

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ**

**На правах рукописи
УДК 616.136.7-614.1-616.36-002**

БЕЙШЕБАЕВА НАСИРА АДЫЛБЕКОВНА

**ТЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В СОЧЕТАНИИ С НВУ-
ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСТАНЕ**

14. 00. 09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

БИШКЕК – 2004

Работа выполнена в Кыргызской Государственной Медицинской Академии

Научный руководитель:	доктор медицинских наук, профессор Бакасов С.С.
Научный консультант:	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Тулбеков Б.Т.
Официальные оппоненты:	доктор медицинских наук, профессор Канатбаева А.Б. доктор медицинских наук, профессор Рыжикова Г.И.
Ведущая организация:	Кыргызско-Российский (Славянский) университет

Защита диссертации состоится 10 июня 2004 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д.14.04.237 при Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии, Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии.

Автореферат разослан 8 мая 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

Фуртикова А.Б.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Диагностика и лечение гломерулонефрита (ГН) являются наиболее важными проблемами нефрологии. Их изучению придадут особое значение в педиатрии в связи с началом многих хронических нефритов в детском возрасте.

Развитие новых технологий в конце второго тысячелетия изменило представление о гломерулонефрите. Так, исследования многих авторов показали, что в образовании иммунных комплексов принимают участие как бактериальные, так и вирусные антигены [Бирюков Ю.А., 1980; Багдасарова Н.В. и соавт., 1991; Гордовская Н.Б. и соавт., 2000].

Связь между ГН и HBV-инфекцией (вирусный гепатит В) интересна, во-первых, с точки зрения патогенеза, поскольку считается, что иммунные комплексы, содержащие HbsAg, могут играть первичную патогенетическую роль в возникновении ГН, во-вторых – в качестве фактора прогрессирования ГН при сочетании с HBV-инфекцией [Апросина З.Г., 1996; Ильянкова А.А. и соавт., 2001; Козловская Л.В. и соавт., 2002].

Отсутствие исследований по проблеме гломерулонефрита у детей в республике, увеличение числа хронических форм гломерулонефрита с ранним снижением почечных функций и высокая распространенность HBV-инфекции в Кыргызстане [Кутукеев Т.С., 1997; Глиненко В.М. и соавт., 1998; Осмонова Д.А., 2002] явились основанием для изучения особенностей сочетанного течения гломерулонефрита и HBV-инфекции у детей.

По данным большинства публикаций, сведения, касающиеся частоты поражения почек на фоне HBV-инфекции, весьма противоречивы – от 2% до 56% [Бирюков Ю.А., 1980; Наумова В.И. и соавт., 1982; Филимонова Р.Г. и соавт., 1987; Руденко Л.М., 1987; Шпарвассер В.В., 1988; Похвалинская Т.В., 1991; Потапова А.В., 1995; Ahuja T.S. et al., 1999; Мухин Н.А. и соавт., 2000; Рябов СИ. и соавт., 2000; Шишкин АН., 2000].

Представлено много свидетельств, документирующих факты преобладания сочетанного течения ГН и HBV-инфекции в странах с высокой эндемичностью по HBV-инфекции, расположенных в жарком климатическом поясе [Учайкин В.Ф., 1994; Филимонова Р.Г., 1995; Соринсон С.Н., 1997; Ставская В.В., 1997; Шерлок Ш. и соавт., 1999].

Обращает на себя внимание противоречивость данных о клинических проявлениях ГН при сочетании с HBV-инфекцией. Так, по мнению ряда авторов, ГН с HBV-инфекцией чаще встречался в раннем возрасте и поражал лиц преимущественно мужского пола [Длин В.В., 1993; Wiggelinkhuizen J. et al., 1983; Fuguse A. et al., 1986; Van Buuren A.J. et al., 1999]. Другие авторы утверждали о преобладании взрослого населения среди больных ГН с HBV-инфекцией [Косминкова Е.Н., 1992].

Существует мнение, что для ГН с HBV-инфекцией характерно течение в виде прогностически неблагоприятных смешанных форм [Наумова В.И. и соавт., 1982; Иламанов М., 1989; Похвалинская Т.В., 1991; Длин В.В., 1993], в

противоположность другому утверждению – о преобладании нефротического синдрома [Багдасарова Н.В., 1991].

Многими авторами было обращено внимание на то, что в подавляющем большинстве случаев для ГН с HBV-инфекцией характерны частые рецидивы, наличие стероидорезистентности и переход в терминальную стадию почечной недостаточности [Наумова В.И. и соавт., 1982; Иламанов М., 1989; Длин В.В., 1993; Похвалинская Т.В., 1991]. Однако не исключался вариант доброкачественного течения и возможности спонтанной ремиссии ГН с HBV-инфекцией [Козловская Л.В. и соавт., 2002].

Вопрос лечения больных ГН с HBV-инфекцией обсуждался и обсуждается до настоящего времени в связи с отсутствием значимого прогресса в этой области. Предлагались различные схемы – как изолированного назначения иммунодепрессантов и противовирусных препаратов, так и их сочетания [Наумова В.И. и соавт., 1982; Руденко Л.М., 1987; Иламанов М., 1989; Длин В.В., 1993; Федорченко СВ. и соавт., 1996; Yamabe H. et al., 1997; Willson R.A., 1997; Steiss J.O. et al., 2000; Bhimma R. et al., 2001; Малиновская В.В. и соавт., 1997; Рафальский В.В., 1997; Сергеева К.М. и соавт., 2000; Шишкин А.Н. и соавт., 2001]. В тоже время при всем многообразии схем терапии закономерно возникают вопросы: в какие сроки, как длительно и какими препаратами проводить иммунодепрессивную и противовирусную терапию? С этих позиций остается актуальным углубленное изучение проблемы сочетанного течения гломерулонефрита и HBV-инфекции у детей для поиска эффективных средств лечения. Решение ряда вопросов проблемы, на наш взгляд, позволит значительно снизить численность контингента детей с сочетанной патологией, улучшить прогноз заболевания.

Связь темы диссертации с основными научно-исследовательскими работами

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Кыргызской Государственной Медицинской Академии.

Цель исследования

Выявить особенности клинического течения первичного гломерулонефрита на фоне HBV-инфекции у детей для совершенствования тактики его лечения.

Задачи исследования:

1. Установить частоту выявления маркеров HBV-инфекции среди больных с различными клиническими вариантами гломерулонефрита.
2. Провести сравнительную оценку течения гломерулонефрита на фоне HBV-инфекции. и без нее.
3. Уточнить особенности клинических проявлений и течения гломерулонефрита в зависимости от фазы HBV-инфекции.
4. Оценить эффективность различных методов лечения гломерулонефрита с HBV-инфекцией у детей.

5. Дать сравнительную характеристику состояния иммунного статуса у больных гломерулонефритом с HBV-инфекцией и без неё.

Научная новизна полученных результатов

- У 11,8% больных гломерулонефритом выявлены маркеры HBV-инфекции.
- Впервые установлено, что при остром гломерулонефрите в сочетании с HBV-инфекцией превалирует нефротический синдром с гематурией и гипертензией, а хронический гломерулонефрит, как правило, протекает в смешанной форме.
- Установлено, что HBV-инфекция в большинстве случаев (96,0%) протекала в виде безжелтушной формы хронического вирусного гепатита В с минимальной степенью активности, с преобладанием маркеров репликативной фазы гепатита В, как в дебюте острого (46,0%), так и при рецидиве хронического гломерулонефрита (69,2%).
- Показано, что у больных гломерулонефритом с HBV-инфекцией развиваются существенные нарушения в системе иммунитета: имеет место снижение содержания Т-лимфоцитов и JgG, повышение JgA, JgM и циркулирующих иммунных комплексов. Эти иммунологические нарушения ассоциируются с отягощенным течением гломерулонефрита в сочетании с HBV-инфекцией.
- Обоснована и клинически доказана эффективность использования последовательной терапии иммунодепрессантами и противовирусными препаратами (реаферон и рибавирин) при сочетанном течении гломерулонефрита с HBV-инфекцией.

Практическая значимость полученных результатов

- Полученные данные свидетельствуют о необходимости вирусологического и иммунологического обследования всех больных гломерулонефритом с целью прогнозирования течения заболевания и выбора тактики терапии.
- Показано, что назначение «малой» и/или преднизолонотерапии в сочетании с противовирусными препаратами (реаферон+рибавирин) при лечении острого ГН, сочетающегося с HBV-инфекцией, продлевает ремиссию и сокращает число рецидивов ГН.
- Последовательное применение иммунодепрессантов и комбинированной противовирусной терапии, препаратов интерферона с аналогами нуклеозидов способствует сохранению ремиссии в течении гломерулонефрита и сероконверсии в HBe-системе гепатита В.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Наличие HBV-инфекции диагностировано у 11,8% больных гломерулонефритом.
2. Клинико-лабораторными особенностями гломерулонефрита на фоне HBV-инфекции стали преобладание смешанных вариантов течения при остром и хроническом гломерулонефрите.

3. Изменения иммунологического статуса у больных гломерулонефритом с HBV-инфекцией характеризуются депрессией Т-клеточного звена иммунитета и повышением IgA, IgM со стороны гуморального звена иммунитета.

4. Комплексное лечение гломерулонефрита в сочетании с HBV-инфекцией должно быть дифференцированным, в зависимости от клинического варианта гломерулонефрита и сочетаться с противовирусной терапией (реаферон, рибавирин).

Личный вклад соискателя. Автором выполнен основной объем исследований, проведен анализ полученных данных, сформулированы все основные положения диссертации, составляющие ее новизну и значимость для практического здравоохранения.

Внедрение. Материалы исследования внедрены в практику лечебно-профилактических учреждений и в учебные программы медицинских факультетов высших учебных заведений республики.

Апробация результатов работы. Материалы исследований представлены и обсуждены на научно-практических конференциях «Актуальные вопросы нефрологии» (Бишкек, 2000), «Актуальные вопросы детских инфекций и педиатрии» (Бишкек, 2002), на международном симпозиуме «Mother and Child» (Катовице, 2002), на клинической конференции Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) (2002).

Опубликованность результатов

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе методические рекомендации и 8 статей, из них 3 – в научных журналах.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, выводов, рекомендаций для практического здравоохранения и библиографического указателя, включающего 226 источников отечественной и зарубежной литературы. Общий объем диссертации 128 страниц, включает 25 таблиц, 16 рисунков, 2 выписки из истории болезни.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач обследовано 425 детей с первичным гломерулонефритом в возрасте от 1 года до 15 лет, госпитализированных в отделение нефрологии РДКБ с 1998-2000 гг.

При характеристике детей с гломерулонефритом использована Винницкая классификация первичного гломерулонефрита 1976 года. В соответствии с этой классификацией острый гломерулонефрит наблюдался у 346 (81,4%) больных, хронический гломерулонефрит – у 79 (18,6%) детей. Больные с острым гломерулонефритом с сочетанием нефротического синдрома с гематурией и гипертензией составили группу численностью в 33 ребенка (9,5%), с нефротическим синдромом – 34 ребенка (9,8%). Более, чем у половины детей с острым гломерулонефритом (266 – 76,9%) отмечен нефритический синдром, реже был выявлен изолированный мочевого синдром (13 – 3,8%). Среди больных хроническим гломерулонефритом чаще встречались дети с нефритической формой (50 – 63,3%), реже – со смешанной (10 – 12,7%) и гематурической (19 – 24,1%) формами.

Число больных гломерулонефритом в сочетании с HBV-инфекцией составило 11,8% (50 из 425). В зависимости от наличия в сыворотке крови маркеров HBV-инфекции была выделена основная группа и группа контроля (способ отбора парно-сопряженный) – без HBV-инфекции.

Гломерулонефрит диагностировался на основании клиники, анамнеза, результатов лабораторных, рентгенологических и ультразвуковых исследований. Была составлена и использована специальная карта, в которой, кроме паспортных данных ребенка, имелись сведения о состоянии здоровья родителей и течении беременности у матери, регистрировались заболевания, перенесенные ребенком, его контакты с больным гепатитом, данные катамнестического наблюдения (Активность гломерулонефрита оценивалась по наличию отеков, гипертензии, гематурии, суточной экскреции белка и форменных элементов в моче, уровню СОЭ, содержанию в крови общего белка и его фракций, холестерина. Функция почек определялась по уровню креатинина и мочевины. Концентрационная функция почек оценивалась по пробе Зимницкого.

Клиническое наблюдение за больными проводилось ежедневно в течение пребывания их в стационаре (от 28 дней до 3-х месяцев). В периоде диспансеризации дети осматривались – каждый месяц в первые полгода, а в последующем – с интервалом в 3 месяца. Длительность наблюдения составила 3 года.

Исследование клеточного звена иммунитета включало определение ряда показателей. При определении количества основных субпопуляций лимфоцитов использовались методы розеткообразования: Т-лимфоциты – с эритроцитами барана [Лозовой В., 1986], теофиллинрезистентные (тфр) и теофиллинчувствительные (тфч) субпопуляции Т-клеток с расчетом индекса тфр/тфч [Limatbul S., 1978], В-лимфоциты – с эритроцитами мыши [Понякина

И.Д., 1983]. Уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini G. (1963). Исследование иммунного статуса проводилось совместно с сотрудниками лаборатории КНИИАиП (зав. лабораторией к.м.н., с.н.с Б.Т. Тулебеков). Анализы результатов сопоставляли с возрастными нормами, полученными в лаборатории КНИИАиП [Тулебеков Б.Т. и соавт., 1995].

Ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря проводилось в отделении функциональной диагностики Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) на аппарате EUB5 3 5A фирмы "Hitachi".

Для оценки функционального состояния печени исследовались тимоловая проба, реакция Таката-Ара, активность трансаминаз, уровень билирубина, протромбина, протеинограмма, холестерин.

Вирусологическое исследование проводилось в референс – лаборатории НПО «Профилактическая медицина». Специфические маркёры вируса гепатита В (HbsAg, HbeAg, anti-HBcIgG, anti-HBcIgM, anti-HBe) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Нижний Новгород, Россия). Кратность исследования: у всех больных – при поступлении в стационар, в основной группе – в периоде активности и при достижении ремиссии по течению ГН, затем – раз в 3 месяца в первые полгода, в последующем – раз в 6 месяцев.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась путем определения относительных показателей и средних величин, с вычислением критерия достоверности (t) Стьюдента, чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что частота сочетания гломерулонефрита и HBV-инфекции составляла 11,8% (50 из 425). Дети с острым и хроническим гломерулонефритом в сочетании с HBV-инфекцией составили 10,7% и 16,4% соответственно из всего числа больных гломерулонефритом. Острый гломерулонефрит в сочетании с HBV-инфекцией достоверно чаще наблюдался у больных с нефротическим синдромом с гематурией и/или гипертензией, чем с нефротическим синдромом, реже – с нефритическим синдромом ($33,3 \pm 2,5$ против $11,8 \pm 1,7$ и $8,3 \pm 1,5$; $p_2 < 0,001$). В структуре всех больных ГН удельный вес детей с хроническим ГН, сочетающимся с HBV-инфекцией, был достоверно большим, чем число детей с острым ГН в сочетании с HBV ($16,5 \pm 1,8$ против $10,7 \pm 2,2$; $p_1 < 0,05$), то есть частота развития хронических форм заболевания при HBV возрастает. Наибольший процент при этом приходился на больных со смешанной, гораздо меньший – на больных с нефротической и гематурической формами ($40,0 \pm 5,5$ против $14,0 \pm 3,9$ и $10,5 \pm 3,4$; $p_3 < 0,001$).

В возрастном аспекте в группе больных ГН в сочетании с ВГВ преобладали дети в возрасте до 7 лет. Так, на возраст до 3-х лет пришлось 6,1%, от 3-х до 7 лет – 41,6%. Однако ХГН в сочетании с HBV-инфекцией более характерен для детей в диапазоне от 7 до 15 лет (61,5%).

Национальный состав больных ГН в сочетании с HBV-инфекцией характеризовался преобладанием кыргызов как в основной, так и в контрольной группах.

HBV-инфекция относительно чаще отмечалась у детей жителей сел, чем у городских жителей. При этом наибольшее число больных было госпитализировано из южных регионов страны.

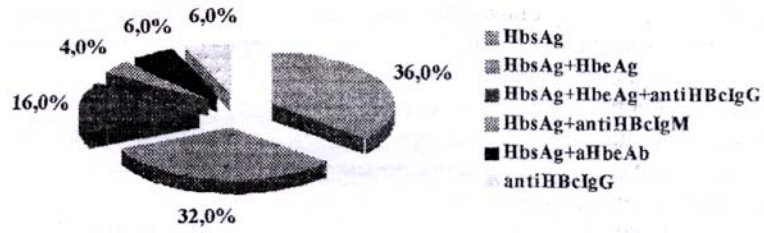


Рис. 1. Маркеры HBV-инфекции при гломерулонефрите

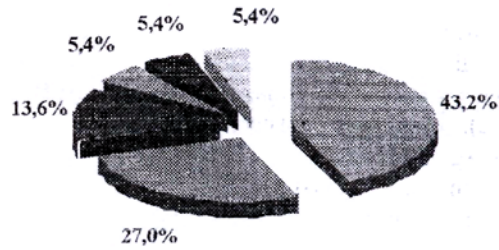


Рис. 2. Маркеры HBV-инфекции при остром гломерулонефрите

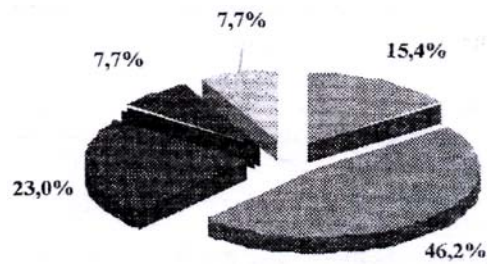


Рис. 3. Маркеры HBV-инфекции при хроническом гломерулонефрите

При изучении возможных путей передачи вируса гепатита В у больных ГН с HBV-инфекцией и без неё установлено достоверное преобладание факта ранее перенесенного гепатита ($p < 0,05$), контакта с больными хроническим гепатитом В (внутрисемейный контактно-бытовой путь передачи; $p < 0,001$) и эпизодов гемотрансфузии в группе больных ГН с HBV-инфекцией ($p < 0,001$), которые рассматриваются как возможные причины инфицирования.

Одним из выявленных и представляющих интерес фактов явилось отсутствие характерной осенне-зимней сезонности дебюта ОГН и рецидива ХГН у детей с персистирующей HBV-инфекцией, что, видимо, обусловлено нозологической формой гепатита В, для которой не характерна сезонность. В то же время у большинства больных без сопутствующей HBV-инфекции дебют ОГН и рецидив ХГН приходились на осенне-зимний периоды.

Анализ провоцирующего фактора у 8,1% больных основной группы установил связь начала ОГН с перенесенным ранее вирусным гепатитом. При этом отсутствие провоцирующего фактора у 21,6% больных при остром ГН и спонтанные рецидивы у 20,5% детей при ХГН в группе больных с HBV-инфекцией также не исключают роли вирусного гепатита в развитии острого и рецидивировании хронического ГН. В группе больных без HBV-инфекции в 48,3% наблюдений развитию ОГН предшествовала стрептококковая инфекция, а в 70,3% случаев причиной рецидива ХГН становились ОРВИ.

Из представленного рисунка 1 следует, что серологический профиль HBV-инфекции у больных ГН в большинстве случаев был представлен различными вариантами HbeAg, изолированной HbsAg-емией. Одинаково часто выявлялись HbsAg+anti-Hbe и anti-HbcIgG, реже всех встречался anti-HbcIgM. Примерно такая же комбинация маркеров ВГВ прослеживалась при остром ГН (рис. 2). Изучение маркеров ВГВ при хроническом ГН выявило преобладание HbeAg в различных комбинациях, что составило 69,2%, при значительно более низких показателях HbsAg, HbsAg+antiHbe и anti-HbcIgG (рис. 3). Полученные данные серологического исследования подтверждают факт иммунокомплексного генеза повреждения в случаях сочетанного течения ГН и HBV-инфекции.

В наших наблюдениях HBV-инфекция в 2 (4%) случаях из 50 была представлена острым гепатитом В (ОГВ), а в 48 (96,0%) – хроническим гепатитом В (ХГВ), который был впервые верифицирован в нашей клинике. В соответствии с современной классификацией [Радченко В.Г., 2000], ХГВ подразделяется на биологические фазы;

1. Репликативную фазу, при которой происходит воспроизводство вируса, с определением репликации (HbeAg, anti-HbcIgM, ДНК-HBV).

2. Интегративную фазу, при которой вирус гепатита В интегрируется в геном гепатоцита. Для этой фазы характерно наличие HbsAg в различных сочетаниях с anti-HbcIgG и anti-Hbe.

Манифестная форма острого гепатита В и проявления острого ГН у 5,4% больных совпали. Динамическое наблюдение за больными с ОГВ и ГН в остром периоде проводилось в специализированных клиниках.

Клинический анализ течения острого гепатита В показал, что у всех заболевших отмечалось среднетяжелое течение заболевания, которое было острым по своим проявлениям и закончилось полным восстановлением функционального состояния печени в сроки от 1 до 3 месяцев. Положительная динамика в клиническом течении ГН совпала с элиминацией HBV-инфекции. Лишь в 1 случае имел место переход острой манифестной формы болезни в её хроническое течение и наблюдалась персистенция HbsAg.

Клинические проявления хронического гепатита В у 48 из 50 детей указывали на минимальную активность гепатита (табл. 1). Так, больные (в группе ОГН – 35 детей, в группе ХГН – 13 детей) зачастую имели сглаженное моносимптомное течение, что, видимо, способствовало отсутствию у них четко очерченного начала болезни. Для этой группы больных были характерны быстрая утомляемость, диспепсические расстройства в виде горечи во рту, переходящей тяжести в эпигастральной области. При объективном исследовании умеренная гепатомегалия встречалась практически у всех больных этой группы, спленомегалия имела место только у больных с ХГН в 15,3% наблюдений.

Показатели, характеризующие наличие и степень выраженности основных гепатологических синдромов (желтуха, цитоллиз гепатоцитов, мезенхимально-воспалительный синдром) HBV при остром и хроническом ГН, представлены в таблице 1.

Количество больных с ХГВ в фазе репликации было достоверно выше в группе больных с хроническим ГН по сравнению с острым ГН ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных гломерулонефритом HBV-инфекция в большинстве случаев проявлялась в виде безжелтушной формы хронического гепатита В, протекающего с минимальной степенью активности или латентно.

С целью выявления особенностей влияния вируса гепатита В на течение ГН проведена сравнительная оценка серологического профиля HBV-инфекции в различные периоды острого и хронического ГН с HB V.

Динамика виремии при остром ГН показала, что маркеры, отражающие активную репликацию вирусного гепатита В, наиболее типичны для дебюта острого ГН. Так, большинство маркеров приходилось на сочетание HbsAg+HbeAg и/или anti-HbdgG (40,6%) и HbsAg+anti-HbcIgM (5,4%). В дальнейшем у 8,1% больных активность репликации HBV и рецидивирующего течения острого ГН в течение шести месяцев сохранялась. В последствии в этой группе больных процесс принял хроническое течение.

Оценка содержания маркеров ХГВ в период ремиссии острого ГН была информативна в связи с преобладанием антител. Так, HbsAg определялись – в 37,8% случаев, HbsAg+anti-Hbe – в 24,4%, anti-HbdgG – в 8,1% наблюдений, что характерно для интегративной фазы ХГВ. Немаловажным остается факт-элиминации HBV-инфекции у 21,6% больных в периоде ремиссии острого ГН.

Особый интерес представила характеристика серологического профиля рецидива острого ГН. Так, на сочетание маркеров HbsAg+HbeAg и/или anti-HbcIgG приходилось 61,5%, в отличие от более редко обнаруженных HbsAg (15,4%), anti-HbcIgG (15,4%) и HbsAg+anti-Hbe (7,7%).

Характеристика ХГВ у больных гломерулонефритом

Оцениваемые характеристики	ОГН (n=35)		ХГН (n=13)		P
	абс.	%	абс.	%	
Фаза репликации ХГВ	15	40,5±8,1	9	69,2±12,8	p<0,05
Клинические симптомы	4	11,4	2	15,4	p>0,05
Желтушность кожи и склер					
Диспепсические и астеновегетативные явления	11	31,4±7,8	7	53,8±13,8	p>0,05
Печень выступает из подреберья на 2 см	22	62,9±8,2	9	69,2±12,8	p>0,05
Увеличение селезенки	-	-	2	15,3	-
Пузырные симптомы	19	54,3±8,4	8	61,5±13,5	p>0,05
Биохимические показатели	%	M±m	%	M±m	P
Тимоловая проба, ед.	46,2	8,0±0,4	44,4	8,1±1,0	p>0,05
Реакция Таката-Ара, положительная	40,0	-	66,7	-	
АСТ, мккат/л	100,0	0,2±0,02	15,3	0,55±0,02	p<0,05
АКТ, мккат/л	100,0	0,2±0,02	15,3	1,0±0,1	p<0,05
Общий билирубин, ммоль/л	100,0	15,0±0,5	100,0	14,3±0,6	p<0,05
Протромбиновый индекс, %	100,0	81,1±1,9	100,0	78,4±3,1	p<0,05
УЗИ печени	абс.	%	абс.	%	P
- уплотнения	17	48,6±8,4	8	61,5±13,5	p>0,05
- элементы фиброза	2	5,7±1,3	2	15,4±3,3	p<0,01

Сравнительный анализ маркеров HBV-инфекции при хроническом ГН показал преобладание маркеров репликации в стадии рецидива хронического ГН. Так, сочетание HbsAg+HbeAg и/или anti-HbcIgG наблюдалось у 69,2% больных, в то время как HbsAg – только у 15,4%, HbsAg+anti-Hbe – у 7,7%, anti-HbcIgG – у 7,7% детей.

У 7,7% больных с хроническим ГН отмечено параллельное сохранение активности ГН и фазы репликации ХГВ (HbsAg+HbeAg и/или anti-HbcIgG).

Стадия ремиссии хронического ГН, в основном, характеризовалась наличием маркеров интегративной фазы у 69,3% больных и элиминации HBV-инфекции – у 23,1% детей. Сочетание выявленных HbsAg и HbsAg+anti-Hbe при этом преобладало (соответственно по 30,8%) над выделением anti-HbcIgG (7,7%).

Анализ числа хронизаций ГН в сравниваемых группах выявил факт рецидивирования процесса в 35,1% наблюдений в группе больных ОГН с HBV. В группе больных ОГН без HBV рецидивирование имело место в 3,25 раза реже (10,8% больных).

Из представленных в таблице 2 данных следует, что клинико-лабораторные проявления клинико-лабораторные проявления нефритического синдрома при ОГН у детей с HBV-вирусной инфекцией и без неё отличались незначительно. При этом отмечалась практически одинаковая степень выраженности симптомов, характерных для активной стадии нефритического синдрома. (Отличительной особенностью, однако, явилась макрогематурия, наблюдаемая у 90,9% больных с HBV-инфекцией по сравнению с 50,0% в контрольной группе ($p < 0,05$).

Отличительной особенностью острого ГН с HBV-инфекцией явилась большая выраженность клинико-лабораторных проявлений нефротического синдрома и сочетания нефротического синдрома с гематурией и гипертензией. Активность нефротического синдрома, по данным лабораторного исследования, в группе больных с HBV-инфекцией отличалась выраженным ускорением СОЭ – $48,0 \pm 3,0$ ($p < 0,001$), гипопроотеинемией – $44,2 \pm 1,4$ ($p < 0,001$) и гиперхолестеринемией – $11,7 \pm 1,2$ и $10,3 \pm 0,8$ ммоль/л, при отсутствии ощутимой разницы в показателях мочевого синдрома в группах сравнения.

Вариант нефротического синдрома с гематурией и/или гипертензией в сочетании с HBV-вирусной инфекцией составил одну из самых больших групп (33,3%; $p < 0,001$) среди детей с ОГН. При характеристике лабораторных данных у детей сравниваемых групп (HBV+ и HBV-) выявлены статистически достоверные различия. Имела место разная степень ускорения СОЭ ($45,6 \pm 1,4$ и $37,3 \pm 1,3$ мм/ч) и гиперхолестеринемии ($9,2 \pm 0,9$ и $8,1 \pm 0,5$ ммоль/л). У больных с HBV-инфекцией наблюдались более высокие уровни протеинурии (как по данным суточной протеинурии, так и в разовой порции мочи). При преобладании числа больных с нарушенной азотвыделительной функцией в контрольной группе (63,6% и 36,4%), длительность азотемии было достоверно выше в основной группе – $28,8 \pm 1,9$ и $18,1 \pm 2,9$ дней ($p < 0,001$).

У всех детей основной и контрольной групп течение хронического гломерулонефрита было прослежено в течение длительного времени – от дебюта заболевания до более отдаленных результатов наблюдения длительностью 2-8 лет.

У 92,3% больных с хроническим ГН HBV-инфекция была выявлена в дебюте острого ГН.

Начальными клиническими проявлениями хронического ГН, в группе больных с HBV-инфекцией, было сочетание нефротического синдрома с гематурией и/или гипертензией, в то время как у большинства больных контрольной группы дебют ХГН был представлен «чистым» вариантом нефротического синдрома (53,8%), количество больных с нефритическим синдромом было одинаковым в обеих группах (по 15,4%).

Сравнительная характеристика больных с нефротической формой ХГН по возрасту, в котором развился дебют ГН, различий не выявила ($5,5 \pm 1,3$ и $6,0 \pm 0,7$

Таблица 2

Характеристика острого гломерулонефрита с HBV-инфекцией и без неё

Лабораторные данные	HeC		HC		HC+Г+Г	
	HBV+	HBV-	HBV+	HBV-	HBV+	HBV-
Возраст (годы)	12,5±1,5	11,8±2,2	4,2±0,6**	7,9±0,9	8,2±1,0	8,6±0,8
Общий белок сыворотки крови (г/л)	61,0±0,9	60,0±0,8	44,2±1,4**	50,7±1,1	51,3±2,1	49,2±2,0
Холестерин (ммоль/л)	6,0±0,5	6,2±0,3	11,7±1,2	10,3±0,8	9,2±0,9	8,1±0,5
<u>Азотемия (%)</u>	<u>50,0</u>	<u>72,7</u>	<u>25,0</u>	-	<u>36,4</u>	<u>63,6</u>
Длительность (дни)	13,6±3,0	17,1±2,0	7	-	28,8±1,9**	18,1±2,9
ОПН (%)	9,1±6,1	9,1±6,1	-	-	18,2±3,9	18,2±3,9
Нарушение концентрационной функции (%)	68,2±10,0	59,1±10,4	25,0±21,6	50,0±25,0	54,5±15,0	54,5±15,0
СОЭ (мм/час)	29,0±2,4	24,2±1,5	48,0±3,0**	31,0±3,1	45,6±1,4**	37,3±1,3
<u>Протеинурия (г/л)</u>	<u>1,1±0,1</u>	<u>1,6±0,3</u>	<u>6,4±1,5</u>	<u>5,2±1,3</u>	<u>6,4±1,0</u>	<u>5,1±0,8</u>
(г/с)	0,5±0,1	0,5±0,1	2,2±0,6	2,0±0,7	3,2±0,5*	2,1±0,3
<u>Макрогематурия (%)</u>	<u>90,9</u>	<u>50,0</u>	-	-	<u>100,0</u>	<u>100,0</u>
длительность (дни)	18,4±5,8	15,2±2,0	-	-	33,6±3,2	31,2±7,0**
<u>Микрогематурия (%)</u>	<u>100,0</u>	<u>100,0</u>	-	-	<u>100,0</u>	<u>100,0</u>
длительность (дни)	36,7±3,5	31,0±5,1	-	-	143,2±23,0	133,7±20,0

Примечание: HeC – нефритический синдром, HC – нефротический синдром, HC+Г+Г – нефротический синдром с гематурией и гипертензией. Изменения в группах HBV+ относительно HBV- достоверны, при * – p<0,05; ** – p<0,01.

Таблица 3

Характеристика хронического гломерулонефрита с HBV-инфекцией и без неё

Лабораторные данные		НФ		СФ		ГФ	
		HBV+	HBV-	HBV+	HBV-	HBV+	HBV-
Возраст (лет)	в дебюте	5,5±1,3	6,0±0,7	11,4±0,9	8,3±1,6	8,6±1,6**	5,0±1,0
	к последнему рецидиву	8,3±2,6	8,7±1,2	1,8±0,9	0,7±0,1	9,6±1,6	8,0±1,0
Общий белок крови (г/л)		52,8±3,0	52,3±5,9	45,6±1,0***	52,1±1,1	62,0±4,5	60,1±3
Холестерин (ммоль/л)		13,9±0,8**	10,6±1,4	15,2±2,0***	8,0±0,8	6,1±0,5	5,8±1,5
Азотемия (%)		-	<u>28,6</u>	<u>75,0</u>	<u>25,0</u>	-	-
Длительность (дни)		-	8,5±0,5	31,5±3,3	28	-	-
ОПН (%)		-	-	25,0	-	-	-
Нарушение концентрационной функции (%)		85,7±13,2***	28,6±5,7	75,0±21,7	75,0±21,7	-	-
СОЭ (мм/час)		39,4±2,6**	31,6±2,2	43,7±2,6	43,3±3,1	32,0±3,0*	25,0±1,8
Протеинурия (г/л)		<u>5,3±1,4</u>	<u>5,1±1,6</u>	<u>10,2±1,0***</u>	<u>3,6±1,1</u>	<u>1,6±0,2</u>	<u>1,1±0,1</u>
(г/с)		3,4±0,3	<u>3,7±1,2</u>	4,7±1,0*	2,3±0,6	0,4±0,1	0,4±0,1
Макрогематурия (%)		-	-	<u>100,0</u>	<u>100,0</u>	<u>100,0</u>	<u>100,0</u>
длительность (дни)		-	-	16,0±0,5	14,0±0,5	52,5±10,5***	15,5±2,8
Микрогематурия (%)		транзиторно	транзиторно	<u>75,0</u>	<u>100,0</u>	<u>100,0</u>	<u>100,0</u>
Длительность (дни)		-	-	420,0±46,7***	147,8±69,3	364,0±102,0***	38,5±5,8

Примечание: НФ – нефротическая форма, СФ – смешанная форма, ГФ – гематурическая форма. Изменения в группах детей больных ХГН с HBV+ относительно HBV- достоверны, при * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

лет) (табл. 3). Активность нефротической формы хронического ГН достоверно отличалась в группе больных с HBV-инфекцией по показателям СОЭ ($39,4 \pm 2,6$ и $31,6 \pm 2,2$ мм/час, $p < 0,01$), выраженности гиперхолестеринемии ($13,9 \pm 0,8$ и $10,6 \pm 1,4$ ммоль/л, $p < 0,01$). При преобладании транзиторной азотемии в контрольной группе (28,6%), снижение концентрационной функции почек чаще встречалось у больных основной группы (85,7%).

В проявлениях смешанной формы ХГН также были обнаружены некоторые различия между двумя обследуемыми группами. Сравнивая возраст детей, в котором манифестировало заболевание, следует отметить, что для группы больных со смешанной формой хронического ГН с HBV-инфекцией дебют заболевания приходился на более ранний период – $8,3 \pm 1,6$ лет, чем без неё – $11,4 \pm 0,9$ лет. В обеих группах отмечалось ускоренное СОЭ – $43,7 \pm 2,6$ мм/час и $43,3 \pm 3,1$ мм/час. Сравнение биохимических анализов крови детей двух групп показало более выраженную гипопроотеинемию в основной группе, составившую $45,6 \pm 1,0$ г/л. В контрольной группе она была равна $52,1 \pm 1,1$ г/л ($p < 0,001$). Анализ степени протеинурии также выявил достоверное отличие показателя у детей двух обследуемых групп. Средние значения протеинурии составили $10,2 \pm 1,0$ г/л для группы больных с HBV-инфекцией и $3,6 \pm 1,1$ г/л – для больных контрольной группы ($p < 0,001$). Более частое повышение уровней креатинина и мочевины наблюдалось в группе больных с HBV (75,0%), в контрольной группе такие случаи составили 25,0%. Одинаково часто в сравниваемых группах имело место снижение концентрационной функции почек.

Группа больных с гематурической формой ГН с HBV-инфекцией составила одну из малочисленных групп – 10,5% из числа всех случаев ХГН. Отличительной особенностью гематурической формы хронического ГН с HBV-инфекцией была выраженная степень ускорения СОЭ ($p < 0,05$), длительность макрогематурии ($52,5 \pm 10,5$ и $15,5 \pm 2,8$ дней; $p < 0,001$) и микрогематурии ($364,0 \pm 102,0$ и $38,5 \pm 5,8$ дней; $p < 0,001$).

Патогенетическая терапия у всех больных проводилась нами на фоне диеты с ограничением белка (до 1,5 г/кг/сут.) и исключением соли (стол 7) в сочетании с диуретическими и гипотензивными препаратами (по показаниям).

Применялись схемы терапии с учетом формы ГН (с HBV и без неё) и фазы ХГВ (репликации или интеграции):

1. «Малая» терапия включала антиагреганты (курантил 2-3 мг/кг/сут.) в течение 3-6 месяцев.

2. Преднизолон из расчета 2 мг/кг/сут. Режимы приема: вначале ежедневно (непрерывно) 4-8 недель, затем – через день (альтернирующий) в дозе 1,5-1,0 мг/кг/сут., и в последующем – поддерживающий курс, при минимально достаточной дозе преднизолона для поддержания ремиссии ГН.

3. Цитостатическая терапия включала применение лейкерана в дозе 0,2-0,3 мг/кг/сут., терапевтический курс – 8 недель, поддерживающий курс – 14 дозы терапевтического курса в течение 8 недель в сочетании с небольшой дозой преднизолона (15-20 мг/сут.), антикоагулянтами и антиагрегантами.

4. В качестве противовирусной терапии применялись препараты: реаферон (рекомбинантный α -2a-ИФН) и рибавирин – вирусостатический препарат из группы аномальных нуклеозидов. Реаферон вводили внутримышечно через день первые 4 инъекции по 1,5 млн МЕ, далее по 3 млн МЕ/сутки, общая длительность курса – 3 недели. Одновременно назначался рибавирин по 400-1200 мг/сутки внутрь в течение месяца. В случае сочетания «малой» терапии и интерферонотерапии (ИФТ) противовирусные препараты подключались при нормализации азотемических показателей крови. При применении стероидотерапии препараты интерферона назначались по окончании непрерывного курса преднизолонотерапии. В случае цитостатической терапии проводилось последовательное назначение терапевтического курса лейкоерана в сочетании с поддерживающей дозой преднизолон, далее при переходе на поддерживающую схему лейкоеранотерапии проводили курс лечения противовирусными препаратами.

При оценке эффективности терапии ГН использованы определения:

1. Полная клинико-лабораторная ремиссия, то есть ликвидация всех клинико-функциональных проявлений ГН.

2. Частичная клинико-лабораторная ремиссия – при уменьшении активности ГН в два раза по сравнению с исходными данными (протеинурии, гематурии, показателей протеинограммы, холестерина, СОЭ).

3. Отсутствие эффекта – при сохранении клинико-лабораторных проявлений на исходном уровне или их нарастание.

При оценке эффективности терапии ХГВ использованы определения:

1. Элиминация HBV-инфекции.

2. Сероконверсия в системе Hbs-Hbe-антигена в anti-Hbs и anti-Hbe антитела.

В зависимости от варианта терапии больные двух сравниваемых групп были подразделены на 3 подгруппы. В первой подгруппе проводилась «малая» терапия, во второй – стероидотерапия, в третьей – цитостатическая терапия. Больным ГН с HBV-инфекцией в зависимости от фазы развития HBV параллельно проводилась противовирусная терапия.

В состав первой подгруппы вошли 47 детей, из них 23 ребенка больных ГН с HBV (22 – с нефритическим синдромом ОГН и 1 – с гематурической формой ХГН, из числа которых 9 (39,1%) имели репликативную и 14 (60,9%) – интегративную фазу ХГВ) и 24 пациента с ГН без HBV (22 – с нефритическим синдромом ОГН и 2 – с гематурической формой ХГН). Ощутимой разницы в длительности «малой» терапии в сравниваемых группах не наблюдалось. При этом ремиссия в основной группе была достигнута у 91,8% больных, в контрольной группе – у 100,0% т.е. эффект терапии был выше. В динамике на шестом месяце болезни у 8,7% больных ГН с HBV с частичной ремиссией произошли рецидивы процесса, эпизоды хронизации в группе больных без HBV отсутствовали ($p < 0,001$).

Проведен анализ зависимости реакции на кортикостероидную терапию больных от принадлежности их к основной или контрольной группам, а также от вариантов течения ГН. Так, среди больных ГН с HBV только 7,7% детей явились первично-чувствительными к стероидам в противоположность группе

больных ГН без HBV, где их число было значительно выше и составило 23,1%. Часторецидивирующий вариант ГН преобладал в группе больных с HBV(38,4%). Следует отметить, что поздняя чувствительность в значительной степени преобладала в группе детей с ГН без HBV (42,3% против 23,1%). Возможно, HBV-инфекция сыграла свою роль в развитии резистентности к стероидотерапии у 7,7% детей, при полном отсутствии подобной категории больных в контрольной группе.

Вторая подгруппа состояла из 43 детей: 15 больных с острым и 6 – с хроническим ГН с HBV-инфекцией (основная группа). В качестве контроля была взята группа из 15 больных с острым ГН и 7 – с хроническим ГН без HBV. В двух сравниваемых группах ОГН был представлен формой заболевания с нефротическим синдромом (4) и сочетанием нефротического синдрома с гематурией и гипертензией (11). В группу ХГН с HBV+ вошли больные с гематурической (1), нефротической (4), смешанной (1) формами заболевания. Больные ХГН без HBV- имели нефротическую (5) и смешанную (2) формы ГН.

В случае острого ГН без HBV стандартный курс стероидотерапии дал положительный результат во всех случаях наблюдения. В противоположность этому только при более продолжительном курсе преднизолонотерапии был получен ожидаемый эффект у 14 из 15 (93,3%) больных при остром ГН в сочетании с ХГВ в фазе репликации. При этом у 6,7% больных из числа ОГН с HBV-инфекцией положительный эффект на гормональную терапию отсутствовал.

Частота рецидивов существенно отличалась в группе детей больных ОГН с HBV. Она составила 73,3% от общего числа наблюдений. При ОГН без HBV рецидивы наступили в 26,7% случаев ($p < 0,001$).

Отличительной особенностью стероидотерапии в случаях хронического ГН (как с сочетанием с HBV так и без неё) явилось значительное удлинение курса преднизолонотерапии за счет увеличения срока назначения поддерживающей дозы стероидов. Так, в группе больных ХГН с HBV общая длительность преднизолонотерапии составила 1,5 года, при этом продолжительность полной ремиссии у 66,6% больных наблюдалась в течение 3 лет. Необходимо отметить, что только для сочетания ХГН и HBV-инфекцией было характерно рецидивирующее течение ГН, наблюдаемое нами в 16,7% случаев.

Третью подгруппу составили больные преимущественно с тяжелыми проявлениями болезни, требующие проведения цитостатической терапии. В состав группы ГН с HBV вошли больные со стероидозависимым вариантом острого ГН с нефротическим синдромом (2), часторецидивирующим вариантом нефротической формы (3) и смешанной формы (3) ХГН. Среди больных ГН без HBV были дети со стероидозависимым вариантом нефротического синдрома острого ГН (3), с нефротической (2) и смешанной (2) формами ХГН. При применении в сравниваемых группах последовательной терапии преднизолоном и хлорбутином наблюдалась идентичная положительная динамика. Следует отметить, что последовательная терапия позволила

значительно снизить как дозу, так и продолжительность стероидотерапии, удлинить ремиссию ГН.

Противовирусная терапия проведена 24 детям, из их числа у 15 больных имел место острый ГН и у 9 – хронический ГН. Следует отметить, что у всех больных, получавших реаферон, инъекции препарата вызывали однотипную реакцию, по характеру напоминающую проявления гриппа. Первые признаки появлялись через 3-4 часа после введения в виде повышения температуры тела до 38,0-39,0°C. Гриппоподобные симптомы сохранялись в среднем 6-8 часов, при назначении парацетамола их выраженность снижалась.

Судя по результатам проведенного нами наблюдения, наилучший эффект от проведения противовирусной терапии наблюдался в первой и третьей подгруппах. Он заключался в элиминации HBV-инфекции в 42,8% и 40,0% случаев. Во второй подгруппе элиминация наблюдалась значительно реже – у 25,0% пациентов. При этом только в данной подгруппе имело место параллельное сохранение активности как ХГВ (HbeAg+), так и ГН у 16,7% больных.

Оценка иммунного статуса у больных ГН с HBV-инфекцией и без неё до и после лечения, выявила разнонаправленный характер изменений. Так, в период активности ГН у больных с HBV-инфекцией наблюдались признаки приобретенного дефицита клеточного звена иммунитета. Они характеризовались снижением содержания Т-лимфоцитов за счёт ранних розеткообразующих клеток с высокоаффинными E-рецепторами и малодифференцированных Т-лимфоцитов, что скорее всего обусловлено продолжительной вирусной инфекцией. В то же время в группе больных ГН без HBV в периоде активного ГН наблюдались высокие показатели практически всех субпопуляций Т-лимфоцитов.

Гуморальное звено иммунитета в группе больных с HBV характеризовалось достоверно более высокими показателями относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А и М при снижении уровня IgG. У больных ГН без HBV при относительно нормальных показателях В-лимфоцитов оставались повышенными уровни всех классов иммуноглобулинов.

Показатели иммунитета в периоде ремиссии ГН существенно отличались в группе больных с HBV. При снижении основных показателей клеточного и гуморального звена иммунитета, наблюдаемом у детей из группы больных ГН без HBV, у больных ГН с HBV имело место увеличение показателей клеточного звена и иммуноглобулинов класса G при одновременном снижении уровня В-лимфоцитов и концентраций иммуноглобулинов классов А и М. Есть основание утверждать, что в группе ГН с HBV четко прослеживается иммуномодулирующее действие комплексной терапии сочетающейся с противовирусными препаратами (реаферона и рибавирина).

Таким образом, проведенные многоплановые комплексные исследования с использованием достоверных методов клинических, вирусологических, иммунологических параметров позволили обосновать необходимость проведения комбинированной, последовательной терапии, направленной на

предупреждение хронизации и прогрессирования этой сложной сочетанной патологии детского возраста.

ВЫВОДЫ

1. 11,8% больных гломерулонефритом инфицированы HBV-инфекцией. В структуре острого гломерулонефрита с HBV-инфекцией преобладают больные с нефротическим синдромом с гематурией и гипертензией (33,3%), среди больных с хроническим ГН превалирует смешанная форма ГН (40,0%).

2. HBV-инфекцию следует отнести к фактору, способствующему хронизации гломерулонефрита. Основанием для этого заключения является более высокий уровень рецидивирования заболевания в группе больных с острым ГН и HBV-инфекцией (35,1%), чем без неё (10,8%).

3. Серологический профиль HBV-инфекции характеризуется преобладанием маркеров репликативной фазы вирусного гепатита В, как при остром (46,0%), так и при хроническом ГН (69,2%).

4. Существование прямой зависимости между ремиссией гломерулонефрита и элиминацией HBV-инфекции (21,6% при ОГН, 23,1% при ХГН) или сероконверсией в Hbe-системе (24,3% при ОГН, 30,8% при ХГН) является фактом, подтверждающим негативную роль HBV-инфекции в развитии и прогрессировании гломерулонефрита.

5. У больных ГН с HBV-инфекцией чаще наблюдается развитие полной ремиссии ГН в случае использования интерферонотерапии в сочетании с «малой» (91,3%) и цитостатической терапией (87,5%). Продление курса стероидотерапии за счет поддерживающей дозы преднизолона в сочетании с противовирусными препаратами способствует сохранению ремиссии ГН как при остром, так при хроническом ГН в сочетании с HBV-инфекцией.

6. Иммунный статус в периоде активности ГН у больных с HBV-инфекцией характеризуется разнонаправленностью изменений в виде сочетания признаков клеточного иммунодефицита, снижения содержания Т-лимфоцитов и достоверно высокого относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов, нарастания иммуноглобулинов классов А и М при снижении IgG – со стороны гуморального звена иммунитета. В противоположность этому у больных ГН без HBV в период активного ГН отмечаются высокие показатели практически всех субпопуляций Т-лимфоцитов, при нормальных показателях В-лимфоцитов, остаются повышенными уровни всех классов иммуноглобулинов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всех детей, больных гломерулонефритом, необходимо обследовать на наличие HBV-инфекции в сыворотке крови.
2. У больных ГН в качестве дополнительных критериев прогноза заболевания и выбора тактики лечения следует использовать определение серологических маркеров гепатита В.
3. Выбор тактики лечения ГН у HBV-инфицированных больных должен основываться на клинических проявлениях ГН и фазе развития гепатита В.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Этиологическая структура и исход острой почечной недостаточности у детей по данным РДКБ // Центрально-Азиатский медицинский журнал: III Международный центрально-азиатский симпозиум «Достижения нефрологии – 2000», Кыргызская Республика, 28-30 июня 2000 г. – Том. VI. – Приложение 3. – 2000. – С. 240-241 (соавт.: Исаева М.И).
2. Особенности клинико-лабораторных проявлений и лечения острого гломерулонефрита у детей // Центрально-Азиатский медицинский журнал: III Международный центрально-азиатский симпозиум «Достижения нефрологии – 2000», Кыргызская Республика, 28-30 июня 2000 г. – Том. VI. – Приложение 3. – 2000. – С. 219-220 (соавт.: Исаева М.И).
3. Особенности гломерулонефрита, ассоциированного с HBV-инфекцией // Актуальные вопросы детских инфекций и педиатрии: Сб. научных трудов, посвященный 30-летию каф. детских инфекционных болезней КГМА. – Бишкек, 2002. – С. 116-119 (соавт.: Исаева М.И., Бакасов С.С.).
4. Clinical features of glomerulonephritis in children in Kyrgyzstan // Swiss-Polish Commission PMU. "Mother and Child" Programme. VI International training and education Symposium. Katowice 15-17 maja, 2002. – P. 49-51 (соавт.: Исаева М.И).
5. Роль HBV-инфекции в развитии гломерулонефрита. // Проблемы эхинококкоза в Кыргызстане // Сб. научных трудов КГМА. – Бишкек, 2002. – С. 95-97.
6. Состояние иммунного статуса при HBV-ассоциированном гломерулонефрите у детей // В кн.: Проблемы эхинококкоза в Кыргызстане: Сб. научных трудов КГМА. – Бишкек, 2002. – С. 97-99.
7. Особенности клиники и дифференциация подходов к терапии гломерулонефрита у детей // Методическое пособие для студентов, ординаторов и практических врачей. – Бишкек: КГМА, 2002. – 22 с. (соавт.: Бакасов С.С., Исаева М.И).
8. Гломерулонефрит у детей // Лекарство и здоровье населения: Сб. научных трудов КГМА. – Бишкек, 2002. – С. 115-117.
9. Проявления вирусного гепатита В у детей, больных гломерулонефритом // Центрально-азиатский медицинский журнал. – Том. X. – Приложение 2. – №2. – 2004. – С. 48-51.

**Бейшебаева Насира Адылбекованын «Кыргызстандагы балдардын
НВУ-дин айкалышуусунда гломерулонефриттин жүрүшү» деген темада
медицина илимдеринин кандидаты деген окумуштуулук даражага ээ болуу
үчүн 14.00.09 – педиатрия адистиги боюнча жазган диссертациясына
КОРУТУНДУУ**

Өзөктүү сөздөр: гломерулонефрит, В өнөкөт гепатити, НВУ-инфекция айкалышып жүрүү, клиника, лабораториялык диагностика, гепатит маркери, дарылоо.

Изилдөө максаты: дарылоо тактикасын өнүктүрүү үчүн НВУ-инфекция фонунда гломерулонефриттин алгачкы клиникалык жүрүшүнүн өзгөчөлүктөрүн табуу.

Изилдөөнүн чөйрөсү: 1998-2000 жылдары Республикалык балдар клиникалык ооруканасынын нефрология бөлүмүнө гломерулонефрит (ГН) менен дарыналууга жаткырылган 425 балдар.

Изилдөө ыкмасы: клиника-биохимиялык, серологиялык жана иммунологиялык көрсөткүчтөрүнө анализдер жүргүзүлдү.

Жыйынтыктары: Комплекстүү изилдөө иштеринин негизинде Кыргызстанда гломерулонефрит менен ооругандын арасында НВУ-инфекциянын (В вирус гепатити) таралышы талдоого алынды. Анын саны 11,8% түздү.

Бул оорунун формасын бир катар клиникалык жана лабораториялык өзгөчөлүктөрү табылды. Өтө курч гломерулонефрит жана НВУ-инфекциясы 7 жашка чейинки балдарга, ал эми өнөкөт гломерулонефрит НВУ-инфекциясы 7-15 жаштагы балдарга мүнөздүү. НВУ-инфекция көпчүлүк учурда репликация фазасында В өнөкөт гепатит формасында сары оорусуз жүрөт, ал минималдуу активдүүлүк баскычында өтөт. Айкалашкан патологияга өтө курч ГН варианты нефротикалык синдром менен гематурия, гипертензия жана өнөкөт гломерулонефриттин аралаш формасында көрүнөт. Иммунологиялык статустун бузулушу Т-клеткалык звеносунун депрессиясы жана гуморалдык звено тарабына I λ -А, I λ -Мдин жогорулашы түрүндө көрүнөт.

Комплекстүү ырааттуу «кичи» же болбосо иммуносупрессивдүү жана интерферонотерапия колдонуунун артыкчылыгы айкын болду, бул болсо клеткалык иммунитеттин көрсөткүчтөрүн нормалдашуусу менен аталган патологиянын айкалышуусунда клинико-лабораториялык ремиссияга алып келмекчи.

РЕЗЮМЕ

диссертации Бейшебаевой Насиры Адылбековны на тему: «Течение гломерулонефрита в сочетании с HBV-инфекцией у детей в Кыргызстане» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14. 00. 09 – педиатрия

Ключевые слова: гломерулонефрит, хронический гепатит В, HBV-инфекция, сочетанное течение, клиника, лабораторная диагностика, маркеры гепатита, лечение.

Цель исследования: выявить особенности клинического течения первичного гломерулонефрита на фоне HBV-инфекции у детей для совершенствования тактики его лечения.

Объект исследования: 425 больных гломерулонефритом (ГН) госпитализированных в отделение нефрологии Республиканской детской клинической больницы с 1998 по 2000 гг.

Методы исследования: проведен анализ клинико-биохимических, серологических и иммунологических показателей.

Результаты: в работе, на основе комплексного исследования изучена распространенность HBV-инфекции (вирусный гепатит В) среди больных гломерулонефритом в Кыргызстане. Количество HBV-инфицированных среди больных ГН составило 11,8%

Выявлен ряд клинических и лабораторных особенностей этой формы заболевания. Для острого ГН с HBV-инфекцией более характерен возраст детей до 7 лет, а хронического от 7 до 15 лет. HBV-инфекция в большинстве случаев представлена течением безжелтушной формы хронического гепатита В в фазе репликации, протекающего с минимальной степенью активности. Вариант острого ГН при сочетанной патологии больше представлен нефротическим синдромом с гематурией и гипертензией и смешанной формы при хроническом ГН. Нарушения иммунного статуса представлены в виде депрессии Т-клеточного звена иммунитета и повышения IgA, IgM со стороны гуморального звена.

Доказано преимущество использования комплексной, последовательной «малой» и/или иммуносупрессивной и интерферонотерапии, приводящей к клинико-лабораторной ремиссии данной сочетанной патологии с нормализацией показателей клеточного иммунитета.

RESUME

**Beishebayeva Nasira Adylbekovna's thesis on theme "Duration of children's glomerulonephrit in combination with HBV-infection in Kyrgyzstan" for scientific degree competition of a candidate of medical science
on speciality: 14.00.09 – pediatrics**

Key words: glomerulonephrit, chronic hepatitis B, HBV-infection, combinative duration, clinics, laboratory diagnostics, hepatitis markers, treatment.

Aim: expose peculiarities of clinical duration of primary glomerulonephrit on the phone of HBV-infection of children for its treatment tactics improvement.

Object of research: 425 glomerulonephrit (GN) patients hospitalized in nephrit departments of Republican from 1998 till 2000.

Methods: analysis of clinic-biochemical, serological and immunological data.

Results: On the basis of complex reseach the prevalence of HBV-infection (hepatitis B) among glomerulonephrit patients in Kyrgyzstan is studied in the given work. The number of HBV-infected among patients GN made 11,8%.

A number of clinical and laboratory peculiarities, of this form a desease is exposed.

For acute GN HBV-infection is characterized the age of children till 7, and for chronic – from 7 till 15. HBV-mfection in most cases is presented by duration ot not-yellon form of chronic hepatitis B in the phase of replications, durated with minimal degree of activity. Acute GN variant at combinative pathology is more presented by nephrotic syndrome with haematuria and hypertension and a mixed fonn at chronic GN. Immunized status infringements of T-cellular link of immunity and increasing IgA, IgM from the humorial link side.

The advantage of complex, consecutive "small" and immunosupressive and interferonotherapy was proved, which brings to clinical-laboratory remission of a given combinative pathology with normalization of cellular immunity indices.