo // *J. Virol.* 1996. Vol. 70. P. 2049—2054.
45. Sara J., Lake C.M., Borza C.M. et al. Epstein-Barr virus gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells // *J. Virol.* 2000. № 74. P. 6324—6332.
46. Macsween K.F., Crawford D.H. Epstein-Barr virus-recent advances // *Lancet Infect. Dis.* 2003. Vol. 3, № 3. P. 131—140.
47. Cataudella J.A., Young I.D., Iliescu E.A. Epstein-Barr virus-associated acute interstitial nephritis: infection or immunologic phenomenon // *Nephron.* 2002. Vol. 92, № 2. P. 437—439.
48. Ramelli G.P., Marone C., Truniger B. Akutes Nierenversagen bei infektiöser Mononukleose // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1990. № 120. P. 1590—1594.
49. Verma N., Arunabh S., Brady T.M., Charytan C. Acute interstitial nephritis secondary to infectious mononucleosis // *Clin. Nephrol.* 2002. Vol. 58, № 2. P. 151—154.
50. Nadasdy T., Park C.S., Peiper S.C. et al. Epstein-Barr virus infection-associated renal disease: diagnostic use of molecular hybridization technology in patients with negative serology // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992. Vol. 2, № 12. P. 1734—1742.
51. Blowey D.L. Nephrotic syndrome associated with an Epstein-Barr virus infection // *Pediatr. Nephrol.* 1996. Vol. 10, № 4. P. 507—508.
52. Margret B., Andresdottir M.B., Assmann K.J. et al. Primary Epstein-Barr virus infection and recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15, № 8. P. 1235—1237.
53. Iwama H., Horikoshi S., Shirato I., Tomino Y. Epstein-Barr virus detection in kidney biopsy specimens correlates with glomerular mesangial injury // *J. Kidney. Dis.* 1998. № 32. P. 785—793.
54. Lande M.B., Mowry J.A., Houghton D.C. et al. Immune complex disease associated with Epstein—Barr virus infectious mononucleosis // *Pediatr. Nephrol.* 1998. № 12. P. 651—653.

Поступила 24.03.10