

УДК 616.611-002.2-06:[616.36-002.12:578.891]

# Хронический гломерулонефрит смешанного типа у пациентки с HBV-инфекцией

(Клинический случай)

В.С. Адоньева<sup>1</sup>, А.Б. Бочкарев<sup>1</sup>, О.С. Саурин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области «Поликлиника № 2»

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Орловский государственный университет»

## Chronic glomerulonephritis of the mixed type in patient with HBV-infection (Clinical case)

V.S. Adonyeva<sup>1</sup>, A.B. Botchkarev<sup>1</sup>, O.S. Saurina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State-funded healthcare institution of the Oryol region «Polyclinic N2»

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Oryol state university»

**Цель публикации.** Описать клинический случай хронического гломерулонефрита (ХГН), ассоциированного с инфицированием вирусом гепатита В (HBV). Показать эффективность препаратов из группы аналогов нуклеозидов с высокой противовирусной активностью в лечении таких пациентов и важность своевременного назначения противовирусной терапии.

**Основные положения.** Представленное наблюдение демонстрирует нефрологический дебют длительно бессимптомно протекавшего хронического вирусного гепатита В у пациентки, инфицированной в раннем детском возрасте. Клиническая манифестация заболевания характеризовалась развитием нефротического синдрома, гематурии, артериальной гипертензии. Обращали внимание выраженные периферические отеки, наличие свободной жидкости

**The aim of the publication.** To present a clinical case of the chronic glomerulonephritis (CGN) associated with hepatitis B virus (HBV) infection. To demonstrate efficacy of nucleoside analogues with high antiviral activity in the treatment of such patients and importance of well-timed prescription of antiviral therapy.

**Key points.** Presented case shows renal onset of chronic viral hepatitis B, that was previously asymptomatic for long time in patient, who was infected at early childhood. Clinical manifestation of disease was characterized by nephrotic syndrome, hematuria, systemic hypertension. Severe dependent edema, abdominal and pleural effusions, splenomegaly and hypertension up to 160/90 mm Hg drew attention. Laboratory tests revealed markers of HBe-negative HBV-infection, high serum level of HBV DNA replication, severe proteinuria at preserved renal function.

**Адоньева Виктория Сергеевна** – заведующая отделением инфекционных заболеваний и иммунопрофилактики БУЗ Орловской области «Поликлиника № 2». Контактная информация: ad-viktoria69@yandex.ru; 302040, г. Орел, ул. 8 Марта, д. 2

**Adonyeva Victoria S.** – head of contagious diseases and immunological prophylaxes department, State-funded healthcare institution of the Oryol region «Polyclinic N 2». Contact information: ad-viktoria69@yandex.ru; 302040, Orel, 8 Marta street, 2

**Бочкарев Алексей Борисович** – кандидат медицинских наук, главный врач БУЗ Орловской области «Поликлиника № 2». Контактная информация: mlpu2poliklinika@yandex.ru; bochkarev71@mail.ru; 302040, г. Орел, ул. 8 Марта, д. 2

**Bochkarev Alexey B.** – MD, chief physician of the State-funded healthcare institution of the Oryol region «Polyclinic N 2». Contact information: mlpu2poliklinika@yandex.ru; bochkarev71@mail.ru; 302040, Orel, 8 Marta street, 2

**Саурин Ольга Семеновна** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по медицинскому образованию, лечебной и профилактической работе ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет».

Контактная информация: saurina051@mail.ru; 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

**Saurina Olga S.** – MD, PhD, professor, pro-rector for medical education, medical and preventive activity, State educational government-financed institution of higher professional education «Oryol state university». Contact information: saurina051@mail.ru; 302026, Orel, Komsomolskaya street, 95

в брюшной и плевральной полостях, АД 160/90 мм рт. ст., спленомегалия. Проведение лабораторных тестов выявило наличие маркёров HBe-негативной HBV-инфекции, высокого уровня репликации ДНК HBV в сыворотке крови, выраженную протеинурию при сохранной азотвыделительной функции почек.

При ультразвуковой эластометрии печени обнаружен выраженный фиброз (F3 METAVIR). На фоне назначенной терапии глюкокортикостероидами впервые зарегистрировано повышение уровня цитолитических ферментов (аланинаминотрансфераза 120 ЕД/л, аспаратаминотрансфераза 98 ЕД/л). Лечение: энтекавир 0,5 мг в сутки с нормализацией трансаминаз в течение 12 нед, достижением вирусологического ответа (ДНК HBV менее 50 МЕ/мл) на 30-й неделе, сероконверсии по HBe на 42-й неделе терапии.

**Выводы.** Внепеченочные проявления вирусных гепатитов часто не только маскируют поражение печени, но и во многом определяют прогноз заболевания. Проведение патогенетической терапии ХГН, ассоциированного с HBV-инфекцией, без назначения противовирусного лечения сопровождается риском активации печеночного процесса. Пациентам с поражением почек в рамках хронической HBV-инфекции может быть рекомендована противовирусная терапия препаратами из группы аналогов нуклеозидов, их высокую противовирусную активность иллюстрирует представленное клиническое наблюдение.

**Ключевые слова:** гепатит В, гломерулонефрит, энтекавир.

At ultrasound liver elastometry showed severe fibrosis (METAVIR F3). On a background of glucocorticosteroid treatment elevation of cytolytic enzymes (alanine transaminase of 120 U/L, aspartate aminotransferase of 98 U/L) was registered for the first time. Treatment included entecavir 0,5 mg per day for 12 wks with normalization of transaminase levels, virologic response (DNA HBV under 50 ME/ML) at the 30<sup>th</sup> week, HBe seroconversion at the 42<sup>nd</sup> week of treatment.

**Conclusions.** Extrahepatic manifestations of viral hepatitis frequently not only mask liver disease, but determine prognosis in many respects as well. Pathogenic treatment of HBV-infection associated CGN without antiviral treatment is accompanied by risk of liver disease activation. Patients with renal involvement within the framework of chronic HBV-infection require antiviral therapy by nucleoside analogues, their high antiviral activity is demonstrated by presented clinical case.

**Key words:** hepatitis B, glomerulonephritis, entecavir.

Опыт работы многопрофильной клиники показывает как часто приходится утверждаться в диагнозе болезни печени, расшифровывая ревматологические, эндокринные, кожные, почечные, гематологические маски хронических гепатитов. Внепеченочные проявления часто не только маскируют поражение печени, но и во многом определяют прогноз заболевания.

Выделяют две основные группы механизмов развития внепеченочных поражений при инфицировании вирусами гепатитов. Первая группа включает патологию, вызванную преимущественно реакциями гиперчувствительности замедленного типа: поражение суставов, мышц, легких, сердца, синдром Шегрена и др. Вторая группа — патологию преимущественно иммунокомплексного генеза, обусловленную васкулитами, которые развиваются из-за повреждающего действия иммунных комплексов, содержащих антигены вируса и антитела к ним [1].

Установление факта внепеченочной репликации *вируса гепатита В* (HBV) способствовало пониманию патогенеза многосистемности поражения при HBV-инфекции и рассмотрению вирусного гепатита не только как инфекционного заболевания печени, но и как системной генерализованной вирусной инфекции. Поражение почек при хронической HBV-инфекции может проявляться

при клинически явном или латентно протекающем поражении печени [4].

Впервые ассоциация между персистирующей HBs-антигемией и нефротическим синдромом была отмечена в 1971 г. В. Combes и соавт. [6] описали мужчину с посттрансфузионным гепатитом и персистенцией HBsAg в сыворотке крови, у которого через год после начала заболевания печени развился *гломерулонефрит* (ГН), клинически проявляющийся нефротическим синдромом [12].

В ассоциации с инфекцией вируса гепатита В рассматривается несколько гистологических вариантов ГН — мембранозный гломерулонефрит у детей, мезангиокапиллярный гломерулонефрит у взрослых и мезангиопролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатия) [8].

Ведущее место в патогенезе ГН, ассоциированного с HBV-инфекцией, придают HBsAg, HBeAg, HBeAg [7]. HBV-ассоциированное поражение почек — иммунокомплексный ГН, что подтверждается обнаружением с помощью моноклональных антител HBsAg и HBeAg в гломерулярных депозитах в почке и определением HBsAg в иммунных комплексах, элюированных из почки [11].

У взрослых пациентов гломерулонефрит развивается обычно на фоне длительно существующего *хронического гепатита В* (ХГВ) с признаками активности — как лабораторными, так и морфо-

логическими. Клиническая картина поражения почек при HBV-инфекции отличается большим разнообразием [5].

Поражение почек может опережать, выявляться одновременно или возникать на фоне уже распознанного ХГВ. Ассоциированный ГН может быть и единичным проявлением хронической HBV-инфекции и доминировать в клинической картине, тогда как поражение печени долгое время протекает скрыто [2].

По данным клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, среди 49 больных с поражением почек в рамках хронической HBV-инфекции одинаково часто регистрировались нефротический (41%) и мочевого (47%) синдромы. С большой частотой (61%) наблюдалась гематурия различной степени выраженности, причем у 1/3 этих больных она была ведущим симптомом. Повышение артериального давления зарегистрировано у 20% пациентов, почечная недостаточность выявлена у 6% — у всех быстро прогрессирующего характера [3].

Рассматриваемое наблюдение демонстрирует нефротический дебют клинических проявлений хронической HBV-инфекции с последующей активацией печеночного процесса на фоне применения иммуносупрессивной терапии ГН.

Пациентка К., 30 лет, инженер. Впервые обратилась в отделение инфекционных заболеваний БУЗ Орловской области «Поликлиника № 2» 06.02.2012 г. с жалобами на общую слабость, дискомфорт в эпигастрии.

Из анамнеза заболевания известно, что в октябре 2011 г. проходила медосмотр в поликлинике по месту жительства — патологии не выявлено, анализы в пределах нормы. Спустя месяц внезапно появились выраженные отеки голеней и стоп, АД до 160/100 мм рт. ст., головная боль, тошнота. При обращении к терапевту был диагностирован нефротический синдром: суточная протеинурия 4,4 г/л, общий белок 50,4 г/л, отмечены повышение уровня креатинина крови до 116,3 мкмоль/л, микрогематурия 2–5 в поле зрения (2000/мл по Нечипоренко). С целью онкопоиска выполнено УЗИ молочных желез (выявлен двусторонний фиброаденоматоз) и органов малого таза (обнаружены ретенционная киста правого яичника, параовариальная киста справа).

Госпитализирована в нефрологическое отделение ГБ им. С.П. Боткина г. Орла 25 ноября 2012 г. Диагноз: *хронический гломерулонефрит* (ХГН) смешанного типа, анасарка, двусторонний гидроторакс, дыхательная недостаточность 1 ст., асцит. В ходе обследования впервые выявлены HBsAg, спленомегалия 145×71 мм. 26.11.2012 начато лечение: преднизолон 60 мг/сут, гипотензивная терапия иАПФ, верапамилом, антикоагулянтная терапия (гепарин 20 тыс. ЕД/сут), антиагрегантная терапия (курантил 225 мг/сут)

с положительным эффектом — суточная протеинурия 3,6–2,1–1,32 г, общий белок 50,4–57 г/л, альбумин 34 г/л, креатинин крови 86 мкмоль/л, стабилизировалось АД. При проведении контрольной рентгенографии грудной клетки 02.12.2011 жидкости в плевральной полости не обнаружено, по данным УЗИ брюшной полости от 21.12.2011 свободной жидкости нет, сохранялась спленомегалия 130×60 мм.

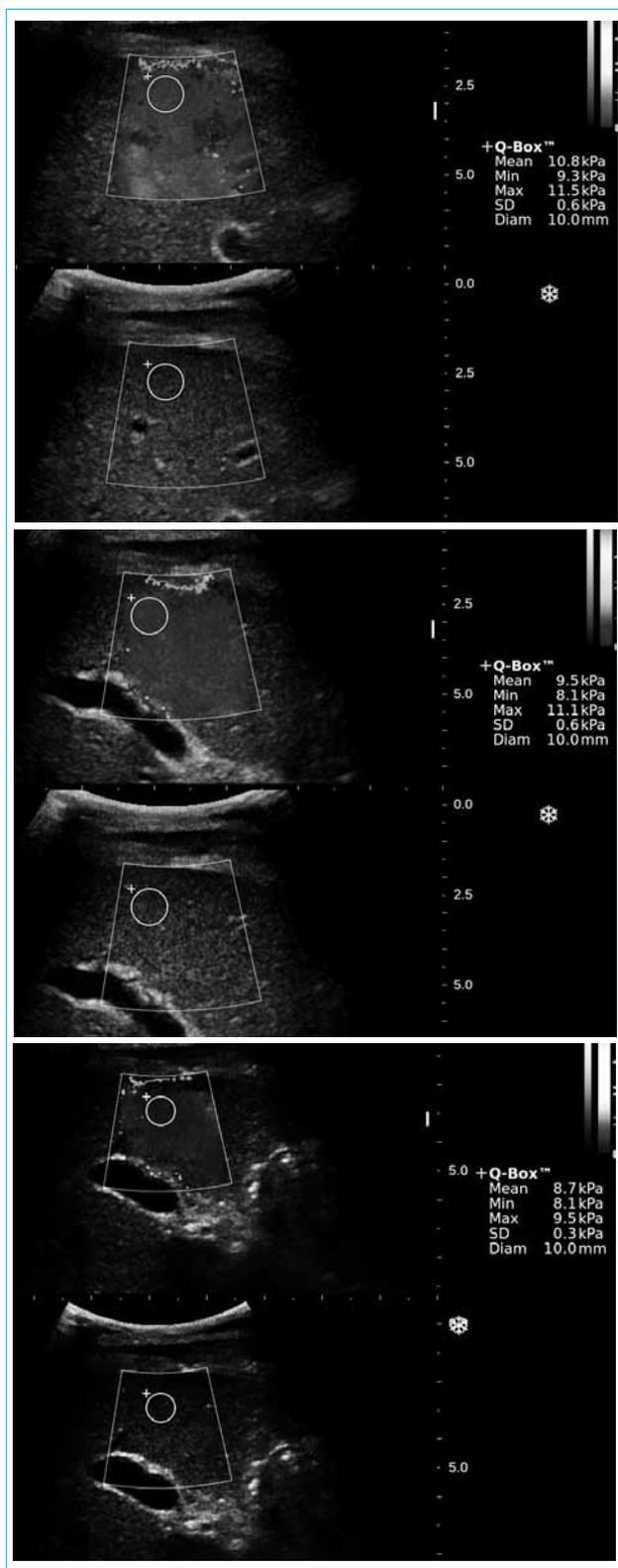
В январе 2012 г. пациентка поступила на лечение в нефрологическое отделение клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

На момент поступления сохранялись никтурия, суточная протеинурия 0,45 г, лабильность артериального давления. На фоне приема высоких доз глюкокортикостероидов впервые зарегистрировано повышение уровня ферментов цитолиза — *аланинаминотрансфераза* (АлАТ) 109 ЕД/л, *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) 46 ЕД/л. Пациентка консультирована гепатологом, диагностировавшим хронический вирусный гепатит В, HBe-положительный, умеренной активности, рекомендовано проведение противовирусного лечения.

В период госпитализации проведена терапия преднизолоном, иАПФ, селективными бета-блокаторами, курантилом. В результате лечения суточная протеинурия имела стойкую тенденцию к уменьшению, что позволило начать снижение дозы кортикостероидов по 2,5 мг в 5 дней.

Эпидемиологический анамнез: оперативные вмешательства и контакт с больными вирусными гепатитами пациентка отрицает, в возрасте полутора лет в реанимационном отделении детской областной больницы проводились гемотрансфузии по поводу тяжелой формы гриппа.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски с множественными участками гипер- и депигментации округлой формы в подмышечных областях и на плечах вследствие перенесенной стрептодермии (лето 2011 г.), гипергидроз ладоней, акне на лице, увеличение подкожной жировой клетчатки в области щек. Видимых отеков не выявлено, периферические лимфоузлы не пальпировались. Грудная клетка по форме правильная. Перкуторно по всем полям легочный звук. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторно границы сердца в норме. Пульс ритмичный, удовлетворительно наполнения, 80 ударов в минуту, АД 120/70 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, участвует в дыхании, правильной конфигурации, симметричный. При мануальном исследовании брюшной полости отмечается слабая болезненность в эпигастрии. Размеры печени по Курлову: 11–9,5–7 см, длинник селезенки 9 см, поколачивание по поясничной



Изображения, полученные при ультразвуковой эластометрии печени

области безболезненное. Физиологические отправления в норме.

При обследовании выявлен высокий уровень репликации ДНК HBV ( $1 \cdot 10^8$  МЕ/мл), HBe-положительный вариант хронической HBV-инфекции,

умеренная активность цитолитических ферментов (АлАТ 120 ЕД/л, АсАТ 98 ЕД/л). При проведении эластографии печени – выраженный фиброз (F3 METAVIR) – см рисунок.

Проведено трехкратное измерение эластичности печени с последующим усреднением полученных значений (усредненное среднее значение эластичности печени составило 9,7 кПа, усредненное минимальное – 8,5 кПа, усредненное среднее квадратичное отклонение – 0,5). Заключение: найденные значения могут соответствовать степени фиброза F3 по шкале METAVIR

В представленном случае речь идет о достаточно давнем инфицировании вирусом гепатита В (данные эпидемиологического анамнеза, выраженный фиброз печени) и возможном участии вируса в инициации почечного процесса. Это допущение позволило сформулировать следующий клинический диагноз: хронический гепатит В, HBe-положительный, с высоким уровнем виремии (ДНК HBV  $1 \cdot 10^8$  МЕ/мл), умеренной активности, выраженным фиброзом (F3 METAVIR), HBV-ассоциированный гломерулонефрит смешанного типа с сохранной азотвыделительной функцией почек, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Принято решение о продолжении патогенетической и симптоматической терапии, начале противовирусного лечения.

В исследованиях по лечению пациентов с HBV-инфекцией и поражением почек показана низкая эффективность препаратов интерферона [10]. Кроме того, применение ИФН и ПЭГ-ИФН может вызывать ухудшение иммунологически опосредованных внепеченочных проявлений HBV-инфекции. Число контролируемых исследований противовирусной терапии у данной категории пациентов ограничено, но описаны случаи, при которых она эффективна. Чаще всего применялся ламивудин. Однако в настоящее время предполагается, что энтекавир и тенофовир будут более эффективными у этой группы больных [9].

Пациентке назначены энтекавир 0,5 мг/сут, преднизолон 50 мг/сут (со снижением дозы по 2,5 мг в 5 дней), диротон 20 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, курантил 225 мг/сут, ранитидин 150 мг/сут, натекаль ДЗ, соблюдение бессолевой диеты, питьевого режима. В последующие 12 недель наблюдения отмечались умеренная активность ферментов цитолиза (АлАТ 4–5 N), минимальная протеинурия (0,33–0,42 г) при сохранении азотвыделительной функции почек. Положительная динамика лабораторных показателей на фоне лечения представлена в таблице.

Преднизолон был отменен к 14.05.2012, что совпало с достижением биохимической ремиссии и вирусологического ответа на лечение (уровень виремии снизился на 4  $\log_{10}$ ). Авиремия зарегистрирована на 30-й неделе противовирусного лече-

## Динамика лабораторных показателей у пациентки К.

Показатель	24.01	17.02*	21.03	17.04	14.05	13.06	17.07	16.08	19.09
АлАТ, ЕД/л	120	91	93	78	49	30	24	16	14
АсАТ, ЕД/л	98	52	114	84	46	36	22	12	16
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	319	291	285	245	175	161	160	138	116
Билирубин, мкмоль/л	12,7	10,0	9,1	8,4	6,8	8,0	8,8	8,6	8,0
Креатинин, мкмоль/л	116	105	88	86	77	70	86	105	96
Мочевина, ммоль/л	6,2	5,4	5,6	5,0	6,0	5,6	5,8	6,2	5,0
Содержание белка в моче, г/л	0,24	0,165	0,03	Следы	—	—	—	—	—
Уровень виремии, МЕ/мл	$1 \cdot 10^8$				$6,8 \cdot 10^4$			887	<50

\*Начало терапии энтекавиром.

ния (ДНК HBV менее 50 МЕ/мл), на 42-й неделе — сероконверсия по HBeAg.

В настоящее время пациентка продолжает терапию энтекавиром, сохраняется биохимическая и вирусологическая ремиссия, отмечается стойкая нормализация АД, купирован нефротический синдром. Планируется консолидация противовирусной терапии в течение 24–48 мес.

## Выводы

Обследование на вирусы гемоконтактных гепатитов необходимо проводить всем пациентам с хроническим гломерулонефритом для исключения вирусиндуцированного поражения почек и определения тактики лечения с применением этиотропных препаратов.

У HBV-позитивных пациентов должен быть выполнен весь объем диагностических исследова-

ний для уточнения стадии HBV-инфекции и степени патологических изменений в печени.

Проведение патогенетической терапии ХГН, ассоциированного с HBV-инфекцией, без назначения противовирусного лечения сопровождается риском активации печеночного процесса при длительной иммуносупрессии и опасностью развития рецидивов почечного процесса после отмены кортикостероидов.

Пациентам с поражением почек в рамках хронической HBV-инфекции может быть рекомендована противовирусная терапия препаратами из группы аналогов нуклеозидов с высокой противовирусной активностью (энтекавир) до достижения биохимической и вирусологической ремиссии с последующей консолидацией лечения.

Безусловной является необходимость тщательного клинико-лабораторного мониторинга противовирусной и патогенетической терапии у данной категории пациентов.

## Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т., Русских А.В. Внепеченочные проявления хронической HBV-инфекции // Клини. фармакол. — 2003. — № 1. — С. 18–22.
1. *Abdurakhmanov D.T., Russkikh A.V.* Extrahepatic of manifestation of chronic HBV-infection // Klin. farmakol. — 2003. — N 1. — P. 18–22.
2. Апросина З.Г., Попова И.В., Крель П.Е. и др. Свообразное течение хронической генерализованной инфекции вируса гепатита В (клинико-морфологическое наблюдение) // Тер. арх. — 1996. — № 11. — С. 16–19.
2. *Aprosina Z.G., Popova I.V., Krel' P.Ye.* et al. The unique course of a chronic generalized infection with the hepatitis B virus (clinico-morphological observation). // Ter Arkh. — 1996. — N 11. — P. 16–19.
3. Козловская Л.В., Тэгай С.В., Малышко Е.Ю. и др. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 7. — С. 32–35.
3. *Kozlovskaya L.V., Tegay S.V., Malysheko E.Yu.* et al. Renal disease associated with hepatitis B and C viruses // Consilium medicum. — 2002. — Vol. 4, N 7. — P. 32–35.
4. Косминкова Е.Н., Козловская Л.В. Особенности поражения почек при хронических диффузных заболеваниях печени, обусловленных вирусом гепатита В // Тер. арх. — 1992. — № 6. — С. 43–46.
4. *Kosminikova EN, Kozlovskaya LV.* Pattern of kidney involvement in chronic diffuse liver diseases due to the hepatitis B virus Ter Arkh. — 1992. — N 6. — P. 43–46.
5. Лопаткина Т.Н., Краснова Т.Н. Поражение почек при хронических заболеваниях печени // Клини. гепатол. — 2006. — Т. 2, № 3. — С. 15–21.
5. *Lopatkina T.N., Krasnova T.N.* Renal involvement in chronic liver diseases // Klin. gepatol. — 2006. — Vol. 2, N 3. — P. 15–21.
6. Abbas N.A., Pitt M.A., Green A.T. et al. // Nephrol. Dial. Transp. — 1999. — Vol. 14. — P. 1272–1275.
7. Baig S., Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus // J. Coll. Physicians Surg. Pak. — 2008. — Vol. 18, N 7. — P. 451–457.
8. *Cacob P., Terrier B.* Hepatitis B-related autoimmune manifestations // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2009. — Vol. 35, N 1. — P. 125–137.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 57. — P. 167–185.
10. *Lisker-Melman M., Webb D., Di Bisceglie A.M.* et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon // Ann. Intern. Med. — 1989. — Vol. 3. — P. 479–483.
11. *Takeda S., Kida H.* et al. Characteristics of glomerular lesions in hepatitis B virus infections // Am. J. Kid. Dis. — 1988. — Vol. 11. — P. 57–62.
12. *Terrier B., Cacob P.* Hepatitis B virus, extrahepatic immunologic manifestations and risk of viral reactivation // Rev. Med. Interne. — 2011. — Vol. 32, N 10. — P. 622–627.