

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2006
УДК 616.36.002-14:578.891]:616.61-18.]-07

Б.А. Герасун, О.Б. Ворожбит, О.Б. Герасун, Ю.І. Бірка, І.Б. Тичка, О.І. Русин

ГЕПАТИТИ ВІСУХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, обласна клінічна лікарня

Вивчено особливості захворюваності на вірусні гепатити у хворих на програмному гемодіалізі (ПГД). Встановлено, що 50 % з них мають HBsAg і HCVAb. ХГВ у хворих, лікованих ПГД, характеризується високим рівнем реплікації HBV і частою суперінфекцією HDV і HCV. Серед хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ХНН) більшість складають пацієнти із субклінічним чи інапарантним перебігом ХГВ і ХГС з нормальною або помірно підвищеною активністю АлАТ.

Лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (тХНН) програмним гемодіалізом супроводжується високим ризиком зараження вірусними гепатитами з парентеральним механізмом передачі.

Розвиток хронічного вірусного гепатиту (ХВГ) значною мірою ускладнює перебіг і лікування уремії, негативно впливає на результати трансплантації нирки. Імуносупресивна терапія – необхідна умова запобігання та лікування кризи відторгнення – сприяє реплікації збудників ВГ та посиленню печінкової недостатності. Саме через це смертність у післятрансплантаційному періоді в HBsAg-позитивних хворих у кілька разів вища [1, 2].

Попри актуальність цієї проблеми, особливості захворюваності на ВГ у хворих з тХНН, які лікуються ПГД, в Україні вивчені недостатньо. У цьому повідомленні йдеться про результати практично одночасного обстеження групи хворих з тХНН з наступним спостереженням за тими з них, у кого виявлені маркери ВГ.

Матеріали і методи

Обстежено 61 хворого з тХНН. У всіх визначили антигени вірусу гепатиту В (HBsAg, HBeAg) та антитіла до них (HBeAb, HBsAb), а також антитіла до дельта-вірусу (HDVAb) та вірусу гепатиту С (HCVAb). За наявності HCVAb додатково визначали HCV-core-Ab IgM та інші антитіла до білків, кодovаних різними зонами HCV RNA.

Маркери ВГ визначали методом ІФА з використанням тест-систем НВО «Диагностические системы», м. Н. Новгород, та

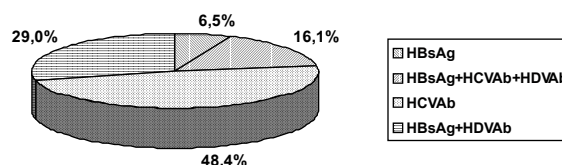
«Вектор-Бест», м. Новосибірськ, Росія. Для виключення неспецифічних результатів HBsAg-позитивні взірці перевіряли за допомогою реакції нейтралізації, HBeAg паралельно визначали за допомогою тест-системи «Calbiotech, inc» (США, Каліфорнія).

Як позитивні HCVAb враховували лише ті взірці, які чітко реагували з антитілами до окремих пептидів HCV (тест-система «ІФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР GM» НВО «Диагностические системы», Росія).

HBV DNA та HCV RNA визначали методом PCR з використанням набору реагентів виробництва Центрального інституту епідеміології АМН Росії.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених хворих з тХНН, корегованою ПГД, було виявлено 19 пацієнтів з HBsAg у крові. Однак перевірка отриманих результатів методом нейтралізації показала, що у 3 випадках реакція була неспецифічною (15,8 %). Таким чином, було виявлено 16 хворих з HBsAg (26,2 %); HCVAb виявлені у 20 пацієнтів (32,8 % від загальної кількості обстежених), але в 5 пацієнтів одночасно виявлені HBsAg і HCVAb (всього хворих з ВГ 31). Серед хворих на гепатит В переважала дельта-інфекція, моногепатит В виявлено лише у 2 пацієнтів (6,5 % у загальній структурі захворюваності; мал. 1)



Мал. 1. Структура вірусних гепатитів у хворих на ПГД (n=31).

Примітка. Через те, що ми не можемо гарантувати стабільну відсутність HCV RNA, до діаграми увійшли всі хворі з HCVAb, тобто можливі випадки паст-інфекції. У цій частині термін «вірусні гепатити» є, до певної міри, умовним.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Подібні і навіть вищі показники захворюваності зареєстровані і в інших центрах програмного гемодіалізу [3-5].

Гепатит В. З 16 хворих з HBs-антигенемією в 3 було діагностовано гострий, а у 13 – хронічний ГВ. У більшості хворих на ХГВ і раніше виявляли HBsAg. Разом з тим, у 4 пацієнтів, які в анамнезі мали гострий ГВ і шестимісячну персистенцію HBsAg, діагноз ХГВ не підтвердився, бо на час обстеження (через 7-9 міс. від початку хвороби) вони звільнилися від HBsAg і HBV DNA. Ці спостереження свідчать, що загальноприйнятий критерій підтвердження хронізації (6-місячна персистенція HBsAg) у пацієнтів з ХНН не завжди достатньо надійний – елімінація збудника в них може сповільнюватися.

У більшості хворих з HB-вірусною інфекцією виявлені антитіла до вірусу дельта (у 14 з 16; 87,5 %). У 2 випадках було діагностовано коінфекцію, у 12 – суперінфекцію дельта. В узагальненому вигляді особливості маркерограм у хворих на ХГВ, що отримують ПГД, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Узагальнені результати обстеження хворих на ХГВ з хронічною уремією

Хворі на ХГВ	Хворі, які перебували на ПГД		Хворі контрольної групи (без ПГД)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
I. Всього	13	100,0	30	100,0
– із суперінфекцією дельта	12	92,3	4	13,3
II. Виявлено HBeAg: Всього	9	69,2	13	43,3
1) на тлі суперінфекції дельта	7	58,3	0	0
2) при повторному обстеженні через 2 міс.	6	50	0	0
III. Виявлено з HBsAg + HCVAb	0	0	3	10
IV. Виявлено з HBsAg + HCVAb + HDVAb	5	38,5	0	0

HBeAg виявлено у більшості хворих на ХГВ (69,2 %). Особливе занепокоєння викликає те, що HBe-антигенемія зберігається і у хворих із суперінфекцією дельта (у 7 із 12; 58,3 %), тобто в них продовжується інтенсивна реплікація HBV.

Більше того, реплікація HBV із синтезом HBeAg відбувалася і у хворих з потрійною інфекцією (HBV, HDV, HCV), хоча відомо, що приєднання HDV або HCV звичайно супроводжується пригніченням

реплікації HBV і синтезу HBeAg, у групі хворих з ХГВ, але без ХНН, таке не спостерігається.

При повторному обстеженні через 2 міс. ця тенденція збереглася: від HBeAg звільнився лише один пацієнт із суперінфекцією дельта.

Розвиток дельта-суперінфекції значно погіршує прогноз можливої трансплантації нирки, а у хворих зі збереженням синтезу HBeAg й поготів. На нашу думку, для таких хворих трансплантація нирки, що є єдиним реальним шансом виходу з уремії, малоперспективна. Зрозуміло, що це надає проблемі особливого драматизму.

Таким чином, важливою особливістю HB-вірусної інфекції у хворих з термінальною фазою ХНН є надзвичайно високий рівень захворюваності, поширеність ко- і суперінфекції дельта; типовим є переважання реплікативних форм ХГВ із HBe-антигенемією, яка зберігається попри приєднання суперінфекції. Пояснити це можна впливом вторинного імунodefіциту в умовах ХНН. З цим пов'язана також часта хронізація гепатиту В, бо у хворих з імунною недостатністю порушується елімінація HBV.

Вивчення анамнезу хворих на тХНН показало, що понад 80 % випадків гострого ГВ виникають у перші 3-5 міс. від початку лікування ПГД, через що пацієнти часто не встигають закінчити курс вакцинації проти гепатиту В.

У хворих на ПГД, які не мали HBsAg (45), частота виявлення HBsAb склала 85,2 %. Це також підтверджує надзвичайно високу інтенсивність епідемічного процесу, хоч, на жаль, ми не можемо гарантувати високу специфічність результатів виявлення HBsAb.

За винятком частоті HBe-антигенемії на тлі суперінфекції дельта, спектр серологічних маркерів гепатиту В у хворих з тХНН є типовим і достатнім для діагностики. Більше того, у хворих на ХГВ з хронічною уремією ми не виявили випадків HBeAg-негативного DNA HBV-позитивного гепатиту (ймовірної мутації pre-core гену), що часто трапляються у західному регіоні України [6]. В одного хворого одночасно співіснували HBsAg і HBsAb у високій концентрації (ймовірно, мутація у S-зоні).

Через мутації, що негативно відбиваються на здатності комерційних тест-систем виявляти HBsAg, в останні роки у літературі почастишали рекомендації враховувати наявність HBsAb як тест, що може вказувати не тільки на перенесену інфекцію, але й імовірну наявність HBsAg-негативного гепатиту В. Саме тому ми обстежили хворих, що мали високий вміст «ізоляованих» HBsAb, на наявність HBV DNA методом PCR. В одному випадку було виявлено серологічно «німий» варіант ХГВ (5,9 %). При обстеженні 29 пацієнтів, які не мали ниркової недостатності, було виявлено 2 подібні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

випадки «німого» варіанту HBV-інфекції (6,9 %). Таким чином, обстеження хворих з високим вмістом HBcAb, за відсутності HBsAg, на HBV DNA доцільне, особливо коли йдеться про пацієнтів з групи ризику.

Висока частота виявлення HBcAb у хворих, які не мали в анамнезі епізоду жовтяниці, свідчить, що в цьому контингенті так само, як і серед тих, хто не має ниркової недостатності, переважають субклінічні або безжовтяничні форми HB-вірусної інфекції. При клінічно виражених формах ГВ відмічена тенденція до дещо легшого перебігу недуги, ніж у хворих без ознак ниркової недостатності.

Ці спостереження подібні до результатів інших досліджень. Є дані про те, що у персоналу відділень ПГД гепатит В перебігає тяжче, ніж у їх пацієнтів [7]. Припускається, що це зумовлено характерним для ХНН імуносупресивним станом, бо гепатит В традиційно розглядається як хвороба імунної відповіді. У хворих на ХАГ ми, як і інші автори, часто спостерігали нормальні або незначно підвищені показники активності АлАТ та вмісту білірубину [4]. Патогенез цього явища потребує вивчення.

Що стосується профілактичної вакцинації, то вона є ефективною, незважаючи на зумовлений хронічною уремією імуносупресивний стан. Так, серед чотириразово імунованих подвійною дозою вакцини «Енджерикс В», через рік після останнього щеплення, достатня кількість протективних антитіл виявлена у 70 % вакцинованих. За нашими даними, захворюваність серед щеплених не перевищує 5-7 %, серед невакцинованих – 26,2 % ($P < 0,05$).

Ретроспективний аналіз показав, що найсильніша імунна відповідь (за вмістом антитіл) зареєстрована у пацієнтів, які до вакцинації мали HBcAb. Ймовірно йдеться про бустерний ефект. Разом з тим, серед пацієнтів з HBcAb були й такі, що недостатньо відповідали на імунізацію. Це певною мірою викликає сумніви у достовірності результатів тестування HBcAb на тлі уремії. На нашу думку, при імунізації хворих, які мають HBcAb, слід контролювати вміст HBsAb після першого-другого щеплення. Якщо кількість антитіл у них через 3 тижні після цього у 2-2,5 разу перевищує протективний рівень, то такий ефект можна розглядати як бустерний і подальшу вакцинацію доцільно припиняти.

Хворі на ПГД часто не встигають завершити вакцинацію, через те, що зараження відбувається в перші місяці лікування.

Гепатит С. Частота виявлення HCVAb (32,8 %) вказує на поширеність гепатиту С у хворих з хронічною уремією.

Враховуючи те, що діагностика ГС переважно здійснюється шляхом виявлення HCVAb, ми про-

аналізували спектр антитіл у хворих з тХНН. Суттєво, що у всіх хворих з HCVAb «загального класу» були наявні інші маркери інфекції – антитіла до антигенів тест-системи «Спектр» (core, NS3, NS4, NS5). Однак, на відміну від результатів обстеження хворих без ниркової недостатності, у більшості обстежених з хронічною уремією спектр антитіл був неповний. Повний спектр антитіл до антигенів, що сорбовані на планшеті системи «Спектр», мали лише 10 % хворих з тих, які перебували на ПГД (у контролі 77,5 %; $P < 0,05$). Найчастіше виявляли антитіла до структурних антигенів (core) – 70 %. Антитіла лише до 1 антигену з набору мали 35 % хворих (табл. 2), але вміст їх був достатнім для того, щоб, відповідно до інструкції виробника, вважати результати специфічними (оптична щільність взірців удвічі та більше перевищувала критичну оптичну щільність).

Таблиця 2

Спектр антитіл до структурних і неструктурних антигенів ВГС у хворих на ПГД

Всього хворих з HCV-Ab	у тому числі з антитілами до антигенів HCV							
	тільки core	core, NS ₃	core, NS ₄	core, NS ₃ , NS ₄	core, NS ₃ , NS ₄ , NS ₅	NS ₃ , NS ₄ , NS ₅	NS ₃ , NS ₄	тільки NS ₃
20	6 (30 %)	2 (10 %)	2 (10 %)	2 (10 %)	2 (10 %)	2 (10 %)	3 (15 %)	1 (5 %)

Таку особливість серологічного профілю маркерів ГС можна було б пояснити недостатністю імунної відповіді на тлі тХНН, але цьому суперечить те, що у хворих, які мали антитіла лише до одного з антигенів HCV, не вдалося виявити HCV RNA. Та не виключається, що це зумовлено зменшенням вмісту HCV RNA під впливом ПГД. Питання це потребує подальшого вивчення.

З 20 хворих, які мали загальні HCVAb, у 7 були ідентифіковані також IgM до core-антигену HCV (35 %). У всіх хворих з HCV-core-Ab IgM (100 %) встановлена реплікація HCV. Загальна ж частота виявлення HCV RNA у сироватці крові осіб з core-Ab IgM та/або антитілами до 3-4 антигенів системи «Спектр» становила 80 %.

Те, що HCV RNA була у всіх пацієнтів з HCVAb IgM, вказує на їх кореляцію з реплікацією HCV. Подібні результати ми отримали і у контрольній групі з 67 хворих на ХГС без ХНН. У свою чергу, 90 % пацієнтів із HCV RNA мали HCVAb IgM. Це дає підстави вважати, що HCVAb IgM можна розглядати як показник, що корелює з реплікацією HCV, і дозволяє не погоджуватись із Й.В. Шахгільдяном, М.І.

Міхайловим та Г.Г. Онищенкою [5], які висловлюють сумніви щодо специфічності цього маркера гепатиту С.

Серед хворих на ХГС переважали пацієнти з відсутніми або помірно вираженими проявами хвороби; тяжкість стану, головним чином, була зумовлена тХНН. Суттєвого впливу імунної недостатності на тяжкість гепатиту не відмітили. Не виключено, що це зумовлено частими сеансами гемодіалізу.

Завершуючи розгляд проблеми, варто звернути увагу на те, що ми не можемо виключити того, що частина хворих могла бути інфікована HBV та HCV ще до початку сеансів гемодіалізу. У наших спостереженнях на таку можливість вказує те, що у 3 хворих на хронічний гломерулонефрит саме після приєднання ГС почалося швидке прогресування ниркової недостатності аж до уремії. У цих хворих діагностована кріоглобулінемія, а у кріопреципітатах ми виявляли HCVAb.

Проблемі цій присвячена обширна література. Вважається, що між кріоглобулінемією і ХГС є патогенетичний зв'язок: кріоглобулінемія, що зумовлена ГС, рідше ГВ, призводить до васкулітів та погіршення функції нирок, через що виникає потреба в замісній терапії [8, 9]. Тому доцільно обстежувати на ГС усіх хворих з хронічним гломерулонефритом або хоча б тих, у кого виникає суттєве зменшення кліренсу креатиніну. Такий підхід, на нашу думку, має бути офіційно регламентований.

Що стосується вакцинації проти ГВ, то її необхідно починати заздалегідь, доцільно вакцинувати усіх хворих з ХНН або передусім тих, кому в перспективі загрожує розвиток анурії.

Таким чином, проблема ВГ у хворих на ПГД залишається надзвичайно актуальною, особливої уваги потребує вдосконалення системи заходів для запобігання гепатитам В і С.

Висновки

1. 50 % хворих, які перебувають на ПГД, мають HBsAg і HCVAb.

2. ХГВ у хворих, лікованих ПГД, характеризується високим рівнем реплікації HBV і частою суперінфекцією HDV і HCV.

3. Серед хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю більшість складають пацієнти із субклінічним чи інапарантним перебігом ХГВ і ХГС з нормальною або помірно підвищеною активністю АлАТ.

Література

1. Fairley C.K., Mijch A., Gust I.D. et al. The increased risk of fatal liver diseases in renal transplant recipient who are hepatitis Be antigen and/or HBV DNA positive // *Transplantation*. – 1987. – V. 44. – P. 369-376.
2. Hiesse C., Buffer C., Neurat N. et al. Impact of HBs antigenemia on long-term patient survival and causes of death after renal transplantation // *Clin. Transplant*. – 1992. – V. 46. – P. 462-467.
3. Акимкин В.Г., Скворцов С.В., Енамеєва А.А. и др. Эпидемиологические особенности распространения вирусных гепатитов В и С в отделениях гемодиализа // *Мир вирусных гепатитов*. – 2000. – № 7-8. – С. 5-6.
4. Зубкин М.Л., Селиванов Н.А., Стаханова В.М. и др. Распространенность и особенности инфицирования вирусами гепатитов В и С в условиях лечения гемодиализом // *Вопросы вирусологии*. – 2000. – № 1. – С. 10-14.
5. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (Эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.
6. Герасун О.Б. HBeAg негативний DNA HBV позитивний хронічний гепатит В: особливості діагностики та ефективність лікування // *Сучасні інфекції*. – 2003. – № 3. – С. 22-24.
7. Тареев Е.М., Ермоленко В.М., Ананьев В.А. и др. Вирусные гепатиты у больных, находящихся на поддерживающем гемодиализе. Особенности клиники, вопросы эпидемиологии и нозологии // *Вестник АМН СССР*. – 1979. – № 4. – С. 20-26.
8. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Гордовская Н.Б. и др. Факторы риска прогрессирования кріоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С // *Клин. медицина*. – 2001. – № 4. – С. 32-35.
9. Малышко Е.Ю., Константинова Н.А., Семенова Е.Н. Кріоглобулинемія, асоційована з HCV- інфекцією // *Там же*. – 2001. – № 1. – С. 9-13.

HEPATITES BANK IN PATIENTS WHICH ARE TREATED BY PROGRAMMED HEMODIALYSIS

V.A. Herasun, O.B. Vorozhbyt, O.B. Herasun, Yu.I. Birka, I.B. Tychka, O.I. Rusyn

SUMMARY. Special features of hepatitis morbidity in patients on programmed hemodialysis (PH) were studied. It was established that 50 % of them have HBsAg and HCVAb. Chronic hepatitis B (CHB) in patients treated by PH is characterized by high HBV replication level and by frequent development of HDV and HCV superinfection. Most of the patients with terminal chronic renal insufficiency are the ones with subclinical or unapparent course of chronic hepatitis B and C with normal or moderately elevated AlAT level.