

Получена: 21 октября 2020 / Принята: 12 декабря 2020 / Опубликовано online: 30 декабря 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.6.008

УДК 616.36-002-073.782

НЕОБХОДИМОСТЬ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ

**Мустафа Р. Рысулы², Айман С. Садвакас¹, <https://orcid.org/0000-0002-7295-9021>
Нурлан Р. Рахметов¹, Манас Е. Рамазанов¹,
Балкыбек Қ. Жаңбырбай¹, Бекболат С. Мусабаев²**

¹ НАО «Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова»,
г. Алматы, Республика Казахстан;

² Городская клиническая больница №7, г. Алматы, Республика Казахстан.

Аннотация

В данной статье представлен ретроспективный анализ лабораторных показателей у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих пожизненный гемодиализ и имеющих положительный тест на вирусный гепатит С. Были проанализированы показатели общего анализа крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит и СОЭ), биохимические исследования на содержание глюкозы, общего белка, альбумина, почечные функциональные пробы (скорость клубочковой фильтрации - СКФ, креатинин и мочевины), печеночные функциональные пробы (АЛТ и АСТ), исследование железа (концентрации сывороточного железа и ферритина), С-реактивный белок. Для диагностики вирусного гепатита С был использован только тест на определение антител вирусного гепатита antiHCV (Hepatitis C virus). Был проведен статистический анализ полученных данных - количество и процент, среднее арифметическое, уровень значимости Р при $\leq 0,05$. Впервые в комплексном исследовании диагностики гепатита С у больных, получающих гемодиализ, была проведена оценка терминальной стадии хронической почечной недостаточности с позиции полового диморфизма. Были выявлены колебания отдельных диагностических и прогностических показателей лабораторных тестов, позволяющих предполагать участие половых факторов в сочетании развития вирусного гепатита С и хронической почечной недостаточности, имеющих неблагоприятный прогноз. Был сделан важный вывод о том, что для совершенствования диагностики необходимо следовать алгоритму ранней диагностики вирусного гепатита С у больных с хронической болезнью почек, которым показан гемодиализ, согласно руководству KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2018). В первую очередь необходимо включать тест на определение нуклеиновых кислот возбудителя вирусного гепатита С – тест на РНК.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, печеночные ферменты, тест на РНК.

Abstract

NEED OF IMPROVING THE DIAGNOSTICS OF VIRAL HEPATITIS C IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE, RECEIVING HEMODIALYSIS

**Mustafa R. Rysuly², Aiman S. Sadvakas¹, <https://orcid.org/0000-0002-7295-9021>
Nurlan R. Rakhmetov¹, Manas E. Ramazanov¹,
Balkybek K. Zhanbyrbay¹, Bekbolat S. Musabaev²**

¹ NJSC «Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov »,
Almaty, Republic of Kazakhstan.

² City Clinical Hospital №7, Almaty, Republic of Kazakhstan.

This article presents a retrospective analysis of laboratory parameters in patients with end-stage chronic renal failure receiving lifelong hemodialysis and having a positive test for viral hepatitis C. The indicators of the complete blood count (red blood cell count, leukocyte count, platelet count, hemoglobin concentration, hematocrit and ESR) were analyzed, biochemical studies for glucose, total protein, albumin, renal functional tests (glomerular filtration rate - GFR, creatine and urea), liver function tests (ALT and AST), iron examination (concentration of serum iron and ferritin), C-reactive protein. For the diagnosis of viral hepatitis C, only the test for the determination of antibodies against viral hepatitis antiHCV (Hepatitis C virus) was used. A statistical analysis of the obtained data was carried out - the number and percentage, the arithmetic average, the level of significance P at ≤ 0.05 . Assessment of the terminal stage of chronic renal failure in terms of sexual dimorphism in a comprehensive study of the diagnosis of hepatitis C in patients receiving hemodialysis was made for the first time. Fluctuations in individual diagnostic and prognostic indicators of laboratory tests, suggesting the involvement of sex factors in the combined development of viral hepatitis C and chronic renal failure were identified with an unfavorable

prognosis. An important conclusion was made that, in order to improve diagnosis, it is necessary to follow the algorithm for early diagnosis of viral hepatitis C in patients with chronic kidney disease, who are shown to undergo dialysis, according to the guidelines of KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2018). First of all, it is necessary to include a test for determining the nucleic acids of the causative agent of viral hepatitis C - the RNA test.

Key words: glomerular filtration rate, albuminuria, liver enzymes, RNA test.

Түйіндеме

ГЕМОДИАЛИЗ АЛАТЫН СОЗЫЛМАЛЫ БҮЙРЕК АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДА С ВИРУСТЫҚ ГЕПАТИТИНІҢ ДИАГНОЗЫН ЖАҚСARTУ ҚАЖЕТТІЛІГІ

**Мустафа Р. Рысулы², Айман С. Садвакас¹, <https://orcid.org/0000-0002-7295-9021>
Нурлан Р. Рахметов¹, Манас Е. Рамазанов¹,
Балқыбек Қ. Жаңбырбай¹, Бекболат С. Мусабаев²,**

¹ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті" коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² №7 Қалалық клиникалық ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Бұл мақалада созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысы бар, өмір бойы гемодиализ алатын және С вирустық гепатитіне оң тесті бар науқастардағы зертханалық көрсеткіштердің ретроспективті талдауы ұсынылған. Жалпы қан анализінің көрсеткіштері (эритроциттер, лейкоциттер, тромбоциттер саны, гемоглобин концентрациясы, гематокрит және СОЭ), глюкоза, жалпы ақуыз, альбумин, бүйрек функционалды сынамалары (гломерулярлық сүзу жылдамдығы - СКФ, креатинин және мочевина), бауыр функционалды сынамалары (АЛТ және АСТ), темірді зерттеу (сарысулық темір және ферритин концентрациясы), С-реактивті ақуыз. С вирустық гепатитін диагностикалау үшін тек antiHCV (Hepatitis C virus) вирустық гепатитінің антиденелерін анықтау тесті қолданылды. Алынған мәліметтерге статистикалық талдау жүргізілді - саны мен пайызы, арифметикалық орта, $\leq 0,05$ кезінде р маңыздылық деңгейі. Гемодиализ алатын науқастарда С гепатитін диагностикалауды көшенді зерттеуде алғаш рет жыныстық диморфизм тұрғысынан созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысын бағалау жүргізілді. С вирустық гепатиті мен созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінің үйлесімді дамуына жыныстық факторлардың қатысуын болжауға мүмкіндік беретін зертханалық сынақтардың жекелеген диагностикалық және болжамдық көрсеткіштерінің ауытқулары анықталды. Kdigo (Kidney Disease: improving Global Outcomes, 2018) нұсқаулығына сәйкес диагностиканы жетілдіру үшін гемодиализ көрсетілген созылмалы бүйрек ауруы бар науқастарда С вирустық гепатитін ерте диагностикалау алгоритмін ұстану қажет деген маңызды қорытынды жасалды. Бірінші кезекте С вирустық гепатиті қоздырғышының нуклеин қышқылдарын анықтау тестін – РНҚ тестін қосу қажет.

Түйінді сөздер: гломерулярлық сүзу жылдамдығы, альбуминурия, бауыр ферменттері, РНҚ сынағы.

Библиографическая ссылка:

Рысулы М.Р., Садвакас А.С., Рахметов Н.Р., Рамазанов М.Е., Жаңбырбай.Б.Қ., Мусабаев Б.С. Необходимость совершенствования диагностики вирусного гепатита С у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ // Наука и Здравоохранение. 2020. 6 (Т.22). С. 54-62. doi 10.34689/SH.2020.22.6.008

Rysuly M.R., Sadvakas A.S., Rakhmetov N.R., Ramazanov M.E., Zhanbyrbay B.K., Musabaev B.S. Need of improving the diagnostics of viral hepatitis C in patients with chronic kidney disease, receiving hemodialysis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 6, pp. 54-62. doi 10.34689/SH.2020.22.6.008

Рысулы М.Р., Садвакас А.С., Рахметов Н.Р., Рамазанов М.Е., Жаңбырбай.Б.Қ., Мусабаев Б.С. Гемодиализ алатын созылмалы бүйрек ауруы бар науқастарда С вирустық гепатитінің диагнозын жақсарту қажеттілігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 6 (Т.22). Б. 54-62. doi 10.34689/SH.2020.22.6.008

Актуальность

Пациенты, находящиеся в терминальной стадии ХПН (хроническая почечная недостаточность) и получающие гемодиализ, могут представлять собой группу риска инфицирования ВГС (вирусный гепатит С). Основными факторами риска возникновения гепатита С у пациентов отделений гемодиализа являются - инфузионная терапия, частые гемотрансфузии, длительность лечения гемодиализом и контакт с

аппаратами искусственной почки, которые могут быть источником инфицирования ВГС. Кроме того, в отделения гемодиализа могут поступать пациенты как в конце инкубационного (серонегативного), так и в преджелтушном периоде, что обуславливает контаминацию вирусом [1,2,3].

Риск инфицирования больных отделения гемодиализа прямо пропорционален длительности применения этого метода лечения и частоте сеансов. В

отделениях гемодиализа антитела к ВГС выявляются у 25% пациентов. Антитела в крови к ВГС обнаруживают у 17,4% больных, находящихся на программном гемодиализе до 1 года, и у 40,6% с продолжительностью лечения 5 лет и более [4].

У больных программного гемодиализа в терминальной стадии ХПН имеет место тенденция к хроническому течению ВГС в 79-92% случаев. Ранняя серологическая диагностика ВГС затруднена, поскольку HCV Ag (Hepatitis C virus antigen) появляются в фазе текущей инфекции после серонегативного периода, весьма различающегося по продолжительности. Время от начала заболевания до появления антител варьируется от 4 до 35 недель (в среднем 15 недель), а в некоторых случаях сероконверсия происходит через год и более после инфицирования. Кроме того, пациенты гемодиализа продуцируют антитела в крайне низком титре. При взаимодействии таких достаточно тяжелых патологических состояний, как ВГС и ХПН-5 (хроническая почечная недостаточность терминальной 5-й стадии), происходит выраженное угнетение иммунитета. У трети больных ВГС, а по некоторым данным - в 80% случаев на фоне наличия РНК (рибонуклеиновая кислота) ВГС в сыворотке крови отмечаются нормальные показатели печеночных

трансаминаз. Из-за ослабления иммунитета приблизительно 15% всех пациентов отделения гемодиализа, инфицированных ВГС, способны отвечать повышением активности аминотрансфераз.

Практическое руководство KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по предотвращению, диагностике, обследованию и лечению гепатита С у больных с ХБП (хроническая болезнь почек) в новой редакции 2018 содержит рекомендации, основанные на самой последней информации, доступной на момент публикации. Оно предназначено для оказания помощи в процессе принятия клинических решений. Данное руководство не является общепризнанным стандартом в клинической практике и не должно использоваться как таковое. Также оно не должно считаться единственно правильной тактикой ведения больных.

В клинической практике неизбежно встречаются различия в методах ведения больных. Это основано на наличии большого разнообразия клинических случаев, ресурсов для диагностики и лечения, принятых стандартов терапии в данном лечебном учреждении. Врач, использующий это руководство, обязан критически оценить данные рекомендации и принять решение, основанное на конкретной клинической ситуации (рисунок 1).

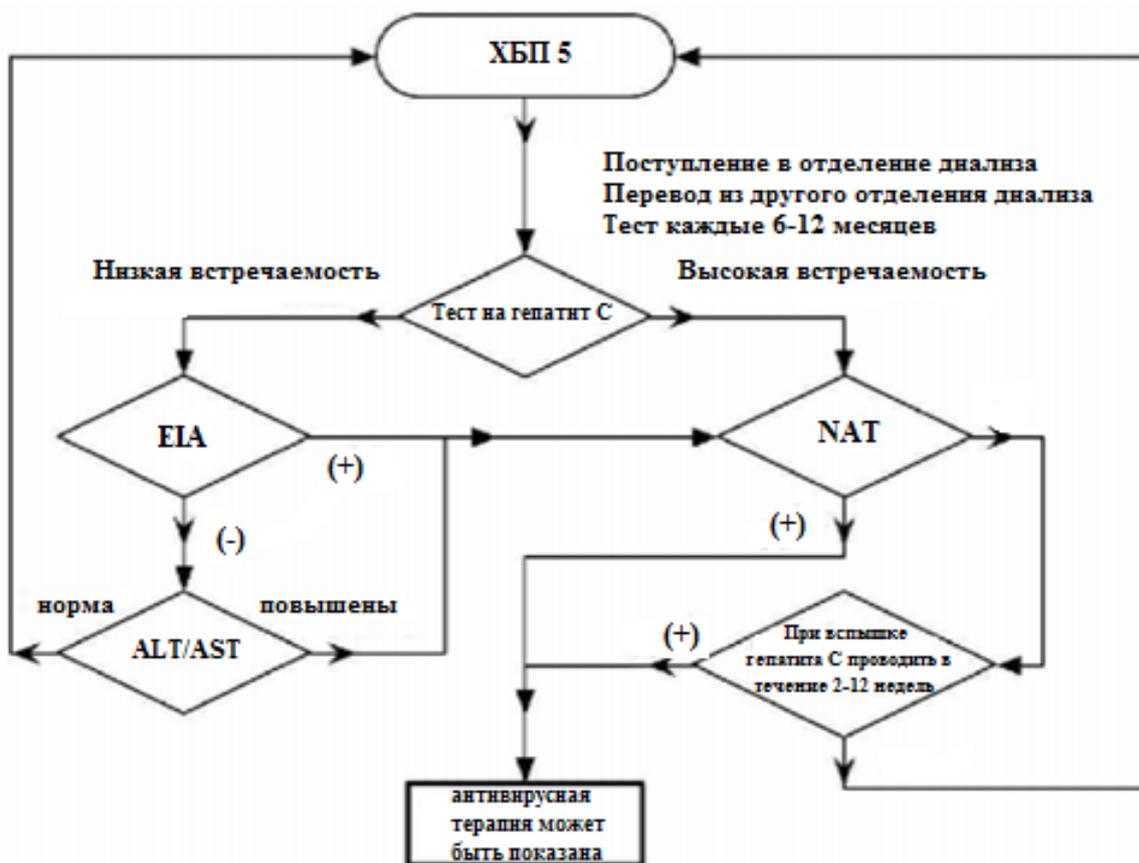


Рисунок 1. Алгоритм тестирования на вирусный гепатит С пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих гемодиализ, согласно руководству KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2018) (ALT – аланинаминотрансфераза, AST- аспартатаминотрансфераза, EIA – иммуноферментный анализ, NAT – тестирование на нуклеиновые кислоты)

Распространенность ВГС среди пациентов с гепатитами варьирует в разных странах мира от 1% до 85%. и является основной причиной повышенной

заболеваемости и смертности у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [5,6,7,8]. Показано, что такие факторы, как переливание

крови и частые парентеральные вмешательства, связаны с повышенным риском этой инфекции ВГС [9]. Продолжительность лечения гемодиализом и возможность внутрибольничной передачи ВГС также были предложены в качестве дополнительных факторов, способствующих возникновению этой инфекции. Известно 11 генотипов ВГС и более 80 субтипов. В клинической практике разграничивают 6 генотипов, их них основные 1а, 1в, 2а, 2в, 3а. Для большинства европейских стран вспышки ОВГС (острый вирусный гепатит С) в отделениях гемодиализа ассоциированы с HCV субтипа 1в. Однако имеются указания на то, что число HCV-инфицированных в центрах гемодиализа может достигать 20 %, причем отмечается преимущественно выявление ВГС, индуцированного генотипом 2а [12,13,14,15].

По контрасту с вирусами гепатита А и гепатита В, диагноз острой инфекции которыми основывается на определении антител к IgM (иммуноглобулин М), при острой инфекции HCV серологического маркера не существует [16]. Скрининговыми тестами хронической инфекции HCV служат иммуноферментный анализ (EIA – Enzyme Linked Immunosorbent Assay) или хемилюминесцентный анализ (CIA – Chemical Immunosorbent Assay) для anti-HCV, а также верификация дополнительным, более специфичным методом — например, анализом нуклеиновой кислоты для HCV RNA\NAT (рисунок 1).

Целью исследования является ретроспективное изучение состояния диагностики гепатита С у пациентов с ХБП-5, находящихся на гемодиализе в соответствии с рекомендациями KDIGO 2018 на примере отделения гемодиализа Городской клинической больницы №7 г.Алматы.

Материалы и методы исследования. Ретроспективное изучение проводилось в отделении гемодиализа и клинико-диагностической лаборатории городской клинической больницы №7 при сотрудничестве с кафедрой клинической лабораторной диагностики АО «НМУ» и кафедрой биофизики и биомедицины КазНУ им. аль-Фараби (на период с сентября 2019 года по февраль 2020 года). Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике НАО «КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова» (Протокол №6 (83) от 29 мая 2019 года). Всего было изучено 65 историй болезней у пациентов с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии - ХБП-5 (G5) за период 2017-2018 годы. Всем пациентам проводился

регулярный диализ согласно назначению специалистов отделения гемодиализа Городской клинической больницы №7 по установленному Министерством здравоохранения Республики Казахстан стандарту лечения хронической болезни почек (ХБП). У пациентов с их информированного согласия в 2017-2018 годах были взяты образцы крови. Соблюдая все необходимые стандартные меры предосторожности, 10 мл цельной венозной крови было взято у пациента с ВГС и без него, получивших гемодиализ в строгих асептических условиях. Все образцы крови были доставлены в клиническую лабораторию для гематологических, биохимических и иммунологических исследований на автоматических анализаторах с цифровым анализом с соблюдением правил биологической безопасности и контролем качества. Рутинные лабораторные исследования, включали показатели общего анализа крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит и СОЭ), биохимические исследования на содержание глюкозы, общего белка, альбумина, почечные функциональные пробы (скорость клубочковой фильтрации - СКФ, креатинин и мочевины), печеночные функциональные пробы (АЛТ и АСТ), исследование железа (концентрации сывороточного железа и ферритина), С-реактивный белок. В нашем исследовании только antiHCV был взят в качестве критерия для диагностики инфекции HCV. ПЦР-тест необходим, если пациентам назначают противовирусную терапию. Таким образом, хотя и существует ограничение на использование одного теста на анти-ВГС с учетом всех факторов, он по-прежнему является тестом выбора для скрининга на ВГС согласно рекомендациям CDC USA (Centers for Disease Control and Prevention - Центры по контролю и профилактике заболеваний США).

Статистический анализ и графики были построены с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Применялись следующие статистические тесты: количество и процент, среднее арифметическое, уровень значимости Р при ≤ 0,05.

Были получены следующие результаты.

Максимальное количество случаев вирусного гепатита в нашем исследовании было в возрастной группе от 41 до 60 лет (86,14), а наименьшее количество случаев было в возрастной группе 21-30 лет (5,4%) с равным количеством мужчин и женщин (Таблица 1).

Таблица 1.

Возрастные и половые показатели пациентов с вирусным гепатитом С, получающих гемодиализ.

(Table 1. Age and sex indicators of patients with viral hepatitis C receiving hemodialysis)

Возраст	Пол		Итого В сумме	В процентах к общему числу % Оба пола
	Муж.	Жен.		
21-30	1	1	2	5.4
31-40	1	2	3	8.1
41-50	5	3	8	21.6
51-60	4	4	8	21.6
старше 60	7	9	16	43.2
Итого	18	19	37	37 (100%)

У 37 пациентов из 65, прошедших скрининг на гепатит С, был положительный результат на антитела к HCV, частота встречаемости составила 56,9%. Большинство серопозитивных случаев принадлежали к возрастной группе 41-60 лет и старше 60 лет (таблица 1).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила в среднем для пациентов с ВГС $10.39 \pm 1,1$ мл/мин/1,73 м², при этом у мужчин и женщин статистически

достоверно ($p \leq 0,05$) не различалась (таблица 2). Альбуминурия превышала уровень для АЗ и была высокой, от пола пациентов особо не зависела (таблица 2). Средние показатели клубочковой фильтрации подтверждают терминальную стадию хронической почечной недостаточности у больных ВГС [17].

Показатели динамики клиренса креатинина и мочевины до и после гемодиализа представлены в таблице 3.

Таблица 2.

Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии.

(Table 2. Indicators of glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria)

G5	СКФ		Пол (СКФ)		Альбуминурия (≥ 30 мг)		
	Почечная недостаточность в терминальной стадии	СКФ (мл/мин, 1,73 м ²)	Мужчины	Женщины	Общая	Мужчины	Женщины
+	+	$10.39 \pm 1,1$	9.4 ± 0.98	11.5 ± 0.87	$35,3 \pm 2,4$	$34,7 \pm 2,3$	$36.4 \pm 1,9$

Таблица 3.

Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ), клиренса креатинина и мочевины.

(Table 3. Indicators of glomerular filtration rate (GFR), creatinine and urea clearance).

№	Пол	СКФ (мл/мин)	Креатинин до диализа (мкмоль/л)	Креатинин после диализа (мкмоль/л)	Мочевина до диализа (ммоль/л)	Мочевина после диализа (ммоль/л)
1	мужчины	9.4 ± 0.98	$819.55 \pm 11,2$	$318,17 \pm 4,3$	$20.84 \pm 1,1$	$8.74 \pm 0,78$
2	женщины	11.5 ± 0.87	782.42 ± 6.4	$292,01 \pm 3,3$	$25.2 \pm 1,4$	$8.79 \pm 0,67$
	P	≥ 0.05	≥ 0.05	≥ 0.05	≥ 0.05	≥ 0.05

Из данных табл. 3 следует, что азотовыделительная способность почек у больных гепатитом С снижается и не достигает степени достоверности между разными по полу группами больных (таблица 3), т.е. проблемы

полового диморфизма в функции почек при гепатите С у больных ХПБ на терминальной стадии мы не находим.

Показатели динамики общего анализа крови показаны для мужчин и женщин раздельно в таблице 4.

Таблица 4.

Показатели периферической крови.

(Table 4. Parameters of peripheral blood)

№	ПОЛ	RBC $\cdot 10^{12}/\text{ul}$	Hb г/л	Ht %	WBC $\cdot 10^9/\text{ul}$	PLT $\cdot 10^9/\text{ul}$	СОЭ мм/ч
1	мужской	$3.61 \pm 0,75$	80.2 ± 2.2	30.5 ± 1.9	6.3 ± 2.3	$190,6 \pm 4,4$	$36.4 \pm 1,9$
2	женский	$3.82 \pm 0,7$	89.7 ± 5.3	$33.6 \pm 1,9$	5.9 ± 3.1	197.8 ± 4.9	$29.5 \pm 1,5$
3	P	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Исследование показало, что у пациентов, находящихся на гемодиализе с ВГС разного пола, показатели гемоглобина (Hb) были выше у женщин ($89,7 + 5,3$), чем у мужчин ($80,2 + 2,2$) соответственно, но без существенных статистических различий. В то время как гематокрит (Ht) не имел существенной

статистической разницы между мужской и женской группами. Остальные показатели количества лейкоцитов, тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов не имели существенной статистической значимой разницы между исследуемыми группами ($p \geq 0,05$).

Таблица 5.

Некоторые биохимические показатели сыворотки.

(Table 5. Some biochemical parameters of serum).

№	Пол	Глюкоза (ммоль/л)	Общий белок (г/л)	Альбумин (г/л)	Ферритин (нг/мл)	Сывороточное железо (ммоль/л)	СРБ (мг/мл)
1	муж	$4.46 \pm 0,4$	69.9 ± 2.3	$34.7 \pm 2,3$	$12.9 \pm 1,1$	$8,9 \pm 0,4$	$19,4 \pm 1,1$
2	жен	$6.2 \pm 0,3$	70.0 ± 3.2	$36.4 \pm 1,9$	$16.3 \pm 1,2$	$14.3 \pm 1,1$	$6.5 \pm 0,7$
3	P	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\leq 0,05^*$

Примечание: * - различия статистически значимы $P \leq 0,05$.

Биохимическое исследование периферической крови пациентов показало, что не было никаких существенных статистических различий в распределении общего белка и альбумина, в то время как уровни сывороточного железа и ферритина были ниже у мужчин, чем у женщин. Уровень С-реактивного белка был статистически достоверно выше ($19,4 \pm 1,1$ мг/мл) у мужчин по сравнению с аналогичным показателем ($6,5 \pm 0,7$) у женщин.

В оценке прогноза развития как ВГС, так и ХПБ играют важную вспомогательную роль печеночные тесты, связанные с определением характера повреждения гепатоцитов при изучении уровня ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартат-аминонотрансферазы (АСТ). Ниже представлена таблица печеночных ферментов и коэффициента де Ритиса.

Таблица 6.

Показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), коэффициента де Ритиса, тестов на определение ВГС - HCV и NAT (Nucleic acids test).

(Table 6. Parameters of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), de Ritis coefficient, tests for determination HCV and NAT (Nucleic acids test).

№	Пол	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	Коэффициент де Ритиса	HCV	РНК/NAT
1	мужской	66.5±2.8	55,1±3.1	0.89	+	--
2	женский	38,4±2.7	47,7±2.5	1.25	+	--
	Р	≤ 0.05	≥ 0.05			

Средние значения уровней АЛТ были значительно высокими у HCV-положительных пациентов мужского пола ($P < 0,05$). Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и АСТ в периферической крови больных в 1,5 раза превышали референтные интервалы и были выше показателей АЛТ и АСТ у женщин. Среднее значение АСТ в группе пациентов гемодиализа с вирусным гепатитом у мужчин составило $55,1 \pm 3,1$ Ед / л и было выше аналогичного показателя, чем в женской группе ($47,7 \pm 2,5$ Ед/л). Эта разница между двумя группами была статистически не значимой ($P \geq 0,05$). Согласно последним рекомендациям KDIGO-2018 ПЦР (полимеразная цепная реакция) на РНК/NAT – тест должен быть назначен больным на гемодиализе с повышенным уровнем аминотрансфераз в сыворотке, необъяснимым другими причинами [1].

Обсуждение полученных результатов.

У пациентов, получающих гемодиализ, имеется высокий риск инфицированности вирусным гепатитом С [18]. Тем не менее, данные о распространенности инфекции ВГС в Республике Казахстан среди пациентов, получающих гемодиализ, являются не полными. Серологическая распространенность анти-HCV составляет 13,3% у пациентов с гемодиализом в течение 1 года по сравнению с 69,9% у пациентов через 10 лет [10], что указывает на то, что длительность гемодиализа связана с риском развития инфекции ВГС. В нашем исследовании у 37 пациентов из 65, прошедших скрининг на гепатит С, был положительный результат на антитела к HCV, частота встречаемости составила 56,9%. Большинство серопозитивных случаев принадлежат к возрастной группе 41-60 лет и старше 60 лет.

Параметры эффективности используемого метода тестирования оказывают непосредственное влияние на выявление гепатита С и, следовательно, могут привести к различиям в данных о распространенности ВГС. С появлением молекулярных методов циркулирующий вирус теперь может быть обнаружен путем измерения РНК ВГС с использованием теста ПЦР [16]. Это тестирование используется для раннего выявления (до сероконверсии) и также важно для подтверждения активной инфекции ВГС и мониторинга противовирусной терапии. Однако ограничением этого теста является экономическая эффективность и недоступность в большинстве лабораторий. Практическое руководство KDIGO-2018 рекомендует проведение исследования РНК при высокой встречаемости нозокомиальной инфекции в отделениях гемодиализа.

В нашем исследовании только тест anti HCV был взят в качестве критерия для диагностики вирусного

гепатита С. Согласно рекомендациям ВОЗ от 2017 года ПЦР-тест необходимо проводить перед назначением противовирусной терапии. Однако это не было целью настоящего исследования. Несмотря на то, что существует ограничение на использование одного теста на анти-ВГС с учетом всех факторов, он по-прежнему является тестом выбора для скрининга на ВГС, как рекомендовано Центром по контролю заболеваний США (CDC USA). Текущие рекомендации CDC для скрининга HCV у пациентов с гемодиализом включали тестирование на анти-HCV и сывороточную аланинаминотрансферазу (АЛТ) при поступлении, АЛТ каждый месяц и antiHCV раз в полгода. Однако новые иммуноферментные тесты, направленные на выявление антигенов HCV, могут решить проблему применения дорогостоящего и недоступного метода ПЦР [19,20].

Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия соответствовали диагностическим лабораторным критериям ХБП-5 и АЗ и от половой принадлежности не зависела. Снижение показателей клиренса креатинина и мочевины до и после гемодиализа подтвердили лечебный эффект проводимого гемодиализа.

Анемия является распространенной клинической проблемой у пациентов с хроническим заболеванием почек и связана с повышенной заболеваемостью и смертностью. Анемия поражает от 60% до 80% пациентов с хроническим заболеванием почек (ХПБ) и снижает качество их жизни [21,22,23]. Другая причина анемии - дефицит железа. Пациент, находящийся на гемодиализе, находится в состоянии постоянной потери железа из-за желудочно-кишечного кровотечения, взятия крови и / или, что наиболее важно при получении гемодиализной терапии [27, 28, 30]. В настоящем исследовании у пациентов разного пола изучались лабораторные показатели анемии. Исследование показало, что у пациентов, находящихся на гемодиализе с ВГС разного пола, показатели гемоглобина (Hb) были выше у женщин ($89,7 \pm 5,3$), чем у мужчин ($80,2 \pm 2,2$) соответственно, но без существенных статистических различий. В то время как гематокрит (Ht) не имел существенной статистической разницы между мужской и женской группами. Остальные показатели количества лейкоцитов, тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов не имели существенной статистической значимой разницы между исследуемыми группами ($p \geq 0,05$).

Биохимическое исследование периферической крови у пациентов на гемодиализе с вирусным гепатитом С показало, что уровень С-реактивного белка был статистически достоверно выше ($19,4 \pm 1,1$ мг/мл) в

группе мужчин по сравнению с аналогичным показателем (6.5 ± 0.7) в группе женщин. Этот факт связан с другими показателями функционального состояния почек и серопозитивность сыворотки у больных ХБП-5 показывает убедительно на продолжающееся воспаление печени и повреждение ткани почек [24,25,26,27, 28].

Несколько исследований показали, что аминотрансферазы (АСТ, АЛТ) у пациентов, находящихся на гемодиализе имеют низкие уровни и это снижение, по-видимому, происходит уже у пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием почек еще до начала заместительной почечной терапии [29,30].

Выводы

Впервые Республике Казахстан в комплексном исследовании диагностики гепатита С у больных с гемодиализом проведена оценка ХБП-5 с позиции полового диморфизма. Выявленные различия колебания отдельных диагностических и прогностических показателей лабораторных тестов позволяют предполагать участие половых факторов в развитии двух смертельно опасных заболеваний – вирусного гепатита С и недостаточности почек. Факт о низких уровнях трансфераз при гемодиализе находит подтверждение только у женщин преимущественно до 40 лет. У мужчин в терминальной стадии ХБП на фоне вирусного гепатита снижение трансфераз не наблюдается. Отмечается отсутствие внимания со стороны специалистов-нефрологов к влиянию антивирусной терапии на динамику показателей вирусного ответа и функционального состояния почек, отмеченные в новом практическом руководстве KDIGO-2018. Рекомендуются в отделениях гемодиализа с высокой встречаемостью гепатита С сразу назначать тест на определение РНК (NAT - Nucleic acid test). Тест на гепатит С пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП5), получающих гемодиализ, должен быть обязательным. Необходимо проводить тест на содержание РНК перед проведением гемодиализа и при переводе пациента с одного гемодиализного отделения в другое. Тест NAT должен быть назначен больным, получающим диализ, с повышенным уровнем аминотрансфераз в сыворотке и необъяснимым другими причинами. Если впервые диагностированная инфекция гепатита С подозрительна на внутрибольничную, тест NAT должен быть проведен всем контактным пациентам. Можно повторить тест NAT больным в последующие 2-12 недель, если первый тест оказался отрицательным. Таким образом, необходимо совершенствовать диагностику вирусного гепатита С для больных с ХПН, получающих гемодиализ, согласно алгоритму практического руководства KDIGO-2018.

Конфликт интересов не заявлен.

Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи.

Финансирование не предусматривалось для изучения историй болезни пациентов.

Литература:

1. Борзанова М.В. Вирусные гепатиты В и С у больных хронической почечной недостаточностью,

находящихся на лечении в центрах программного гемодиализа. Москва, 2005, дисс. канд., 130 с.

2. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б. Анемия у пациентов с ХБП 5: актуальные тренды в мире и картина в Санкт-Петербурге // Нефрология и диализ. 2017, Т.19, №3. С.47-56.

3. Практические Клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012; перевод на русский яз // Нефрология и диализ. 2013. 15(1): 14-53.

4. Практическое руководство по предотвращению, диагностике, обследованию и лечению гепатита С у больных ХБП. 2018, 19 с.

5. Степанова Е.Н., Синюхин В.Н., Сивков А.В., Арзуманов С.В., Коробова Т.А. Показатели иммунитета у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и уремический токсин пара-крезол (обзор литературы и собственные исследования) // Экспериментальная клиническая урология. 2016; № 1. С.112-119.

6. Шведов А.К., Лобзин Ю.В., Жданов К.В. и др. Вирусные гепатиты у больных на диализе / Пособие для врачей. СПб., 2003. 56 с.

7. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Добронравов В.А., Лысенко-Козловская Л.В., Ермоленко В.М., Смирнов А.В., Томила Н.А., и др. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. 2016, Т.18, № 1. С.19-34.

8. Akchurin O.M., Kaskel F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease // Blood Purif. 2015. vol.39, pp.84-92.

9. Agrawal S., Gollapudi P., Elahimehr R., Pahl M.V., Vaziri N.D. Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production // Nephrol Dial Transplant 2010. Vol. 25(3), p.737-746.

10. Chen Y.C., Chiou W.Y., Hung S.K., Su Y.C., Hwang S.J. Hepatitis C virus itself is a causal risk factor for chronic kidney disease beyond traditional risk factors: a 6-year nationwide cohort study across Taiwan // BMC Nephrol. 2013. Vol. 14:pp.187-195.

11. Chigurupati P., Subbarayudu S., Babu S. Study of incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. Ann Trop Med Public Health [serial online] 2014. vol.7, pp.167-70. Available from: <http://www.atmph.org/text.asp?2014/7/3/167/149499>.

12. Collister D., Rigatto C., Tangri N. Anemia management in chronic kidney disease and dialysis: a narrative review // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017. Vol. 26(3)pp. 214-218.

13. Fabrizi F., Dixit V., Martin P., Messa P. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis // Journal of medical virology. 2016. Vol. 88(3), pp.487-497.

14. Gregory M. Lucas. Association between hepatitis C virus and chronic kidney disease: heterogeneity begets heterogeneity // Kidney Int. 2017. vol. 92(3), pp.546-548.

15. Kang S.S., Chang J.W., Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal // Disease on Hemodialysis. 2017. Nutrients. Vol.9 (4), pp.99-104.

16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease *Kidney Int. Supplements*. 2012. Vol 2, Issue 4, August (2).

17. Lee J.J., Lin M.Y., Chang J.S., Hung C.C., Chang J.M., Chen H.C., Yu M.L., Hwang S.J. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One*. 2014. vol. 9: e100790.

18. Li M., Wang P., Yang C., Jiang W., Wei X., Mu X., Li X., Mi J., Tian G. A systematic review and metaanalysis: Does hepatitis C virus infection predispose to the development of chronic kidney disease? // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8(6), pp.10692–10702.

19. Li W.C., Lee Y.Y., Chen I.C., Wang S.H., Hsiao C.T., Loke S.S. Age and gender differences in the relationship between hepatitis C infection and all stages of Chronic kidney disease // *J Viral Hepat*. 2014. vol. 21 pp.706–715.

20. Lui's Henrique Bezerra Cavalcanti Sette, Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Liver enzymes serum levels in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a comprehensive review // *CLINICS*. 2014. vol.69(4), pp.271-278.

21. Liu B., Xie J.-Z., Zhong C.-J., Liu K. Hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in Asia: a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2014. vol.18, pp.3174-3182.

22. Mai Nabil Elnaggar, Waleed Ahmed Bichari, Hoyalda Elshinnawy Effect of HCV Infection Versus HBV Infection on the Response to Erythropoietin Therapy in The Treatment of Anemia in Prevalent Haemodialysis Patients // *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018. vol. 70, pp. 92-96

23. Mohamed Fouad, Mabrouk I Ismail, Amira A. Mahmoud, Hoda Fathy, Amal Zidan, and Ezzat Mostafa Influence of Chronic Hepatitis B and C Infections on Anemia in Hemodialysis Patients // *Enliven Archive | www.enlivenarchive.org*, 2015, vol.20, pp. 1-6.

24. Molnar M.Z., Alhourani H.M., Wall B.M., Lu J.L., Streja E., Kalantar-Zadeh K., Kovesdy C.P. Association of hepatitis C virus infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans // *Hepatology*. 2015. Vol. 61, pp.1495–1502.

25. Necati Örmeci Treatment of Patients With Hepatitis C Virus and Kidney Diseases // *Int J Gastroenterol Disord Ther*. 2018. vol. 5, pp. 138-145.

26. Nosratola D. Vaziri, Madeleine V Pahl, Albert Crum, and Keith Norris Effect of uremia on structure and function of immune system // *J Ren Nutr*. 2012. Vol. 22(1), pp. 149-156.

27. Obi Y., Qader H., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015. Vol.18 (3), pp. 254-262.

28. Peruničić-Peković G., Rasić-Milutinović Z., Pljesa S. Predictors of mortality in dialysis patients-association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) // *Med Pregl*. 2004. Vol. 57 (3-4). pp. 149-152.

29. Sabatino A., Regolisti G., Karupaiah T. et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis // *Clin Nutr*. 2017. Vol. 36(3), pp. 663-671.

30. Yao Q., Axellson J., Heimbürger O. et al. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences // *Minerva Urol Nephrol*, 2004. Vol. 56. P. 237-248.

References:

1. Borzanova M.V. *Virusnye gepatity V i S u bol'nykh khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'yu, nakhodyashchikhsya na lechenii v tseentrakh programmogo gemodializa* [Viral hepatitis B and C in patients with chronic renal failure undergoing treatment in programmed hemodialysis centers]. Moscow, 2005, diss., 130 p. [in Russian]

2. Zemchenkov A.Yu. Gerasimchuk R.P. Sabodash A.B. Anemiya u patsientov s KhBP 5: aktual'nye trendy v mire i kartina v Sankt-Peterburge [Anemia in patients with CKD 5: current trends in the world and the picture in St. Petersburg. *Nephrology and dialysis* [Nephrology and Dialysis]. 2017, vol. 19, no. 3. pp.47-56. in Russian]

3. Prakticheskie Klinicheskie rekomendatsii KDIGO po anemii pri khronicheskoi bolezni pochek 2012; perevod na russkii yaz [KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 for Anemia in Chronic Kidney Disease]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and Dialysis]. 2013. 15(1): 14-53. [in Russian]

4. *Prakticheskoe rukovodstvo po predotvrashcheniyu, diagnostike, obsledovaniyu i lecheniyu gepatita S u bol'nykh KhBP*. [Practical guide to the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in patients with CKD]. 2018, 19 p. [in Russian]

5. Stepanova E.N., Sinyukhin V.N., Sivkov A.V., Arzumanov S.V., Korobova T.A. Pokazateli immuniteta u bol'nykh s terminal'noi stadiie pochechnoi nedostatochnosti i uremicheskii toksin para-krezol (obzor literatury i sobstvennye issledovaniya) [Immunity indices in patients with end-stage renal failure and the uremic toxin para-cresol (literature review and our own research)]. *Ekspieriment'naya klinicheskaya urologiya* [Experimental Clinical Urology]. 2016; No. 1. pp. 112 -119. [in Russian]

6. Shvedov A.K., Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V. et al. *Virusnye gepatity u bol'nykh na dialize / Posobie dlya vrachei*. [Viral hepatitis in dialysis patients. Manual for physicians]. SPb., 2003. 56 p. [in Russian]

7. Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya., Dobronravov V.A., Lysenko-Kozlovskaya L.V., Ermolenko V.M., Smirnov A.V., Tomilina N.A. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu anemii pri khronicheskoi bolezni pochek [Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and Dialysis]. 2016, V.18, N.1. pp. 19-34. [in Russian]

8. Akchurin O.M., Kaskel F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2015. vol.39, pp.84-92.

9. Agrawal S., Gollapudi P., Elahimehr R., Pahl M.V., Vaziri N.D. Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production. *Nephrol Dial Transplant* 2010. Vol. 25(3), p.737-746.

10. Chen Y.C., Chiou W.Y., Hung S.K., Su Y.C., Hwang S.J. Hepatitis C virus itself is a causal risk factor for chronic kidney disease beyond traditional risk factors: a 6-year

nationwide cohort study across Taiwan. *BMC Nephrol.* 2013. Vol. 14:pp.187-195.

11. Chigurupati P., Subbarayudu S., Babu S. Study of incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Ann Trop Med Public Health* [serial online] 2014. vol.7, pp.167-70. Available from: <http://www.atmph.org/text.asp?2014/7/3/167/149499>.

12. Collister D., Rigatto C., Tangri N. Anemia management in chronic kidney disease and dialysis: a narrative review. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017. Vol. 26(3)pp. 214-218.

13. Fabrizi F., Dixit V., Martin P., Messa P. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology.* 2016. Vol. 88(3), pp. 487–497.

14. Gregory M. Lucas. Association between hepatitis C virus and chronic kidney disease: heterogeneity begets heterogeneity. *Kidney Int.* 2017. vol. 92(3), pp.546–548.

15. Kang S.S., Chang J.W., Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal. *Disease on Hemodialysis.* 2017. *Nutrients.* Vol.9 (4), pp.99-104.

16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney. *Disease Kidney Int.Supplements.* 2012. Vol 2, Issue 4, August (2).

17. Lee J.J., Lin M.Y., Chang J.S., Hung C.C., Chang J.M., Chen H.C., Yu M.L., Hwang S.J. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One.* 2014. vol. 9: e100790.

18. Li M., Wang P., Yang C., Jiang W., Wei X., Mu X., Li X., Mi J., Tian G. A systematic review and metaanalysis: Does hepatitis C virus infection predispose to the development of chronic kidney disease? *Oncotarget.* 2017. Vol. 8(6), pp.10692–10702.

19. Li W.C., Lee Y.Y., Chen I.C., Wang S.H., Hsiao C.T., Loke S.S. Age and gender differences in the relationship between hepatitis C infection and all stages of Chronic kidney disease. *J Viral Hepat.* 2014. vol. 21 pp.706–715.

20. Lui's Henrique Bezerra Cavalcanti Sette, Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Liver enzymes serum levels in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a

comprehensive review. *CLINICS.* 2014. vol.69(4), pp.271-278.

21. Liu B., Xie J.-Z., Zhong C.-J., Liu K. *Hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in Asia: a meta-analysis.* European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2014. vol.18, pp.3174-3182.

22. Mai Nabil Elnaggar, Waleed Ahmed Bichari, Hoyaida Elshinnawy Effect of HCV Infection Versus HBV Infection on the Response to Erythropoietin Therapy in The Treatment of Anemia in Prevalent Haemodialysis Patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2018. vol. 70, pp. 92-96

23. Mohamed Fouad, Mabrouk I Ismail, Amira A. Mahmoud, Hoda Fathy, Amal Zidan, and Ezzat Mostafa Influence of Chronic Hepatitis B and C Infections on Anemia in Hemodialysis Patients. *Enliven Archive* www.enlivenarchive.org, 2015, vol.20,pp. 1-6.

24. Molnar M.Z., Alhourani H.M., Wall B.M., Lu J.L., Streja E., Kalantar-Zadeh K., Kovesdy C.P. Association of hepatitis C virus infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a largecohort o f US veterans. *Hepatology.* 2015. Vol. 61, pp.1495–1502.

25. Necati Örmeci Treatment of Patients With Hepatitis C Virus and Kidney Diseases. *Int J Gastroenterol Disord Ther.* 2018. vol. 5, pp. 138-145.

26. Nosratola D. Vaziri, Madeleine V Pahl, Albert Crum, and Keith Norris Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr.* 2012. Vol. 22(1), pp. 149-156.

27. Obi Y., Qader H., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015. Vol.18 (3), pp. 254-262.

28. Perunicic-Pekovic G., Rasic-Milutinovic Z., Pljesa S. Predictors of mortality in dialysis patients-association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Med Pregl.* 2004. Vol. 57 (3-4), pp. 149-152.

29. Sabatino A., Regolisti G., Karupaiah T. et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr.* 2017. Vol. 36(3), pp. 663-671.

30. Yao Q., Axellson J., Heimbürger O. et al. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nephrol,* 2004. Vol. 56. P. 237-248.

Контактная информация:

Садвакас Айман Садвакасовна – магистр медицинских наук, старший научный сотрудник НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе-би 94.

E-mail: aiman.sadvakas@mail.ru

Телефон: +7 (727) 292-79-37