

ФОКАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ СКЛЕРОЗ КАК МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТА, ИНФИЦИРОВАННОГО ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

А.С. Поскребышева, Е.С. Трофимов, И.В. Новиков

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Иван Владимирович Новиков hilfswillige@mail.ru

Представлено описание клинического случая развития фокального сегментарного гломерулярного склероза (ФСГС) как морфологической формы гломерулонефрита у пациента, инфицированного вирусом гепатита С (ВГС). Показано, что ФСГС как морфологическая форма ВГС-ассоциированной нефропатии на сегодняшний день представляет большой интерес в плане проведения дальнейших исследований по изучению патогенеза и возможностей специфической терапии данного состояния.

Ключевые слова: фокальный сегментарный гломерулярный склероз, вирус гепатита С, вирусный гепатит

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS AS A MORPHOLOGICAL FORM OF GLOMERULONEPHRITIS IN A HEPATITIS C VIRUS-INFECTED PATIENT

A.S. Poskrebysheva, E.S. Trofimov, I.V. Novikov

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care, Moscow

The paper describes a case of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) as a morphological form of glomerulonephritis in a hepatitis C virus (HCV)-infected patient. Today FSGS as a morphological form of HCV-associated nephropathy is shown to be of great interest for further investigations of the pathogenesis of and possibilities of specific therapy for this condition.

Key words: focal segmental glomerulosclerosis, hepatitis C virus, virus hepatitis

Введение

С момента своего открытия в 1989 г. вирус гепатита С (ВГС) считается одной из основных причин развития хронического гепатита и цирроза печени. Несмотря на то что основные клинические проявления инфекции связаны с поражением печени, она ассоциируется с множественными системными проявлениями, в том числе и с поражением почек [1]. ВГС потенциально способен вызывать повреждение почек посредством прямого и непрямого воздействия [2–4]. Это может быть отложение в клубочках иммунных комплексов, состоящих из компонентов вируса, антител к ним и нередко антиглобулиновых антител в виде ревматоидного фактора, продукция которого стимулируется ВГС, с последующей активацией комплемента и возникновением воспаления. Также возможно развитие молекулярной мимикрии ВГС с формированием аутоантител к ткани почек, которое вносит свой вклад в возникновение дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета. Поражение печени вирусом приводит к множественным системным последствиям, в том числе к уменьшению клиренса циркулирующих иммунных комплексов, снижению

образования белков сыворотки, развитию гемодинамических нарушений. На финальных стадиях ВГС-индуцированного цирроза печени у больных возможно возникновение гепаторенального синдрома. На почку также оказывают токсическое влияние лекарственные агенты, применяемые при лечении гепатита. Имеют место и случаи прямого поражения вирусом ткани почек.

Морфологически существует несколько вариантов поражения почек при ВГС.

Наиболее часто с инфекцией ВГС ассоциируется мембранозно-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит (ГН) I типа [5, 6]. У большинства (до 100% в некоторых наблюдениях) пациентов с этим типом ГН в сыворотке присутствуют циркулирующие криоглобулины (выявляемость таковых при ВГС без поражения почек составляет до 50%) [3]. Другим возможным морфологическим типом ВГС-ассоциированного поражения является мембранозный ГН, не отличающийся клинически и микроскопически от идиопатического мембранозного ГН. Наконец, в число описанных морфологических форм ВГС-ассоциированного ГН входят такие как

IgA-нефропатия (IgA — иммуноглобулин класса А), фокальный сегментарный гломерулярный склероз (ФСГС), фибриллярный ГН и иммунотактоидная гломерулопатия, тромботическая микроангиопатия.

В настоящей работе нам хотелось бы остановиться на фокальном ФСГС как одной из морфологических форм ВГС-ассоциированного ГН.

Ниже представлено описание клинического случая.

Больной К., 63 лет, 01.02.2008 г. поступил в терапевтическое отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и наблюдался сотрудниками кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РГМУ. При поступлении отмечены жалобы на отеки нижних конечностей, общую слабость. С юности у больного имели место сухость, шелушение кожи, синдром Рейно (мерзнут, немеют и синеют пальцы верхних и нижних конечностей при нахождении на холоде). Также в анамнезе — «аспириновая» бронхиальная астма, на момент госпитализации контролируемая ингаляциями беклазона, сальбутамола. В августе 2007 г. пациент впервые отметил появление красноватой мелкопятнистой непальпируемой незудящей сыпи, которая вначале локализовалась на разгибательных поверхностях нижних конечностей, а впоследствии распространилась на живот и переднюю поверхность грудной клетки и была расценена как аллергическая. Больному проведено лечение кортикостероидами (местно) и антигистаминными препаратами (перорально) с достижением относительно положительного эффекта.

В середине января 2008 г. у пациента впервые возникли отеки нижних конечностей, периорбитальные отеки по утрам, стали беспокоить распирающие боли в ногах. Нарастание подобной симптоматики заставило больного обратиться в приемное отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Пациент был осмотрен терапевтом, хирургом, после чего ему были выполнены рентгенография грудной клетки и ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей. Для проведения дальнейшего обследования и лечения больной был госпитализирован в терапевтическое отделение.

Объективный осмотр и лабораторные данные

При поступлении у пациента объективно зарегистрировано состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, отмечены сухость и шелушение кожи, наблюдались остаточные явления мелкоочечной красноватой сыпи на груди и животе. Имели место отеки голеней и стоп. Кожа на кистях бледная, холодная. Перкуторный звук над всеми отделами легких — ясный легочный. Частота дыхания — 18 дыхательных движений в минуту. При аускультации в легких дыхание жесткое, небольшое количество рассеянных жужжащих сухих хрипов. Левая граница сердца — на уровне левой срединно-ключичной линии, верхушечный толчок — в V межреберье слева. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы при аускультации не выслушиваются, частота сердечных сокращений — 75

в минуту, артериальное давление — 160/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень — +2 см от края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный.

В отделении проведено комплексное обследование пациента.

Зафиксировано снижение суточного количества выделяемой мочи до 600–1000 мл. В клиническом анализе мочи наблюдалась стойкая протеинурия — до 3,2 г/л.

В биохимическом анализе крови выявлены снижение общего белка до 42 г/л, значительная диспротеинемия (альбумины — 45%, α 1-глобулины — 5%, α 2-глобулины — 21%, β -глобулины — 14% и γ -глобулины — 15%), а также увеличение уровня мочевины до 20,1, креатинина — до 0,16 и холестерина — до 6,1 ммоль/л.

По результатам проведения пробы Реберга клиренс креатинина составил 49 мл/мин.

Все перечисленное позволило заподозрить у больного наличие нефротического синдрома, причиной развития которого, судя по всему, стал ГН. С учетом того что больной регулярно проходил обследование в клинко-диагностическом центре по месту жительства (последний раз весной 2007 г.), где ему проводили клинический анализ мочи, клинический и биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование брюшной полости, по результатам которых патологических изменений не выявлено, у него был констатирован быстро прогрессирующий ГН с исходом в острую почечную недостаточность (ОПН).

Кроме того, у пациента были обнаружены антитела к ВГС. Отрицательные результаты проведенного анализа на определение РНК ВГС свидетельствовали об отсутствии у больного репликации вируса.

С учетом наличия у больного в анамнезе бронхиальной астмы встал вопрос о первопричине возникновения ГН: был проведен дифференциальный диагноз, в том числе с синдромом Черджа—Стросса (Churg—Strauss) и криоглобулинемическим ГН, ассоциированным с ВГС. Однако повторные анализы крови на криоглобулины дали отрицательный результат (на амбулаторном этапе также не отмечено криоглобулинемии), содержание С3—С4-компонентов комплемента было нормальным, что позволило исключить наличие у больного мезангиокапиллярного ГН.

В связи с отсутствием необходимого минимума диагностических критериев синдрома Черджа—Стросса согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (1990) [7], а также с получением отрицательного результата анализа на антинейтрофильные антитела (pANCA, cANCA) данное диагностическое предположение также не подтвердилось.

Течение заболевания в стационаре

На основании проведенных исследований больному был поставлен следующий диагноз: ВГС, минимальная активность, стадия интеграции. Быстро прогрессирующий ГН. ОПН, олигурическая стадия. Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия II степени, риск 4.

Бронхиальная астма смешанной этиологии (аспириновая, атопическая), среднетяжелого течения, частично контролируемая. ДН 0. Планировали перевод больного в нефрологическое отделение ГKB им. С.П. Боткина.

03.02.2008 г. у пациента зарегистрированы повышение температуры тела до 37,5 °C, возникновение сухого кашля. Больному назначен оксамп в дозе 1 г внутримышечно 4 раза в сутки, однако из-за выраженной непереносимости (появление болей в животе, тошноты, рвоты и диареи после третьей инъекции) препарат был заменен на пероральный ципрофлоксацин — 500 мг 2 раза в сутки, на прием которого наблюдалась аналогичная реакция, в связи с чем и этот препарат был отменен. При рентгенографии грудной клетки, выполненной 08.02.2008 г., обнаружена правосторонняя верхнедолевая пневмония. Был назначен цефотаксим по 1 г внутримышечно 4 раза в день, наблюдалась хорошая переносимость препарата. Однако состояние больного продолжало ухудшаться, температура тела повысилась до 38 °C, усилилась одышка, появился кашель с отхождением желтой мокроты. На контрольной рентгенограмме от 11.02.2008 г. диагностирована правосторонняя верхнедолевая абсцедирующая пневмония; из отделяемой мокроты высеяна культура *Ps. fluorescens*, резистентная к цефалоспорином, аминогликозидам и пенициллинам. В связи с резистентностью микроорганизма и непереносимостью фторхинолонов больному был назначен меропенем в дозе 1 г внутривенно капельно 2 раза в день. Кроме того, проводили антигипертензивную, диуретическую, инфузионную терапию. В дальнейшем состояние пациента стабилизировалось, рентгенологически пневмония разрешилась, и больной был переведен в нефрологическое отделение, где ему выполнили биопсию почки, в ходе которой был выявлен фокальный сегментарный ГН.

Обсуждение

Подобное течение болезни весьма характерно для нефротического синдрома. Повышенная фильтрация и выделение с мочой белка, выраженное снижение концентрации γ -глобулинов в плазме крови приводят к значительному снижению реактивности организма и развитию вторичных инфекций. Чаще всего у таких больных возникает инфекция, вызванная условно-патогенной флорой преимущественно со слизистой оболочки верхних дыхательных путей и обуславливающая развитие пневмонии и плеврита. Этому способствует снижение концентрации в плазме крови IgA, обеспечивающего местную защиту слизистых оболочек. Также характерно развитие вирусных (вирус герпеса) и грибковых инфекций. В данном случае пневмония была вызвана *Ps. fluorescens* — условно-патогенным возбудителем из рода *Pseudomonas*.

Выявленный у больного морфологический вариант поражения почек является одной из форм некриоглобулинемического ГН, описанных у пациентов с ВГС. При этом как клиническая, так и морфологическая картина заболевания неспецифична и не отли-

чается от таковой у больных с ФСГС без гепатита С.

Диагноз устанавливают с помощью световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии почечного биоптата. Морфологически ФСГС характеризуется наличием сегментарного ГН части клубочков с отложением в них IgM и C3-компонента комплекса [2, 8]. Клиническая картина представлена нефротическим синдромом или персистирующей протеинурией, в большинстве случаев в сочетании с гематурией, в половине — с артериальной гипертензией [2]. Возраст пациентов составляет, как правило, 25–35 лет, преобладают мужчины [9]. Несмотря на наличие умеренных морфологических изменений, течение болезни часто бывает прогрессирующим, достижение полных ремиссий наблюдается редко [2].

Этиология ФСГС до сих пор остается неизвестной, хотя и зафиксировано более частое развитие этой формы ГН у наркоманов, употребляющих внутривенные наркотики, больных СПИДом, в рамках так называемой ВИЧ-ассоциированной нефропатии, и пациентов с рекуррентными инфекциями мочевых путей, возникшими на фоне везико-уретерального рефлюкса [9–11]. При наличии ВИЧ-инфекции и злоупотреблении героином встречается особая морфологическая форма ФСГС с крайне неблагоприятным прогнозом — коллапсирующая гломерулопатия, при которой имеют место спадение клубочковых капилляров, выраженная гипертрофия и гиперплазия эпителиальных клеток, микрокисты канальцев, дистрофия канальцевого эпителия и отек интерстиция; клиническая картина характеризуется развитием тяжелого нефротического синдрома, ранним повышением уровня креатинина сыворотки [2, 11].

Первые описания возможности ассоциации ФСГС с ВГС в литературе относят к 90-м годам XX в. Связь заболевания с ВГС подтверждается как клиническими и биохимическими маркерами активности гепатита, так и обнаружением сывороточных антител к ВГС и вирусной РНК, а также посредством прямого выявления ВГС-РНК и сердцевидного антигена в клубочках и канальцах почек путем осуществления лазерной микродиссекции с последующей амплификацией [12] (хотя роль в патогенезе заболевания присутствия ВГС в почечной ткани до сих пор остается неясной).

Наиболее интересным представляется вопрос о специфической противовирусной терапии этих пациентов. До сих пор не существует единой точки зрения об использовании у них интерферона α (ИФН α). В то время как многие авторы отмечают уменьшение протеинурии, отеков и уровня креатинина в сыворотке крови на фоне проведения терапии ИФН [8, 9, 13], другие, напротив, описывают развитие ФСГС у больных ВГС, получавших ИФН α [14]. Эффективность лечения зависит от уровня репликации вируса, его генотипа (менее чувствителен генотип 1b), выраженности фиброза печени. В тяжелых случаях применение ИФН не способствует

предотвращению прогрессирования поражения почек [15]. Нередко после прекращения противовирусной терапии у пациентов наблюдается возникновение рецидива виремии и симптомов ГН [8, 16], которые могут быть купированы повторным назначением ИФНа [8].

До настоящего времени пока не было проведено крупных многоцентровых рандомизированных исследований по оценке эффективности лечения ВГС-ассоциированного поражения почек. Сегодня наиболее эффективным считается использование ступенчатого подхода к терапии ГН при ВГС. В первую очередь добиваются стабилизации состояния больных, уменьшения протеинурии, ремиссии ГН

с применением глюкокортикоидов и цитостатиков. В случае достижения стабилизации почечного процесса пациентам назначают прием препаратов пегилированного ИФНа в адекватных терапевтических дозировках [15, 16]. Целесообразность использования комбинированной терапии (ИФНа + рибавирин) не доказана [17].

Таким образом, ФСГС как морфологическая форма ВГС-ассоциированной нефропатии на сегодняшний день представляет большой интерес в плане проведения дальнейших исследований по изучению патогенеза и возможностей специфической терапии данного состояния.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика. Конференция «Гепатит С — Российский консенсус». Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Информационный бюллетень, 2000;2.
2. Нефрология. Под ред. Е.М. Шиловой. М., 2007.
3. Miller S.E., Howell D.N. Glomerular diseases associated with hepatitis C virus infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000;11:145–60.
4. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю. и др. Криоглобулинемическое поражение почек — особенности течения и лечения. *Нефрология и диализ* 2002;4(1):4–8.
5. Карпов С.Ю., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Спектр, частота и прогностическая значимость системных проявлений при хроническом гепатите С низкой активности. *Терапевтический архив* 2005;77(2):59–65.
6. Gopalani A., Ahuja T.S. Prevalence of glomerulopathies in autopsies of patients infected with the hepatitis C virus. *Am J Med Sci* 2001;322:57–60.
7. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094–100.
8. Ezaki Y., Tanaka U., Minoshima S. et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with type C virus hepatitis and decrement of proteinuria by interferon-alpha therapy [in Japanese]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999;41:83–8.
9. Motta M., Malaguarnera M., Restuccia N. Focal segmental glomerulosclerosis and hepatitis C virus: a case report. *Panminerva Med* 2001;43:49–52.
10. Stehman-Breen C., Alpers C.E., Fleet W.P. et al. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. *Nephron* 1999;81:37–40.
11. Barbiano Di Belgiojoso G., Genderini A., Ferrario F. Post-infectious glomerulonephritis [in Italian]. *G Ital Nefrol* 2003;20:184–99.
12. Sansonno D., Lauletta G., Montrone M. et al. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin Exp Immunol* 2005;140:498–506.
13. Altraif I.H., Abdulla A.S., Sebayel M.I. et al. Hepatitis C associated glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1995;15:407–10.
14. Coroneos E., Petrusevska G. et al. Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with alpha-interferon therapy. *Am J Kidney Dis* 1996;28:888–92.
15. Giannico G., Manno C., Schena F.P. Treatment of glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 (Suppl 8):34–8.
16. Reed M.J., Alexander G.J., Thiru S., Smith K.G. Hepatitis C-associated glomerulonephritis — a novel therapeutic approach. *Nephrol Dial Transplant* 2001;21:869–71.
17. Meyers C.M., Seeff L.B., Stehman-Breen C.O., Hoofnagle J.H. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):631–57.