

Принципы терапии гломерулонефрита, ассоциированного с гепатит В- и гепатит С-вирусной инфекцией у детей

В.В.Длин¹, О.В.Чумакова²

¹Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ;

²Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Представлены основные принципы терапии у детей с различными клиническими и морфологическими вариантами гломерулонефрита, ассоциированного с вирусами гепатита В и С. Показана эффективность интерферонотерапии в сочетании с цитостатической терапией и стероидной терапией. Установлено профилактическое влияние рекомбинантного интерферона на реактивацию вирусной инфекции у детей, получавших цитостатическую и стероидную терапию. Установлено положительное влияние интерферонотерапии на иммунный и интерфероновый статус.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, герпес-вирусная инфекция, интерферонотерапия, иммунный статус, интерфероновый статус

Principles of therapy of glomerulonephritis associated with hepatitis B and hepatitis C viral infection in children

V.V.Dlin¹, O.V.Chumakova²

¹Moscow Research Institute of Paediatrics and Children's Surgery, Ministry of Public Health of the Russian Federation;

²Scientific Centre of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The authors present herein the basic therapeutic principles in children with different clinical and morphological variants of glomerulonephritis associated with hepatitis B and C viruses, showing efficacy of interferon therapy in combination with cytostatic therapy and steroid therapy. Determined was preventive effect of recombinant interferon on reactivation of viral infection in children having received cytostatic and steroid therapy. The authors also determined a positive effect of interferon therapy on the immune and interferon status.

Key words: children, glomerulonephritis, virus hepatitis B, virus hepatitis C, herpes virus infection, interferon therapy, immune status, interferon status

По данным многих авторов большое значение в развитии и прогрессировании гломерулонефрита играют различные вирусные инфекции. При этом большинство исследований посвящено изучению роли вируса гепатита В (НВ), как этиологического фактора [1–4]. В научной литературе представлено много примеров, документирующих существование ассоциации НВ-вирусной инфекции и мембранозного гломерулонефрита, в первую очередь, в странах с высокой эндемичностью НВ-вирусной инфекции: Японии, Тайване, Китае, Гонконге, Корее, Нигерии, Зимбабве и др. [2–7]. Показано, что эта ассоциация чаще определяется у больных с мембранозным и мембранопролиферативным гломерулонефритом и значительно реже у пациентов с мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом как у взрослых, так и у детей [2, 3, 5, 7–10]. Антигены вирусного

гепатита В у детей с гломерулонефритом чаще определяют в гломерулах в составе иммунных комплексов и реже в нефротелии [6].

Клинически и морфологически гломерулонефрит, ассоциированный с НВ-вирусной инфекцией не отличается от клинических и морфологических вариантов гломерулонефрита, при которых вирус гепатита В не был обнаружен. В то же время многими исследователями отмечено, что для гломерулонефрита, ассоциированного с НВ-вирусной инфекцией, более характерным оказалась высокая частота обострений, у большей части больных выявляется нефротический синдром со смешанным мочевым синдромом, заболевание чаще развивается у мальчиков в дошкольном возрасте, типичным является склонность к более торпидному течению и у части больных отмечен плохой ответ на стероидные и иммуносупрессивные препараты [6, 8, 11–13]. Для нефротической формы хронического гломерулонефрита в сочетании с НВ-вирусной инфекцией характерными были более высокие показатели холестерина, α_2 -глобулинов ($p < 0,05$), и более низкий уровень альбуминов по сравнению с больными с гломерулонефритом без сопутствующей патологии печени. Степень протеинурии и показатели общего белка в сыворотке крови практически не отличались в обеих группах. Сме-

Для корреспонденции:

Длин Владимир Викторович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных болезней почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Телефон (095) 483-3653

E-mail: nephrolog@pedklin.ru

Статья поступила 19.12.2002 г., принята к печати 28.03.2003 г.

шанная форма хронического гломерулонефрита в сочетании с *HB*-вирусной инфекцией также характеризовалась более выраженной гиперхолестеринемией, гипо- и диспротеинемией по сравнению с гломерулонефритом без патологии печени, при этом уровень протеинурии при *HB*-ассоциированном гломерулонефрите был выше, чем в группе больных (группа сравнения) хроническим гломерулонефритом без ассоциации с вирусом гепатита В или вирусом гепатита С (*HC*) ($p < 0,05$) [11]. Частота гипертонии и степень повышения артериального давления практически не различались в обеих группах. Выявлена более высокая частота стероидрезистентности у детей с гломерулонефритом, ассоциированным с *HB*-вирусной инфекцией (при нефротической форме в 90%, при смешанной в 92%), чем в группе сравнения (66 и 70%, соответственно). Следует отметить, что у всех больных с *HB*-ассоциированным гломерулонефритом на первый план в клинической картине заболевания выступали симптомы поражения почек. Поражение печени протекало в большинстве случаев латентно, чаще имелись лишь ультразвуковые признаки изменений со стороны печени. Уровень трансаминаз сыворотки крови был повышен у 86% детей, при этом степень повышения ферментов была небольшой – не более чем в 3 раза от нормы [6, 11].

В последние годы широко изучается роль вируса гепатита С в развитии поражений почек. Основой этому послужило открытие в 1989 г. самого вируса и установление тесной связи смешанной криоглобулинемии с *HC*-вирусной инфекцией. Частота выявления смешанной криоглобулинемии среди больных с *HC*-вирусной инфекцией составляет 34–54% [5, 14, 15]. Впервые о возможности поражения почек при криоглобулинемии сообщили в 1966 г. M.Meltzer и соавт. [16]. Смешанные криоглобулины состоят из иммуноглобулинов разных классов, чаще *IgG* и *IgM* со свойствами ревматоидного фактора – моноклонального *IgMk* (II тип) и поликлонального *IgM* (III тип). Наиболее высокой нефритогенностью обладает II тип [5]. Морфологически гломерулонефрит, ассоциированный с *HC*-вирусной инфекцией, в том числе и протекающий с криоглобулинемией, близок к идиопатическому мезангиокапиллярному гломерулонефриту. Однако морфологические изменения в почках при криоглобулинемическом мезангиокапиллярном гломерулонефрите имеют особенности, отличающие его от идиопатического мезангиокапиллярного гломерулонефрита I типа:

- 1) внутрикапиллярные тромбы, состоящие из преципитатов криоглобулинов и имеющие вид фибриллярных или кристаллоидных структур при электронной микроскопии;
- 2) гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом, моноцитами;
- 3) выраженное удвоение и утолщение базальной мембраны клубочков почек;
- 4) васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенок.

У части больных, обычно с умеренно выраженным мочевым синдромом отмечается картина мезангиального пролиферативного гломерулонефрита [5]. Иногда выявляется фокально-сегментарный ГН гломерулонефрит [17]. Под нашим наблюдением находилось 14 детей с гломерулонефритом, ассоциированным с *HC*-вирусной инфекцией. У половины из

них проведена нефробиопсия. При этом у 14% больных выявлены минимальные изменения клубочков, у 29% – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, у 14% – мезангиокапиллярный гломерулонефрит, у 43% – фокально-сегментарный гломерулосклероз [11].

Связь криоглобулинемического мезангиокапиллярного гломерулонефрита с *HC*-вирусной инфекцией в дальнейшем была подтверждена и в исследованиях, проведенных в Европе (Италия, Франция, Испания), США и Японии. В настоящее время выявляют структурные белки вируса гепатита С в иммунных отложениях в клубочке и интерстиции [18]. В наших исследованиях криоглобулинемия на +, ++ выявлялась у 44,4% детей с гломерулонефритом, ассоциированным с *HC*-вирусной инфекцией. Однако исследования проводились в условиях иммуносупрессивной терапии, что не исключает более высокие исходные показатели криоглобулинов у данных пациентов и может служить косвенным подтверждением криоглобулинемического генеза почечного поражения [11].

Клинико-лабораторные проявления гломерулонефрита в сочетании с *HC*-вирусной инфекцией мало отличались от таковых при *HB*-ассоциированном гломерулонефрите и в большей степени отличались от гломерулонефрита без поражения печени (группа сравнения). *HC*-ассоциированный нефротический синдром (у 13 детей в составе смешанной формы гломерулонефрита, у 1 – изолированный) характеризовался более высокой протеинурией ($p < 0,05$), гипопротеинемией ($p < 0,01$), выраженной диспротеинемией за счет значительного повышения γ -глобулиновой фракции ($p < 0,001$). Степень выраженности отека, показатели холестерина, артериальное давление практически не отличались в анализируемых группах. Кроме того, при сочетании гломерулонефрита с *HC*-вирусной инфекцией у большинства больных наряду с поражением почек и печени отмечались изменения со стороны других органов и систем (кожные сыпи, суставной синдром, поражение сердца, энцефалопатии, офтальмологические изменения) в разных комбинациях. Резистентность к стероидам была выявлена у всех детей при гломерулонефрите в сочетании с вирусом гепатита С.

Мы выявили негативное влияние *HB*- и *HC*-вирусной инфекции на функциональное состояние почек. Так, у детей с *HB*-ассоциированным гломерулонефритом обнаружено снижение осмотического концентрирования у 27,9%, а клубочковой фильтрации у 11,4%, в то время как в группе детей с гломерулонефритом без *HB*-вирусной инфекции только в 8,9 и 5,1% случаев соответственно ($p < 0,05$ для осмотического концентрирования). При смешанной форме гломерулонефрита в сочетании с *HC*-вирусной инфекцией функция почек по клубочковой фильтрации была снижена у 28,6% детей, а в группе со смешанной формой гломерулонефрита без поражения печени снижения клубочковой фильтрации не отмечалось ($p < 0,02$). При этом осмотическое концентрирование снижалось одинаково часто в обеих группах (14 и 12% соответственно).

Эти данные послужили обоснованием для использования противовирусной и иммуномодулирующей терапии, в частности, препаратов интерферона, индукторов интерферона, например, ридостина и препаратов из группы ацикловира, в комплексе лечения больных с вирусассоциированным гломерулонефритом.

В клинической практике используются нативные или рекомбинантные интерфероны, обладающие противовирусной, иммуномодулирующей и антилимфоцитарной активностью. Наиболее широко применяется рекомбинантный α -интерферон (интерферон- α_{2b} и интерферон- α_{2a}).

В лечении вирусассоциированного гломерулонефрита мы использовали отечественный рекомбинантный α_2 -интерферон. Выпускается он для парентерального введения. При его использовании парентерально наблюдается гриппоподобный синдром, утомляемость, ухудшение настроения, алоpecia, цитопения и др. Поэтому у детей был применен ректальный вариант введения в виде микроклизм или свечей в сочетании с антиоксидантами [19]. При этом отсутствуют побочные явления, реже образуются антиинтерфероновые антитела [6, 19], возможно длительное применение препарата. В настоящее время разрабатываются новые формы рекомбинантного интерферона, в частности, липосомального, который принимается *per os*.

Рекомбинантный α -интерферон в свечах используется в дозе 50 000 МЕ/кг в сутки в течение 10 дней ежедневно в 2 приема, затем 12 нед через день в половинной дозе в 1 прием. Повторные курсы через 6–8 нед.

В последние годы была показана более высокая эффективность при комбинированном лечении *HB*-вирусной инфекции рекомбинантными интерферонами с аномальными нуклеозидами (ламивудин), но контролируемых исследований у больных гломерулонефритом с *HB*-вирусной инфекцией не проводилось [20].

Для лечения криоглобулинемического гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом гепатита С, также используется рекомбинантный α -интерферон изолированно или в сочетании с рибавирином. В случае высокой активности гломерулонефрита применяется плазмаферез или криоферез в сочетании с активной иммуносупрессивной терапией высокими дозами преднизолона и циклофосфана [5]. Установлено, что вирус гепатита С с генотипом 1b малочувствителен для интерферонотерапии. Поэтому в последние годы активно разрабатываются новые комбинированные методы лечения *HC*-вирусной инфекции. Показана эффективность комбинированной терапии рекомбинантными интерферонами парентерально в комбинации с римантадином (детям 7–14 лет в дозе 100 мг/сут) или урсодезоксихолевой кислотой (10–12 мг/кг/сут) длительно (до 6 мес) [20]. Однако контролируемых исследований по изучению эффективности этих методов терапии у детей с гломерулонефритом, ассоциированным с *HC*-вирусной инфекцией, не проводилось.

Имеющиеся в литературе данные об использовании рекомбинантного α_2 -интерферона, в том числе и в виде ректальной формы, при различных вирусных инфекциях показывают высокую его эффективность для лечения тяжелых форм рецидивирующего герпеса, острых и хронических вирусных гепатитов, гриппозной и некоторых других инфекций [21, 22].

При интерферонотерапии отмечается иммуномодулирующий эффект, который заключается в усилении продукции всех видов эндогенного интерферона, нормализации соотношения Т-хелперов и супрессоров, увеличении продукции интерлейкинов-1 и -2, наблюдается антипролиферативный и противовирусный эффекты, которые наиболее выражены в

отношении ряда вирусов, склонных к персистенции. Усиленная экспрессия антигенов *HLA*, рекомбинантные интерфероны способствуют усилению иммунного ответа на вирусные антигены, предотвращая тем самым развитие латентного состояния [6].

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения герпесной инфекции и, в частности, индукторы интерферона растительного происхождения (алпизарин, эвкалимин, ханерол, хелепин и др.) и синтезированные (ридостин и др.) [23].

Одними из основных противовирусных препаратов, применяющихся для лечения вирусных инфекций из рода *Herpesviridae* являются ацикловир и его аналоги и производные [24, 25]. При использовании ацикловира, особенно длительном, возможны побочные явления (у 4,1–7,6% больных) в виде головной боли, патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушений менструального цикла, рвоты, поражения кожи и некоторые другие [24]. Однако длительное оральное применение ацикловира в половинной дозе у больных с герпесной инфекцией в течение года более эффективно, чем его кратковременное применение (в течение 5 дней). Использование ацикловира целесообразно в случае рецидивирующей герпесвирусной инфекции в период ее обострения, так как максимальное действие этот препарат оказывает на размножающийся вирус [26]. Включение ацикловира и его аналогов в комплексную терапию больных гломерулонефритом снижает в 3–4 раза частоту рецидивов герпесной инфекции у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, тогда как использование рекомбинантного интерферона – более чем в 5 раз [2, 6].

Таким образом, персистирующая вирусная инфекция, особенно вирусы из семейства *Herpesviridae*, *HB*- и *HC*-вирусные инфекции играют существенную роль в патогенезе и прогрессировании гломерулонефрита у детей. Вирусная персистенция нарушает клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым способствует развитию резистентных форм заболевания. Особенно это характерно для *HC*- и герпесвирусной инфекций. Раннее использование противовирусной терапии в комплексе лечения больных как с острым, так и с хроническим течением заболевания повышает эффективность их лечения. В настоящее время актуальным является поиск новых методов терапии гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, так как именно при этом варианте патологии эффективность терапии недостаточна.

Литература

1. Блюгер А.Ф., Векслер Х.М., Силонова Г.И. Патогенетические механизмы формирования хронического гепатита В. В кн.: Вирусные гепатиты: Нерешенные вопросы проблемы вирусных гепатитов. М.: 1984; 149–54.
2. Длин В.В., Шабалина Н.В., Горчакова Л.Н. Рекомбинантный α_2 -интерферон для профилактики рецидивирующей герпесвирусной инфекции у детей с гломерулонефритом, получающих иммунодепрессивную терапию. В кн.: II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», М.: 1995; 309.
3. Игнатова М.С. Гломерулопатии и гломерулонефриты. В кн.: Детская нефрология. Под ред. М.С.Игнатовой, Ю.Е.Вельтищева. Л.: Медицина; 1989; 214–44.
4. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицина; 1990; 241–69.

5. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю. и др. Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечение. Нефрология и диализ 2002, 4(1) 4–8.
6. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Автореф. дисс. д-ра мед. наук, 1993, 542.
7. Del Vecchio-Blanco C., Polito C., Caporaso N., et al. Membranous glomerulopathy and hepatitis B virus (HBV) infection in children. Int J Pediatr Nephrol 1983, 4(4) 235–238.
8. Аверьянова Н.И., Шипулина И.А., Ганиев М.Г. Гломерулонефрит у детей, выделяющих HBs-антиген. Пермь, 1989, 5.
9. Наумова В.И., Исламанов М., Иванов В.Г., Ни А.Н. HB-вирусная инфекция и первичный гломерулонефрит у детей. Педиатрия 1991, 7 57–62.
10. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Калиничева Е.О. Хронический гломерулонефрит. В кн. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: Сотис; 1997; 292–346.
11. Чумакова О.В. Особенности течения сочетанных болезней почек и печени. Автореф. дисс. д-ра мед. наук 1999, 300.
12. Guo Y.G., Sheng F.Y., Fang L.J., et al. Glomerulonephritis associated with Hepatitis B antigen in Children. In VIII Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Canada, 1998, 9056.
13. Nammalwar B.R., Sankar V.S., Ramesh S., et al. Hepatitis B virus infection and glomerulonephritis. Ind J Pediatr 1987, 54(5): 759–63.
14. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. и др. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. Терапевтический архив 2000, 6: 1–5.
15. Agnello V., Romain P.L. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. Dis Clin North Am 1996; 22(1) 150–61.
16. Meltzer M., Franklin E.C., Elias K., et al. Cryoglobulinemia (clinical and laboratory study II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. Am J Med 1966, 40: 837.
17. Trejo O., Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M., et al. Cryoglobulinemia. Study of Etiologic Factors and Clinical and Immunologic Features in 443 Patients from a Single Center. Medicine 2001, 80(4). 19–25.
18. Sansonno D., Gesualdo L., Manno C., et al. Hepatitis C virus related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. Hepatology 1997; 26 1687–1688.
19. Малиновская В.В., Мурзабаева Р.Т., Монахова Л.С., Миронова Л.Л. Функционирование системы интерферона при различных способах и дозах введения рекомбинантного α_2 -интерферона (реаферона). Вопросы вирусологии 1989, 2. 180–185.
20. Рейзис А.Р. Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном α -2a (Роферон А). Вопросы современной педиатрии 2002; 1(1): 17–21.
21. Малиновская В.В., Борщ-Компаниец С.Ф., Новикова Н.В. Исследование генно-инженерного человеческого альфа-2 интерферона в терапии менингитов и менингоэнцефалитов различной этиологии у новорожденных детей. Тезисы докл. X Регионального симпозиума соцстран по интерферону. М.–Рига 1988; 77.
22. Малиновская В.В. Онтогенез системы интерферона и принципы применения интерферонов в педиатрической практике. В кн.: Современные аспекты применения интерферонов и др. иммуномодуляторов. М., 1990, 70–1.
23. Семенова Т.Б., Джумиго П.А., Шипулина Л.Д. Перспективы применения некоторых индукторов интерферона растительного происхождения в терапии простого герпеса. В кн.: Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов. М., 1990; 112–113.
24. Kinghorn G. Long-term suppression with oral acyclovir of recurrent herpes simplex virus infections in otherwise healthy patients. Amer J Med 1988; 85: 26–29.
25. Leigh I.M. Management of non genital herpes simplex virus infections in immunocompetent patients. Amer J Med 1988, 85: 34–38.
26. Mattison H.R., Reichman R.C., Benedetti I., et al. Double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral acyclovir therapy for management of recurrent genital herpes. Amer J Med 1988; 85: 20–5.

В.В.Длин, О.В.Чумакова
 академик РАМН, директор Научного центра здоровья детей РАМН,
 Председатель Исполкома Союза педиатров России

Заместитель главного редактора
Б.С.Каганов

профессор, заместитель директора по научной работе
 Научного центра здоровья детей РАМН

Журнал «Вопросы современной педиатрии» ориентирован на педиатров, детских хирургов, научных работников и преподавателей ВУЗов, организаторов здравоохранения. Тематика публикаций разнообразна: клиника и диагностика болезней детского возраста, фармакотерапия острых и хронических заболеваний у детей, питание больного и здорового ребенка, информация о новых лекарственных средствах, вакцинопрофилактика, официальная информация Минздрава России, Российской Академии медицинских наук и Союза педиатров. Журнал публикует наиболее интересные статьи из авторитетного американского издания «The Journal of Pediatrics».

Телефон редакции: (095) 203-31-97, e-mail: red@ifmch.ru. Отдел рекламы: (095) 290-34-67, e-mail: reklama@ifmch.ru

