

Вирусная инфекция Эпштейна–Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита

**М.С. Игнатова, В.В. Длин, Т.А. Никишина, И.С. Лутошкин,
Е.П. Голицина, Е.А. Ружицкая, А.В. Новикова**
МНИИ педиатрии и ДХ МЗ и СР РФ, г. Москва

Epstein–Barr virus infection in a patient with steroid resistant nephrotic syndrome: etiological factor or progressing factor of glomerulonephritis

**M.S. Ignatova, V.V. Dlin, T.A. Nikishina, I.S. Lutoshkin,
E.P. Golitsina, E.A. Rujitskaya, A.V. Novikova**

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барра, нефротический синдром, маркеры вирусной инфекции, валтрекс, неорал.

Представлены литературные данные о возможностях развития Эпштейна–Барра ассоциированного нефрита. Описано развитие у девочки гормонорезистентного нефротического синдрома при мезангиокапиллярном гломерулонефрите, характер которого по иммуноморфологическим, электронно-микроскопическим и вирусологическим данным связан с вирусной инфекцией Эпштейна–Барра. Эффект в лечении достигнут после использования валтрекса и длительного применения неорала (циклоsporин А). Обсуждается вопрос о роли вирусной инфекции Эпштейна–Барра как этиологического фактора и фактора прогрессирования гломерулонефрита.

Recent findings indicate that the Epstein–Barr virus can induce an associated nephritis. We describe a case of patient with steroid resistant nephrotic syndrome due to mesangiocapillary glomerulonephritis that was associated with the Epstein–Barr virus infection as revealed from electron microscopy, immunomorphological and virological data. Positive therapeutic effect was achieved after using valtrex and long-term treatment with of neoral (cyclosporine A). The role of the Epstein–Barr virus infection as an etiological factor and progressing factor of glomerulonephritis is discussed.

В последние годы все большее внимание уделяется вирусной инфекции в развитии разнообразной патологии человека, в том числе и заболеваний органов мочевой системы [2]. Это и не удивительно, так как по мере улучшения антимикробной терапии и снижения иммунной защиты, которая отмечается у больших групп человеческой популяции, все более активными становятся вирусы, которые в латентном состоянии присутствуют в различных органах человека. Очень ранимыми в этом отношении оказываются дети, так как именно у них слабой может быть иммунная защита в связи с ее недостаточным развитием в первые годы жизни или угнетением из-за неблагоприятных экологических факторов. Известно, что при наличии вирус-ассоциированных заболеваний отмечается снижение интерфероновой защиты [4]. Подобное

состояние отмечено при вирус-ассоциированном гломерулонефрите [1]. Внимание к роли вирусов гепатита В и С в развитии гломерулонефрита знаменовало начало изучения вирус-ассоциированных нефропатий. Параллельно с этим обращено внимание на наличие в биоптатах почечной ткани вирусов простого герпеса, что, как правило, происходило при неблагоприятном прогрессирующем развитии гломерулонефрита [3]. В настоящее время изучается роль цитомегаловирусной инфекции в развитии нефротического синдрома (НС). Показано, что это может быть врожденный НС, где однонуклеотидная замена в гене NPHS2, кодирующем подоцин (R138X), вызванная цитомегаловирусом, привела к развитию тяжелейшего заболевания у ребенка на втором месяце жизни [6].

Особое место в развитии патологии почек принад-

*Адрес для переписки: г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ
Телефон: 488-51-13 (р). Игнатова Мария Сергеевна
E-mail: nephrolog@pedklin.ru*

лежит вирусу Эпштейна–Барра, относящемуся к группе *Herpesviridae* 5-го вида. Известна тропность вируса к эпителиальным клеткам, поэтому среди широкого спектра заболеваний, при которых обнаруживается вирус Эпштейна–Барра, определенное место занимает и патология почек. Описываются наблюдения острой почечной недостаточности в связи с развитием тубулоинтерстициального нефрита [10]. Заболевание проявляется как у детей, перенесших мононуклеоз, так и у тех, у кого первичное поражение вирусной инфекцией протекало асимптомно. Имеются единичные сведения и о возможном поражении клубочковой системы почек вирусом Эпштейна–Барра с развитием нефротического синдрома [5]. Исследуя биоптаты почечной ткани при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, мембранозной нефропатии и IgA-нефропатии, H. Imata et al. (1998) [7] обнаружили присутствие вируса Эпштейна–Барра в мезангии, что, по их мнению, свидетельствует о его способности поражать гломерулярные структуры. Однако остается неясным, является ли указанная инфекция этиологическим фактором или сопутствует иммунному процессу в связи с иммуносупрессивной терапией. Также неизвестно, способствует ли вирусная инфекция Эпштейна–Барра прогрессированию гломерулонефрита.

Девочка А. Г. из семьи, где нет заболеваний почек, но от первых двух беременностей у матери родились мальчики, которые погибли в возрасте 3 и 1 мес. от невыясненной причины. Девочка родилась от 3-й беременности, протекавшей с токсокозом на всем ее протяжении, роды на 38-й нед. путем кесарева сечения, с массой 2600 г, длиной 48 см. Развивалась удовлетворительно, редко болела. В 10 лет после ОРВИ выявили изменения в моче в виде лейкоцитурии и протеинурии. Получала уросептики. Повторно ОРВИ заболела в ноябре 2001 г. Было обращено внимание на отеки век и голеней. В стационаре – АД 170/100 мм рт. ст., распространенные отеки, белок в моче 9,9 г/сут, гипоальбуминемия, почечные функции сохранены. Поставлен диагноз: гломерулонефрит, проводилось лечение преднизолоном, верошпироном, гипотензивными средствами. В связи с сохранением активности процесса применен циклофосфан в виде пульс-терапии с курсовой дозой 250 мг/кг. Ухудшение состояния наблюдалось при отмене иммуносупрессантов. В возрасте 13 лет в августе 2003 г. поступила в нефрологическое отделение МНИИ педиатрии и ДХ МЗ РФ. При поступлении состояния средней тяжести, выраженные проявления экзогенного гиперкортицизма. АД 140/90 мм рт. ст. В моче 9,2 г/24 ч (160 мг/кг/24 ч) белка. При УЗИ – значительное увеличение почек в размерах, диффузные изменения почечной паренхимы. Альбумины крови 31 г/л, холестерин 8,1 ммоль/л, креатинин 62 мкмоль/л. Выражена гиперкоагуляция крови, увеличение ЦИК до 0,182. Отмечено снижение IgG до 5,2 г/л и IgA до 0,8 г/л, IgM, IgE – в пределах нормы. При вирусологическом исследовании сыворотки крови маркеры гепатитов В и С не выявлены. Определялись IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа, к цитомегаловирусу. К вирусу Эпштейна–Барра положительные были общие IgM, капсидные и ядерные антигены IgG (VCA IgG и EBNA IgG соответственно).

При морфологическом исследовании обнаружен мезангиокапиллярный (лобулярный) гломерулонефрит с началом фибропластической трансформации и формированием тубулоинтерстициального компонента (рис. 1, 2, цв. вкл.). При иммуногистохимическом исследовании выявлена фиксация IgG, IgA, IgM и C3-фракции комплемента на гломерулярной базаль-

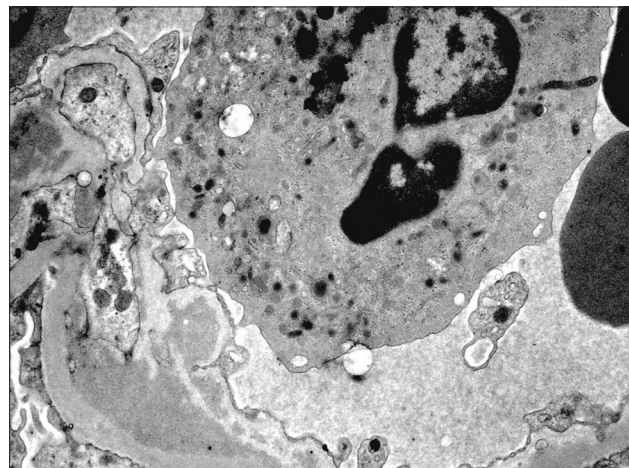


Рис. 3. Субэндотелиальные иммунные комплексы и полиморфно-ядерный лейкоцит в просвете капилляра клубочка при электронной микроскопии. $\times 8000$

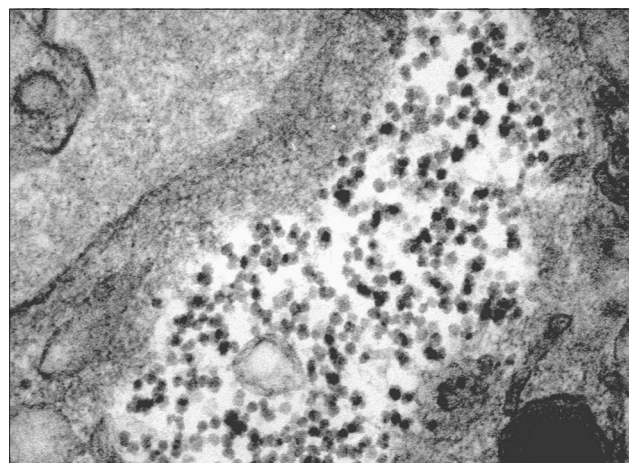


Рис. 4. Вирусные включения в цитоплазме подоцита при электронной микроскопии. $\times 50\ 000$

ной мембране и в мезангии диффузного мелкогранулярного характера. Электронно-микроскопическая картина соответствует диагнозу мезангиокапиллярного гломерулонефрита с фибропластической трансформацией. Большая часть клубочка представляет собой массивные накопления мембраноподобного вещества со сдавленными капиллярами и мезангиальными клетками и большим количеством крупных иммунных комплексов. В относительно сохранной части клубочка иммунные комплексы расположены субэндотелиально, в просветах капилляров много полиморфно-ядерных лейкоцитов и эритроцитов, базальные мембраны капилляров неравномерно утолщены и очагово истончены (рис. 3). В эндотелиоцитах и подоцитах обнаруживается большое количество вирусоподобных включений (рис. 4). При вирусологическом исследовании морфобиоптатов почечной ткани методом РИФ определялось: слабоположительное свечение диагностической антисыворотки к вирусу простого герпеса 1-го типа в канальцевых структурах, слабоположительное свечение к цитомегаловирусу как в клубочках, так и в канальцах. Выраженное свечение отмечалось к капсидным и ядерным антигенам вируса Эпштейна–Барра (рис. 5, 6, цв. вкл.), что в сочетании с выявленным выраженным свечением IgM и C3-фракции комплемента в клубочковых структурах (рис. 7, 8, цв. вкл.) свидетельствует об активном образовании и отложении Эпштейна–Барра вирусных иммунных комплексов

в клубочках почек.

При иммунологическом обследовании ребенка в динамике выявлены следующие устойчивые аномалии: уменьшение концентрации IgG, некоторое повышение концентрации IgM, отмечается лейкоцитоз с повышенным содержанием лимфоцитов, по сравнению с возрастной нормой отмечается повышенное количество Т-лимфоцитов за счет CD8+ (цитотоксические клетки/ супрессоры), значительно снижено соотношение Th/Ts, снижена функциональная активность преимущественно Т-лимфоцитов в РБТЛ при митогенной стимуляции, снижена активность системы комплемента с дефицитом С3 и С4. Повышено содержание ЦИК (как IgA, так и IgG включающих).

Девочке поставлен диагноз: гормонорезистентный нефротический синдром, расшифрованный после вирусологического и морфобиоптического исследования как вирус-ассоциированный мезангиокапиллярный гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом.

Проведено лечение валтрексом в дозе 250 мг × 2 раза в день в течение 10 дней с последующим использованием виферона по 1 000 000 Ед × 2 раза в день в течение 10 дней с последующей поддерживающей терапией в половинной дозе. При повторном вирусологическом исследовании через 10 дней (по окончании противовирусной терапии валтрексом) в сыворотке отсутствовали IgM к вирусу Эпштейна–Барра. В процессе клинического наблюдения в иммунологическом статусе определялись признаки положительной динамики показателей: повысились уровни IgG и IgM, возможно, за счет снижения протеинурии, несколько снизилось общее число лейкоцитов и лимфоцитов в крови. Несколько возросло число Th, уменьшилось число цитотоксических клеток-супрессоров, параллельно этому соотношение Th/Ts повысилось. Наблюдающиеся явления могут быть результатом фармакологических иммунотропных воздействий на наличие активной или реактивированной герпес-вирусной инфекции. При проведении противовирусной терапии девочка получала преднизолон в дозе 1 мг/кг/48 ч. По окончании активной противовирусной терапии назначено лечение сандиммуном-неоралом в дозе 5 мг/кг/сут на 6 месяцев. При обследовании в клинике через 6 месяцев использования неорала состояние удовлетворительное. В моче 0,64 г/сут (11,5 мг/кг/24 ч) белка, альбумины крови 38,6 г/л, креатинин 85 мкмоль/л. Маркеры активной репликации Эпштейна–Барра вирусной инфекции отсутствовали. При выписке из стационара лечение неоралом продолжено. На 01.05.04 белок в моче не определялся. Биохимические параметры в пределах нормы.

Вирусологические исследования выявили у больной активное состояние Эпштейна–Барра вирусной инфекции, а морфобиоптические данные указывали на выраженное гломерулярное и тубулоинтерстициальное поражение почек. Обнаружение при этом в почечной ткани вирусоподобных включений позволяет предполагать наличие реактивированного вируса, поразившего гломерулярные и тубулярные структуры почек. Трудно представить простую персистенцию вируса в почечной ткани больной, тем более что специфическая противовирусная терапия привела к исчезновению маркеров активной вирусной репликации. Ответить на вопрос, когда произошло заражение вирусом Эпштейна–Барра, сложно, хотя и можно предположить, что инфицирование возможно от матери, а также под

маской ОРВИ. Такое предположение подтверждается тем, что сразу после ОРВИ обнаружена протеинурия и лейкоцитурия, что может свидетельствовать о тубулоинтерстициальном процессе в почках. Именно поражение эпителиальных клеток характерно для первичной фиксации вируса [9]. Дальнейшее развитие заболевания может быть связано с особенностями иммунитета больной и вирулентностью вируса Эпштейна–Барра. Возможно, что в интервале между двумя ОРВИ произошло образование иммунных комплексов с участием вируса и развитие нефротического синдрома как клинического выражения мезангиокапиллярного гломерулонефрита, что позволяло бы говорить об этиологической роли указанного вируса. Однако возможно и другое представление об обнаружении активной вирусной инфекции у девочки. Латентный вирус, существовавший у нее и до болезни, активизировался при проведении иммуносупрессивной терапии [8], тем самым явился фактором, препятствующим развитию ремиссии заболевания и способствующим прогрессированию гломерулонефрита. Вне зависимости от ответа на поставленный вопрос больной была целесообразна противовирусная и иммуномодулирующая терапия, которая в совокупности с селективным иммуносупрессантом неоралом препятствует дальнейшему прогрессированию патологического процесса в почках.

Литература

1. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Дисс. ... док. мед. наук. М., 1993: 542.
2. Длин В.В., Чумакова О.В. Роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита у детей. Материалы II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». М., 2002: 12–19.
3. Катыева О.В., Новикова А.В., Длин В.В. и соавт. Вирусные антигены в биоптатах почечной ткани у детей с гломерулонефритом. Вопросы вирусологии 1995; 40: 35–39.
4. Малиновская В.В. Онтогенез системы интерферонов и принципы применения интерферонов в педиатрической практике. Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов. М., 1990: 70–71.
5. Blouey D. Nephrotic syndrome associated with an Epstein–Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 507–508.
6. Frisberg Y., Rimat Ch., Feinstein S. et al. Mutated podocin manifesting as CMV-associated congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 273–275.
7. Imata H., Horikoshi S., Shirato I. et al. Epstein–Barr virus detection in kidney biopsy specimens correlates with glomerular mesangial injury. *J Kidney Dis* 1998; 32: 785–793.
8. Kudoh A., Fujita M., Kiyono T. et al. Reactivation of Lytic Replication from B Cells Latently Infected with Epstein–Barr Virus Occurs with High S-Phase Cyclic-Dependent Kinase Activity while Inhibiting Cellular DNA Replication. *Journal of Virology* 2003; 77: 851–861.
9. Sixbey J., Nedrud J., Raab-Traub N. et al. Epstein–Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. *N Engl J Med* 1984; 310: 1225–1230.
10. Tsai J.-D., Lee H.-C., Lin C.-C. et al. Epstein–Barr virus-associated acute renal failure: diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 267–274.