

УДК 616.36-002:616.61

ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Н.В.Дунаева, Ю.А.Неустроева, С.В.Лапин**, Г.С.Архипов*, Е.В.Эсауленко**

Научно-исследовательский институт гриппа СЗО РАМН

**Институт медицинского образования НовГУ*

***Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, eia05@mail.ru*

Определена распространенность дисфункции почек у больных хроническим гепатитом С (ХГС). Показано, что у больных ассоциированной с ХГС криоглобулинемией относительный риск выявления дисфункции почек в 4,7 раза выше (95% ДИ для $E_{cr}(B)$ 1,5—14,4, $p = 0,007$).

Ключевые слова: *гепатит С, криоглобулинемия, дисфункция почек*

Of the study was to assess prevalence kidneys disfunction of patients with chronic hepatitis C. Assigned that the risk of kidneys disfunction of patients with chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia in relatives was 4,7 times higher when patients were without cryoglobulinemia (95% CI Exp (B) 1,5—14,4, $p = 0,007$).

Keywords: *hepatitis C, cryoglobulinemia, kidneys disfunction*

Введение

Хроническая дисфункция почек — это повреждение почек продолжительностью ≥ 3 мес., которое проявляется в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1]. Понятие было введено экспертной группой Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation — NKF) в 2002 г. как «надпочечное», отражающее наличие патологии клубочков при заболеваниях различного генеза.

Развитие дисфункции почек у больных хроническим гепатитом С (ХГС) является на настоящий момент еще малоизученной, но крайне актуальной проблемой, поскольку вирус гепатита С (HCV) широко повсеместно распространен во всех возрастных группах [2-4], а вирусный процесс имеет явную склонность к формированию системной, внепеченочной симптоматики [5-14], которая в ряде случаев развивается по патогенетическим механизмам, не связанным напрямую с патологией печени. Так, одним из механизмов повреждения почек является криоглобулинемический васкулит мелких сосудов, ассоциированный с хронической HCV-инфекцией.

Целью представляемой работы было определение распространенности хронической дисфункции почек у больных ХГС и анализ роли криоглобулинемии (КГМ), ассоциированной с ХГС в ее развитии.

Материалы и методы

В исследование был включен 121 больной ХГС, госпитализированный в ГБ №30 Санкт-Петербурга. Диагноз ХГС подтвержден как минимум двукратным выявлением суммарных антител к HCV (HCVAb) с интервалом не менее 6 месяцев. Диагноз хронической дисфункции почек — двукратным определением креатинина сыворотки и анализов мочи с интервалом не менее 90 дней, при этом одно из обследований проводилось в период госпитализации. В исследование включали только пациентов, не имеющих признаков ВИЧ-инфекции, гепатитов В или Д, системных заболеваний, в т.ч. сахарного диабета, и не получавших ранее противовирусной терапии рибавирином и/или интерфероном.

Анализировали следующие клинические данные: пол, возраст в момент включения больного в исследование, ориентировочная длительность течения ХГС, наличие/отсутствие признаков цирроза печени, уровень артериального давления, показатели утренней порции мочи, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), концентрацию общего билирубина, креатинина сыворотки, активность аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке крови.

Артериальное давление измеряли механическим тонометром в положении сидя после отдыха продолжительностью не менее 5 минут и рассчитывали среднее значение трех измерений. Гипертензией считали одновременное повышение уровней систолического давления ≥ 140 мм рт. ст. и диастолического ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Среднее артериальное давление рассчитывали по формуле:

$$\text{СрАД} = \text{ДАД} + 2/3 \cdot (\text{САД} - \text{ДАД}),$$

где САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Суммарные антитела к HCV определяли с использованием серологической методики твердофазного иммуноферментного анализа на тест-системах фирмы «Вектор» (Новосибирск, Россия). Антитела к ВИЧ, вирусам гепатитов А, В, Д (HAVIgM, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HDVAb) определяли аналогичным методом.

Для исследования КГМ использовали полуколичественный визуальный метод [15].

Наличие хронической дисфункции почек определяли в соответствии с критериями Национального почечного фонда США (2002) на основании выявления сдвигов в составе мочи и/или снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73м². Регистрировали следующие изменения в утренней средней порции мочи: протеинурия $> 0,033$ г/л, микроэритроцитурия > 2 клеток в п/зр, гранулярная цилиндрурия ≥ 1 ед. в п/зр, гиалиновая цилиндрурия > 1 ед. в п/зр.

СКФ рассчитывали по сокращенной формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [16].

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет стандартных статистических программ SPSS 12.0. Характеристики выборок представлены в виде медианы и 25/75%. Для анализа качественных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона. Проверку закона распределения количественных переменных проводили при помощи теста Колмогорова — Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также теста Шапиро — Уилка. В последующем при выявлении хотя бы в одной из сравниваемых выборок ненормального распределения, использовали U тест Манна — Уитни. Силу связи определяли двухсторонним ранговым корреляционным анализом Спирмена. Для выявления факторов риска развития дисфункции почек применяли множественный пошаговый логистический регрессионный анализ, в котором в качестве независимых переменных исследовали пол, возраст, длительность течения ХГС, наличие/отсутствие цирротической трансформации печени, активность аланинаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы, уровень билирубина.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

В обследованной группе ($n = 121$) критерии хронической дисфункции почек были обнаружены у 34% пациентов (95% доверительный интервал (ДИ) — 25-43%). Среди них:

— 24% имели какие-либо изменения в утренней порции мочи (протеинурия, микрогематурия, наличие экскреции гранулярных и/или гиалиновых цилиндров), в том числе 14% — изменения в утренней порции мочи без снижения СКФ.

— 10% имели снижение СКФ менее 60 мл/мин без изменений утренней порции мочи.

Наиболее часто выявляли протеинурию, несколько реже определяли микрогематурию, сочетание микрогематурии и протеинурии. Затем следовало сочетание протеинурии, микрогематурии и цилиндрурии, гиалиновая цилиндрурия и гранулярная цилиндрурия (см. рис.).



Частота встречаемости различных изменений утренней порции мочи у больных хроническим гепатитом С ($n = 121$)

В основном проявления дисфункции почек носили субклинический характер в виде изолированных изменений утренней порции мочи и/или снижения СКФ. Изменения в утренней порции мочи в сочетании с артериальной гипертензией отмечены у 12% пациентов. Изменения в утренней порции мочи и/или

снижение СКФ в сочетании с артериальной гипертензией — также у 12%.

Только у 13 больных (11%) отмечена развернутая клиническая картина гломерулярного поражения, во всех случаях с развитием протеинурии > 1 г/сутки, а у 4 больных — нефротического синдрома.

В обследованной группе пациентов с ХГС (121 человек) КГМ была выявлена в 45 случаях, а ее распространенность составила 37,2%. Группы пациентов с КГМ (45 человек) и без КГМ (76 человек) достоверно не отличались по полу, возрасту, срокам от момента предположительного инфицирования HCV, наличию РНК вируса в сыворотке крови, но достоверно отличались по частоте развития цирротической трансформации печени.

Признаки дисфункции почек находили достоверно чаще у пациентов с КГМ, чем у пациентов без КГМ (49% против 27%, $\chi^2 = 5,543$, $p = 0,019$). Снижение СКФ менее 60 мл/мин без изменений утренней порции мочи были выявлены у 9% пациентов с КГМ и у 12% пациентов без КГМ. Изменения в анализе мочи у пациентов с КГМ и без нее представлены в таблице.

Относительный риск развития каких-либо признаков дисфункции почек был значимо выше у пациентов с КГМ (1,83 (95% ДИ-1,05-3,07), $p = 0,032$).

Артериальная гипертензия достоверно чаще встречалась у пациентов с КГМ (12/45 (27%)), чем без КГМ (7/76 (9%), $\chi^2 = 6,507$, $p = 0,011$). В основном имела место «мягкая» артериальная гипертензия. Медианы САД у пациентов с КГМ и без нее отличались и составили по 107 мм рт. ст., 25/75% составили 97/132 мм рт. ст. и 107/113 мм рт. ст. соответственно. Значительное повышение цифр артериального давления наблюдалось лишь у пациентов с проявлениями криоглобулинемического кожного васкулита с развившимся криоглобулинемическим мембранознопролиферативным гломерулонефритом.

Клинические признаки выраженной почечной дисфункции выявляли достоверно чаще у пациентов с КГМ и проявлениями кожного васкулита, чем у паци-

Результаты сравнения групп больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием криоглобулинемии по наличию признаков дисфункции почек ($n = 121$)

Наличие КГ	Показатель, %						
	Какие-либо изменения мочевого осадка	Протеинурия ($> 0,033$ г/л)	Микрогематурия (> 2 клеток в п/зр)	Гиалиновые цилиндры (> 1 ед. в п/зр)	Гранулярные цилиндры (≥ 1 ед. в п/зр)	Протеинурия и микрогематурия	Протеинурия + микрогематурия + гранулярная и/или гиалиновая цилиндрурия
КГ выявлены, $n = 45$	40	35	31	12	10	24	14
КГ отсутствуют, $n = 76$	15	16	12	3	0	12	2
Р статистики χ^2	0,003	0,023	0,016	0,068	0,021*	0,104	0,009

Примечание: * — 2-сторонний критерий Фишера.

ентов с КГМ без кожных проявлений ($\chi^2 = 7,629$, $p = 0,006$), причем только у пациентов с васкулитом на фоне длительного течения ХГС (> 14 лет) и криокрита $\geq 4\%$.

По данным мультивариантного анализа КГМ была независимо и достоверно связана с развитием ренальной дисфункции наряду с уровнем аланинаминотрансферазы и САД. Относительный риск выявления поражения почек при КГМ увеличивается в среднем в 4,7 раза (95% ДИ для Exp(B) 1,5-14,4, $p = 0,007$).

В группе пациентов с КГМ ($n = 45$), вне зависимости от наличия развившегося поражения почек, по данным двухсторонней ранговой корреляции Спирмена, выявлены взаимосвязи между криокритом и более высокими цифрами САД ($r = 0,313$, $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,296$, $p = 0,001$), между криокритом и эритроцитурией ($r = 0,162$, $p = 0,047$) и между криокритом и количеством в осадке мочи гранулярных цилиндров ($r = 0,323$, $p < 0,001$). Корреляции со креатинином крови, скоростью клубочковой фильтрации по данным общего анализа мочи отсутствуют. При этом у пациентов с цирротической трансформацией печени, среди которых 18 имели криоглобулины и 7 не имели, зарегистрированы достоверно более низкие уровни креатинина крови (медиана составила 0,086 ммоль/л у пациентов без цирроза и 0,070 ммоль/л у пациентов с циррозом, p U критерия Манна и Уитни 0,008).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что в обследованной популяции инфицированных HCV жителей г. Санкт-Петербурга течение ХГС более чем у 1/3 пациентов (34%) сопровождается наличием признаков дисфункции почек. Полученные цифры более чем в 3 раза выше, чем в среднем по популяции (без учета наличия/отсутствия HCV) как нашего региона, так и других регионов мира [17,18].

Нами выявлено значительное количество (24%) пациентов, имеющих повышенную экскрецию белка. Полученные данные не противоречат данным крупных популяционных исследований, базирующиеся на результатах NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey, $n = 15,336$) о том, что HCV независимым образом ассоциируется с развитием протеинурии и микроальбуминурии [19,20].

У каждого 5-го пациента (20%) отмечено снижение СКФ < 60 мл/мин, что считается одним из надежных критериев повреждения почек [21]. Фибротические изменения в почечной паренхиме при подобных значениях СКФ уже значительны, а масса действующих нефронов согласно определению М.Я.Ратнер и соавт. [22] снижена, по крайней мере, вдвое. Однако этот показатель может быть существенно занижен, поскольку мы применяли расчетные значения СКФ. Расчетное измерение СКФ может иметь более низкую точность, особенно у больных с циррозом печени и «предцирротическими» стадиями болезни, вследствие снижения мышечной массы [23,24]. Можно предполагать, что при применении методов исследования СКФ, базирующихся на клиренсе инулина или радиофарм-препаратов, доля выявленных больных ХГС с признаками хронической

дисфункции почек будет существенно выше. Следует выделить отдельно 10% пациентов, имеющих изолированное снижение СКФ без патологических изменений со стороны анализов мочи, поскольку их наличие в таком количестве требует проводить определение креатинина крови и расчет СКФ всем пациентам с ХГС и наблюдать их в дальнейшем как пациентов с патологией почек.

Проведенные популяционные исследования не дают ответа на вопрос о механизмах развития дисфункции почек при наличии ХГС, особенно если функция печени «компенсированная». Полученные нами данные показывают, что одним из таких механизмов, приводящих к персистирующему повреждению почек и формированию хронической болезни почек при HCV-инфекции, может быть развитие КГМ. Как было показано ранее нами и рядом других авторов [25-29], КГМ широко распространена у пациентов с ХГС. В настоящем исследовании убедительно продемонстрирована четкая связь КГМ с развитием дисфункции почек. Так, КГМ ассоциируется с мочевыми изменениями — протеинурией, гематурией, цилиндрурией, а также с развитием системных проявлений патологии почек, таких, как артериальная гипертензия. Развитие почечной патологии при КГМ обусловлено формированием циркулирующих иммунных комплексов, осаждением их в микроциркуляции, с образованием депозитов и повреждением стенки сосудов, т.е. васкулитом [30]. Отложение иммунных комплексов в почках связывают с частичным аффинитетом IgMк, ревматоидного фактора, входящего в состав криоглобулинов к гломерулярному матриксу [30].

Мы наблюдали клинические признаки выраженной почечной дисфункции в основном у пациентов с наличием кожных проявлений васкулита, что согласуется с представлениями о криоглобулинемическом васкулите как о генерализованном процессе с поражением микрососудов всего организма [31].

В генезе поражения почек играет роль не только наличие КГМ, но и уровень криокрита, поскольку, как было показано, криокрит взаимосвязан с основными показателями функции почек. Ряд авторов вне связи с патологией почек отмечает взаимосвязь криокрита с большей частотой выявления тех или иных внепеченочных проявлений ХГС и их выраженностью [32]. Отсутствие корреляции криокрита с такими важными для нефрологической патологии показателями, как креатинин крови и СКФ, объясняется большим количеством пациентов с циррозом и как результат — более низким средним уровнем креатинина в данной группе.

Взаимосвязь криокрита с цифрами артериального давления, по всей видимости, в основном вторична по отношению к развивающейся (развившейся) патологии почек. Поскольку, во-первых, корреляционный анализ выявил взаимосвязь между цифрами артериального давления и основными показателями функции гломерулярного аппарата почек, во-вторых, у 14 из 19 пациентов, имевших гипертензию, повышение артериального давления сочеталось с признаками дисфункции почек.

Выводы

1. Проявления хронической дисфункции почек можно обнаружить у 1/3 больных ХГС, в основном в виде субклинических проявлений.

2. У пациентов со вторичной КГМ на фоне ХГС риск развития дисфункции почек увеличивается в 4,7 раза.

1. Anonymous. Part 1. Executive summary // AJKD. 2002. Vol.39. Suppl.1. S.17-31.
2. Trépo C., Pradat P. // J. of Hepatol. 1999. Vol.31. Suppl.1. P.80-83.
3. Marcellin P. // Liver International. 2009. Vol.29 (1). P.1-8.
4. Mindikoglu A.L., Miller R.R. // Clin Gastroenterol Hepatol. 2009. Vol.7 (2). P.128-134.
5. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. // Тер. архив. 1998. №11. С.9-16.
6. Fornasieri A., Bernasconi P., Ribero M.L. // Clin. Exp. Immunol. 2000. Vol.122. №3. P.400-403.
7. Rodrigues-Inigo E., Casqueiro M., Bartolome J. // J. of Viral Hepatitis. 2000. Vol.7. P.23-29.
8. Torres B., Martin J.L., Caballero A. // Hepatol. Res. 2000. Vol.18. №2. P.141-151.
9. Arrieta J.J., Rodriguez-Inigo E., Ortiz-Movilla N. // Am. J. Pathol. 2001. Vol.158. P.259-264.
10. Forton D.M., Allsop J.M., Main J. // Lancet. 2001. Vol.358 (9275). №7. P.38-39.
11. Laskus T., Radkowski M., Bednarska A. // J. of Virol. 2002. Vol.76. №19. P.10064-10068.
12. Kasuno K., Ono T., Matsumori A. // AJKD. 2003. Vol.41. №4. P.767-775.
13. Ito H., Ito H., Nagano M. // Neurology. 2005. Vol.64. P.1073-1075.
14. Chung C.M., Nunley J.R. // Dermatology Nursing. 2006. Vol.18 (5). P.425-430.
15. Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Дунаева Н.В. // Клин. лаб. диагностика. 2007. №1. С.37-41.
16. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. // Ann. of Int. Med. 1999. Vol.130. №6. P.471-482.
17. Добронравов В.А. Смирнов А.В., Драгунов С.В. // Нефрология. 2004. Т.8 (1). С.36-41.
18. Jones C.F., McQuillian G.M., Kusek J.W. // AJKD. 1998. Vol.32. P.992-999.
19. Liangpunsakul S., Chalasani N. // Kidney Int. 2005. Vol.67 (1). P.285-290.
20. Tsui J.L., Vittinghoff E., Shlipak M.G., O'Hare A.M. // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol.17 (4). P.1168-1174.
21. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. // Kidney Int. 2005. Vol.67. №6. P.2089-2100.
22. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции. М.: Медицина, 1977. 230 с.
23. Skluzacek P.A., Szewc R.G., Nolan C.R. // AJKD. 2003. Vol.42. P.1169-1176.
24. Gonwa T.A., Jennings L., Mai M.L. // Liver Transpl. 2004. Vol.10. P.301-309.
25. Иванова И.В., Волчкова Е.В., Аленов М.Н. // Мат. науч. конф. «Проблема инфекции в клинической медицине». СПб., ВМедА.2003. С.138.
26. Дунаева Н.В., Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А. // Мед. иммунология. 2007. Т.9 (6). С.575-580.
27. Lunel F., Musset L., Cacoub P. // Gastroenterology. 1994. Vol.106. P.1291-1300.
28. Liakina V., Speiciene D., Irnius A. // Med. Sci. Monit. 2002. Vol.8 (1). P.31-36.
29. Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B., Schmidt W.N. // Hepatology. 2002. Vol.36 (4). P.978-985.
30. Fornasieri A., D'Amigo G. // NDT. 1996. Vol.11. Suppl.4. P.25-30.
31. Agnello V. Mixed cryoglobulinemia and other extrahepatic manifestation HCV infection // Hepatitis C / Ed. by T.J.Liang, J.H.Hoofnagle. San Diego, CA, Academic, 2000. P.295-313.
32. Константинова Н. А. Криоглобулины и патология. М.: Медицина, 1999. 176 с.