

## **ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

*ГУ «РКМЦ» УД Президента Республики Беларусь*

---

*Во всем мире наблюдается высокая инфицированность парентеральными вирусными гепатитами пациентов отделений гемодиализа. Значительное число исследований посвящено разработке эффективных методов лечения этих заболеваний. В современных публикациях уделяется большое внимание клинической значимости развития хронического системного воспалительного процесса у пациентов отделений гемодиализа.*

*Однако до сих пор не установлено наличие взаимосвязи между синдромами мальнутриции, воспаления и хроническими вирусными гепатитами. Цель данного исследования изучить*

степень выраженности синдромов мальнутриции и воспаления у пациентов с хроническими парентеральными вирусными гепатитами, находящихся на программном гемодиализе.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, гемодиализ.

**M. G. Kozachenko**

## **INFLUENCE OF CHRONIC VIRAL HEPATITISES ON THE INFLAMMATORY SYNDROME AT THE PATIENTS WHO ARE ON THE PROGRAM HEMODIALYSIS**

*Many dialysis patients suffer from chronic virus hepatitis throughout the World. That's why a lot of researchers express concern about the most effective methods of the proper manages of such diseases.*

*Although current reports have focused on the clinical importance of the chronic systemic inflammation in the dialysis population, the relationship between the syndrome of malnutrition, inflammation and chronic hepatitis virus infection is still not completely defined. The aim of this study was to investigate interaction between chronic hepatitis infection and the syndrome of malnutrition, inflammation in patients undergoing maintenance hemodialysis.*

**Key words:** viral hepatitises, hemodialysis.

Данное проспективное когортное исследование проводилось на базе отделения программного гемодиализа. Всего в исследование был включен 141 пациент. Для всех пациентов определялись уровни ИЛ-6, ИЛ-8,  $\alpha$ -ИФН и С-реактивного белка (3 поколение ИФА, «Вектор Бест», Россия).

Пациенты (52 человека, 58,4% случаев) с серологическими маркерами парентеральных вирусных гепатитов имели более высокие уровни сывороточного интерлейкина-6 по сравнению с пациентами без клинических и серологических признаков поражения печени ( $p < 0,05$ ). В группе исследования по результатам мультифакторного анализа отношение шансов для интерлейкина – 6 составило 8,6 (1,4–51,1) ( $p < 0,05$ ) (чувствительность модели 75,7%, специфичность 85,7%).

В данном исследовании была выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием парентеральных вирусных гепатитов и высоким уровнем интерлейкина-6. В ходе мультифакторного анализа было выявлено, что уровень интерлейкина-6 и временной интервал пребывания на программном гемодиализе оставались независимо ассоциированы с синдромами мальнутриции и воспаления.

Парентеральные вирусные гепатиты являются одной из важнейших проблем в современной медицине. Пациенты отделения гемодиализа относятся к группе повышенного риска инфицирования вирусными гепатитами с парентеральным механизмом передачи. В последние годы отмечается рост инфицированности ВГС при снижении случаев регистрации ВГВ. Количество пациентов инфицированных ВГВ среди пациентов гемодиализа на 2013 г. в РБ составила 5,6%, для ВГС данный показатель составляет 8,3%, микст инфекция ВГВ и ВГС – 1,8%. Для данной категории пациентов характерно стертое течение вирусных гепатитов В и С. Острые и хронические формы заболевания протекают, как правило, малосимптомно (1).

Распространенность ВГС среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе, значительно выше по сравнению с общей популяцией. Главными факторами инфицированности ВГС являются частые гемотрансфузии и длительность нахождения на гемодиализе. Период серонегативного окна у пациентов отделения гемодиализа значительно дольше, чем у людей, не страдающих почечной недостаточностью (2).

По европейским данным уровень инфицированности ВГВ в гемодиализных центрах составляет 0–7%.

Согласно исследованиям, проведенным в США и Европе, у 30–50% пациентов отделения гемодиализа наблюдается активация воспалительного ответа (3).

Существует определенное сходство в понимании закономерностей процессов, происходящих у пациентов с хроническими инфекциями – HCV, HBV и HIV. В основе современных взглядов находится представление о комплексном влиянии хронической вирус – ассоциированной инфекции на организм человека, приводящей к тяжелой медленно прогрессирующей полисистемной патологии.

Вероятной причиной низкого качества жизни пациентов, находящихся на гемодиализе, более частых госпитализаций, рефрактерной анемии и высокой смертности могут быть синдромы мальнутриции и воспаления. Практически половина всех смертей у диализных пациентов, включая инфицированных ВГС, обусловлена сердечно – сосудистыми заболеваниями. Около 2/3 всех диализных пациентов умирает в течение 5 лет от начала лечения программным гемодиализом. Наиболее значимыми предикторами ранней смерти у данной категории пациентов являются маркеры синдромов мальнутриции и воспаления (4).

Низкий уровень альбумина является независимым фактором развития сердечно-сосудистой патологии и высокой смертности у пациентов отделения гемодиализа. Установлено, что причиной развития гипоальбуминемии у пациентов с почечной недостаточностью выступают наличие, как воспалительного процесса, так и обменных нарушений. Однако, остается не ясным какой из 2 процессов оказывает большее влияние на концентрацию сывороточного альбумина (5).

На настоящий момент предполагается, что такие воспалительные биомаркеры, как интерлейкин-6 и С-реактивный белок, являются не только косвенными маркерами, но и медиаторами атеросклероза (6).

Интерлейкин-6 стимулирует и регулирует воспалительные, иммунные, метаболические процессы. Он индуцирует синтез белков острой фазы печени, опосредует, завершает острую фазу воспаления, ингибирует синтез других провоспалительных цитокинов. Интерлейкин-8 обладает хемотаксической активностью, рекрутирует клетки иммунные клетки в очаг повреждения. Служит маркером активации нейтрофилов (7).

Цель работы – изучить степень выраженности синдромов мальнутриции и воспаления у пациентов с хроническими парентеральными вирусными гепатитами, находящихся на программном гемодиализе.

## Оригинальные научные публикации

### Материалы и методы

Данное проспективное когортное исследование проводилось на базе отделения гемодиализа 1 городской клинической больницы г. Минска. Всего в исследование был включен 141 пациент, из них 41,7% были мужчины и 58,3% – женщины. Все пациенты получали лечение программным гемодиализом не менее 12 месяцев, проходили стандартную 4 часовую процедуру гемодиализа 2–3 раза в неделю в зависимости от необходимости с использованием полисульфоновых диализаторов (Fresenius, Germany).

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия маркеров парентеральных вирусных гепатитов в крови. В группу исследования были включены пациенты с установленным диагнозом хронического парентерального вирусного гепатита (52 человека); контрольную группу составили пациенты без клинических и серологических признаков вирусного поражения печени (89 человек). Критериями исключения служили наличие системного онкологического или хронического инфекционного заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, опухолевый процесс, туберкулезная инфекция, аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекция). В течение исследования пациенты не принимали препараты, оказывающие воздействие на изучаемые звенья иммунной системы пациентов.

Среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами преобладали пациенты с хроническим вирусным гепатитом С (51,9% – 27 человек). Хронический гепатит В был диагностирован у 18 пациентов (34,6%), микст-инфекция вирусного гепатита В и С – у 7 пациентов (13,5%).

В группе исследования причиной развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности являлись: артериальная гипертензия (5,4% случаев), диабетическая нефроангиопатия (5,4% случаев), гломерулонефрит (70,3% случаев), иные нефропатии (18,9% случаев). В контрольной группе: диабетическая нефроангиопатия в 8 случаях (9,0%), хронический гломерулонефрит – 46 случаев (51,7%), иные нефропатии 35 случаев (39,3%).

Забор крови осуществлялся до проведения процедуры гемодиализа из неинтактной вены.

Для оценки отсутствия статистически значимой разницы по показателям внутри группы пациентов с хроническими вирусными гепатитами использовался критерий Краскела-Уоллиса.

В качестве лабораторных показателей синдромов мальнутриции и воспаления использовались уровни сы-

вороточного альбумина, общего холестерина, креатинина, С-реактивного белка, воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8,  $\alpha$ -интерферон, абсолютное количество лимфоцитов. Определение уровня провоспалительных цитокинов проводилось иммуноферментным методом. Чувствительность тест – системы 0,5 пг/мл.

Для статистического анализа полученных данных использовались следующие критерии: Манни–Уитни, Критерий Z (зет), t-критерий Стьюдента.

Оценка достоверности различий между группой исследования и контрольной группой по провоспалительным цитокинам (ИЛ-6, ИЛ-8) проводилась с использованием логарифмических значений. Для определения степени выраженности синдромов мальнутриции и воспаления у диализных пациентов с хроническими парентеральными вирусными гепатитами показатели со статистически достоверной разницей в исследуемой и контрольной группе были включены в мультифакторный логистический регрессионный анализ. Результаты конечной модели были представлены в виде отношения шансов с 95% доверительным результатом. Чувствительность и специфичность модели, полученной при логистической регрессии, оценивалась по данным ROC-анализа.

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft®, Соединенные Штаты Америки), Statistica v.8.0 (StatSoft®, Соединенные Штаты Америки), MedCalc v. 13.0.2 (MedCalc Software, Бельгия). Статистически достоверными признавались результаты при значении  $p < 0,05$  и мощности критерия ( $\beta$ ) более 0,8.

### Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты монофакторного и мультифакторного анализов основных показателей проявления синдромов мальнутриции и воспаления у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. В результате проведенного монофакторного анализа было установлено, что пациенты с парентеральными вирусными гепатитами статистически достоверно дольше находились на программном гемодиализе по сравнению с пациентами без вирусного поражения печени. Медиана времени от момента начала лечения программным гемодиализом до момента включения в исследование составила 9,5 года (25–75 процентиля – 7,1–12,3 года), для пациентов, включенных в контрольную группу – 4,2 года (25–75 процентиля – 1,7–6,5) ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 1. Монофакторный и мультифакторный анализ показателей синдромов мальнутриции и воспаления у пациентов, находившихся на программном гемодиализе

Показатель	Монофакторный анализ			Мультифакторный анализ	
	Пациенты с хроническим вирусным гепатитом на программном гемодиализе (n = 52)	Пациенты на программном гемодиализе без клинических и серологических признаков поражения печени (n = 89)	p – value	Отношение шансов (95% Доверительный интервал)	p – value
Возраст	51,0(40,0 – 59,0)	56,0(49,0 – 62,0)	0,10	–	–
Пол (м/ж), %	43,2/56,8	40/60	0,97	–	–
Время нахождения на ПГД (лет)	9,5(7,1–12,3)	4,2(1,7–6,5)	0,0001	1,5(1,2–1,8)	0,049
Log ИЛ-6 (пг/мл)	1,19 ± 0,42	1,02 ± 0,32	0,049	8,6(1,4–51,1)	0,048
Log ИЛ-8 (пг/мл)	1,58 ± 0,41	1,53 ± 0,38	0,60	–	–
$\alpha$ -ИФН (пг/мл)	0,01(0,01–0,36)	0,01(0,01–1,9)	0,55	–	–
С-реактивный белок (мг/л)	10,0(5,0–21,0)	9,0(5,0–15,0)	0,54	–	–
Уровень лимфоцитов ( $\times 10^9$ /л)	1,1(0,6–1,5)	1,2(0,5–1,9)	0,90	–	–
Сывороточный альбумин (г/л)	36,4 ± 3,1	37,4 ± 2,5	0,14	–	–
Общий холестерин (ммоль/л)	4,6(4,1–5,7)	5,4(4,6–6,0)	0,03	–	–
Креатинин (мг/дл)	0,72(0,64–1,1)	0,79(0,67–1,12)	0,57	–	–

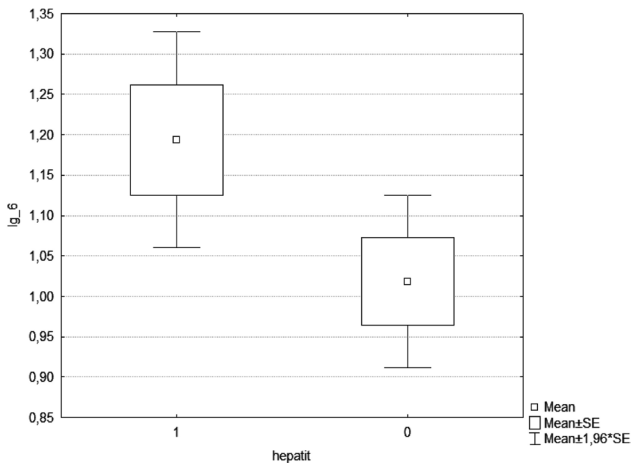


Рисунок 1. Уровни десятичного логарифма уровня ИЛ-6 у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (1 – группа пациентов с хроническим вирусным гепатитом, 0 – группа пациентов без клинических и серологических признаков поражения печени)

Среднее значение десятичного логарифма уровня интерлейкина-6 для пациентов ПГД с хроническими парентеральными вирусными гепатитами, было статистически значимо выше, чем у пациентов без клинических и серологических признаков вирусного поражения печени (рис. 1).

Пациенты с хроническими парентеральными гепатитами статистически достоверно имеют более низкие уровни общего холестерина (медиана уровня общего холестерина составила 4,6 (25–75 процентиля 4,1–5,7), для контрольной группы данный показатель составил 5,4 (25–75 процентиля 4,6–6,0)) ( $p < 0,05$ ).

Статистически достоверных различий между исследуемой и контрольной группами по уровням С – реактивного белка, десятичного логарифма уровня интерлейкина-8, уровня лимфоцитов периферической крови, сывороточного альбумина и креатинина выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

По результатам мультифакторного анализ было установлено, что только уровень интерлейкина-6 и временной интервал пребывания на программном гемодиализе оставались независимо ассоциированы с синдромами мальнутриции и воспаления. Пациенты с хроническими парентеральными вирусными гепатитами статистически достоверно имели более высокие уровни ИЛ-6 (ОШ = 8,6; 95% ДИ 1,4–51,1) ( $p < 0,05$ ). Также в исследуемой группе наблюдается большая продолжительность нахождения на программном гемодиализе по сравнению с пациентами контрольной группы (ОШ = 1,5; 95% ДИ 1,2–1,8) ( $p < 0,0001$ ).

По данным ROC-анализа, чувствительность полученной модели составила 75,7%, специфичность – 85,7% (площадь под кривой (AUC) = 0,854; 95% доверительный интервал 0,751–0,926;  $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

На основании полученных результатов можно судить о наличии более выраженного воспалительного компонента у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, находящихся на программном гемодиализе. Имеющаяся у данной категории пациентов иммунодепрессия, как правило, сопровождающаяся серьезными метаболическими расстройствами накладывает отпечаток на клиническую картину заболевания. Соответственно, биологические маркеры воспалительной реакции и другие дополнительные клинические и лабораторные критерии целесообразны для оценки прогнозирования исходов заболевания. Полученные лабораторные данные свидетельствуют об ограниченности большинства традиционно используемых в кли-

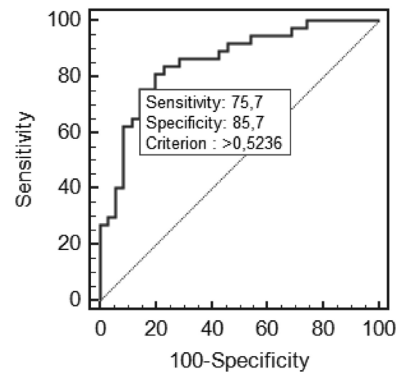


Рисунок 2. ROC – кривая модели проявлений синдромов мальнутриции и воспаления у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

нической практике критериев воспаления для применения у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Для оценки влияния хронического гепатита на выраженность воспалительной составляющей синдромов мальнутриции и воспаления проведено сравнение некоторых маркеров в группах пациентов с хроническими заболеваниями почек, терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Прямая взаимосвязь между наличием у пациента гепатита и воспалительным маркером была показана только для сывороточного уровня интерлейкина-6 ( $p < 0,05$ ). Для интерлейкина-8,  $\alpha$ -интерферона, С-реактивного белка подобных закономерностей установлено не было.

Также выявлено статистически значимое снижение уровня холестерина у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, находящихся на программном гемодиализе. Данное исследование свидетельствует о сложности оценки выраженности воспалительной реакции и обменных нарушений у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и находящихся на программном гемодиализе. Вполне логичным представляется пересмотр оценочных критериев и норм маркеров воспаления и обменных нарушений, а также, возможно, и других синдромов поражения печени.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о роли хронических вирусных гепатитов у пациентов находящихся на гемодиализе в формировании противовоспалительного ответа при существенном влиянии на клинический статус пациентов.

## Литература

1. Fabrizi, F., Poordad F. F., Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology*. 2002; 36(1):3–10.
2. Fabrizi, F. 2012 Hepatitis C. *Virus Infection and Dialysis: 2012 Update ISRN Nephrology Volume 2013*, Article ID 159760, 11 pages.
3. Stenvenkel, P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001; 19: 143–151.
4. Kamyar Kalantar-Zadehet al Hepatitis C infection in dialysis patients: a link to poor clinical outcome? *Int Urol Nephrol* (2007) 39:247–259.
5. Kamyar Kalantar-Zadehet al Malnutrition – Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences *AJKD* 2003; 42: 864–881.
6. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients *AJKD*. Vol. 45, № 4, Suppl 3 (April), 2005: 16–153.
7. Цареградова, Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии. – М., 2003. – 96 с.

Поступила 10.03.2015 г.