

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
БУХАРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

*УДК:616.36-002.2*

**АВЕЗОВА ЗАРНИГОР БАХШИЛЛОЕВНА**

**«Клинико-биохимические аспекты хронического вирусного гепатита  
В и С при хроническом гломерулонефрите»**

5А510103-Терапия

Диссертация написано для получения магистерской степени

**Научный руководитель :**

д.м.н., проф. Латипова Н.С

СОДЕРЖАНИЕ	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
Введение.....	4
<b>ГЛАВА 1.Современные представления об особенностях течения HBV и HCV- инфекции.....</b>	<b>8</b>
1.1. Аспекты поражения почек при ХВГ.....	8
1.2. Клинические проявления поражения почек при хроническом гепатита В и С.....	14
1.3. Лечение поражения почек при хроническим вирусном гепатита.....	16
<b>ГЛАВА 2 .МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Характеристика пациентов.....	19
2.2. Методы исследования.....	24
2.3.Статистическая обработка материала.....	34
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
3.1.Анализ особенностей клинического течения ХГН при ХВГ В и С.....	35
3.2.Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей в зависимости от клинических форм ХГН при ХВГ.....	38
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>51</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>56</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>57</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>58</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЕ

HBV – инфекция- хроническая вирусная инфекция В

HCV –инфекция- хроническая вирусная инфекция С

ВГ-вирусный гепатит

ВГВ, ВГС- вирусный гепатит В и С

ГД-гемодиализ

ГН-гломерулонефрит

HbsAg-поверхностный антиген ВГВ

HbeAg - антиген ВГВ

ХВГ- хронический вирусный гепатит

ХГН- хронический гломерулонефрит

ХПН- хроническая почечная недостаточность

ЦИК- циркулирующие иммунные комплексы

НС- нефротический синдром

БОММЦ- Бухарский областной многопрофильный медицинский центр

АГ- артериальная гипертензия

АД- артериальное давление

ПЦР ДНК HBV- полимеразная цепная реакция на выявление ДНК вируса гепатита В

ПЦР РНК HCV- полимеразная цепная реакция на выявление РНК вируса гепатита С

НС- нефротический синдром

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы:** Важное место в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности занимают болезни почек. В структуре почечной патологии одно из ведущих мест принадлежит ГН, в связи с тяжестью осложнений, трудностями диагноза, несовершенной терапией, плохим прогнозом большинство хронических его форм. ГН сегодня представляет собой заболевание почек, которое помимо первичного, нередко приобретает значение вторичного поражения, развивающегося в рамках определенной системной или обменно-эндокринной патологии, спектр которой чрезвычайно широк. Системность процесса с вовлечением почек присуща гемоконтактным вирусным гепатитам, в частности ВГВ и ВГС.

Вирусные гепатиты В, С занимающие доминирующее место среди всех болезней печени, являются одной из наиболее важных проблем современной гепатологии в связи их повсеместным распространением и высоким уровнем заболеваемости. Согласно ВОЗ в мире насчитывается около 15% носителей вирусного гепатита В и 10% носителей вирусного гепатита С (НСV) всего населения Земного шара. У 60-80% из них возможно развитие хронических заболеваний печени, причём у 20-30% больных через несколько лет развивается цирроз, на фоне которого нередко наблюдается развитие гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время на фоне выраженного снижения показателей заболеваемости острыми гепатитами имеет место отчетливое развитие эпидемии хронического вирусного гепатита (ХВГ), в основном за счёт вирусного гепатита С. В патогенезе парентеральных гепатитов, течения и исходах ведущая роль отводится иммунным механизмам. Характерный “уход” вирусов гепатита от “иммунного надзора”, обусловленный неполноценностью иммунного ответа, определяет персистенцию возбудителя и формирование хронического течения инфекции.

В течение заболевания вирусным гепатитом В и С возможны признаки иммунокомплексного заболевания. Циркулирующие иммунные комплексы при хронической вирусной патологии печени могут обуславливать появление внепеченочных поражений органов и систем, таких как узелковый периартериит, гломерулонефрит, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, ревматическая полимиалгия, синдром Гиена-Барре, миокардит иммунокомплексного генеза. На особом месте среди вышеперечисленных иммунокомплексных проявлений гепатита В и С особое место занимает гломерулонефрит, которые развивается как отдельное внепеченочное проявление или как патология в составе вторичных системных синдромов (узелковый периартериит, гломерулонефрит, эссенциальная смешанная криоглобулинемия). Морфологически при в базальных мембранах почечных клубочков и сосочков обнаруживают отложения иммунных комплексов, содержащих HbsAg, antiHbs, antiHbcor, HBeAg, antiHCV и др. У взрослых вторичные клубочковые поражения при вирусных гепатитах протекают медленно, однако у трети больных процесс неуклонно прогрессирует может проявляться нефротическим синдромом, ухудшать состояние больного с проявлениями почечной недостаточности, трудно поддается противовоспалительной терапии, требует применения экстракорпоральных методов терапии иммунокомплексной патологии (плазмаферез, гемосорбция) (Апрасина З.Г., Мухин Н.А., 2010). Несмотря, на важное значение в прогнозировании исходов течения хронических вирусных гепатитов данных по диагностике и лечению их внепочечных проявлений, данных в научной литературе по данной проблематике очень мало.

В связи с вышесказанным своевременная диагностика и адекватная терапия внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов, в

частности гломерулонефритов является важной научно-практической проблемой и требует тщательного изучения.

**Цель исследования:** Изучить степень поражения функционального состояния почек при хроническом вирусном гепатите В и С.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-лабораторную характеристику хронического гломерулонефрита, ассоциированного с гепатитом В.
2. Изучить клинико- лабораторную оценку хронического гломерулонефрита, ассоциированного с гепатитом С.
3. Оценить клинико-лабораторную характеристику хронического гломерулонефрита, ассоциированного с микст гепатитом В +С.
4. На основании данных исследования изучить взаимосвязь степени биохимической активности ХГН в зависимости от типа вирусного поражения при хроническом вирусном гепатите.

**Методы исследования:**

1. Определения маркеров гепатита В и С методом ИФА и ПЦР.
2. Биохимическое исследование крови с определением уровня общего белка и его фракций, липидов и их фракций, азотистых шлаков, печеночных ферментов, билирубина и его фракций, электролитов крови.
3. Коагулограмма.
4. Определение СКФ ( по уравнению СКD- EPI).
5. Суточная протеинурия
6. УЗИ почек и печени.

**Научная новизна.** Впервые дана комплексная клинико-лабораторная характеристика клинических форм гломерулонефрита у пациентов с положительными серологическими маркерами HBV и HCV- инфекции. Выявлена клинические особенности гломерулонефрита, формы течения гломерулонефрита, ассоциированного с HBV и HCV- инфекцией: наличие латентного периода , предшествующего развитию клинических проявлений гломерулонефрита, высокая частота поражения печени и внепеченочных проявлений , отражающие системность инфекционного процесса.

Определена частота поражения почек при различных типах инфекции, и изучена степень поражения почек среди пациентов гепатитом В, С и микст-инфекции.

**Практическая ценность работы.**

-Обоснована необходимость обязательного обследования больных ГН на наличие маркеров ВГВ, ВГС, ВГВ+ВГС.

-Наличие маркерного профиля ВГ позволит прогнозировать течение и исход ГН.

-В результате проведенного исследование выявлены клинические варианты течения ГН, ассоциированного с инфекцией вирусов гепатита В,С и их сочетанием , уточнены клинико-биохимические особенности ХГН ассоциированного с ХВГ.

-Полученные результаты имеют значение для улучшения диагностики ГН ассоциированного с ВГ и определения тактики лечения.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 73 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка

использованной литературы, включающего 98 источника (стран СНГ и иностранных). Работа иллюстрирована 8 таблицами и рисунками.

## Основная часть

### Глава I.

#### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННЫХ С HBV- И HCV- ИНФЕКЦИИ.**

##### **1.1.Аспекты поражения почек при HBV-инфекции**

Хронический гломерулонефрит (ХГН)- двухстороннее диффузное иммуновоспалительное заболевание почек с преимущественным поражением сосудов клубочков, характеризующееся выраженной протеинурией , гематурией , артериальной гипертонией , приводящее к склерозированию клубочков и хронической почечной недостаточности (ХПН). Механизмы прогрессирования ХГН являются одной из основных проблем современной нефрологии; её важность определяется частотой заболевание лиц трудоспособного возраста и неуклонным развитием ХПН, а затем и терминальной почечной недостаточности , требующей лечение диализом и трансплантацией. До 50% больных, получающих программный гемодиализ, в качестве основного заболевание имеют ХГН.

ГН сегодня представляет собой заболевание почек, которое помимо первичного , нередко приобретает значение вторичного поражение, развивающегося в рамках определенной системной или обменно-эндокринной патологии, спектр которой чрезвычайно широк (Мухин Н.А. 1999). Системность процесса с вовлечением почек присуща гемоконтактным вирусным гепатитам, в частности ВГВ и ВГС.

Вирусные гепатиты В, С занимающие доминирующее место среди всех болезней печени, являются одной из наиболее важных проблем современной гепатологии в связи их повсеместным распространением и высоким уровнем заболеваемости. Согласно ВОЗ в мире насчитывается около 15% носителей

вирусного гепатита В и 10% носителей вирусного гепатита С (HCV) всего населения Земного шара. У 60-80% из них возможно развитие хронических заболеваний печени, причём у 20-30% больных через несколько лет развивается цирроз, на фоне которого нередко наблюдается развитие гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время на фоне выраженного снижения показателей заболеваемости острыми гепатитами имеет место отчетливое развитие эпидемии хронического вирусного гепатита (ХВГ), в основном за счёт вирусного гепатита С. В патогенезе парентеральных гепатитов, течения и исходах ведущая роль отводится иммунным механизмам. Характерный “уход” вирусов гепатита от “иммунного надзора”, обусловленный неполноценностью иммунного ответа, определяет персистенцию возбудителя и формирование хронического течения инфекции.

На особом месте среди вышперечисленных иммунокомплексных проявлений гепатита В и С особое место занимает гломерулонефрит, которые развивается как отдельное внепеченочное проявление или как патология в составе вторичных системных синдромов (узелковый периартериит, гломерулонефрит, эссенциальная смешанная криоглобулинемия).

В основе патогенеза ХГН лежит иммунное воспаление и отложение иммунных комплексов на базальной мембране капилляров клубочков почек. Повреждение базальной мембраны приводит к нарушению фильтрационной функции клубочков и развитию мочевого синдрома –протеинурии, гематурии, лейкоцитурии.

Изучение хронических вирусных поражений печени выявило широкий спектр внепеченочных проявлений хронического гепатита В (ХГВ), а впоследствии, при открытии вируса гепатита С, и хронического гепатита С (ХГС). В России ведущая роль в изучении системности поражения при вирусных заболеваниях печени принадлежит

исследованиям , проведенным в клинике им. Е.М.Тареева: изучение хронического активного гепатита как системного заболевания , внепеченочных поражений при ХГС. В развитии внепеченочных поражений основное значение имеют иммунные реакции, возникающие в ответ на репликацию вирусов гепатита В или С в печени, в тканях лимфоидного и не лимфоидного происхождения. Предположения о наличии внепеченочных сайтов репликации вирусов гепатита В и С возникли в связи с наблюдением случаев быстро развивающегося острого гепатита у пациентов с вирусным циррозом печени после пересадки здоровой донорской печени. Инфицирование донорского органа у больных после трансплантации печени объяснялось внепеченочной локализацией вирусов [1]. Помимо иммунных нарушений в возникновении системных поражений имеет значение прямое цитопатическое действие вирусов гепатита. Нередко внепеченочные поражения (ВПП) являются единственным проявлением вирусной инфекции и могут определять прогноз и тактику лечения заболевания.

В настоящее время можно выделить несколько аспектов поражения почек при HBV-инфекции: развитие гломерулонефрита как системного проявления хронического вирусного гепатита или как осложнения интерферон терапии, поражение почек в виду нефротоксичности ряда противовирусных препаратов, инфицирование пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (гемодиализ, трансплантация почек и т.п.), а также развитие острого повреждения почек или хроническая почечная недостаточность у больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита В и С. Среди перечисленного особняком стоит развитие гломерулонефрита при хроническом гепатите В и С, в связи с тем, что данная ассоциация создает большую проблему не только для ее диагностики, но и

для лечения, т.к. требует применения препаратов иммуносупрессорного действия [1-3].

Хронический вирусный гепатит В и С относится к инфекционной патологии в высокой склонностью к мультисистемному поражению, которое клинически может “завуалировать” HBV или HBV – инфекцию [1-3]. В данной публикации мы решили провести анализ данных литературы клинических особенностей, диагностики и терапии ассоциации поражения печени и почек при вирусных гепатитах В и С.

Патоморфологические аспекты развития HCV- и HBV-гломерулопатий. Связь между хронической инфекцией вирусом гепатита В (HBV) и заболеваниями почек описана в 1971 г. Такая же связь выявлена за время прошедшее после открытия HCV и первых клинических наблюдений о сочетании с гломерулопатиями. Было показано явное преобладание антител HBV и HCV у лиц патологией почек по сравнению с донорами крови в регионах как с высокой, так и с низкой общей распространенностью HCV. У больных с хроническим вирусным гепатитом В и С значительно чаще наблюдается отторжения почечного трансплантата [3, 11].

Выделены различные варианты HBV- и HCV-ассоциированного повреждения почек, включая мембранозную нефропатию, мезангиокапиллярный и мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Кроме того, встречаются IgA-нефропатия и нефрит в рамках смешанной криоглобулинемии. Показано, что HBsAg и HBeAg вируса гепатита В играют в этом патологическом процессе важную роль за счет образования иммунных комплексов, содержащих сами антигены вируса и антитела к ним. HBV-ассоциированная нефропатия встречается в эндемических зонах на фоне хронического гепатита В и представлена чаще мембранозным ее вариантом у детей (до 60%) и мезангиокапиллярным ее вариантом у взрослых. При HCV-

гломерулопатиях наблюдается чаще формирование мембранопролиферативного и мембранозного гломерулонефрита *de novo*. Вместе с тем анализ других исследований, свидетельствует о явной морфологической неоднородности HNV и HCV – ассоциированного почеч, обусловленных разными патогенетическими механизмами. Так в ряде исследованиях показано развитие таких морфологических форм нефрита как мезангиокапиллярный, мезангиопролиферативный и экстракапиллярныегломерулонефриты [1-10].

С наличием вторичной криоглобулинемии у лиц с HCV ассоциируется, прежде всего, развитие гломерулярной патологии почеч в виде мембранознопролиферативной формы гломерулонефрита (или мезангиокапиллярного гломерулонефрита). Развитие почечной патологии при криоглобулинемии (как, впрочем, и других ее клинических проявлений) обусловлено формированием циркулирующих иммунных комплексов, содержащих криоглобулины, осаждением их в микроциркуляции, с образованием депозитов и повреждением стенки сосудов, т.е. васкулитом. Почечные депозиты наблюдаются при световой микроскопии в виде линейных гомогенных отложений вдоль капиллярных стенок клубочков и стенок тубулоинтерстициальных сосудов, а также в виде гранулярных четко очерченных отложений в цитоплазме мезангиальных клеток и парамезангиальных пространствах. Всостава депозитов при иммуногистохимическом исследовании выявляет структурные и неструктурные белки HCV, иммуноглобулины M, реже G, C3 фракцию комплемента. Отложение иммунных комплексов (депозитов) в капиллярах почеч, запускается каскад патологических реакций активации системы комплемента и факторов свертывания крови, сопровождающийся развитием частичного тромбоза и реактивным утолщением базальной мембраны.

Отложение депозитов является стимулом для усиления пролиферативной активности мезангиальных клеток, их фибропластической трансформации с увеличением синтеза мезангиального матрикса, а также миграции иммунных клеток с последующим развитием фиброза. Распространенная мезангиальная пролиферация, экспансия мезангиального матрикса с полями центробилярного склероза идиотипа массивной протеинурией, нефротического синдрома [14].

На основании проведенных ряда исследований складывается представление о патогенезе развития HCV-нефропатии. Персистенция вируса гепатита С –главное условие проявления его лимфотропного действия. Предполагают, что вирус в комплексе с сывороточными липопротеинами (или в сочетании с другими факторами, например с вирусом Эпштейн-Барр) вызывает независимую от Т-лимфоцитов антигенную стимуляцию особой субпопуляции В-клеток CD5+ (или B1) в печени, костном мозге с выработкой этими клетками поликлонального IgM РФ или моноклонального IgMk РФ, которые при определенных условиях соединяются в циркуляции или *insitu* с анти-HCV IgG, образуя смешанные криоглобулины соответственно III и II типа. Отложение преципитатов криоглобулинов, которые, как теперь стало ясно, содержат и HCV, в сосудах малого и среднего калибра может сопровождаться потреблением комплемента и развитием воспаления – иммунокомплексного васкулита, имеющего клинические эквиваленты – кожную пурпуру, триаду Мельтцера (пурпура, артралгия, слабость), нейропатию синдрома Рейно, Шегрена, гломерулонефрита. Моноклональный компонент (IgMk РФ) смешанной криоглобулинемии II типа, ассоциированный с HCV – инфекцией, благодаря наличию и его антигенсвязывающей части WA-кросс идиотипа обладает способностью перекрестно связываться с тканевыми структурами почки, в частности с

фибронектиномезангиального матрикса, чем объясняют высокую частоту развития при криоглобулинемии II типа мезангиокапиллярного гломерулонефрита [12-19].

Поражение почек на фоне течения хронического гепатита С нередко бывает и в отсутствии криоглобулинемии. В этих случаях HCV – гепатит часто ассоциируется с патологией почек гломерулярного характера. Однако взаимосвязи между HCV-гепатитом и развитием конкретной морфологической формы гломерулонефрита большинство авторов не выявляют, за исключением описанного выше сочетания мезангиокапиллярного (мембранопролиферативного) гломерулонефрита с персистирующей HCV-инфекцией и криоглобулинемией. При электронной микроскопии HCV-гепатита с гломерулярным поражением почек, вне зависимости от морфологической формы гломерулонефрита и наличия или отсутствия криоглобулинемии, в 50% исследований выявляются вирусоподобные частицы в парамезангии. Вместе с тем, помимо гломерулярного повреждения, существенными при HCV являются тубуло-интерстициальные изменения, которые, в свою очередь, являются важными предикторами развития дисфункции почек [4].

Регулярной находкой в почечных биоптатах при HCV- ассоциированных гломерулопатиях являются вирусные белки и нуклеиновая кислота, которые иммуногистохимическим методом обнаруживаются в капиллярных стенках, цитоплазме мезангиальных клеток, контактирующих с сосудами, в макрофагальных инфильтратах, а также перинуклеарных пространствах клеток частично атрофированных и интактных тубулярных эпителиоцитов. Рибонуклеиновую кислоту (РНК) HCV в почечных биоптатах выявляют в 100% исследований, преимущественно в эндотелии

тубулоинтерстициальных сосудов, перинуклеарных пространствах тубулярных эпителиальных клеток [19].

Таким образом патогенетические механизмы вирус-ассоциированной нефропатии в целом складывается из нескольких этапов: попадание вируса в ткани, адгезия на поверхности клеток, проникновение внутрь клетки, репликация, сборка вирусных частиц, выход из клетки, часто сопровождающийся лизисом клетки – хозяина. Вирус гепатита В и С может проникать в структуры почек из системной циркуляции в виде свободных вирусных частиц, в комплексах с липопротеинами, в составе иммунных комплексов, а также, находясь внутри клеток макрофагального ряда. По всей вероятности, часть вирусных частиц, не смотря на достаточно крупный размер (до 49 нм) и удельный вес (до 1.22 г/мл), при высокой исходной вирусной нагрузке и пока не определенных других условиях (например, резком увеличении проницаемости гломерулярных базальных мембран), способна к фильтрации. Это подтверждается обнаружением вирусной РНК в моче в концентрациях в 100 и более раз ниже, чем в сыворотке. Однако какова судьба профильтровавшихся частиц и способны ли эпителиальные клетки канальцев к “реабсорбции” вируса остается неизвестным [8].

## **1.2. Клинические проявления поражения почек при хроническом гепатите В и С.**

Общие клинические проявления поражения почек у пациентов с HBV и HCV могут варьировать от бессимптомных изменений в анализах мочи (протеинурии, микрогематурии) до развития быстро прогрессирующего нефритического синдрома и острого повреждения почек ренального характера. В ряде случаев, особенно при латентном течение инфекции, почечная симптоматика может являться клиническим дебютом

инфекционного процесса и/или доминировать в картине заболевания и определять ближайший прогноз [1-10].

Известно, если у детей спонтанная ремиссия HBV и HCV – ассоциированного гломерулонефрита достигается в 50% случаях, то у взрослых этот показатель не превышает 10%, кроме того приблизительно в 30%-50% случаях процесс прогрессирует в хроническую почечную недостаточность. Исследование детей с HBV-ассоциированным гломерулонефритом показало, что клинически наиболее часто у них развивается обширные отеки по типу анасарки, в 83.3% случаях развивается гепатомегалия, в 16.7% - спленомегалия в сравнении с больными сгломерулонефритом без HBV. По данным исследования в клинике нефрологии им. Е.М. Тареева среди 203 больных с HBsAg у 20.5% регистрировались следующие клинические проявления: кожная пурпура, миалгии, нефротический и мочевого синдромы как признаки поражения почек, сочетающиеся с кожной пурпурой, миалгией, синдромом Шегрена и др., как проявления системности на фоне аутоиммунного воспаления. При HCV – гломерулопатиях достоверно чаще наблюдается такие лабораторные маркеры поражения проксимальных отделов нефрона как микроальбуминурия до значительной протеинурии с развитием нефротического синдрома. Как правило, развитию каких-либо форм гломерулопатий, определенно верифицируемых при морфологическом исследовании, клинически соответствует появление существенной протеинурии (>1 г/сут), гематурии, нефритического и нефротического синдромов при существенной вариации темпов развития терминальной почечной недостаточности [8].

При сочетании HCV с криоглобулинемией и вторичным мембранознопролиферативнымгломерулонефритом почечные и другие

системные проявления могут возникать одновременно, а рецидивы острого нефритического синдрома нередко совпадает с появлением кожного васкулита. Развитие мембранопролиферативного гломерулонефрита является одним из наиболее тяжелых ренальных клинических проявлений криоглобулинемии у больных хроническим вирусным гепатитом. Вместе с тем, в значительной доле случаев криоглобулинемия протекает с умеренными признаками повреждения почек или вообще при отсутствии последних. Так, при сплошном срезовом исследовании у 121 больного с хроническим вирусным гепатитом критерии гломерулопатии были обнаружены авторами в 34% случаев. При этом в основном ( в 69% случаев) проявления дисфункции почек носили субклинический характер в виде изменений мочи и/или снижении скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин. Только у 11% больных отмечена развернутая клиническая картина гломерулярного поражения, подтвержденного морфологически, во всех случаях с развитием протеинурии >1 г/сут. У пациентов с криоглобулинемией достоверно чаще, чем у пациентов без криоглобулинемии находили признаки гломерулопатии (49% против 27%), артериальная гипертензия (40% против 16%). Ренальная и внеренальная (системная) клиническая симптоматика в существенной степени коррелируют с количеством циркулирующих криоглобулинов (криокритом). Однако наличие криоглобулинемии не является обязательным условием развития HCV-ассоциированной нефропатии [12-19].

Очевидно, случаи хронического вирусного гепатита и гломерулопатий с отсутствием выраженной протеинурии, тяжелой артериальной гипертензии и снижения скорости клубочковой фильтрации имеют низкий риск прогрессирования дисфункции почек и развития терминальной почечной недостаточности. Но, доказано, что у больных с HBV- и HCV – гепатитом с

поражением почек сердечно-сосудистая смертность по данным многоцентровых исследований составляет 60%. В связи с этим очень важным является выявление не столько признаков явной нефропатии, сколько изолированных мочевых изменений, микроальбуминурии, снижение скорости клубочковой фильтрации, тенденции к артериальной гипертензии может быть ранним проявлением HCV – ассоциированного поражения почек и требует соответствующих диагностических и лечебных мероприятий [4, 7].

### **1.3.Лечение HBV-ассоциированного гломерулонефрита**

Лечение HBV-ассоциированного гломерулонефрита включает в себя этиотропную вирусную терапию (интерферон альфа, ламивудин, энтекавир, телбувидин, адефовирадипивоксил, тенофовир) и патогенетическую иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды, мофетиламикофенолат). Показания к назначению последней группы препаратов при HBV-ассоциированном гломерулонефрите неоднозначно. У 21 больного HBV-гломерулонефритом, 8 из которых получали преднизолон, 5 - человеческий рекомбинантный интерферон–альфа в течение 5 лет. В результате исследования было показано, что преднизолон приводит к повышению уровня вирусной нагрузки, интерферонотерапия также не оказывала определенного положительного эффекта (влияния на значения альбумина плазмы и протеинурии). До сих пор роль иммуносупрессоров в лечении патологии почек остается противоречивой, поскольку их применение может способствовать вирусной репликации, повреждению печени и даже усугубляет поражение почек [8, 9, 11].

В 2012 г. был опубликован мета-анализ материалов исследований за период с 1980 г. по 2010 г., посвященной проблеме комбинированной терапии HBV-ассоциированного гломерулонефрита у взрослых пациентов. Поводом для его выполнения послужили весьма противоречивые данные об отсутствии

должного эффекта лечения данной патологии почек только иммуносупрессорами, либо только противовирусными средствами. В понятие комбинированной терапии входило назначение иммуносупрессоров (преднизолона, мофетиламикофенолата, лефлунамида) и противовирусных препаратов (интерферона, лавимудина, энтакавира и адефовирадипивоксила [8, 9, 11].

В мета-анализ вошли 331 пациент, подтвержденным диагнозом HBV-ассоциированным гломерулонефритом. В 1.5-2 раза чаще болели мужчины в сравнении с женщинами. Наиболее частым патологическим типом повреждения почек была мембранозная нефропатия (50%), далее в сопоставимых пропорциях – мезангиокапиллярный и мембранопротролиферативный гломерулонефрит. Согласно результатам мета-анализа, комбинированная терапия достоверно снижала уровень протеинурии и увеличила показатели сывороточного альбумина без клинически значимого влияния на функции печени и почек. Достоверной активации репликации вируса гепатита В, о чем можно судить по уровню вирусной нагрузки, выявлено не было. Какой-либо разницы в эффективности лечения в зависимости от типа гломерулонефрита также не отмечено [8].

В заключение следует отметить, что ассоциированное с течением хронического вирусного гепатита с поражением почек достаточно распространено, может иметь различные механизмы развития и многообразные клиничко-морфологические проявления. Очевидно, что осведомленность врачей-инфекционистов и нефрологов в этой области медицины, их более тесное взаимодействие в этом направлении необходимо для диагностики и терапии этой сложной ассоциированной патологии.

## ГЛАВА 2.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЕ

#### 2.1. Характеристика пациентов

В настоящее исследование включено 98 пациентов с положительными серологическими маркерами HBV- и HCV-инфекции и клинико-лабораторными синдромами поражения почек (гломерулонефритом). Все больные с хроническим вирусным гепатитом В и С были без проявления биохимической активности.

Проведен ретроспективный анализ историй болезней и динамическое наблюдение за пациентами, находившихся на обследовании и лечении в отделении нефрологии БОММЦ в период с 2014 по 2016 гг.

Количество мужчин составило человек 60 (61%), женщин 38 (39%). На каждого пациента заполнялась карта наблюдения, в которой отражались жалобы, анамнез, объективное состояние, вносились результаты выполненных исследований.

Этиологическая роль вирусов гепатита В и С в развитии нефрита предполагалась на основании комплексного анализа клинического течения заболевания, лабораторных изменений, и включала следующие диагностические критерии: клинико-лабораторные синдромы поражения почек, выявление специфических маркеров вирусной инфекции в сыворотке крови и отсутствие других возможных этиологических факторов развития заболевания.

В исследование не включались пациенты, у которых наряду с положительными серологическими маркерами HBV- и HCV-инфекции, выявлялись заболевания, протекающие с изменением мочевого осадка

(мочекаменная болезнь, туберкулез почек, хронический пиелонефрит, урогенитальная инфекция).

Количество пациентов первой группы составило 30 человек: 19 мужчин и 11 женщин. Возраст на момент начала заболевания колебался от 15 до 52 лет. Средний возраст  $34,1 \pm 3,1$  года.

Количество пациентов второй группы составило 41 человек: 28 мужчины и 13 женщин. Возраст на момент начала заболевания колебался от 16 до 53 лет. Средний возраст  $32,3 \pm 3,2$  года.

Количество пациентов третьей группы составило 27 человека: 13 мужчин и 14 женщин. Возраст на момент начала заболевания колебался от 16 до 53 лет. Средний возраст  $33,3 \pm 3,3$  года.

Еще одну группу составило больные которые болеет ХГН но без вирусной инфекции, которые составляют 35 человек: 21 мужчин и 14 женщин. Возраст на момент начала заболевание колебался от 17 до 57 лет. Средний возраст  $34,6 \pm 3,6$  года.

Для получения нормативных характеристик в контрольную группу были включены 20 практически здоровые лиц без признаков почечных заболеваний и не принимавшие на момент исследования какие-либо лекарственные препараты.

Контрольную группу составили 20 человек, 11 мужчин и 9 женщины, в возрасте 17-63 лет (средний возраст  $28,0 \pm 2,2$ ).

Уделялось внимание установлению возможных причин инфицирования вирусами гепатита В и С: хирургические вмешательства в анамнезе, стоматологические и другие медицинские манипуляции, гемотрансфузии, донорство, вакцинация против гепатита В, наличие татуировок, профессиональный медицинский анамнез.

Диагноз ХГН установлен на основании анамнестических и клинко-биохимических данных : у больных ГФ ХГН высокое АД, изменение на глазном дне характерны для нефрогенной гипертензии , скудный мочевой осадок, протеинурия не более 1г/сут; у больных НФ ХГН – гипопроteinемия , диспротеинемия, протеинурия более 3г/сут; у больных СФ ХГН –высокое АД , гипопроteinемия , характерный мочевой осадок ( гематурия, цилиндрурия), протеинурия более 3г/сут.

**Таблица 1**

**Характеристика групп пациентов**

Показатель		Группа				
		1 группа ХГН с ХВГ «В»	2 группа ХГН с ХВГ«С»	3группа ХГН с ХВГ «В+С»	Больные с ХГН и без ХВГ	Конт- ная групп а
Количество больных	Всего	30	41	27	35	20
	Мужчин	19	28	13	21	13
	Женщи н	11	13	14	14	7
Возраст на момент диагностики нефрита, лет	33.9±3.9	34,1±3,1	32.2±3.2	33.3±3.3	34.3±3.6	28.0± 2.2

Длительность нефрита	6.8±0.6	7.2±1.02	6.9±0.9	7.1±0.9	6.8±0.7	-
----------------------	---------	----------	---------	---------	---------	---

**Таблица-2**

**Клинико-лабораторные показатели больных ХГН на фоне ВГ.**

Показатели	Референсные значения	1 группа ХГН с ВГ В n=30	2 группа ХГН с ВГ С n=41	3 группа ХГН с ВГ В+С n=27	Больные с ХГН и без ХГ n=35	Контрольная группа n=20
Отеки %	-	65,6	41,2	90	58,3	-
ПУ г/сут	-	4,1±0.3	3,9±0.2	5,9±0.2	4,3±0.3	-
СОЕ мм/час	-	28,9±1.2 P<0.05	21,6±1.1 P<0.05	35,4±1.3 P<0.05	19,2±0.8 P<0.05	6.9±0.03
Общий белок г/л	66-87	57,6±1.1 P<0.05	52,3±1.3 P<0.05	46,1±1.4 P<0.05	52,5±1.5 P<0.05	71,9±2.7
Альбумины г/л	38-53	39,9±1.3 P<0.05	38,3±1.2 P<0.05	25,7±1.4 P<0.05	39,7±1.3 P<0.05	50,2±1.5
Мочевина моль/л	1,7-8,3	8,8±0.3 P=нд	8,3±0.2 P=нд	8,3±0.3 P=нд	8,1±0.4 P=нд	8,0±0.2
Креатинин мкмоль/л	44-97	96.3±2.7 P=нд	97.7±3.6 P=нд	98.5±2.4 P=нд	99.2±3.2 P=нд	90,9±3.9

СКФ мл	80-125	66,6±2.3 P<0.05	62,9±2.2 P<0.05	50,7±2.6 P<0.05	69.3±1.8 P<0.05	99.9±3.3
ХЛ ммоль/л	3-4	6,1±0.3 P<0.05	6,3±0.2 P<0.05	7,9±0.2 P<0.05	6,3±0.3 P<0.05	4,1±0.2
Общий билирубин Мкмоль/л	1,1-18,8	15,9±0.3 P=нд	16,4±0.3 P=нд	15,2±0.3 P=нд	16,2±0.4 P=нд	15,1±0.3
АЛТ Ме/л	Муж-42 Жен-32	46,2±2.1 P=нд	47,7±2.9 P=нд	51,9±3.5 P=нд	53,5±3.3 P=нд	43,4±3
АСТ Ме/л	Муж-37 Жен-31	38,4±1.2 P=нд	39,1±1.8 P=нд	41,2±1.5 P=нд	40,4±1.9 P=нд	36,8±2.1 P=нд
Калий Моль/л	3,6-5,5	4,1±0.3 P=нд	4,2±0.2 P=нд	4,6±0.3 P=нд	4,9±0.3 P=нд	4,3±0.2 P=нд
Прот. Время Сек	11-17	14,3±2.5 P=нд	13,9±2.2 P=нд	14,8±2.4 P=нд	14,2±2.3 P=нд	14,9±2.7 P=нд
Прот. Инд %	80-100	98.0±2.8 P<0.05	98.3±2.2 P<0.05	99.9±2.3 P<0.05	97.9±2.6 P<0.05	86.6±2.7
Фибриноген г/л	2-4	5,6±0.3 P<0.05	5,8±0.4 P<0.05	6,1±0.3 P<0.05	5.9±0.2 P<0.05	3,9±0.2

**Примечание: P –отличия от контроля, нд - отличия не достоверны.**

## **§2.2 Методы исследования.**

Все пациенты , включенные в исследование, проходили комплексное клинико-лабораторное и функциональное обследование , которое у большинство из них повторялось в динамике в процессе наблюдение.

Большинство исследование проводились Бухарском областном многопрофильном медицинском центре, частной клинике «Анвар Мед Ишонч» и диагностическом центре «Доктор ТемурФарм».

### **2.2.1. Клинические, лабораторные и инструментальные исследования.**

При анализе клинического течения нефрита учитывались наличие, продолжительность , степень выраженности , динамика таких синдромов как, мочевого , артериальной гипертензии и нефротического.

Выделялись следующие клинические варианты нефрита: с изолированным мочевым синдромом (латентный), с синдромом артериальной гипертензии (гипертонической), с нефротическим синдромом, с сочетанием нефротического синдрома и артериальной гипертензии (смешанный).

Учитывая, что классификации по степени тяжести нефрогенной артериальной гипертензии не существует, с целью оценки степени выраженности синдрома артериальной гипертензии использовалась классификация артериальной гипертензии (ВОЗ МОГ, 1999), согласно которой АД считалось нормальным, если величина АД не превышала 139/89 мм рт.ст., артериальная гипертензия 1 степени устанавливалась при АД 140-159/90-99 мм рт.ст ., артериальная гипертензия 2 степени – при диапазоне 160-179/100-109 мм рт.ст., и артериальная гипертензия 3 степени – при АД равном или выше 180/110 мм рт.ст.

С целью оценки характера мочевых изменений выполняли общий анализ мочи и пробу Нечипоренко. Анализ мочи включал определение суточной экскреции белка, эритроцитов, лейкоцитов.

Функциональную способность почек оценивали по уровню креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации. Один из наиболее распространенных вариантов расчета скорости клубочковой фильтрации – формула MDRD (получена в клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease). Результат расчета учитывает пол, возраст и нормализован относительно условной средней поверхности тела человека  $1,73 \text{ м}^2$ , что позволяет использовать его для градации уровня клубочковой фильтрации и классификации стадии хронической болезни почек. Результат  $<60 \text{ мл/мин/} 1,73 \text{ м}^2$  интерпретируется как снижение фильтрации. Существенный недостаток формулы MDRD – неточные (заниженные) результаты на уровне истинной скорости фильтрации  $>60 \text{ мл/мин/} 1,73 \text{ м}^2$ .

Формула СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), разработанная в последующем той же группой исследователей, повышает точность расчетов в области значений  $60\text{--}90 \text{ мл/мин/} 1,73 \text{ м}^2$  и рекомендуется в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации (KDIGO, 2013, Национальные рекомендации: хроническая болезнь почек, 2012). Формула СКД-ЕПИ предполагает, что используемый метод измерения уровня креатинина в крови пациента сопоставим с методом, на котором формула была отработана (калибровочный материал стандартизирован по референсному методу масс-спектрометрии с изотопным разведением – Isotope Dilution Mass Spectrometry, IDMS).

Стадии ХБП по формуле СКД-ЕРІ (2009 г.), модификация 2011 г.

Мужчины, монголоидная раса														
Креатинин, мкмоль/л	Возраст, лет												Стадия ХБП	
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75		80
40	172	166	160	155	149	144	139	134	130	125	121	117	113	1
50	157	151	146	141	136	131	127	123	118	114	110	107	103	
60	145	140	136	131	126	122	118	114	110	106	102	99	95	
70	151	146	141	136	131	127	122	118	114	110	106	103	99	
80	129	124	120	116	112	108	104	101	97	94	91	87	84	
90	112	108	104	100	97	94	90	87	84	81	79	76	73	2
100	98	95	92	88	85	82	80	77	74	72	69	67	64	
110	88	85	82	79	76	73	71	68	66	64	62	60	57	3А
120	79	76	73	71	68	66	64	62	60	57	55	54	52	
130	72	69	67	64	62	60	58	56	54	52	50	49	47	3Б
140	65	63	61	59	57	55	53	51	49	48	46	44	43	
150	60	58	56	54	52	50	49	47	45	44	42	41	39	
160	56	54	52	50	48	47	45	44	42	41	39	38	37	
170	52	50	48	47	45	43	42	40	39	38	36	35	34	
180	48	47	45	43	42	41	39	38	36	35	34	33	32	4
190	45	44	42	41	39	38	37	35	34	33	32	31	30	
200	43	41	40	38	37	36	34	33	32	31	30	29	28	
210	40	39	37	36	35	34	32	31	30	29	28	27	26	
220	38	37	35	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	
230	36	35	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	24	
240	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	
250	32	31	30	29	28	27	26	25	25	24	23	22	21	
260	31	30	29	28	27	26	25	24	23	23	22	21	20	
270	30	29	28	27	26	25	24	23	22	22	21	20	19	
280	28	27	26	25	25	24	23	22	21	21	20	19	19	
290	27	26	25	24	24	23	22	21	20	20	19	18	18	
300	26	25	24	23	23	22	21	20	20	19	18	18	17	
310	25	24	23	23	22	21	20	20	19	18	18	17	16	
320	24	23	22	22	21	20	20	19	18	18	17	16	16	
330	23	22	22	21	20	19	19	18	18	17	16	16	15	
340	22	22	21	20	19	19	18	18	17	16	16	15	15	
350	22	21	20	19	19	18	18	17	16	16	15	15	14	
360	21	20	19	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	
370	20	20	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	13	
380	20	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	13	13	
390	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	
400	18	18	17	17	16	15	15	14	14	13	13	12	12	
410	18	17	17	16	16	15	14	14	13	13	13	12	12	
420	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	
430	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	
440	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	
450	16	15	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	10	
460	16	15	14	14	13	13	13	12	12	11	11	11	10	
470	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	
480	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	10	10	10	
490	14	14	13	13	13	12	12	11	11	10	10	10	9	
500	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	10	9	
														5

Стадии ХБП по формуле СКД-ЕРІ (2009 г.), модификация 2011 г.

Мужчины, монголоидная раса														
Креатинин, мкмоль/л	Возраст, лет												Стадия ХБП	
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75		80
40	172	166	160	155	149	144	139	134	130	125	121	117	113	1
50	157	151	146	141	136	131	127	123	118	114	110	107	103	
60	145	140	136	131	126	122	118	114	110	106	102	99	95	
70	151	146	141	136	131	127	122	118	114	110	106	103	99	
80	129	124	120	116	112	108	104	101	97	94	91	87	84	
90	112	108	104	100	97	94	90	87	84	81	79	76	73	2
100	98	95	92	88	85	82	80	77	74	72	69	67	64	
110	88	85	82	79	76	73	71	68	66	64	62	60	57	3А
120	79	76	73	71	68	66	64	62	60	57	55	54	52	
130	72	69	67	64	62	60	58	56	54	52	50	49	47	3Б
140	65	63	61	59	57	55	53	51	49	48	46	44	43	
150	60	58	56	54	52	50	49	47	45	44	42	41	39	
160	56	54	52	50	48	47	45	44	42	41	39	38	37	
170	52	50	48	47	45	43	42	40	39	38	36	35	34	
180	48	47	45	43	42	41	39	38	36	35	34	33	32	4
190	45	44	42	41	39	38	37	35	34	33	32	31	30	
200	43	41	40	38	37	36	34	33	32	31	30	29	28	
210	40	39	37	36	35	34	32	31	30	29	28	27	26	
220	38	37	35	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	
230	36	35	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	24	
240	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	
250	32	31	30	29	28	27	26	25	25	24	23	22	21	
260	31	30	29	28	27	26	25	24	23	23	22	21	20	
270	30	29	28	27	26	25	24	23	22	22	21	20	19	
280	28	27	26	25	25	24	23	22	21	21	20	19	19	
290	27	26	25	24	24	23	22	21	20	20	19	18	18	
300	26	25	24	23	23	22	21	20	20	19	18	18	17	
310	25	24	23	23	22	21	20	20	19	18	18	17	16	
320	24	23	22	22	21	20	20	19	18	18	17	16	16	
330	23	22	22	21	20	19	19	18	18	17	16	16	15	
340	22	22	21	20	19	19	18	18	17	16	16	15	15	
350	22	21	20	19	19	18	18	17	16	16	15	15	14	
360	21	20	19	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	
370	20	20	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	13	
380	20	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	13	13	
390	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	
400	18	18	17	17	16	15	15	14	14	13	13	12	12	
410	18	17	17	16	16	15	14	14	13	13	13	12	12	
420	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	
430	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	
440	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	
450	16	15	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	10	
460	16	15	14	14	13	13	13	12	12	11	11	11	10	
470	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	
480	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	10	10	10	
490	14	14	13	13	13	12	12	11	11	10	10	10	9	
500	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	10	9	

Женщины, монголоидная раса														
Креатинин, мкмоль/л	Возраст, лет													Стадия ХБП
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	
40	151	146	141	136	132	127	123	118	114	110	107	103	99	1
50	141	136	131	127	122	118	114	110	106	103	99	96	92	2
60	133	128	124	119	115	111	107	104	100	97	93	90	87	
70	113	109	105	102	98	95	92	88	85	82	80	77	74	3А
80	96	93	90	87	84	81	78	75	73	70	68	65	63	
90	83	81	78	75	73	70	68	65	63	61	59	57	55	3Б
100	73	71	68	66	64	62	60	57	55	54	52	50	48	
110	65	63	61	59	57	55	53	51	49	48	46	44	43	3С
120	59	57	55	53	51	49	48	46	44	43	41	40	39	
130	54	52	50	48	46	45	43	42	40	39	38	36	35	4
140	49	47	46	44	43	41	40	38	37	36	34	33	32	
150	45	43	42	41	39	38	36	35	34	33	32	31	30	5
160	42	40	39	37	36	35	34	33	31	30	29	28	27	
170	39	37	36	35	34	32	31	30	29	28	27	26	25	5
180	36	35	34	32	31	30	29	28	27	26	25	25	24	
190	34	33	32	30	29	28	27	26	26	25	24	23	22	5
200	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	22	21	
210	30	29	28	27	26	25	24	23	23	22	21	20	20	5
220	28	27	26	25	25	24	23	22	21	21	20	19	19	
230	27	26	25	24	23	23	22	21	20	20	19	18	18	5
240	25	25	24	23	22	21	21	20	19	19	18	17	17	
250	24	23	23	22	21	20	20	19	18	18	17	16	16	5
260	23	22	22	21	20	19	19	18	17	17	16	16	15	
270	22	21	21	20	19	19	18	17	17	16	16	15	15	5
280	21	20	20	19	18	18	17	17	16	15	15	14	14	
290	20	20	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	13	5
300	19	19	18	18	17	16	16	15	15	14	14	13	13	
310	19	18	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	5
320	18	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	
330	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	5
340	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	
350	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	11	5
360	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	
370	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	5
380	15	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	10	
390	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	10	9	5
400	14	13	13	12	12	12	11	11	10	10	10	9	9	
410	13	13	12	12	12	11	11	10	10	10	9	9	9	5
420	13	13	12	12	11	11	10	10	10	9	9	9	9	
430	13	12	12	11	11	11	10	10	10	9	9	9	8	5
440	12	12	11	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8	
450	12	12	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	5
460	12	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	8	
470	11	11	11	10	10	9	9	9	9	8	8	8	7	5
480	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	7	7	
490	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	8	7	7	5
500	10	10	10	9	9	9	9	8	8	8	7	7	7	

С целью оценки концентрационной функции канальцев выполнялась проба Зимницкого в условиях обычного питьевого и двигательного режима и в условиях водной депривации(с сухоядением). Концентрационная функция в условиях обычного питьевого и двигательного режима считалась сохраненной при удельном весе мочи более 1,020, умеренное снижение определялось при показателях удельного веса мочи в пределах 1,015-1,020, значительное в пределах 1,013-1,015, изостенурия в пределах 1,010-1,012 и гипостенурия ниже 1,010.

С целью оценки характера поражения печени и активности процесса определяли уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и билирубина в сыворотке крови. Большинству пациентов проведено ультразвуковое исследование печени, селезенки и почек.

Все больные, находящиеся под наблюдением , обследованы по плану , который предусматривал клинические, биохимические , иммунологические , серологические , ультразвуковое исследование.

Клиническое обследование сбор анамнестических данных, включающий выяснение сроков и характера начала заболевания, связи с интеркуррентными заболеваниями, характера мочевого синдрома в дебюте и дальнейшее течение процесса. Изучался также эпидемиологический анамнез –установление даты и механизма первичного инфицирование вирусами гепатита В и С. Оценивали общее состояние , изменение со стороны желудочно-кишечного тракта , сердечно -сосудистой системы , дыхательной , нервной систем, устанавливали степень их поражения. При поступлении и в динамике проводились общеклинические анализы крови и мочи. Анализ мочи включал определение суточной экскреции белка, эритроцитов , лейкоцитов.

Биохимические исследования включали определение общего белка в крови с использованием биуретового метода, белковых фракций методом с

использованием бромкрезолового зеленого. О функциональном состоянии почек судили по уровню азотистых шлаков в крови по содержанию креатинина и мочевины, определяемых по инструкциям к наборам реактивов.

Клиническую картину поражения печени у обследованных больных оценивали с учетом синдромов цитолиза (повышения активности АлАТ и АсАТ), холестаза (повышение уровня ГГТ, щелочной фосфатазы, билирубина), желтухи (повышение общего билирубина за счет прямой его фракции). Содержание общего билирубина и его фракций определяли методом Ендрассика-Грофа. Исследование активности трансаминаз (АлАТ и АсАТ) проводили кинетическим методом, щелочная фосфатаза - по «Оптимизированным стандартным методом». Холестерин определяли методом ферментативный колориметрический тестом.

Для изучения показателей гемостаза наши исследование проведении на одноканальном коагулометре (HumaClotJunior).

HumaClotJunior – полуавтоматический коагулометр для диагностики *in vitro*. Прибор предназначен для проведения всех типов коагуляционных анализов. Полуавтоматический анализатор HumaClotJunior предназначен для определения протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), концентрации фибриногена, концентрации Д-димера а также времени свертывания в других клоттинговых тестах. На приборе можно выполнять качественные и количественные измерения. Добавление пробы и реагентов производится вручную. Время образования сгустка регистрируется автоматически. При вводе необходимых параметров, при измерении протромбинового времени автоматически рассчитываются протромбиновое отношение и МНО. В памяти прибора сохраняется калибровка по трем точкам для определения концентрации фибриногена и Д-димера.

Серологические методы. Определения HbsAg и анти-HCV : набор реагентов «ДС-ИФА-HbsAg» предназначен для выявления и подтверждения поверхностного антигена гепатита В в сыворотке ( плазме), лейкоцитарном интерфероне, иммуноглобулинах, альбуминах и других препаратах, приготовленных из сыворотки ( плазмы) крови человека методом иммуноферментного анализа. Метод проводилась в автоматическом анализаторе типа « TecanfreedomEVOlyzer» производства фирмы « TECAN», Швейцария.

Спектрофотометрического контроля внесение сывороток и реагентов при постановке тест системы « ИФА-АНТИ-HCV на автоматических ифа анализаторов.

Полимеразная цепная реакция. Метод основан на многократном избирательном копировании определённого участка нуклеиновой кислоты ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях (*invitro*). При этом происходит копирование только того участка, который удовлетворяет заданным условиям, и только в том случае, если он присутствует в исследуемом образце. В отличие от амплификации ДНК в живых организмах, (репликации), с помощью ПЦР амплифицируются относительно короткие участки ДНК. В обычном ПЦР-процессе длина копируемых ДНК-участков составляет не более 3000 пар оснований. С помощью смеси различных полимераз, с использованием добавок и при определённых условиях длина ПЦР-фрагмента может достигать 20—40 тысяч пар нуклеотидов. Это всё равно значительно меньше длины хромосомной ДНК эукариотической клетки.

ПЦР проводят в *амплификаторе* — приборе, обеспечивающем периодическое охлаждение и нагревание пробирок, обычно с точностью не менее 0,1 °С. Современные амплификаторы позволяют задавать сложные

программы, в том числе с возможностью «горячего старта», Touchdown ПЦР (см. ниже) и последующего хранения амплифицированных молекул при 4 °С. Для ПЦР в реальном времени выпускают приборы, оборудованные флуоресцентным детектором. Существуют также приборы с автоматической крышкой и отделением для микропланшет, что позволяет встраивать их в автоматизированные системы.

### Ход реакции

Обычно при проведении ПЦР выполняется 20—35 циклов, каждый из которых состоит из трёх стадий (рис. 2). ПЦР проводят в амплификаторе — приборе, обеспечивающем периодическое охлаждение и нагревание пробирок, обычно с точностью не менее 0,1 °С. Современные амплификаторы позволяют задавать сложные программы, в том числе с возможностью «горячего старта», Touchdown ПЦР (см. ниже) и последующего хранения амплифицированных молекул при 4 °С. Для ПЦР в реальном времени выпускают приборы, оборудованные флуоресцентным детектором. Существуют также приборы с автоматической крышкой и отделением для микропланшет, что позволяет встраивать их в автоматизированные системы.

Фотография геля, содержащего маркерную ДНК (первый и последний слоты) и продукты ПЦР

Обычно при проведении ПЦР выполняется 20—35 циклов, каждый из которых состоит из трёх стадий

Денатурация: Двухцепочечную ДНК-матрицу нагревают до 94—96 °С (или до 98 °С, если используется особенно термостабильная полимераз) на 0,5—2 мин, чтобы цепи ДНК разошлись. Эта стадия называется плавлением (денатурацией), так как разрушаются водородные связи между двумя цепями

ДНК. Обычно перед первым циклом проводят длительный прогрев реакционной смеси в течение 2—5 мин для полной денатурации матрицы и праймеров.

Отжиг: Когда цепи разошлись, температуру понижают, чтобы праймеры могли связаться с одноцепочечной матрицей. Эта стадия называется отжигом. Температура отжига зависит от состава праймеров и обычно выбирается на 5 градусов меньше, чем температура плавления праймеров. Неправильный выбор температуры отжига приводит либо к плохому связыванию праймеров с матрицей (при завышенной температуре), либо к связыванию в неверном месте и появлению неспецифических продуктов (при заниженной температуре). Время стадии отжига — 30 сек, одновременно, за это время полимеразы уже успевают синтезировать несколько сотен нуклеотидов. Поэтому рекомендуется подбирать праймеры с температурой плавления выше 60 °С и проводить отжиг и элонгацию одновременно, при 60—72 °С.

Элонгация: ДНК-полимераза реплицирует матричную цепь, используя праймер в качестве затравки. Это — стадия элонгации. Полимераза начинает синтез второй цепи от 3'-конца праймера, который связался с матрицей, и движется вдоль матрицы, синтезируя новую цепь в направлении от 5' к 3' концу. Температура элонгации зависит от полимеразы. Часто используемые полимеразы Taq и Pfu наиболее активны при 72 °С. Время элонгации зависит как от типа ДНК-полимеразы, так и от длины амплифицируемого фрагмента. Обычно время элонгации принимают равным одной минуте на каждую тысячу пар оснований. После окончания всех циклов часто проводят дополнительную стадию финальной элонгации, чтобы достроить все одноцепочечные фрагменты. Эта стадия длится 7—10 мин.

Количество специфического продукта реакции (ограниченного праймерами) теоретически возрастает пропорционально  $2^n - 2^n$ , где  $n$  — число циклов реакции[15]. На самом деле эффективность каждого цикла может быть меньше 100 %, поэтому в действительности  $P \sim (1+E)^n$ , где  $P$  — количество продукта,  $E$  — средняя эффективность цикла.

Число «длинных» копий ДНК тоже растет, но линейно, поэтому в продуктах реакции доминирует специфический фрагмент.

---

### **2.2.2. Методика статистической обработки результатов исследований.**

Статистическая обработка осуществлена на персональном компьютере Pentium – 4 с помощью программного пакета MicrosoftOfficeExcel – 2010, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы традиционной вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $p$ ).

## ГЛАВА 3.

### АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С HBV-и HCV ИНФЕКЦИЕЙ

С целью оценки частоты поражения почек среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С среди пациентов с гломерулонефритом, нами проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов находившихся на обследовании и лечении в отделении нефрологии БОММЦ в период с 2014 по 2016 гг.

Развитие заболевания возможно во всех возрастных группах , от молодого до пожилого возраста. В нашем исследовании возраст , на момент выявления гломерулонефрита, варьировал от 16-55 лет.

Что касается частоты выявления вирусной инфекции среди пациентов с хроническом гломерулонефритом, показано , что маркеры HBV-инфекции определялись достоверно чаще, чем маркеры HCV-и микст HBV + HCV-инфекции (кси-квадрат=32.2,  $p < 0.005$ ).

Убольшинство пациентов с HCVи микст HBV + HCV- инфекцией первые симптомы заболевания были зарегистрированы в молодом возрасте. При HBV – инфекции достоверных различий в частоте возникновения гломерулонефрита в группах пациентов молодого, среднего возрастов выявлено не было, но достоверно реже развитие заболевание наблюдалась в возрасте старше 60 лет, чем среди пациентов молодого возраста(кси-квадрат=29.3,  $p < 0.005$ ).

Во всех трех группах преобладали лица мужского пола, 19 пациентов из 30(63%) при гломерулонефрите с ХВГ В, 28 пациента из 41(68%)

пригломерулонефрите с ХВГ С и 14 пациентов из 27(52%) при гломерулонефрите с микст инфекцией.

**Таблица 3**

**Частота клинических форм гломерулонефрита при ассоциации ХГН с ХВГ «В», «С», «В+С».**

Клинические варианты	1 группа ХГН с ХВГ «В» n=30		2 группа ХГН с ХВГ «С» n=41		3 группа ХГН с ХВГ «В+С» n=27		4 группа ХГН без ВГ	
	абс	%	абс	%	Абс	%	Абс	%
С нефротическим синдромом	14	46,6	30	73	18	66,6	21	60
Без нефротическим синдромом	16	55,4	11	27	9	33,4	14	40

С целью оценки лабораторно-биохимических показателей в зависимости от клинических форм на фоне ХВГ В, С, В+С мы разделили больных ХГН на 2 группы: в 1 группубольныес нефротическим синдромом, в которую вошли пациенты с нефротической и смешанной формой ХГН (НС+АГ) ХГН.

2 группу без нефротического синдрома в которую вошли пациенты с ХГН с изолированным мочевым синдромом и с гипертонической формой.

**Таблица 4.**

**Причины инфицирования вирусами гепатитов В и С у пациентов с  
гломерулонефритом.**

Показатель	1 группа ХГН с ХВГ «В» n=30		2 группа ХГН с ХВГ «С» n=41		3 группа ХГН с ХВГ «В+С» n=27	
	N	%	N	%	N	%
Хирургическое вмешательство	11	23	14	44	6	33
Стоматологическое и другие медицинские манипуляции	16	33	9	28	1	5
Гемотранфузия	5	10	3	9	2	11
Донорства	1	2	-	-	1	5
Профессиональный медицинский анамнез	3	6	1	3	-	-
Наличие татуировок	4	8	3	9	2	11

В анамнезе пациентов с ХВГ В наиболее часто регистрировались стоматологические и другие медицинские манипуляции, в нашем наблюдении выявленные 33% случаев. Их частота была выше, чем других возможных причин инфицирования,  $P < 0,05$ . Среди которых следует отметить хирургическое вмешательство (23%), гемотрансфузии (10%), донорства (2%), профессиональный анамнез (6%), наличие татуировок (8%).

В инфицировании вирусом гепатита С наряду с хирургическим вмешательством было и стоматологическое и другие медицинские манипуляции. Данные пути инфицирования в нашем наблюдении были выявлены 44% и 28% случаев соответственно, и встречались достоверно чаще, чем гемотрансфузии (9%), наличие татуировок (9%), медицинский, профессиональный анамнез (3%).

Среди пациентов с нефритом, ассоциированным с сочетанием ХГ «В и С» чаще встречались хирургическое вмешательство (33%), гемотрансфузии (11%), наличие татуировок (11%).

### **Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей в зависимости от клинических форм ХГН при хроническом вирусном гепатите В, С и микст гепатите В+С.**

С целью оценки лабораторно-биохимических показателей в зависимости от клинических форм на фоне ХВГ В, С, В+С мы разделили больных ХГН на 2 группы: в 1 группу больные нефротическим синдромом, в которую вошли пациенты с нефротической и смешанной формой ХГН (НС+АГ) ХГН.

2 группу без нефротического синдрома в которую вошли пациенты с ХГН с изолированным мочевым синдромом и с гипертонической формой.

**Таблица 5.**

**Биохимические показатели крови у больных в зависимости от  
клинической формы ХГН у больных ХГН В, С, В+С (M±m)**

	Биохимические показатели				
	Мочевина	Креатинин	СКФ	Белок в крови	Альбумины в крови
Референсные значение	1.7-8.3 ммоль/л	44-97 мкмоль/л	80-125 мл/мин	66- 87 г/л	50-55%
Контрольная группа (n=20)	7.3±0.4	86.0±0.5	96.3±0.2	76.8±0.3	53.5±2.2
<b>Хронический гломерулонефрит без хронического вирусного гепатита n=35</b>					
ХГН без НС n=14	8.3±0.4 P=нд	88±0.4 P=нд	77.3±1.1 P<0.05	64.2±1.2 P=нд	52.5±1.8 P=нд
ХГН с НС n=21	8.7±0.3 P=нд	90.2±0.6 P=нд	68.3±1.2 P<0.05	46.7±1.8 P<0.05	41.3±2.2 P<0.05
<b>ХГН+Хронический вирусной гепатит «В» n=30</b>					
ХГН без НС n=16	8.1±0.3 P=нд	88±0.4 P=нд	78.3±1.7 P<0.05	66.3±2.6 P=нд	51.5±1.9 P=нд
ХГН с НС n=14	8.8±0.4 P=нд	93.2±0.6 P=нд	69.3±1.6 P<0.05	48.8±1.8 P<0.05	43.3±2.2 P<0.05
Достоверность отличий	P1=нд P2=нд	P1=нд P2=нд	P1<0.05 P2=нд	P1=нд P2=нд	P1<0.05 P2=нд

	P3=нд	P3=нд	P3=нд	P3=нд	P3=нд
ХГН + Хронический вирусной гепатит «С»n=41					
ХГН без НС n=11	8.7±0.5 P=нд	89±0.4 P=нд	71.3±1.6 P<0.05	62.3±1.3 P=нд	52.5±1.8 P=нд
ХГН с НС n=30	8.9±0.5 P=нд	93.2±0.9 P1=нд	63.3±1.5 P<0.05	45.9±1.7 P<0.05	40.3±2.1 P<0.05
Достоверность отличий	P1=нд	P1=нд+	P1<0.05	P1<0.05	P1<0.05
	P2=нд	P2=нд	P2<0.05	P2<0.05	P3<0.05
	P3=нд	P3=нд	P3<0.05	P3<0.05	P4<0.05
	P4=нд	P5=нд	P4<0.05	P4<0.05	P5<0.05
	P5=нд	P3=нд	P5<0.05	P5<0.05	P6<0.05
ХГН+Хронический вирусной гепатит «В+С»n=27					
ХГН без НС n=9	8.6±0.3 P=нд	88±0.5 P=нд	66.3±1.6 P<0.05	60.3±0.7 P=нд	50.5±1.8 P=нд
ХГН с НС n=18	8.9±0.5 P=нд	93.3±0.7 P=нд	59.3±1.5 P<0.05	40.9±1.7 P<0.05	35.3±2.1 P<0.05
Достоверность отличий	P1=нд	P1<0.05	P1<0.05	P1<0.05	P1<0.05
	P2=нд	P2=нд	P2<0.05	P2<0.05	P2<0.05
	P3=нд	P3=нд	P3<0.05	P3<0.05	P3<0.05
	P4=нд	P4=нд	P4<0.05	P4<0.05	P4<0.05
	P5=нд	P5=нд	P5<0.05	P5<0.05	P5<0.05

Примечание: P -отличия от контрольной группы;

P1-отличия между группами в зависимости от формы ХГН;

p2 – отличия от ХГН без НС и без ХВГ

p3-отличия от ХГН с НС и без ХВГ

p4- отличия от ХГН без НС в ассоциации ХВГ В

p5 -отличия от ХГН с НС в ассоциации ХВГ В

p6 -отличия от ХГН без НС в ассоциации ХВГ С

p7 –отличия от ХГН с НС в ассоциации ХВГ С

НД -не достоверно.

В таблице 5. представлены клинико-биохимические данные при ХГН без нефротического синдрома, с ассоциацией с ХВГ В, С, В+С в сравнении с аналогичными данными при ХГН без ХВГ. В результате обследования установлено, что при ХГН без нефротического синдрома не наблюдается, в сравнении с уровнем контроля, достоверных сдвигов уровня мочевины, креатинина, общего белка и альбуминов крови, в отличии от уровня СКФ, который был достоверно ниже аналогичных значений контроля ( $P < 0.05$ ). При ХГН с нефротическим синдромом без ассоциации ХВГ также не наблюдались достоверных сдвигов в уровнях мочевины и креатина крови, но уровень СКФ, общего белка и альбумина крови был низким в сравнении с уровнем контроля ( $P < 0.05$ ).

В группе больных с ХГН без нефротического синдрома в ассоциации с ХВГ В наблюдались следующие сдвиги: уровень мочевины и креатина крови, общего белка и альбумина крови достоверно не отличался от контрольных значений, но СКФ был достоверно ниже уровня контроля

( $P < 0.05$ ). Все показатели были сопоставимы с уровнями аналогичных показателей группы ХГН без НС и без ассоциации с ХВГ. В группе больных с ХГН с нефротическим синдромом в ассоциации с ХВГ В наблюдались следующие сдвиги: уровень мочевины и креатина крови не отличались от нормальных значений, но уровень СКФ, общего белка и альбумина крови были достоверно ниже уровня контрольных значений и группы ХГН без НС ( $P < 0.05$ ). Все показатели были сопоставимы с аналогичными показателями группы ХГН с НС и без ассоциации с ХВГ.

В группе ХГН без НС в ассоциации с ХГН С т.ж. уровень мочевины и креатинина крови, общего белка и альбумина крови достоверно не отличались от контрольных значений, но СКФ был достоверно ниже уровня контроля и аналогичного показателей групп ХГН без НС и без ХВГ, а также группы ХГН без НС ( $P < 0.05$ ). В группе больных с ХГН с нефротическим синдромом в ассоциации с ХВГ С наблюдались следующие сдвиги: уровень мочевины и креатина крови не отличались от нормальных значений, но уровень СКФ, общего белка и альбумина крови были достоверно ниже уровня контрольных значений и группы ХГН без НС +ХВГ С ( $P < 0.05$ ). Уровень СКФ, общий белок и альбумин крови был так же ниже ( $P < 0.05$ ) аналогичных значений группы больных ХГН с НС и без ассоциации ХВГ, а также – ХГН с НС+ХВГ В. Данные отличия, вероятно, свидетельствуют о более активном течение НС при ХВГ С, что усугубляет тяжесть ХГН и его прогрессирование в ХПН.

В группе ХГН без НС в ассоциации с ХГН В+ С уровень мочевины и креатинина в крови, общего белка и альбумина крови достоверно не отличались от контрольных значений, но СКФ был достоверно ниже уровня контроля и аналогичного показателей групп ХГН без НС и без ХВГ, а также группы ХГН без НС ( $P < 0.05$ ). В группе больных с ХГН с нефротическим

синдромом в ассоциации с ХВГВ+С наблюдались следующие сдвиги: уровень мочевины и креатина крови не отличались от нормальных значений, но уровень СКФ, общего белка и альбумина крови были достоверно ниже уровня контрольных значений и группы ХГН без НС +ХВГ В+С ( $P<0.05$ ). Уровень СКФ, общий белок и альбумин крови был так же ниже ( $P<0.05$ ) аналогичных значений группы больных ХГН с НС и без ассоциации ХВГ, а также – ХГН с НС+ХВГ В и ХВГ. При ХГН с НС + ХВГ В+С, вероятно, наблюдается самое тяжелое поражение почек с быстрым прогрессированием активности нефрита с развитием тяжелой гепаторенальной недостаточности

**Таблица 6.**

**Суточная протеинурия у больных в зависимости от клинических форм ХГН в ассоциации ХВГ В, С, В+С ( $M\pm m$ ).**

Показатели	Анализ по Нечипоренко		Суточная Протеинурия я (г/л)	Суточная Протеинурия я (г/сут)
	Эритроциты	Лейкоциты		
Референсные значения	До 1000	До 2000	Не более 0.033 г/л	Не более 0.05 г/сут
Контрольная группа	954,2±10.3	2002,3±20.	0,023±0.01	0.05±0.01

(n=20)		3		
ХГН без ассоциации ХВГ n=35				
ХГН без НС	1009±10.7 P<0.05	2255±16.3 P<0.05	0,64±0.3 P<0.05	0.72±0.3 P<0.05
ХГН с НС	2259±19.2 P<0.05	3521± 19.7 P<0.05	5,2±0.5 P<0.05	6.3±0.3 P<0.05
ХГН+Хронический вирусной гепатит Вn=30				
ХГН без НС n=16	1149±10.7 P<0.05	3276±20.5 P<0.05	0,66±0.3 P<0.05	0.76±0.3 P<0.05
ХГН с НС n=14	2366±19.8 P<0.05	4533± 19.9 P<0.05	5,7±0.5 P<0.05	6.5±0.3 P<0.05
Достоверность отличий	P1<0.05 P2<0.05 P3<0.05	P1<0.05 P2<0.05 P3<0.05	P1=нд P2=нд P3=нд	P1=нд P2=нд P3=нд
ХГН+ Хронический вирусной гепатит Сn=41				
ХГН без НС n=11	1542±12.8 P<0.05	3488±20.5 P<0.05	0,95±0.3 P<0.05	1.99±0.3 P<0.05
ХГН с НС	3333±19.6	4833±21.3	7,7±0.5	8.9±0.5

n=30	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05
Достоверность отличий	P1<0.05	P1<0.05	P1<0.05	P1<0.05
	P2<0.05	P2<0.05	P2<0.05	P2<0.05
	P3<0.05	P3<0.05	P3<0.05	P3<0.05
	P4<0.05	P4<0.05	P4<0.05	P4<0.05
	P5<0.05	P5<0.05	P5<0.05	P5<0.05
ХГН+ ХВГ «В+С»n=27				
ХГН без НС n=9	1645±22.8	3388±16.9	1,32±0.4	1.69±0.3
	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05
ХГН с НС n=18	2889±11.1	4996±21.11	7.9±0.3	9.9±0.3
	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05
Достоверность отличий	P1<0.05	P1<0.05	P1<0.05	P1<0.05
	P2<0.05	P2<0.05	P2<0.05	P2<0.05
	P3<0.05	P3<0.05	P3<0.05	P3<0.05
	P4<0.05	P4<0.05	P4<0.05	P4<0.05
	P5<0.05	P5<0.05	P5<0.05	P5<0.05
	P4<0.05	P4<0.05	P6<0.05	P4<0.05
	P5<0.05	P5<0.05	P7=нд	P5<0.05

p1-отличия между группами в зависимости от формы ХГН;

p2 – отличия от ХГН без НС и без ХВГ

p3-отличия от ХГН с НС и без ХВГ

p4- отличия от ХГН без НС в ассоциации ХВГ В

p5 -отличия от ХГН с НС в ассоциации ХВГ В

p6 -отличия от ХГН без НС в ассоциации ХВГ С

p7 –отличия от ХГН с НС в ассоциации ХВГ С

НД -не достоверно.

Уровень суточной протеинурии, а также клеточных сдвигов в моче при ХГН без НС и с НС без ассоциации с ХВГ достоверно отличались от контрольных значений (таблица 6). При ХГН с и без НС с ассоциацией ХВГ С и В+С наблюдались более высокие значения гематурии, лейкоцитурии (вероятно, за счет лимфоцитурии), протеинурии в сравнении с группами с ХГН без ассоциации с ХВГ, а т.ж группой ХГН+ХВГ В ( $P<0.05$ ).

#### **Таблица 7.**

**Липидный спектр крови и некоторые показатели коагулограммы у больных от зависимости от клинических форм ХГН в ассоциации ХВГ В, С, В+С ( $M\pm m$ ).**

Длительность заболевания	Липидный спектр крови и показатели коагулограммы			
	Холестерин	Триглицериды	ПТИ %	Фибриноген

Референсные значения	3.4-5.7 ммоль/л	1.7-2.3 ммоль/л	80-100%	2- 4 г/л
Контрольная группа (n=20)	3,91±0.03	1.93±0.03	86.6±3.7	3,9±0.2
ХГН без ассоциации ХВГ n=35				
ХГН без НС n=14	4.3±0.03 P=нд	1.94±0.03 P=нд	91±3.52 P=нд	4.01±0.02 P=нд
ХГН с НС n=21	6.4±0.03 P<0.05	2.6±0.03 P<0.05	99.8±0.03 P<0.05	5.9±0.03 P<0.05
Достоверность отличий	P1<0.05	P1<0.05	P1<0.05	P1<0.05
Хронический вирусной гепатит В n=30				
ХГН без НС n=16	4.2±0.03 P=нд	1.9±0.03 P=нд	87±0.04 P=нд	3.7±0.02 P=нд

ХГН с НС n=14	6.9±0.03 P<0.05	2.9±0.02 P<0.05	90±0.03 P=нд	4.3±0.02 P=нд
Достоверность отличий	P1<0.05 P2=нд P3=нд	P1<0.05 P2=нд P3=нд	P1=нд P2=нд P3<0.05	P1=нд P2=нд P3<0.05
ХГН + Хронический вирусной гепатит Сn=41				
ХГН без НСn=11	4.4±0.03 P=нд	1.87±0.02 P=нд	89±0.04 p=нд	3.6±0.02 p=нд
ХГН с НС n=30	6.7±0.3 P<0.05	2.7±0.3 P<0.05	86±0.03 P=нд	4.1±0.03 P=нд
Достоверность отличий	P1<0.05 P2=нд P3=нд P4=нд P5=нд	P1<0.05 P2=нд P3=нд P4=нд P5=нд	P1=нд P2=нд P3<0.05 P4=нд P5=нд	P1=нд P2=нд P3<0.05 P4=нд P5=нд
Хронический вирусной гепатит «В+С»n=27				
ХГН без	4.1±0.03 P=нд	1.9±0.02 P=нд	88±0.04 p=нд	3.6±0.02 p=нд

НСn=9				
ХГН с НС n=18	7.8±0.03 P<0.05	3.5±0.03 P<0.05	87±0.03 P=нд	3,9±0.03 P=нд
Достоверность отличий	P1<0.05 P2=нд P3<0.05 P4=нд P5<0.05 P6=нд P7<0.05	P1<0.05 P2=нд P3<0.05 P4=нд P5<0.05 P6=нд P7<0.05	P1=нд P2=нд P3<0.05 P4=нд P5=нд P6=нд P7=нд	P1=нд P2=нд P3<0.05 P4=нд P5=нд P6=нд P7=нд

P1-отличия между группами в зависимости от формы ХГН;

p2 – отличия от ХГН без НС и без ХВГ

p3-отличия от ХГН с НС и без ХВГ

p4- отличия от ХГН без НС в ассоциации ХВГ В

p5 -отличия от ХГН с НС в ассоциации ХВГ В

p6 -отличия от ХГН без НС в ассоциации ХВГ С

p7 –отличияот ХГН с НС в ассоциации ХВГ С

НД -не достоверно.

Уровень холестерина, ТГ крови достоверно был выше в группах ХГН с НС, независимо, от наличия или отсутствия ассоциации с ХВГ, за исключением ХГН с НС +ХВГс В+С, где гиперлипедемия была выше всех остальных групп. Как известно, нефротический синдром при ХГН, характеризуется, высокой активизацией системы как коагуляционного, так и клеточного гемостаза. В наших исследованиях наблюдалось высокие значения ПТИ и фибриногена при ХГН с НС в сравнении со всеми группами ХГН+ХВГ ( $p<0.05$ ).

Таким образом, особенностями основных клиничко-лабораторных показателей ХГН в ассоциации с ХВГ В, С, В+С по результатам наших исследований является:

При ХГН без НС с ассоциацией с ХВГ В и С не наблюдается существенных отличий показателей белкового, липидного обменов, коагуляционного гемостаза в сравнении с аналогичными показателями ХГН без НС и без ассоциации ХВГ, но наблюдается более низкие значения СКФ.

При ХГН с НС с ассоциацией с ХВГ В наблюдаются достоверное снижение показателей белкового обмена, СКФ, повышение показателей липидного обменов в сравнении с аналогичными показателями ХГН без НС и без ассоциации ХВГ. Значения коагуляционного гемостаза в этой остаются неизменными в сравнении с контролем, но ниже аналогичных значений группы ХГН без ассоциации ХВГ.

При ХГН с НС с ассоциацией с ХВГ В+С наблюдаются достоверное снижение показателей белкового обмена, СКФ, повышение показателей липидного обменов в сравнении с аналогичными показателями ХГН без НС и без ассоциации ХВГ, а т.ж с группами ХГН с ассоциацией ХВГ В и С.

Значения коагуляционного гемостаза остаются неизменными в сравнении с контролем, но ниже аналогичных значений группы ХГН без ассоциации ХВГ.

Сравнение показателей белкового, липидного обменов крови, уровень СКФ и суточной протеинурии выявили следующие особенности ХГН ассоциированного ХВГ: наиболее тяжелые сдвиги, способствующие прогрессиированию ХГН в ХПН (гипопротеинемия, гиперлипидемия, протеинурия, лимфоцитурия, гематурия, снижение СКФ) более характерно для больных с ХГН с ассоциацией ХВГ С и В+С, в сравнении с ХВГ В.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью оценки частоты поражения почек среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С среди пациентов с гломерулонефритом, нами проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов находившихся на обследовании и лечении в отделении нефрологии БОММЦ в период с 2014 по 2016 гг.

Развитие заболевания возможно во всех возрастных группах , от молодого до пожилого возраста. В нашем исследовании возраст , на момент выявления гломерулонефрита, варьировал от 16-55 лет.

Что касается частоты выявления вирусной инфекции среди пациентов с хроническом гломерулонефритом, показано , что маркеры HBV-инфекции определялись достоверно чаще, чем маркеры HCV-и микст HBV + HCV-инфекции (кси-квадрат=32.2,  $p < 0.005$ ).

У большинства пациентов с HCVи микст HBV + HCV- инфекцией первые симптомы заболевания были зарегистрированы в молодом возрасте. При HBV – инфекции достоверных различий в частоте возникновения гломерулонефрита в группах пациентов молодого, среднего возрастов выявлено не было, но достоверно реже развитие заболевание наблюдалась в возрасте старше 60 лет, чем среди пациентов молодого возраста(кси-квадрат=29.3,  $p < 0.005$ ).

Во всех трех группах преобладали лица мужского пола, 19 пациентов из 30(63%) при гломерулонефрите с ХВГ В, 28 пациента из 41(68%) при гломерулонефрите с ХВГ С и 14 пациентов из 27(52%) при гломерулонефрите с микст инфекцией.

С целью оценки лабораторно-биохимических показателей в зависимости от клинических форм на фоне ХВГ В, С, В+С мы разделили больных ХГН

на 2 группы: в 1 группу больные нефротическим синдромом, в которую вошли пациенты с нефротической и смешанной формой ХГН (НС+АГ) ХГН.

2 группу без нефротического синдрома в которую вошли пациенты с ХГН с изолированным мочевым синдромом и с гипертонической формой.

В анамнезе пациентов с ХВГ В наиболее часто регистрировались стоматологические и другие медицинские манипуляции, в нашем наблюдении выявленные 33% случаев. Их частота была выше, чем других возможных причин инфицирования ( $\chi^2=26.9$ ,  $P<0,05$ ). Среди которых следует отметить хирургическое вмешательство(23%), гемотрансфузии(10%), донорства(2%), профессиональный анамнез(6%), наличие татуировок(8%).

В инфицировании вирусом гепатита С наряду с хирургическим вмешательством было и стоматологические и другие медицинские манипуляции. Данные пути инфицирования в нашем наблюдении были выявлены 44% и 28% случаев соответственно, и встречались достоверно чаще, чем гемотрансфузии(9%), наличие татуировок(9%), медицинский, профессиональный анамнез(3%).

Среди пациентов с нефритом, ассоциированным с сочетанием ХГ «В и С»-чаще встречались хирургическое вмешательство(33%), гемотрансфузии(11%), наличие татуировок(11%).

Таким образом, в развитии HBV и HCV-инфекции при ХГН анамнестически большую роль играли стоматологические и хирургические манипуляции, реже гемотрансфузии и пр.

С целью оценки лабораторно-биохимических показателей в зависимости от клинических форм на фоне ХВГ В, С, В+С мы разделили больных ХГН на 2 группы: в 1 группу больные нефротическим синдромом, в которую

вошли пациенты с нефротической и смешанной формой ХГН (НС+АГ) ХГН.2 группу без нефротического синдрома в которую вошли пациенты с ХГН с изолированным мочевым синдромом и с гипертонической формой.

В результате обследования установлено, что при ХГН без нефротического синдрома не наблюдается, в сравнении с уровнем контроля, достоверных сдвигов уровня мочевины, креатинина, общего белка и альбуминов крови, в отличие от уровня СКФ, который был достоверно ниже аналогичных значений контроля ( $P < 0.05$ ). При ХГН с нефротическим синдромом без ассоциации ХВГ также не наблюдались достоверных сдвигов в уровнях мочевины и креатина крови, но уровень СКФ, общего белка и альбумина крови был низким в сравнении с уровнем контроля ( $P < 0.05$ ).

В группе больных с ХГН без нефротического синдрома в ассоциации с ХВГ В наблюдались следующие сдвиги: уровень мочевины и креатина крови, общего белка и альбумина крови достоверно не отличался от контрольных значений, но СКФ был достоверно ниже уровня контроля ( $P < 0.05$ ). Все показатели были сопоставимы с уровнями аналогичных показателей группы ХГН без НС и без ассоциации с ХВГ. В группе больных с ХГН с нефротическим синдромом в ассоциации с ХВГ В наблюдались следующие сдвиги: уровень мочевины и креатина крови не отличались от нормальных значений, но уровень СКФ, общего белка и альбумина крови были достоверно ниже уровня контрольных значений и группы ХГН без НС ( $P < 0.05$ ). Все показатели были сопоставимы с аналогичными показателями группы ХГН с НС и без ассоциации с ХВГ.

В группе ХГН без НС в ассоциации с ХГН С т.ж. уровень мочевины и креатинина крови, общего белка и альбумина крови достоверно не отличались от контрольных значений, но СКФ был достоверно ниже уровня контроля и аналогичного показателей групп ХГН без НС и без ХВГ, а также

группы ХГН без НС ( $P < 0.05$ ). В группе больных с ХГН с нефротическим синдромом в ассоциации с ХВГ С наблюдались следующие сдвиги: уровень мочевины и креатина крови не отличались от нормальных значений, но уровень СКФ, общего белка и альбумина крови были достоверно ниже уровня контрольных значений и группы ХГН без НС + ХВГ С ( $P < 0.05$ ). Уровень СКФ, общий белок и альбумин крови был так же ниже ( $P < 0.05$ ) аналогичных значений группы больных ХГН с НС и без ассоциации ХВГ, а также – ХГН с НС+ХВГ В. Данные отличия, вероятно, свидетельствуют о более активном течение НС при ХВГ С, что усугубляет тяжесть ХГН и его прогрессирование в ХПН.

В группе ХГН без НС в ассоциации с ХГН В+ С уровень мочевины и креатинина в крови, общего белка и альбумина крови достоверно не отличались от контрольных значений, но СКФ был достоверно ниже уровня контроля и аналогичного показателей групп ХГН без НС и без ХВГ, а также группы ХГН без НС ( $P < 0.05$ ). В группе больных с ХГН с нефротическим синдромом в ассоциации с ХВГ В+С наблюдались следующие сдвиги: уровень мочевины и креатина крови не отличались от нормальных значений, но уровень СКФ, общего белка и альбумина крови были достоверно ниже уровня контрольных значений и группы ХГН без НС + ХВГ В+С ( $P < 0.05$ ). Уровень СКФ, общий белок и альбумин крови был так же ниже ( $P < 0.05$ ) аналогичных значений группы больных ХГН с НС и без ассоциации ХВГ, а также – ХГН с НС+ХВГ В и ХВГ. При ХГН с НС + ХВГ В+С, вероятно, наблюдается самое тяжелое поражение почек с быстрым прогрессированием активности нефрита с развитием тяжелой гепаторенальной недостаточности.

Уровень суточной протеинурии, а также клеточных сдвигов в моче при ХГН без НС и с НС без ассоциации с ХВГ достоверно отличались от контрольных значений (таблица 6). При ХГН с и без НС с ассоциацией

ХВГ С и В+С наблюдались более высокие значения гематурии, лейкоцитурии (вероятно, за счет лимфоцитурии), протеинурии в сравнении с группами с ХГН без ассоциации с ХВГ, а т.ж группой ХГН+ХВГ В ( $P<0.05$ ).

Уровень холестерина, ТГ крови достоверно был выше в группах ХГН с НС, независимо, от наличия или отсутствия ассоциации с ХВГ, за исключением ХГН с НС +ХВГс В+С, где гиперлипидемия была выше всех остальных групп. Как известно, нефротический синдром при ХГН, характеризуется высокой активацией системы как коагуляционного, так и клеточного гемостаза. В наших исследованиях наблюдались высокие значения ПТИ и фибриногена при ХГН с НС в сравнении со всеми группами ХГН+ХВГ ( $p<0.05$ ).

Таким образом, особенностями основных клинико-лабораторных показателей ХГН в ассоциации с ХВГ В, С, В+С по результатам наших исследований является: При ХГН без НС с ассоциацией с ХВГ В и С не наблюдается существенных отличий показателей белкового, липидного обмена, коагуляционного гемостаза в сравнении с аналогичными показателями ХГН без НС и без ассоциации ХВГ, но наблюдаются более низкие значения СКФ. При ХГН с НС с ассоциацией с ХВГ В наблюдаются достоверное снижение показателей белкового обмена, СКФ, повышение показателей липидного обмена в сравнении с аналогичными показателями ХГН без НС и без ассоциации ХВГ. Значения коагуляционного гемостаза в этой остаются неизменными в сравнении с контролем, но ниже аналогичных значений группы ХГН без ассоциации ХВГ. При ХГН с НС с ассоциацией с ХВГ В+С наблюдаются достоверное снижение показателей белкового обмена, СКФ, повышение показателей липидного обмена в сравнении с аналогичными показателями ХГН без НС и без ассоциации ХВГ, а т.ж с группами ХГН с ассоциацией ХВГ В и С. Значения

коагуляционного гемостаза остаются неизменными в сравнении с контролем, но ниже аналогичных значений группы ХГН без ассоциации ХВГ.

Сравнение показателей белкового, липидного обменов крови, уровень СКФ и суточной протеинурии выявили следующие особенности ХГН ассоциированного ХВГ: наиболее тяжелые сдвиги, способствующие прогрессированию ХГН в ХПН (гипопротеинемия, гиперлипидемия, протеинурия, лимфоцитурия, гематурия, снижение СКФ) более характерно для больных с ХГН с ассоциацией ХВГ С и В+С, в сравнении с ХВГ В.

## **ВЫВОДЫ:**

1. При ХГН без НС с ассоциацией с ХВГ В и С не наблюдается существенных отличий показателей белкового, липидного обменов, коагуляционного гемостаза в сравнении с аналогичными показателями ХГН без НС и без ассоциации ХВГ, но наблюдаются более низкие значения СКФ.
2. При ХГН с НС с ассоциацией с ХВГ В наблюдаются достоверное снижение показателей белкового обмена, СКФ, повышение показателей липидного обменов в сравнении с аналогичными показателями ХГН без НС и без ассоциации ХВГ. Значения коагуляционного гемостаза в этой группе остаются неизменными в сравнении с контролем, но ниже аналогичных значений группы ХГН без ассоциации ХВГ.
3. При ХГН с НС с ассоциацией с ХВГ В+С наблюдаются достоверное снижение показателей белкового обмена, СКФ, повышение показателей липидного обменов в сравнении с аналогичными показателями ХГН без НС и без ассоциации ХВГ, а т.ж с группами ХГН с ассоциацией ХВГ В и С. Значения коагуляционного гемостаза остаются неизменными в сравнении с контролем, но ниже аналогичных значений группы ХГН без ассоциации ХВГ.
4. Сравнение клинико-биохимических показателей активности нефрита выявили следующие особенности ХГН ассоциированного ХВГ: наиболее тяжелые сдвиги, способствующие прогрессированию ХГН в ХПН (гипопротеинемия, гиперлипидемия, протеинурия, лимфоцитурия, гематурия, снижение СКФ) более характерно для больных с ХГН с ассоциацией ХВГ С и В+С, в сравнении с ХВГ В.
5. При наличии ассоциации ХГН+ХВГ С/В этиологической причиной развития носительства маркеров хронического вирусного гепатита чаще а

ВЫЯВЛЯЮТСЯ НАЛИЧИЕ В АНАМНЕЗЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. При подборе иммуносупрессивной терапии при ХГН необходимо проведение тщательное исследование клинико-лабораторных показателей крови и уровня суточной протеинурии с учетом наличия у больного маркеров вирусного гепатита В и С.

2. При наличии у больного ХГН маркеров гепатита В и С необходим тщательный анализ коагуляционного и клеточного гемостазов крови. Осторожное назначение антикоагулянтов и антиагрегантов с учетом параметров коагуляционного и клеточного гемостазов крови при ХГН с ассоциацией ХВГ В и С.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бейшебаева Н.А. Влияние формы HBV-инфицирования на течение гломерулонефрита // Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Болезни почек: эпидемиология, диагностика, лечение». - Нефрология. - 2004. - Т.8, Приложение 2. - С. 101.
2. Галютин С.Г., Голевцова З.Ш., Ворожцов М.Г. Нефропатии у лиц, употребляющих опиаты // Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Болезни почек: эпидемиология, диагностика, лечение». - Нефрология. - 2004. - Т.8, Приложение 2. - С. 105.
3. Генрисова Э.В., Сторожаков Г.Н., Никитин И.Г., Лепков С.В., Волынкина В.М., Косюра С.Д., Осканова Р.С., Осканов Д.Ш., Демина Е.А., Кондратьева Н.Е., Фалалеева Н.А., Унукова Е.Н., Модестова Е.В., Шолохова Е.Н. Вирусный гепатит В у больных с лимфопролиферативными заболеваниями // Материалы IX Всероссийского конгресса: «Гепатология сегодня». - Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - №1.- С. 10.
4. Дунаева Н.В., Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Лапин С.В., Добронравов В.А. Серологические маркеры перекрестного аутоиммунного синдрома у больных хроническим вирусным гепатитом С // Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Болезни почек: эпидемиология, диагностика, лечение». - Нефрология. - 2004. - Т.8, Приложение 2. - С. 114.
5. Иванова И.В., Волочкова Е.В., Алленов М.Н., Сундукова А.Н., Умбетова К.Т., Чуланов В.П., Богачева Е.А., Прохорова Н.А. Выявление аутоиммунных нарушений у больных вирусным гепатитом С на ранних этапах инфекционного процесса // Материалы IX Всероссийского конгресса: «Гепатология сегодня». - Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - №1. - С. 13.
6. Ильянкова А.А., Крель П.Е. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV-инфекции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - № 3. - С. 11-18.
  7. Карпов С.Ю., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н., Некрасова Т.П. Системные проявления хронического гепатита С низкой степени активности // Материалы IX Всероссийского конгресса: «Гепатология сегодня». - Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - №1. - С. 14.
  8. Козловская Л.В. Методы исследования нефрологических больных. В кн.: Нефрология / под редакцией Тареевой И.Е. - М., 2000. — С. 76-88.
  9. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю., Варшавский В.Л., Игнатова Т.М., Константинова Н.А. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С // Клин.мед. - 2001. - № 4. - С. 32-35.
  10. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю., Гордовская, Н.Б., Варшавский В.А., Игнатова Т.М. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С // Тер.арх. 2000: - №6. - С. 5-9.
  11. Мухин Н., Козловская Л., Гордовская Н., Варшавский<sup>1</sup> В., Игнатова Т., Коротчаева Ю. Криоглобулинемический' гломерулонефрит, ассоциированный с HBV-инфекцией // Врач. - 2000. - №6. - С. 16-20.
  12. Пальцев А.И., Домникова Н.П., Дюбанова Г.И., Непомнящих Д.Л., Мигуськина Е.И. Вирусные заболевания печени как отражение системной патологии и их особенности на региональном уровне // Тезисы областной научно-практической конференции "Новые методы диагностики, лечения, заболеваний и управления в медицине". - Новосибирск, 2002. - С.40-42.

13. Рубис И.Р., Шилина Л.П., Щукевич Т.М., Михайлова О.В., Жилкова О.В. Внепеченочные проявления при НВВиНСВиинфекции // Материалы IX Всероссийского конгресса: «Гепатология сегодня». - Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - №1. - С.23.
14. Чернецова О.В., Лопаткина Т.Н., Попова И.В., Воробьев А.А., Шипулина О.И., Сафонова Т.И. Изучение частоты выявления HCV-РНК в сыворотке, слюне и ткани малых слюнных желез при хроническом гепатите С синдромом Шегрена // Клин.мед. - 2003. - Т.81. - № 7. - С. 3740.
15. Чернецова О.В., Лопаткина Т.Н., Воробьев А.А., Сафонова Т.И., Пономарев А.Б. Клинико-морфологическая характеристика синдрома Шегрена при хроническом гепатите В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - №2. - С. 40-67.
16. Шахгильдян И.В. Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты: эпидемиология, диагностика, профилактика. - М., 2003.-239 с.
17. Ягода А.В., Шнюкова Т.В. Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) при хронических вирусных гепатитах // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - № 1. - С. 31.
18. Akashi Y, Inoh M, Gamou N, Yoshimune N, Kinashi M, Ohbayashi S, Kurata N. Macroglobulinemia and membranoproliferative glomerulonephritis in a hepatitis C virus-positive patient // ClinNephrol. - 2003. - Vol.60. - № 1. - P. 49-52.
19. Almirall J, Amengual MJ, Lopez T, Andreu X, Oristrell J, Sala M, Luelmo J, Dalmau B. Type II essential mixed cryoglobulinemia<sup>1</sup> and renal disease. Hepatitis C virus association // Nefrologia. - 2002. - Vol.22. - № 6. - P. 531-539.
20. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F,

- Akuta N, Someya, T, Kobayashi M, Kumada H. Serum levels of gamma-globulin and total bilirubin influence the prevalence of multiple extrahepatic complication\*in patients with hepatitis Cvirus infection // *Hepatol Res.* - 2003. - Vol. 25.-№ 1.-P. 14-21.
21. Bandi L. Renal manifestations of hepatitis Cvirus infection. Extrahepatic complications often are silent—and thus overlooked // *Postgrad Med.* - 2003. - Vol.113.-№2.-P. 73-76, 86.
22. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia// *Medicine (Baltimore).* - 2002. - Vol. 81. - № 5. - P. 398-409.
23. Bhimma R, Hammond MQ Coovadia HM, Adhikari M, Connolly CA. HLA class I and II in black children with hepatitis Bvirus-associated membranous nephropathy // *Kidney Int.* - 2002. - Vol. 61. - № 4. - P. 1510-1515.
24. Bhimma R, Coovadia M, Hammond MG, Kramvis A, Adhikari M, Kew MC. HLA associations with HBV carriage and proteinuria // *PediatrNephrol.* - 2002. - Vol. 17. - № 9. - P. 724-729
25. Bridoux F, Provot F, AbouAyache R, Goujon JM, Touchard G. Renal damage during type II cryoglobulinemia// *PresseMedi* - 2003. - Vol.29. - № 1. - P. 563-569.
26. CasatoM., billi D., Donato G., GranataM., Conti V., Del Giudice G., Rivanera D., Scagnolari G., Antonelli G., Fiorilli M. Occult hepatitis Cvirus infection in type II mixed cryoglobulinftmia // *J VirHep:* - 2003. - № 10. - P. 455-459;
27. Ghinoi A, Mascia MT, Puccini R, Ferri G. Autoimmune and lymphoproliferative HGV-correlated manifestations: example of mixed cryoglobulinaemia (review) // *G ItalNefrol.* - 2004. - Vol.21. - № 3. - P.225
- 59.Dizer U, Beker CM, Yavuz I, Ortatatlı M, Ozguven V, Pahsa A. Minimal change disease in a patient receiving IFN-alpha therapy for chronic hepatitis

- Cvirus infection // J Interferon Cytokine Res. - 2003. - Vol. 23. - №1. - P. 51 -54
60. Do SameiroFaria M, Sampaio S, Faria V, Carvalho E. Nephropathy associated with heroin abuse in Caucasian patients // Nephrol Dial Transplant. - 2003. - Vol. 18. - № 11. - P. 2308-2313.
  61. F. Mac-Moune Lai, M.D., K.F. To, M.B.Ch.B., A. Y. M. Wang, M.B.B.S., P.C.L. Choi, M.B.Ch.B., C.C. Szeto, M.B.Ch.B., P.K.T.Li, M.B.B.S., C.B. Leung, M.B.Ch.B. and K.N. Lai, M.D. Hepatitis B Virus-Related Nephropathy and Lupus Nephritis: Morphologic Similarities of Two Clinical Entities // Modern Pathology. - 2000. - № 13. - P. 166-172.
  62. Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia// SeminNephrol. - 2002. - Vol.22. - № 4. - P. 309-318.
  63. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia// Curr Opin Rheumatol. - 2000. - Vol.12. - № 1. - P. 53-60.
  64. Garini G, Allegri L, Camevali L, Catellani W, Manganelli P, Buzio C. Interferon-alpha in combination with ribavirin as initial treatment for hepatitis Cvirus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis // Am J Kidney Dis. - 2001. - Vol.38. - № 6. - P. 5.
  65. Giovanni Barbiano di Belgiojoso, Francesca Ferrario, Nicoletta Landriani. Virus-related glomerular diseases: Histological and clinical aspects // J NEPHROL. - 2002. - № 15. - P 469-479.
  66. Gopalani A, Ahuja TS. Prevalence of glomerulopathies in autopsies of patients infected with the hepatitis Cvirus // Am J Med Sci. - 2001. - Vol. 322. - №2. - P. 57-60.
  67. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y, Pensati P, Iorio R, Grant P, Garson J, Bogdanos DP, Vegnente A, Mieli-Vergani G, Vergani D. Mimicry between the hepatitis Cvirus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle

- antibodies in chronic hepatitis C virus infection // *ClinExpImmunol.* - 2003. - Vol.133.-№3.-P. 404-413.
68. HashemB.El-Serag, Hampel H., Yeh C., Rabeneck L. Extrahepatic manifestation of hepatitis C among United States male veterans // *Hepatology.* - 2001. - Vol.36. - № 6. - P. 1441-1445.
- Hoch B, Juknevičius I, Liapis H. Glomerular injury associated with hepatitis C infection: a correlation with blood and tissue HCV-PCR // *SeminDiagnPathol.* - 2002. - Vol. 19.- № 3. - P. 175-187.
69. Igaki N, Nakaji M, Moriguchi R, Akiyama H, Tamada F, Goto T. A case of hepatitis C virus-associated glomerulonephropathy presenting with MPO-ANCA-positive rapidly progressive glomerulonephritis // *Nippon JinzoGakkai Shi.* - 2000. - Vol.42. - № 4. - P. 353-358.
70. Jablonska J, Zabek J, Kozłowska J, Cianciara J. Immunological disorders in patients with chronic viral hepatitis type C // *PrzegEpidemiol.* - 2001. - Vol.55.№ 4. - P. 459-464.
71. Kristiansen MG, Florholmen J. Extrahepatic manifestations in hepatitis C. Are they overlooked // *TidsskrNorLaegeforen.* - 2001. - Vol. 10; 121. - № 4. - P. 446-449.
72. Liu WE, Tan DM, Zhang Z. A study of the autoimmune pathogenesis of chronic HCV infection // *Hunan Yi Ke Da XueXueBao.* 2000. Vol.28. №4 P. 367-370.
73. Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, Babany G, Delaire L, Denis F, Vidal E. Prevalence and characteristics of Sjogren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study // *J Rheumatol.* - 2001. - Vol.28. - № 10. - P. 2245-2251.
74. Lunel F, Musset L. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection // *Minerva Med.* - 2001. - Vol.92. - № 1. - P. 35-42 .
75. Mazzaro C., Panarello G., Tesio F., Santini G., CrovattoM., Mazzi G., Zorat

- F. , Tulissi P., Pussini E., Baracetti S., Campanacci L., Pozzato G. Hepatitis C: a hepatitis C virus related syndrome // *J Int Med.* - 2000. - № 247. - P. 535-545.
76. Mehmet Riza Altıparmak, Omer Nuri Pamuk, Gulsum Emel Pamuk Ali Mert, Rezzan Ataman, Kamil Serdengeti. Prevalence of serum antibodies to hepatitis B and C viruses in patients with primary glomerulonephritis // *JNEPHROL.* - 2001. - № 14. - P. 388-391.
77. Miller ME, Pierre RB, Plummer MH, Shah DJ. Hepatitis B-associated nephrotic syndrome in Jamaican children // *Ann Trop Paediatr.* - 2002. - Vol. 22. - № 3. - P. 261-266.
78. Motta M, Malaguamera M, Restuccia N, Romano M, Vinci E, Pistone G. Focal segmental glomerulosclerosis and hepatitis C virus: a case report // *Panminerva Med.* - 2001. - Vol. 43. - 1. - P. 49-52.
79. Nagao Y, Hanada S, Shishido S, Ide T, Kumashiro R, Ueno T, Sata M. Incidence of Sjogren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2003. - Vol. 18. - JSfe 3. - P. 258-266.
80. Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations // *Hepatogastroenterology.* - 2003. - Vol. 50(52). - P. 1149-1154.
81. Ohsawa I, Ohi H, Tamano M, Endo M, Fujita T, Satomura A, Hidaka M, Fuke Y, Matsushita M, Fujita T. Cryoprecipitate of patients with cryoglobulinemic glomerulonephritis contains molecules of the lectin complement pathway // *Clin Immunol.* - 2001. - Vol. 101. - № 1. - P. 59-66.
82. Ozdamar SO, Gucer S, Tinaztepe K. Hepatitis-B virus associated nephropathies: a clinicopathological study in 14 children // *Pediatr Nephrol.* - 2002. - Vol. 18. - № 1. - P. 23-28.
83. Park MH, Song EY, Ahn C, Oh KH, Yang J, Kang SJ, Lee HS. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with

- different HLA-DR2 alleles in Koreans // *Tissue Antigens*. - 2003. - Vol.62. - №6. - P.505-511.
84. Remoroza R., G. Y. WU. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C // *Chin J of Dig Dis*. - 2003. - № 4. - P. 93-99.
85. Rieu V, Cohen P, Andre MH, Mouthon L, Godmer P, Jarrousse B, Lhote F, Ferriere F, Deny P, Buchet P, Guillevin L. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia// *Rheumatology (Oxford)*. - 2002. - Vol.41. - № 3. - P. 290-300.
86. Ryder S.D., Beckingham I.G. Chronic viral hepatitis // *Brit Med J*. - 2001. - № 1.-P. 4-7.
87. Sabry AA, Sobh MA, Irving WL, Grabowska A, Wagner BE, Fox S, Kudesia G, El NahasAM. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy// *Nephrol Dial Transplant*. - 2002. - Vol. 17. - № 2. - P. 239-245.
88. Sabry AA, Sobh MA, Sheaashaa HA, Kudesia Q Wild G, Fox S, Wagner BE, Irving WL, Grabowska A, El-Nahas AM. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy// *Nephrol Dial Transplant*. - 2002. - Vol.17. - № 11. - P. 1924-1930.
89. Sinico RA, Fomasieri A, D'Amico G. Renal manifestations associated with hepatitis C virus // *Ann Med Interne (Paris)*. - 2000. - Vol.151. - № 1. - P. 41-45.
90. Sorensen HJ, Jepsen PW, Haastrup S, Juel K. Drug-use pattern, comorbid psychosis and mortality in people with a history of opioid addiction // *Acta Psychiatr Scand*. - 2005.- Vol.111. - № 3. - P. 244-249.
91. Staak JO; Glossmann JP, Diehl V, Josting A. Hepatitis-C-virus-associated cryoglobulinemia. Pathogenesis, diagnosis and treatment // *Med Klin (Munich)*. -2002.-Vol. 15. -№ 10.-P. 601-608.
92. Taskapan H, Oymak O, Dogukan A, Ozbakir O, Utas C. Transformation of

- hepatitis Bvirus-related membranous glomerulonephritis to crescentic form // ClinNephrol. - 2000. - Vol.54. - № 2. - P. 161-163.
93. Tormo A, Rivera F, Munoz C, Trigueros M. Presence of hepatitis Cvirus in renal tissue in membranoproliferative glomerulonephritis and cryoglobulinemia// Nefrologia. - 2003. - Vol.23. - № 2. - P. 165-168.
94. Trejo O, Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, Garcia-Carrasco M, Yague J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases // Semin Arthritis Rheum. - 2003. - Vol.33. - № 1. - P. 19-28.
95. Trepo C, Guillevin L. Polyarteritisnodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis // J Autoimmun. - 2001. - Vol. 16. - № 3. - P. 269-274.
96. Wang NS, Wu ZL, Zhang YE, Guo MY, Liao LT. Role of hepatitis Bvims infection in pathogenesis of IgA nephropathy // World J Gastroenterol. - 2003. - Vol 9. - № 9. - P. 2004-2008.
97. Zuckerman E, Slobodin G, Kessel A, Sabo E, Yeshurun D, Halas K, Toubi E. Peripheral B-cell CD5 expansion and CD81 overexpression and their association with disease severity and autoimmune markers in chronic hepatitis Cvirus infection // ClinExpImmunol. - 2002. - Vol.128. - № 2. - P. 353-358.