ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Направление «Медицина»

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

Допускается к защите Заведующий кафедрой д.м.н., проф. Яковлев А.А.,

(подпись)

« » 2020 г.

Клинико-лабораторная характеристика вирусного гепатита С у пациентов на гемодиализе

Выполнила: студентка 603группы Баскакова Регина Петровна Научный руководитель:

к. м. н., доц. Соколова Ольга Игоревна

 Рецензент: к.м.н. доц. Романова Елена Сергеевна

Санкт-Петербург

2020

**Содержание**

[Введение 4](#_Toc41210030)

[Глава 1. Обзор литературы 7](#_Toc41210031)

[1.1.Этиология вирусного гепатита С 8](#_Toc41210032)

[1.2.Эпидемиология и превалентность вирусного гепатита С на отделениях](#_Toc41210034)

[гемодиализа 8](#_Toc41210035)

[1.3 Передача вирусного гепатита С на отделениях гемодиализа 10](#_Toc41210039)

 1.4 Клиническое течение вирусного гепатита С ............................................12

[1.5 Внепеченочные проявления вирусного гепатита С у пациентов на гемодиализе 15](#_Toc41210040)

[1.6 Диагностика вирусного гепатита С 16](#_Toc41210041)

[1.7 Лабораторные показатели вирусного гепатита С у пациентов на гемодиализе 17](#_Toc41210042)

 1.7.1.Особенности изменений в клиническом анализе крови....................18

[1.7.2.Особенности уровней трансаминаз 19](#_Toc41210043)

[1.7.3. Особенности показателей тромбоцитов 20](#_Toc41210044)

[1.7.4.Особенности репликативной активности 21](#_Toc41210045)

[Глава 2.Материалы и методы 23](#_Toc41210046)

[2.1 Материалы исследования 23](#_Toc41210047)

[2.2 Оценка клинических и биохимических показателей 27](#_Toc41210048)

[2.3. Статистическая обработка результатов 27](#_Toc41210049)

[Глава 3.Результаты и обсуждения 29](#_Toc41210050)

[3.1.Результаты 29](#_Toc41210051)

[3.1.1. Общая характеристика пациентов 29](#_Toc41210052)

[3.1.2.Анализ клинического течения. 35](#_Toc41210053)

[3.1.3. Анализ лабораторных показателей пациентов. 39](#_Toc41210055)

[3.1.4.Анализ репликативной активности 42](#_Toc41210056)

[3.2 Обсуждение 43](#_Toc41210057)

[3.3.Выводы 46](#_Toc41210058)

Список литературы.........................................................................................47

[Список используемых сокращений 52](#_Toc41210060)

**Введение**

 Программный гемодиализ был внедрен в клиническую практику в 1960 году, с этого момента он является основным методом заместительной почечной терапии. Считается, что для 80% пациентов с терминальной почечной недостаточностью используется данный тип лечения [1]*.*

 Согласно данным статистики в Российской Федерации к началу 2019 года работало 628 отделений/центров заместительной почечной терапии :155 было открыто за период 2016-2018 гг. (в 2016 - 42, в 2017 – 51, в 2018 - 62):571 отделений являлись отделением/центром диализа, в 120 проводился перитонеальный диализ, 46 центров функционировали в качестве центров трансплантации почки. Количество пациентов с ХБП 5 ст., получающих заместительную почечную терапию на 31.12.2018 г составило 54953 человек. Темп прироста больных в 2018 г. по отношению к 2017 году снизился и составил 6,4%. Показатель обеспеченности ЗПТ в целом в пересчете на 1 млн. населения на 31.12.2018 г. в среднем по России составил до 374,4 больн./млн. Число пациентов, впервые начавших диализ (суммарно ГД и ПД) в течение 2018 г., составило 11070 человек (75,4 чел./млн.): гемодиализ - 10285 чел. (93%), перитонеальный диализ - 785 пациентов (7%). Общее количество пациентов, получавших терапию диализом на 31.12.2018 г. составило 45206 человек (82,3% от числа получавших ЗПТ). В среднем по стране обеспеченность диализом (суммарно гемодиализом и перитонеальным диализом) составила 308 больн./млн. (ГД — 290,4 больн./млн., ПД — 17,6 больн./млн.)[2]. Таким образом, можно сделать вывод, что с каждым годом пациентов данной категории становится все больше. Лечение аппаратным гемодиализом имеет достаточно осложнений, одним из важнейших является инфицирование пациентов вирусными гепатитами.

 Согласно данным мировой статистики превалентность вирусного гепатита С в мире составляет 3% (200 миллионов человек)[3]. В литературе говорится о 2 - 5 млн больных ХГC в России. За весь период официальной регистрации в РФ было выявлено более 500 000 случаев хронического вирусного гепатита С и более 1 800 000 случаев обнаружения только антител к ВГС, что создает потенциальную опасность для населения групп риска, в том числе и для пациентов, получающих лечение аппаратным гемодиализом. По данным российского регистра заместительной почечной терапии, частота выявления ВГС у пациентов с хронической болезнью почек в России составляет 8,6%[4]. Пациенты, получающие лечение гемодиализом имеют особенности иммунной системы и гомеостаза, что несколько изменяет течение вирусных гепатитов.

**Цель работы** – уточнить клинико-лабораторные характеристики пациентов с вирусным гепатитом С, проходящих лечение аппаратным гемодиализом.

## Задачи:

1. Определить общую распространенность (серопревалентность) вирусного гепатита С среди пациентов отделений гемодиализа города Санкт-Петербурга.
2. Уточнить уровень репликативной активности вируса гепатита С среди когорты пациентов, имеющих антитела к вирусу гепатита С и находящихся на лечении аппаратным гемодиализом в СПбГБУЗ «КИБ им. С. П. Боткина».
3. Проанализировать клинические и лабораторные показатели пациентов, имеющих антитела к вирусу гепатита С и получающих лечение аппаратным гемодиализом .
4. Сравнить результаты полученные, в ходе изучения клинико- -лабораторных данных пациентов, имеющих антитела к вирусу гепатита С, с данными литературы и результатами клинического и лабораторного анализа показателей пациентов, не имеющих ВГС.

**Практическая значимость**: работа включает анализ случаев выявления вирусного гепатита С среди пациентов центров диализа города Санкт-Петербурга. Определен ряд клинико-лабораторных особенностей течения инфекции у данной категории пациентов. Результаты работы могут быть использованы для разработки принципов профилактики инфицирования вирусными гепатитами пациентов, находящихся на лечении аппаратным гемодиализом, более ранней диагностики, прогнозирования клинического течения ВГС в данной группе пациентов, а также для совершенствования тактики лечения данных пациентов.

# Глава 1. Обзор литературы

1.1.Этиология вирусного гепатита С

Вирус гепатита С впервые был выделен группой ученых во главе с М. Houghton и Q. Choo в 1989 году. Вирус относится к семейству Flaviviridae, внутри которого является единственным представителем рода Hepacivirus. Геном вируса представлен однонитевой линейной РНК размером 9,5 kb, включающей в себя две нетранслируемые области (5, UTR и 3, UTR), между которыми расположена транслируемая область. Сигнальные последовательности 5, — и 3, — нетранслируемых областей рассматриваются как необходимые для осуществления репликации вирусной РНК. Последовательность нуклеотидов, занимающая большую часть 5, — нетранслируемой области и небольшой участок РНК, кодирующий С-протеин, представляет собой IRES (internal ribosome-entry site). Структурные белки формируют вирусную частицу и представлены ядерным протеином, образующим нуклеокапсид, и двумя поверхностными белками Е1 и Е2. Неструктурные белки (NS) участвуют в репликации генома ВГС и процессинге полипротеина-предшественника и представлены 7 протеинами, выполняющие в основном функции ферментов: p7 (NIS), NS2, NS3, NS4A, NS5A, NS5B. С-белок (core — протеин, — 21кDа) формирует внутреннюю часть вириона[5]. Существует 6 основных генотипов ВГС, в каждом генотипе выделяют несколько (или более) подтипов. Важно отметить, что географическое распространение генотипов довольно разнится в зависимости от стран и континентов, однако генотип 1 является наиболее распространенным по всему миру. Подтип 1b чаще встречается в Европе и Японии, в то время как подтип 1а преобладает в Соединенных штатах. Генотип 2 наиболее распространен в Северной Америке, Европе, Японии (подтипы А и В) и в северной Италии (подтип С), в остальных частях Италии преобладают подтипы 2а и 3а. Подтип 3а часто встречается в Индии, генотип 4 распространен в Северной Африке и Среднем Востоке. В Российской Федерации наиболее распространен первый генотип. Интересным моментом является то, что пациенты на диализе подвержены смешанным генотипическим инфекциям из-за многократных воздействий в диализной среде.Ранее смешанные инфекции не выявлялись из-за отсутствия чувствительных молекулярных методов. После совершенствования методов диагностики, было обнаружено, что 13% пациентов отделений гемодиализа, инфицированных ВГС, имели смешанную инфекцию, большинство пациентов имело 1a подтип как преобладающий в смешанной инфекции[6].

##

## 1.2.Эпидемиология и превалентность вирусного гепатита С на отделениях

## гемодиализа

 Распространенность ВГС во всем мире составляет 3%, всего заражено 200 миллионов человек[3]. Диапазон колебаний показателей весьма широк – от 1,0 до 74,4  %. Распространенность в Африке и Юго-Восточной Азии колеблется от 10% до 70 %. В регионах Западной части Тихого океана диапазон распространенности находится между 2,5% и 4,9%, в то время как в некоторых частях Среднего Востока распространенность ВГС достигает 13% [6]. В России в 2014 г. показатель заболеваемости вирусным гепатитом С составил 51,68 на 100 тыс. населения[5].

 Превалентность вирусного гепатита С на отделениях гемодиализа широко варьируется в различных странах и географических регионах. Например, в Северной Европе (5%) показатель превалентности значительно меньше чем, в южной Европе(10%) и Соединенных Штатах(10%)[11]. В Греции показатель распространенности ВГС на отделениях гемодиализа составил 7,5%, это значение было получено в ходе обследования 7016 пациентов ОГД в 2003 году[7]. Важно отметить, что имеются позитивные тенденции по предотвращению появления новых серопозитивных пациентов к вирусу гепатита С. Это доказывает большое Европейское многоцентровое исследование, проведенное в 2000 году, в ходе которого изучалась превалентность ВГС за 1991-2000 гг.. Было выявлено достоверное снижение инфицированности пациентов в Бельгии c 13,5% до 6,5%, Швеции — с 16 % до 9% и Италии — с 28% до 16%. Важно сказать, что об интенсивности распространения ВГС на отделениях гемодиализа можно судить по частотным показателям регистрации новых случаев инфекции. Известно, что новые случаи ВГС регистрируются с частотой 0,82 на 100 пациентов в год. Аналогичный показатель в Японии, он составил 0,33 на 100 пациентов , Франции — 0,4 на 100, Италии — 2 на 100, Греции — 6,2 на 100 , Канаде — 0,1 на 100[10].

 В нашей стране по данным российского регистра заместительной почечной терапии, частота выявления ВГС у пациентов с хронической болезнью почек составляет 8,6%[4]. Необходимо отметить, что эпидемиологическая ситуация на отделениях аппаратного гемодиализа активно изучается и в городе Санкт-Петеребурге. В исследовании, проведенном в 1997 году [Федуняк И.П.] на базе Больницы Петра Великого были обследованы пациенты отделения гемодиализа (всего 33 человека). В ходе анализа было установлено, что 17(51,1%) пациентов из 33 имели анти - ВГС, 6 пациентов имело сочетанную инфекцию ВГС и ВГВ [8]. В ретроспективном исследовании по выявлению анти - ВГС за 1999-2007 в четырех центрах гемодиализа Санкт-Петербурга (всего 295 человек), антитела к вирусу гепатита С были выявлены у 87 пациентов (29,5 на 100). Этот показатель превысил соответствующий уровень инфицированности донорской популяции Санкт-Петербурга в 42,1 раза (0,7 на 100 человек). По последним наблюдениям превалентность ВГС отделений гемодиализа в Санкт-Петербурге в 2009 г. осталась примерно такой же, как и в конце 90-х гг. и является достаточно высокой, что свидетельствует о сохранении проблемы ВГС в ОГД [9].

## 1.3 Передача вирусного гепатита С на отделениях гемодиализа

 Внутрибольничная передача ВГС между пациентами, находящимися на гемодиализе является сложной проблемой и возможна через повторное использование диализатора, внутреннее загрязнение аппаратов для гемодиализа, загрязнение рук персонала, поверхностей и предметов общих для пациентов. Было подсчитано, что риск передачи инфекции при проведении гемодиализа равняется 2%. Связь между повторным использованием диализатора и последующей положительной реакцией на антитела к вирусу гепатита С пациентов была подтверждена в некоторых исследованиях. D. Y. Lin [ 1993] проводилось наблюдение за пациентами, которые были не инфицированы, но проходили лечение на тех же установках, что и пациенты, имевшими ВГС, уровень их инфицированности оказался равен 44,0 %[11].

 Роль внутреннего загрязнения установок для гемодиализа в распространении ВГС среди пациентов изучалась итальянскими учеными. Le Pogam et al. сообщил о 4 случаях передачи ВГС (генотип 4 ВГС), которые произошли в одном из отделений гемодиализа Италии. Филогенетический анализ неструктурной NS-5 области гена ВГС показал, что пациенты с инфекцией ВГС были инфицированы генотипом вируса, очень похожим на генотип одного из пациентов с ВГС, получающего лечение в данном центре[11]. В настоящее время многие центры аппаратного гемодиализа практикуют разделение потоков пациентов на "чистые" и "грязные". Для этого выделяются специальные залы для пациентов с гемоконтактными инфекциями. Считается, что данная стратегия способна снизить риск инфицирования пациентов. Португальское исследование показало, что центры, которые использовали отдельные залы для лечения анти - ВГС - положительных пациентов и анти - ВГС - отрицательных пациентов имели значительно более низкие показатели заболеваемости по сравнению с теми, которые не соблюдают никаких конкретных мер предосторожности [11]. Однако в литературе имеются исследования, которые противоречат эффективности данного метода. Бельгийское многоцентровое исследование отметило снижение частоты сероконверсии ВГС до 0% в течение 18 месяцев при строгом соблюдении правил асептики и антисептики персоналом [11]. Это произошло несмотря на отсутствие разделения потоков пациентов, что позволяет предположить, что внутреннее загрязнение аппаратов не играет главную роль в внутрибольничной передаче ВГС. Таким образом, данная теория является спорной, однако многие страны Европы (25% европейских центров), в том числе и Россия, практикуют раздельные залы для лечения пациентов. Немаловажную роль играет соблюдение правил асептики и антисептики среди персонала. Okuda et al.[12] в ходе своего исследования обнаружил, что некоторые медсестры забирали иглы для диализного доступа у нескольких пациентов без смены перчаток между пациентами. После обучения сотрудников и нанесения липкой прокладки во время изъятия иглы, никаких дополнительных случаев ВГС более 1 года у 730 пациентов с хронической недостаточностью почек обнаружено не было выявлено[12]. «Универсальные меры предосторожности» могут полностью предотвратить передачу ВГС пациентам с ГД. Однако данный вопрос является довольно сложным, так как нехватка финансирования, а в последствии и нехватка расходных одноразовых материалов, высокая загруженность среднего медицинского персонала ведет к сложностям выполнения элементарных правил асептики и антисептики.

 Важное значение имеет и общий локальный уровень инфицированности каждого отделения гемодиализа. "Инфицированным" считается отделение, в котором в течение одного года произошло два и более случаев заражения пациентов гемоконтактными инфекциями[13]. В исследовании итальянских ученых N. Petrosillo [et al.] (2001), в ходе которого был обобщен материал наблюдений, собранный в 58 центрах гемодиализа Италии (всего 3926 пациентов), ВГС был диагностирован у 434 пациентов. Авторы не выявили очевидных факторов риска заражения ВГС на отделениях, за исключением связи эпидемической ситуации отделений с превалентностью в них инфекции ВГС и хирургическими процедурами, которые проводились пациентам[11]. Большое значение в распространение вирусного гепатита С среди пациентов, получающих лечение аппаратным гемодиализом, является продолжительность лечения самим гемодиализом. Считается, что антитела к вирусу гепатита С обнаруживают у 17,4 % пациентов, находящихся на программном гемодиализе до 1 года, и у 40,6 % с продолжительностью лечения 5 лет и более[14]. По данным исследования, проведенном в госпитале Марселя, в ходе которого изучался риск инфицирования пациентов ВГС в зависимости от длительности лечения диализом, было выявлено, что при проведении диализа в течение 7,5 мес. частота инфицирования составила 2,5 %, а после 50 мес. – 30 %, то есть увеличилась в 12 раз[11]. Поскольку во время процедуры гемодиализа могут быть технологические нарушения, приводящие к заражению, его риск кумулирует и увеличивается в соответствии с продолжительностью лечения.

1.4 Клиническое течение вирусного гепатита С у пациентов на гемодиализе

 У пациентов, получающих лечение аппаратным гемодиализом, инфицирование ВГС может вызывать желтушные и безжелтушные формы острого течения инфекции. Инкубационный период у пациентов с желтушной формой острого гепатита С продолжается в среднем 45 дней. Продромальный период в ходе течения инфекции характеризуется возникновением слабости, анорексии, кожного зуда, артралгий, тошноты, рвоты и дискомфорта в брюшной полости. Длительность данного периода составляет 10 дней (от 1 до 32 дней). В то же время в ряде случаев продромальный период может отсутствовать. Желтушный период характеризуется волнообразным течением (волнообразный характер гипераминотрансфераземии и гипербилирубинемии не коррелирует с клиническим течением процесса). Время от начала заболевания до появления антител к неструктурным белкам варьирует от 4 до 35 нед. (в среднем 15 нед.), в некоторых случаях сероконверсия происходит через год и более после инфицирования [15,16]. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, продуцируют антитела на крайне низком уровне. При сочетании таких достаточно тяжелых состояний, как вирусный гепатит и хроническая почечная недостаточность, происходит выраженное угнетение иммунитета. Этим можно объяснить наличие РНК ВГС у 4,1 % больных, получающих программный гемодиализ, при отсутствии антител к вирусу гепатита С. Хронизация ВГС у пациентов с хронической почечной недостаточностью происходит в 79 – 92 % случаев. При хроническом течении ВГС пациенты часто предъявляют жалобы на постоянную слабость, тошноту и потерю аппетита. Следует отметить, что часто у пациентов диагностируют анемию и полисерозиты в виде асцита, перикардита и гидроторакса. У пациентов с ВГС на фоне лечения гемодиализом часто наблюдают возникновение отеков, не корригируемых диализом, что, очевидно, связано с нарушением белково-синтетической функции печени у данного контингента больных, также у данной категории пациентов отмечают увеличение размеров печени и селезенки. Таким образом, клиническая картина ВГС у больных с хронической почечной недостаточностью отличается малым количеством симптомов, что затрудняет современную диагностику заболевания и осложняет эпидемиологическую обстановку [17]. В одном из индийских исследований Goel A. et al (2018) изучалось течение ВГС у пациентов на диализе. Всего участвовало 140 пациентов с ВГС. Большинство [99/140 (71%)] пациентов не имело симптомов заболевания, ВГС был выявлен либо при обычном скрининге [39/140 (28%)], либо во время проведения исследования [60/140 (43)].79 пациентов из 140 (56%) имели высокие значения АСТ и АЛТ при этом не имели клинических проявлений. Оставшиеся 41/140 (29%) имели симптомы в виде одной желтухи [14/140 (10%)], были случаи возникновения асцита в 7/140 (5%) и желтухи с асцитом в 20/140 (14%). Причина данных симптомов была обусловлена ​​терминальной стадией печеночной недостаточности у 24 пациентов и острой печеночной недостаточностью у 3 пациентов. Также всем пациентам было проведено УЗИ печени. У 44% пациентов патологии печени обнаружено не было, у 46 (33%) - гепатомегалия, у 32 (23%) - были обнаружены цирротические изменения печени, у 32 из этих 46 пациентов (70%) с гепатомегалией был обнаружен жировой гепатоз. У остальных 14 была гепатомегалия из-за ХВГС. У 35 пациентов на УЗИ были признаки асцита. 24 из 35 пациентов с асцитом (69%) на УЗИ были цирротические изменения печени (8 из 32 пациентов (25%) не имели асцита). Одиннадцать пациентов из 35 с асцитом (31%) не имели признаков цирротичеких изменений печени на УЗИ. Портальная вена была расширена (> 13 мм) у 22 (16%) пациентов. Спленомегалия была обнаружена у 36 (26%) пациентов. Гепатоцеллюлярная карцинома была обнаружена только у двух пациентов. Также было проведено эндоскопическое исследование вен пищевода у 52/140 (37%) пациентов. Были получены следующие результаты: отсутствие варикозных расширений у 25 (48%), небольшие изменения вен пищевода (степень I и II) у 14 (27%) и значительные изменения (степень III и IV) у 13 (25%) пациентов [18]. Как уже было отмечено, пациенты с вирусным гепатитом С, получающие лечение аппаратным гемодиализом, характеризуются угнетением иммунных механизмов, поэтому данная категория больных имеет более низкий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Это доказывается исследованием, проведенным Ishida et al. включавшем пациентов из 314 отделений гемодиализа Японии, частота возникновения гепатоцеллюлярной карциномы составила 1,8%, данные показатели были ниже, чем у пациентов с ВГС без почечной недостаточности ( 5–28%)[19]. В исследовании, проведенном Okuda (2000) среди 1470 пациентов с хронической болезнью почек в ходе наблюдения в течение 6 лет, частота гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов на диализе составила а 0,6%, тогда как у пациентов без диализа она достигла 1,2%[20].

##

## 1.5 Внепеченочные проявления вирусного гепатита С у пациентов на гемодиализе

 В исследовании Zoulim et al.(1999) было обнаружено, что инфекция ВГС повышает риск возникновения новых хронических заболеваний почек на 27% (коэффициент риска 1,27, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,18–1.37)[21]. Патогенные механизмы ВГС могут включать возникновение васкулита (смешанной криоглобулинемии), хронической инфекции, воспаление через дисрегуляцию Т-клеток, возникновение и влияние вирус-опосредованного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В дополнение к смешанной криоглобулинемии, инфекция ВГС тесно связана с повреждениями клубочков, такими как мембранопролиферативный гломерулонефрит, мембранная нефропатия и узловой полиартериит. Помимо риска возникновения хронической болезни почек, инфекции ВГС может ухудшить прогноз для пациентов с ранее существовавшей почечной недостаточностью[21]. Последние данные указывают на связь между нелеченной инфекцией ВГС и прогрессированием ранее существовавшей ХБП. У пациентов с ХБП, ВГС инфекция также была связана с повышенным риском возникновения заболеваний сердечно - сосудистой системы, инсульта, депрессии, снижения качества жизни, сепсиса, пневмонии, острого инфаркта миокарда и анемии [22]. Другие исследования показали, что пациенты с ВГС-инфекцией и хронической болезнью почек имеют более высокий уровень интактного сывороточного гормона паращитовидной железы, что ведет к печеночной остеодистрофии (минеральная болезнь костей, описанная у пациентов с заболеваниями печени не на диализе);более низким уровням альбумина и ассоциированной гипергомоцистеинемии, инсулинорезистентности и стеатозу печени [23]. Проспективное обсервационное исследование DOPPS, в ходе которого было исследовано 16 720 пациентов, установило связь ВГС с повышенным риском смертности (скорректированный относительный риск (ОР) 1,17; P 5 0,0159). Было высказано предположение, что механизм, связывающий ВГС с избыточной заболеваемостью и смертностью у пациентов с хронической болезнью почек связан с системным воспалением или прямой атерогенной ролью ВГС через обострение метаболического синдрома и дислипидемию[24].

##

## 1.6 Диагностика вирусного гепатита С

 Основой диагностики вирусных гепатитов служат результаты лабораторных исследовании в сочетании с клинико-эпидемиологическими данными. Лабораторная диагностика основывается на: а) выявлении серологических маркеров в иммуноферментном анализе-ИФА. б) выявлении нуклеиновых кислот вирусов в ПЦР[25].

 Иммуноферментный анализ 3-го поколения (EIA) является наиболее часто используемым инструментом скрининга инфекции ВГС. Системы третьего поколения обладают высокой чувствительностью (98,8%) и специфичностью (100%).Однако время между заражением ВГС и появлением обнаруживаемых антител (серологическое окно) обычно составляет более 40 дней при использовании тестов третьего поколения. Скрининг на антититела к вирусу гепатита С должен повторяется каждые 6-12 месяцев у пациентов, находящихся на диализе. Часть пациентов на диализе может иметь отрицательный результат на анти-ВГС, но положительный на персистенцию ВГС-РНК в организме. У пациентов, проходящих лечение гемодиализом возможна задержка выработки антител, либо их отсутствие [25]. В исследовании [EL-Sherif et.all 2012 ] был проведен анализ 78 сывороток крови пациентов, находящихся на лечении гемодиализом, на наличие анти-ВГС и РНК-ВГС. У 14 (18%) было обнаружено РНК ВГС без наличия анти-ВГС. Анти - ВГС были выявлены через 4 месяца у 3(21,4%) пациентов из 14. Для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов в ИФА необходимо использовать подтверждающие тесты, основанные на индикации анти - ВГС к отдельным антигенам вируса. Антитела к core, E и NS-3 антигенам выявляются на ранних, а антитела к NS-4 и NS-5 антигенам на более поздних этапах сероконверсии[26].

 При обнаружении анти - ВГС следующим шагом является количественное определение вирусной нагрузки и фенотипа ВГС посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР). Кровь для тестирования ВГС РНК должна быть взята до сеанса гемодиализа, потому что наличие гепарина в крови может привести к ложноотрицательному результату. Кроме того, вирусная нагрузка может уменьшиться во время сеанса гемодиализа. Адсорбция вирусных частиц на диализной мембране, разрушение вирусных частиц под воздействием гидравлического давления во время сеанса гемодиализа может вызвать снижение вирусной нагрузки с постепенным возвращением к базальному уровню в течение 48 часов. Генотипирование ВГС также важно для прогнозирования лечения и ответа на него. Золотым стандартом генотипирования является секвенирование области NS5B, способное точно определить генотип [26]. В исследовании [Perez et al 2003] сообщалось, что генотип 1А был наиболее распространен у пациентов, находящихся на гемодиализе. Следующим наиболее частым генотипом был 1b, за которым следовал генотип 3, затем 2, 4 и 5[11].

## 1.7 Лабораторные показатели вирусного гепатита С у пациентов на гемодиализе

 Особенности лабораторных показателей у данной группы пациентов можно объяснить двумя причинами: во-пеpвых, у них pегуляpно отмечаются сдвиги в метаболическом гомеостазе, обусловленные как азотемией и сопpяженными с ней наpушениями белково - электpолитного обмена, так и модифициpующим действием на обменные пpоцессы самого гемодиализа. Во-втоpых, у них уже на pанних сpоках хронической почечной недостаточности выявляются пpизнаки иммунологической недостаточности. Таким образом, таких больных можно назвать умеpенно иммунокомпpометиpованными лицами. Пеpечисленные особенности таких пациентов хаpактеpизуют специфику пpемоpбидного состояния их оpганизма по отношению к ВГС - инфекции. Клинико - лабоpатоpые пpизнаки такого состояния в условиях pазвития виpусных инфекций могут изменяться, пpедопpеделяя у этих пациентов клинико-патогенетическое своеобразие течения у них указанных инфекций[25].

1.7.1. Особенности изменений в клиническом анализе крови

 В большинстве случаев в клиническом анализе крови выявляют признаки анемии. Анемический синдром может быть осложнением течения как вирусного гепатита С, так и хронической почечной недостаточности, которая требует проведения гемодиализа. Главными причинами возникновения анемии при хронической почечной недостаточности является недостаток выработки эндогенного эритропоэтина и уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях увеличения количества уремических метаболитов. Таким образом, почечную анемию можно характеризовать как гипорегенераторную эритропоэтин - дефицитную. В кровотоке эритроцит живет примерно 100-120 суток, но при уремии срок его жизни сокращается примерно до 80 суток. Существенное значение в усилении анемизации имеют кровопотери, связанные как с гемодиализом (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из мест пункции, взятие крови на анализы). Известно, что вирусный гепатит С способен быть причиной анемического синдрома. Было обнаружено, что у 45–62% больных с хроническим вирусным гепатитом С в общем анализе крови на разных стадиях заболевания выявляются нормо- и гипохромную анемию, лейкопению, лимфоцитоз, абсолютную гранулоцитопению и тромбоцитопению. Считается, что вирус гепатита С способен влияет на гемопоэз(персистенция вирусного гепатита С в гемопоэтических клетках костного мозга способствует их апоптозу, увеличивает продукцию фактора некроза опухоли-α (ФНО-α)).Таким образом, данные патологии могут усугублять течение анемии[27,28,29,30].

### 1.7.2.Особенности уровней трансаминаз

 Относительно лабораторных показателей пациенты, проходящие процедуру гемодиализа регулярно, имеют более низкие уровни АЛТ / АСТ по сравнению с пациентами с ВГС инфекцией без патологии почек, сывороточные аминотрансферазы имеют уровни, которые находятся на верхней границе нормы, однако их показатели выше по сравнению с пациентами на гемодиализе без инфекции ВГС [31]. Повышенная активность АЛТ выявляется лишь у 35 % анти - ВГС - позитивных больных, многие исследователи считают, что именно АЛТ является маркером активной репликации вируса. Это подтверждает исследование, проведенное в Санкт-Петербурге в 1997 году [Федуняк И.П.] на базе Больницы Петра Великого, где были обследованы пациенты отделения гемодиализа с маркерами ВГС (всего 17 человек).У пациентов данной группы в показателях биохимического анализа крови было выявлено повышение АЛТ В 5 раз по сравнению с нормальными значениями[8].

 Влияние гемодиализа на уровень лабораторных показателей было исследовано уже в 1995 году Yasuda et al., исследователи сравнили уровни трансаминаз у здоровых пациентов и пациентов, находящихся на лечении гемодиализом, с отрицательными маркерами ВГВ и ВГС, оказалось, что у пациентов на диализе уровень трансаминаз был значительно ниже, чем у здоровых испытуемых. Такая же разница обнаружена при сравнении ВГС-положительных пациентов, находящихся на гемодиализе с ВГС-положительными пациентами без диализа[33].

 Интересным является исследование, проведенное в Саудовской Аравии, в ходе которого изучались особенности течения вирусного гепатита С у пациентов на гемодиализе. Сравнивались лабораторные показатели у исследуемой и контрольной группы. В ходе исследования не было обнаружено статистически значимых различий относительно возраста (54,92 ± 15,61 года против 51,01 ± 14,81 лет, р = 0,88) и пола между ВГС - положительными и ВГС - отрицательными пациентами. В результатах биохимических характеристик: не было обнаружено статистически значимых различий относительно всех изученных биохимических параметров, кроме билирубина, который был значительно выше у ВГС-поположительных пациентов (7,74 ± 4,03 ммоль / л) по сравнению с ВГС-отрицательными пациентами (5,47 ± 3,71 ммоль / л, р = 0,01). Учитывая другие значения общего анализа крови, уровни лейкоцитов и тромбоцитов находились в пределах нормы. Уровни АЛТ и АСТ также были в пределах нормы 33,01 ± 35,09 и 59,67 ± 50,18 Ед / л. Причина нормальных значений трансаминаз у пациентов на гемодиализе до сих пор не обнаружена. Имеется множество гипотез. Одна из них состоит в том, что данный феномен связан с дефицитом витамина B6 (типичная характеристика пациентов, находящихся на диализе), который, как полагают, действует как кофермент в ферментативных реакциях[33].

### 1.7.3. Особенности показателей тромбоцитов

 Количество тромбоцитов может быть простым биомаркером наличия фиброза печени у пациентов с ВГС. Известно, что в группе пациентов, получающих лечение аппаратным гемодиализом и имеющих ВГС, значения тромбоцитов значительно ниже значений пациентов без инфекции. Данное убеждение доказывает исследование китайских ученых. Были изучены значения аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (AСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего холестерина и тромбоцитов. Всего в исследовании участвовало 2539 пациентов, в исследуемой группе было 100 пациентов, контрольная группа состояла из 154 пациентов, которые не имели маркеров вирусных гепатитов и получали лечение аппаратным гемодиализом. Получены следующие результаты: пожилой возраст, виремия ВГС, повышение АСТ, АЛТ и ГГТП были значительно связаны с тромбоцитопенией. Кроме того, виремия ВГС была независимо связана с тромбоцитопенией, мужским полом. Виремия ВГС была фактором, с которым было связано более чем 20% случаев снижения тромбоцитов. Также была выявлена зависимость тромбоцитопении и наиболее высоких значений ГГТП и АЛТ у пациентов с ВГС и гемодиализом. Имеется предположение, что вирусный гепатит С влияет на гемопоэз, поэтому мегакариоциты продуцируются на более низких уровнях в костном мозге, важное значение в количестве тромбоцитов имеет и уремические метаболиты в крови при лечении аппаратным гемодиализом[32].

### 1.7.4.Особенности репликативной активности

 В литературе имеются данные говорящие о том, что вирусная нагрузка у пациентов на гемодиализе имеет более низкие значения, чем у пациентов, которые не получают лечение гемодиализом. В исследовании, проведенном Mari Mizunoa et al.(2001) проводился анализ показателей РНК ВГС, у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Использовалось 4 типа диализных мембран из купрофана, гемофана, полиакрилонитрила и поликарбоната. Циркулирующую РНК ВГС анализировали количественно до и после сеанса гемодиализа у 22 пациентов. В ходе анализа выяснилось, что при использовании мембраны из гемофана уровень ВГС снизился на 1,\*101 и 1,\*10 2 МЕ/мл, однако между 4 и 8 часами после сеанса диализа РНК ВГС вернулась к исходным уровням и оставалась стабильной до следующего сеанса гемодиализа. Основными механизмами объяснения интрадиализного снижения РНК ВГС является прохождение вируса через мембрану в диализат или ультрафильтрат. Этот механизм еще недостаточно изучен, имеются предположения, что вирионы ВГС больше (30-40 нм), чем поры диализной мембраны (10-20 нм), что тормозит их свободное прохождение через мембрану. Снижение РНК ВГС также связывают с факторами, опосредованными особенностями иммунной системы. Основой этой интересной концепции является то, что контакт крови пациентов с экстракорпоральным кровообращением приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF-α, а также IFN-α и фактора роста гепатоцитов (HGF), факторов с потенциально противовирусные свойства. Однако, влияние диализной мембраны или процедуры диализа (гемофильтрация, гемодиафильтрация) на вирусную кинетику ВГС требует дальнейшего изучения [35].

## ГЛАВА 2.Материалы и методы

##

## 2.1 Материалы исследования

 Был проведен анализ 88 историй болезней пациентов отделений аппаратного гемодиализа следующих баз: СПБ ГБУЗ "Елизаветинская больница", СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», СПб ГБУЗ "Городская больница №15", Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова СПбГУ 1 и 2 отделения, СПб ГБУЗ "Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина" в 2019-2020гг, распределение пациентов представлено в таблице №1.

Было сформировано две группы: пациенты, имеющие антитела к вирусу гепатита С (критерии включения: наличие антител к вирусу гепатита С (IgG))- 44 человека и пациенты, не имеющие антител к вирусу гепатита С (критерии включения: отсутствие соматических проявлений патологий печени по данным историй болезней, отсутствие диабетической нефропатии, маркеров вирусных гепатитов С и В (HBsAg, ВГС IgG) и ВИЧ инфекции) - 44 человека.

Для установления репликативной активности ВГС была сформирована группа пациентов на базе СПбГБУЗ «КИБ им. С. П. Боткина»(11 человек). Данным пациентам было выполнено исследование сывороток крови на наличие РНК-ВГС методом полимеразной цепной реакции(ПЦР).

Таблица №1.

Распределение пациентов с антителами к вирусу гепатита С в центрах гемодиализа города Санкт-Петербурга.

|  |  |
| --- | --- |
| Название центра | Количество пациентов |
| СПБ ГБУЗ "Елизаветинская больница" | 12(27,3%) |
| СПб ГБУЗ "Городская больница №15 | 9(20,5%) |
| «Городская Мариинская больница» | 7(16,0%) |
| Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова СПбГУ 1 и 2 отделения | 5(11,36%) |
| СПб ГБУЗ "Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина" | 11(25,0%) |

## 2.2 Оценка клинических и биохимических показателей

 Был проведен анализ историй болезней пациентов. У всех пациентов оценивались следующие показатели: клинический анализ крови (количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов), биохимический анализа крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, глюкоза, альбумин, щелочная фосфатаза). Кровь пациентов была исследована на наличие маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, ВГС IgG) и ВИЧ инфекцию.

 Кроме того, были изучены месячные эпикризы для установления основных жалоб данных пациентов. Все исследования проводились по стандартным методикам.

Особенности проведения гемодиализа в центрах:

 Лечение аппаратным гемодиализом в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» проводилось на аппаратах: FRESENIUS 5008, DIALOG B-BROUN в бикарбонатном режиме по 3-4 раза в неделю по 3-4,5 часа на капиллярном диализаторе PS 20, Na-138 ммоль/л, бикарбонат - 32 ммоль/л.

 В СПБ ГБУЗ "Елизаветинская больница" лечение аппаратным гемодиализом проводилось на аппаратах: FRESENIUS 4008/5008, DIALOG B-BROUN, диализат- бикарбонат 32 ммоль/л, Na-138 ммоль/л 3-4 раза в неделю по 3-4,5 часов. Na-138 ммоль/л 3-4 раза в неделю по 3-4,5 часов.

 В СПб ГБУЗ "Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина" лечение проводилось с помощью аппарата Bellco Formula 2000+ в бикарбонатном режиме 3-4 раза в неделю по 3-4,5 часа на капиллярном диализаторе(площадь мембраны:1,7 м2,проницаемость мембраны: низкопоточная),проводимость 13,8 ммоль/л, бикарбонат -3,2 ммоль/л.

 В СПбГБУЗ "Городская больница №15" лечение проводилось с помощью аппарата DIALOG B-BROUN в бикарбонатном режиме 3-4 раза в неделю по 3-4 часа на капиллярном диализаторе Elisio 19 H, Na-137 ммоль/л, бикарбонат -34 ммоль/л.

 В СПб ГБУЗ "Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина" лечение проводится с помощью аппарата Bellco Formula 2000+ в бикарбонатном режиме 3-4 раза в неделю по 3-4,5 часа на капиллярном диализаторе(площадь мембраны:1,7 м2,проницаемость мембраны: низкопоточная),проводимость 13,8 ммоль/л, бикарбонат -3,2 ммоль/л.

 В Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова СПбГУ лечение проводилось на аппаратах FRESENIUS 4008/5008, DIALOG B-BROUN, диализат- бикарбонат 32 ммоль/л, Na-138 ммоль/л 3-4 раза в неделю по 3-4,5 часов. Na-138 ммоль/л 3-4 раза в неделю по 3-4,5 часов.

## 2.3. Статистическая обработка результатов

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ и визуализация полученных результатов проводились с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

 При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости p<0,05.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни считались статистически значимыми при уровне значимости p<0,05.

 Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ2.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера Р более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии[36].

## ГЛАВА 3.Результаты и обсуждения

## 3.1.Результаты

### 3.1.1. Общая характеристика пациентов

 Всего в 6 центрах гемодиализа по данным сотрудников и проведенного анализа историй болезней лечения получают 550 пациентов, среди них 44 пациента имеют антитела к вирусу гепатита С, что составляет 8,0 % от общего числа проходящих лечение.

Распределение по полу пациентов, имеющий антитела к вирусу гепатита С-диаграмма №1:

Женщин с антителами к вирусу гепатита С-14(31,8%)

Мужчин с антителами к вирусу гепатита С -30(68,2%)

Распределение по полу пациентов, не имеющих антител к вирусу гепатита С:

Мужчин -25(56,8%)

Женщин-19(43,2%)

При изучении социально значимых характеристик пациентов, имеющих антитела к ВГС, было выявлено: 2 пациента ранее имело алкогольную зависимость (4,5%), 4 пациента имело наркотическую зависимость(9%), один пациент имел алкогольную и наркотическую зависимость (2%).Один пациент ранее находился в местах лишения свободы (2%).

Трудоспособными были 9 пациентов (20,45%). Среди 44 пациентов инвалидность у 19 пациентов (43,18%).

Распределение по группам инвалидности:

I группа- 5 пациентов(11,36%),

II группа-7 пациентов(15,9%),

III группа-7 пациентов(15,9%).

Диаграмма №1.

Распределение по полу пациентов с ВГС

Структура основных диагнозов пациентов, имеющих антитела к вирусу гепатита С, имеет следующий вид-диаграмма№2:

* хронический гломерулонефрит у 14пациентов,
* хронический пиелонефрит-6,
* мочекаменная болезнь-2,
* поликистоз почек-6,
* гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек-3,
* сахарный диабет второго типа с осложнениями-2,
* ВИЧ-ассоциированная нефропатия-2,
* подагрическая нефропатия-1,
* врожденная аномлия мочевыводящей системы-1,
* диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит-3,
* Ig A нефропатия с гломерулосклерозом-1,
* хронический мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

Диаграмма №2.

Структура основных диагнозов пациентов, имеющих антитела к ВГС .

В структуре осложнений основного диагноза пациентов, имеющих антитела к ВГС, преобладали: вторичная гипертензия, железодефицитная анемия, анемия, вторичный гиперпаратиреоз, азотемия и метаболический ацидоз-диаграмма №3.

Диаграмма №3.

Структура осложнений основного диагноза у пациентов с антителами к вирусу гепатита С.

Структура сопутствующих заболеваний пациентов с ВГС

 Заболевания желудочно-кишечного тракта были выявлены у 17 пациентов (некоторые имели сочетанную желудочно-кишечную патологию, наиболее часто был диагностирован гастродуоденит), туберкулез был выявлен у 3 пациентов (один пациент имел единовременно туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и легких),заболевания сердечно - сосудистой системы имело 3 человека, заболевания опорно-двигательного аппарата имело 4 человека, заболевание верхних дыхательных путей имело 2 пациента, заболевания кожи имело 2 человека, метаболические нарушения имел 1 пациент, ожирение 1 человек, геномную патологию имел 1 человек, тонзиллит имел 1 пациент, гнойное воспаление имел 1 пациент -диаграмма№4.

Диаграмма №4.

Структура сопутствующих заболеваний пациентов с ВГС

Микст инфекция у пациентов с антителами к вирусу гепатита С

 Микст - инфекция была выявлена у 15 пациентов (34%), имеющих антитела к вирусу гепатита С.У 9 диагностирован хронический вирусный гепатит В (20,5%),у 5 пациентов диагностирована ВИЧ-инфекция (11,4%),у одного пациента сочетание ВИЧ инфекции, вирусного гепатита В и С (2,3%).

###

### 3.1.2.Анализ клинического течения.

 При анализе клинического течения вирусного гепатита С у пациентов, находящихся на гемодиализе получены следующие результаты: 32 пациента (36,3%) из 44 отмечали появление слабости, среди пациентов, не имеющих антител к ВГС, данный симптом отмечали 19 пациентов (21,5%). Статистическая достоверность полученного результата оценивалась с помощью расчета Хи-квадрата(χ2 ), анализ представлен в таблице №2.

Таблица № 2.

 Расчет Хи-квадрата (χ2 ) для частоты возникновения слабости.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Пациенты с антителами к ВГС | Слабость32 | Нет слабости12 | Всего44 |
| % от общего | 36,4% | 13,6% | 50% |
| Пациенты без антител к ВГС | 19 | 25 | 44 |
| % от общего | 21,6% | 28,4% | 50% |
| Сумма по столбцам | 51 | 37 | 88 |
| Хи-квадрат (χ2 ) |  |  Р=0,005 |  |

При сравнении частоты возникновения слабости у пациентов, имеющих антитела к вирусу гепатита С, и пациентов без ВГС, значения Хи-квадрата (χ2) соответствует уровню значимости р=0,005, что говорит о более частом возникновении данного симптома у пациентов с вирусным гепатитом С, что подтверждается информацией из литературных источников о клинической симптоматики ВГС[15].

 При дальнейшем анализе жалоб статистическая достоверность полученных результатов оценивалась с помощью точного критерия Фишера, данные представлены в таблицах № 3-5.

Таблица № 3.

Расчет точного критерия Фишера для частоты развития потери аппетита у групп.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Потеря аппетита | Нет жалоб | Всего |
| Пациенты с антителами к ВГС | 5 | 39 | 44 |
| %от общего | 5,8% | 46,2% | 50% |
| Пациенты без антител к ВГС | 3 | 41 | 44 |
|  | 3,5% | 46,5% | 50% |
| %от общего | 8 | 80 | 88 |
| Точный критерий Фишера |  | Р=0,356 |  |

Значение точного критерия Фишера не соответствует уровню значимости р, соответственно р=0,356,что говорит об отсутствии разницы в возникновении данного симптома у двух групп.

Таблица № 4.

Расчет точного критерия Фишера для частоты развития тошноты.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Тошнота | Нет жалоб | Всего |
| Пациенты с антителами к ВГС | 4 | 40 | 44 |
| %от общего | 4,5% | 45,5% | 50% |
| Пациенты без антител к ВГС | 2 | 42 | 44 |
| %от общего  | 2,3% | 47,7% | 50% |
| Сумма по столбцам | 8 | 82 | 88 |
| Точный критерий Фишера |  | Р=0,3382 |  |

Значение точного критерия Фишера не соответствует уровню значимости р, соответственно р=0,3382,что говорит об отсутствии разницы в возникновении данного симптома у пациентов с наличием и отсутствием антител к вирусу гепатита С.

Таблица № 5.

Расчет точного критерия Фишера для частоты развития зуда.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Зуд | Нет жалоб | Всего |
| Пациенты с антителами к ВГС | 7 | 37 | 44 |
| %от общего | 7,9% | 42,1% | 50% |
| Пациенты без антител к ВГС | 2 | 42 | 44 |
| %от общего | 2,3% | 47,7% | 50% |
| Сумма по столбцам | 9 | 79 | 88 |
| Точный критерий Фишера |  | Р=0,07 |  |

Значение точного критерия Фишера не соответствует уровню значимости р, соответственно р=0,07,что говорит об отсутствии разницы в возникновении данного симптома у пациентов с антителами к вирусу гепатита С и без.

Таблица № 6.

Расчет точного критерия Хи-квадрата (χ2 ) для частоты развития повышения артериального давления.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Повышение давления | Нет жалоб | Всего |
| Пациенты с антителами к ВГС | 25 | 19 | 44 |
| %от общего | 28,4% | 21,6% | 50% |
| Пациенты без антител к ВГС | 20 | 24 | 44 |
| %от общего  | 22,7% | 27,3% | 50% |
| Сумма по столбцам | 45 | 43 | 88 |
| Хи-квадрат (χ2 )  |  | Р=0,2863 |  |

 Значение Хи-квадрата (χ2 ) не соответствует уровню значимости р, р=0,2863 соответственно, что говорит об отсутствии разницы в возникновении данного симптома у пациентов с антителами к вирусу гепатита С и без.

### 3.1.3. Анализ лабораторных показателей пациентов.

 Все полученные количественные данные были проверены на соответствие нормальному распределению. По результатам проверки при помощи критерия Шапиро-Уилка только распределение данных по значениям эритроцитов оказалось нормальным (p>0,05), что отражено в таблице №7.

Таблица №7.

Соответствие выборок данных нормальному распределению.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Критерий Шапиро-Уилка** | **P** |
| лет на диализе | 0,86 | <0,001 |
| Эритроциты | 0,968 | 0,290 |
| Гемоглобин | 0,85 | <0,001 |
| Лимфоциты | 0,862 | <0,001 |
| Тромбоциты | 0,96 | 0,008 |
| Лейкоциты | 0,941 | <0,001 |
| Альбумин | 0,956 | 0,005 |
| Бидирубин | 0,454 | <0,001 |
| АЛТ | 0,782 | <0,001 |
| АСТ | 0,677 | <0,001 |
| щелочная фосфатаза | 0,673 | <0,001 |
| Креатинин | 0,241 | <0,001 |
| Глюкоза | 0,613 | <0,001 |

Выборка с показателями значений эритроцитов имела нормальное распределение, поэтому расчет выполнен с использованием средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) Различия показателей являются статистически значимыми, так как p<0,05, анализ представлен в таблице №8.

Таблица № 8.

Сравнение групп по лабораторным показателям(эритроциты)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Пациенты, не имеющие антитела к ВГС  | Пациенты, имеющие антитела к ВГС | р,t-критерий |
| Эритроциты | **М ± SD** **(min – max)**3,8±0,52,6-5,5 | **М ± SD** **(min – max)**3,4±0,52,4-5,1 |  <0,001 |

При обработке остальных лабораторных показателей ,распределение которых отличалось от нормального, значения описывались при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). В ходе анализа установлено, что значения показателей гемоглобина, тромбоцитов и АСТ статистически значимы p<0,05-таблица №9.

Таблица №9.

Сравнение групп по лабораторным показателям.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Пациенты, не имеющие антитела к ВГС  | Пациенты, имеющие антитела к ВГС | р,t-критерий |
|  | **Ме [Q1; Q3]****(min – max)** | **Ме [Q1; Q3]****(min – max)** | **p, U-тест** |
| Гемоглобин | 111,6[109,0-116,0](80,0-111,6) | 99,4[89,5;112,0](66,1-147,0) | <0,001 |
| Лимфоциты | 21,5[18;24,9](1,3-78,7) | 23,7[19,8 ;30,7](9,3-44,9) | 0,098 |
| Тромбоциты | 236[172;280,0](95,0-380,0) | 194,0[143;278](66,0-579,0) | 0,021 |
| Лейкоциты | 6,7[5,4;8,5](3,2-12,5) | 6,4[4,2;7,7](2,3-16,9) | 0,112 |
| Альбумин | 40,7[36,0;43,9](25,9-48,0] | 38,0[35,0 ;41,1](21,2-48,5) | 0,059 |
| Билирубин | 7,0[5,3;10,6](3,7-10,6) | 7,15[5,3;10,6](3,6-91,0) | 0,812 |
| АЛТ | 13,0[9,9;18,9](6,0-68,00 | 15,95[11,2; 27,3](7,3-64,0) | 0,051 |
| АСТ | 15,5[12,0 ;19,5](3,0-116,0) | 18,85[12,5 ;29,5](6,0-52,0) | 0,049 |
| Щелочная фосфатаза | 121,0[72,5 ;178,0](36,0-1106,0) | 137,0[85,5; 236,0](30,5-879,0) | 0,173 |
| Креатинин | 660,0[498,0 836,0](198,0-1202,0) | 729,0[521,0 929,0](29,4-1562,0) |  0,308 |
| Глюкоза | 4,7[4,0;5,4](3,1-13,6) | 5,1[4,2;5,9](2,4-21,3) |  0,25 |

### 3.1.4.Анализ репликативной активности

 У 11 пациентов с анти - ВГС СПбГБУЗ «КИБ им. С. П. Боткина» было проведено определение вирусной нагрузки и генотипов ВГС методом полимеразной цепной реакции. Получены следующие результаты: у 5 пациентов наблюдалась репликация ВГС, в том числе у 4 пациентов (36,4%) – отмечена высокая вирусная нагрузка (более > 800 000 МЕ/мл). При анализе распределения генотипов было выявлено, что в данной когорте пациентов преобладают 1 и 3 генотипы (таблица №10).

Таблица №10.

Анализ репликативной активности.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Количество пациентов | Вирусная нагрузка МЕ/мл | Генотип |
| 6 | неопределяемая | Неопределяемый |
| 1 | 1,3\*107 | 2 |
| 1 | 2\*106 | 1a |
| 1 | 3\*106 | 3a |
| 1 | 9,64\*105 | 3a |
| 1 | 2\*105 | 1b |

## 3.2 Обсуждение

 В ходе работы, проведенной на следующих базах: СПБ ГБУЗ "Елизаветинская больница", СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», СПб ГБУЗ "Городская больница №15", Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова СПбГУ 1 и 2 отделения, СПб ГБУЗ "Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина" было проанализировано 88 историй болезней пациентов, имеющих анти - ВГС(44 человека), в качестве контрольной группы были отобраны истории болезней пациентов без наличия маркеров вирусных гепатитов ВГС и ВГВ и ВИЧ-инфекции, также был проведен анализ вирусной нагрузки РНК ВГС у 11 пациентов на базе СПб ГБУЗ "Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина". Превалентность ВГС составила 8,0%. При анализе пациентов, имеющих антитела к вирусу гепатита С, в структуре основных диагнозов наиболее преобладали: хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и поликистоз почек. В структуре осложнений основного диагноза преобладали следующие нозологии: вторичная гипертензия, анемия, азотемия, вторичный гиперпаратиреоз и метаболический ацидоз. В структуре осложнений основного диагноза у пациентов с антителами к вирусу гепатита С преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта.

 При изучении социально значимых характеристик пациентов, имеющих антитела к вирусу гепатита С, было установлено, что 2 пациента ранее имело алкогольную зависимость (4,5%), 4 пациента имело наркотическую зависимость(9%), один пациент имел алкогольную и наркотическую зависимость (2%).Один пациент ранее находился в местах лишения свободы (2%).Трудоспособными были 9 пациентов (20,45%), 19 пациентам (43,18%) была установлена инвалидность.

При изучении лабораторных показателей пациентов с антителами к вирусу гепатита С было выявлено снижение показателей гемоглобина Ме[Q1;Q3] 99,4[89,5;112,0], эритроцитов М ± SD 3,4±0,5, и альбумина Ме[Q1;Q3] 38,0[35,0;41,2], повышение показателей креатинина Ме[Q1; Q3] 729,0 [521,0;929,0] по сравнению с нормами, указанными в литературе Chris Higgins (2013)[37]. При анализе месячных эпикризов у исследуемой группы чаще были описаны жалобы на слабость( 32 пациента(72,7%)).

 Было определено, что имеются статистически значимые различия групп в показателях клинического анализа крови: у пациентов с ВГС количество эритроцитов составило 3,4±0,5,у пациентов без ВГС 3,8±0,5, р<0,001,что подтверждается данными отечественной литературы [27,28,29].

 Статистически значимым являлось различие в показателях гемоглобина: у пациентов с ВГС среднее значение составило 99,4, у пациентов без ВГС 111,6, p<0,001, что подтверждает более тяжелое течение анемического синдрома у пациентов с ВГС.

 У пациентов с ВГС гораздо чаще выявляются более низкие показатели тромбоцитов в клиническом анализе крови по сравнению с пациентами без ВГС: среднее значение тромбоцитов в исследуемой группе 194,0, в контрольной группе 236,0, р=0,021,что отмечается в работе зарубежных авторов Nishida et al.(2010)[31].

 Статистически значимыми оказались различия групп в показателях АСТ: у пациентов с антителами к вирусу гепатита С среднее значение составило 18,9, у пациентов без ВГС 15,5,р=0,049,что отмечается в работе J. Al-Wakee et al.(1996)[38].

 При анализе клинического течения ВГС у пациентов, получающих лечение аппаратным гемодиализом статистически важным критерием являлось наличие жалоб пациентов исследуемой группы на слабость,р=0,005.При оценке остальных параметров статистически значимых отличий к клинических симптомах между группами не было выявлено.

 При анализе репликативной активности у 6(55,4%) пациентов из 11 была неопределяемая вирусная нагрузка, у одного (9,1%) пациента низкая вирусная нагрузка 2\*105 МЕ/мл, у остальных 4(36,4%) пациентов выявлена высокая вирусная нагрузка > 8\*105МЕ/мл. Таким образом, 63,6 % пациентов имели неопределяемую и низкую*(*< 8\*105МЕ/мл) вирусную нагрузку, что также указывается в работах зарубежных авторов [Kaiser](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Kaiser%2C+Thorsten) T et al.2008 [39].

**Выводы**

1. По данным исследования у 8,0% пациентов, получающих лечение гемодиализом в амбулаторных условиях, выявлены антитела к вирусу гепатита C.

2. У 15 из 44 больных, имеющих антитела к вирусу гепатита С, диагностированы коморбидные гемоконтактные инфекции: у 9 пациентов - хронический вирусный гепатит В (20,5%), у 5 пациентов - ВИЧ-инфекция (11,4%), у одного пациента - сочетание ВИЧ инфекции и вирусного гепатита В (2,3%).

3. В ходе работы установлено, что наиболее частым клиническим проявлением у пациентов с антителами к вирусу гепатита С являлась слабость (у 32 из 44 пациентов). При анализе лабораторных показателей больных данной группы отмечено достоверное снижение гемоглобина, эритроцитов и альбумина, повышение креатинина по сравнению с пациентами, не имеющими антител к вирусу гепатита С.

4. По данным молекулярно-биологического исследования репликативная фаза хронического вирусного гепатита С была выявлена у каждого второго пациента, имеющего антитела к ВГС (5 из 11 пациентов). При этом в 4-х случаях наблюдался высокий уровень вирусной нагрузки вируса гепатита С, что говорит о значимом риске этих пациентов как потенциальных источников инфекции на отделениях гемодиализа.

Список литературы

1. Строков А.Г. Программный гемодиализ: модификация режимов для коррекции сердечно-сосудистых нарушений: дис. ... д-р. мед. наук: 14.01.24 . - М., 2013. - 227 с.
2. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг // Регистр заместительной почечной терапии Российского диализного общества Общероссийская Общественная Организация Нефрологов «Российское Диализное Общество». - Москва: 2019. - С. 14.
3. Mukomolov S., Trifonova G. Levakova I. Bolsun D., Krivanogova E. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions // Hepatic Medicine: Evidence and Research. - 2016. - №8. - С. 51-60.
4. Tomilina N.A., Bikbov B.T. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2011(Report of the Russian Registry of Renal Replacement Therapy) // Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. - 2015. - №17. - С. 35-58.
5. Галеева З.М., Сайфутдинов Р.Г., Хартынова И.М. 6. Галеева З.М., Сайфутдинов Р.Г., Хартынова И.М. Современные представления о роли вируса гепатита С в развитии патологии почек: эпидемиологические, морфологические,клинико-лабораторные и патогенетические аспекты(обзор литературы) 2011 г. // Практическая медицина. - 2011. - №51. - С. 38-43.
6. Mukherjee R, Burns A, Rodden D, Chang F, Chaum M, Garcia N, Bollipalli N, Niemz Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection.// Journal of the Association for Laboratory Automation // Journal of the Association for Laboratory Automation . - 2015. - №5. - С. 519-38. doi: 10.1177/2211068214563794.
7. Marinaki S.,Boletis J.N., SakellariouS.,Delladetsima I.K. Hepatitis C in hemodialysis patients // World Journal of Hepatology. - 2015. - №7(3). - С. 548-558. doi: [10.4254/wjh.v7.i3.548](http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.548).
8. Triantos C., Konstantakis C., Tselekouni P., Kalafateli M., Aggeletopoulou I. Epidemiology of Hepatitis C in Greece // World Journal of Hepatology. - 2016. - №22(36). - С. 8094-102. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8094.
9. Федуняк И.П. Сравнительная клинико-лабораторная и эпидемиологическая характеристика посттрансфузионных вирусных гепатитов и их исходы : автореф. дис. ... д-р. мед. наук: 14.00.10. - Спб., 1996. - 20 с.
10. Мукомолов С.Л., Левакова И.А. , Синайская Е.В , Сулягина Л.Г. , Кислый П.Н , Тимаховская Г.Ю.,Иванова Н.В. Эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов В и С// // Инфекция и иммунитет. - 2011. - №1(2). - С. 143–150.
11. «Вирусные гепатиты у больных, подвергающихся диализу. Руководство для врачей» / Команденко М.С., Нечаев В.В., Радченко В.В., Раснянский В.Ю, - Спб.: СпецЛит, 2016. - 220 с.
12. Okuda K., Yokosuka O Natural History of Chronic Hepatitis C in Patients on Hemodialysis: Case control study with 4-23 years of follow-up // World Journal of Hepatology. - 2004. - №10(15). - С. 2209-12. doi: 10.3748/wjg.v10.i15.2209.
13. Галимзянова А.Х., Кладова И.В., Дубина Д.Ш., Кивва В.Н., Ахминеева А.Х., Горшков Д.А., Андреева А.К. Риск парентеральных инфекций у медицинских работников диализных отделений. Можем ли мы его уменьшить.Фармакоэпидемиологический анализ эритропоэтинов // Астраханский медицинский журнал. - 2010. - №5(1). - С. 106-115.
14. Okuda K., Hayashi H., Yokozeki K., Kobayashi S., Kashima T., Irie Y. Mode of Hepatitis C Infection Not Associated With Blood Transfusion Among Chronic Hemodialysis Patients // Journal of hepatoligy. - 1995. - №23(1). - С. 28-31.
15. Sun J., Yu R., Zhu B., Wu J., Larsen S., Zhao W. Hepatitis C Infection and Related Factors in Hemodialysis Patients in China: Systematic Review and Meta-Analysis // Informa Healthcare USA. - 2004. - №15. - С. 610-20.
16. Fabrizi F., Poordad F.,Martin P. Hepatitis C Infection and the Patient With End-Stage Renal Disease // Journal of hepatology. - 2002. - №1. - С. 3-6.
17. Семендяева М.И., Меркулов И.А., Пастухов А.И., Гайдашева Е.В., Лесняк В.Н., Шутова О.В. Гепатацеллюлярная карцинома - день сегодняшний // Клиническая практика . - 2013. - №2. - С. 35-48.
18. Goel A. Singh D., Rakesh B Hepatitis C virus infection and chronic renal disease // Indian Journal of Gastroenterology Hepatitis C virus infection and chronic renal disease. - 2018. - №37. - С. 492–503.
19. Ishida H. ,Agishi T.,Koyama I.,Sawada T., Murakami T., Utsumi K., Tsuji K., Kawase T., Ishii Y., Ishimori I., Kaneko I., Tojimbara T., Nakajima I., Mineshima M., Fuchinoue S., Yoshioka T. Hemodialysis Paradox: Survey on the Incidence Rate of Hepatocellular Carcinoma in Antihepatitis Virus C-antibody-positive Chronic Hemodialysis Patients // Artificial organs. - 2001. - С. 58-60.
20. Okuda K. Hepatocelhlar carcinoma //Journal of Hepatology 2000; pp. 225-231 Hepatocelhlar carcinoma // Journal of Hepatology. - 2000. - №32(1). - С. 225-231.
21. Zoulim F Hepatitis C virus infection in special groups // Journal of Hepatology. - 1999. - №31. - С. 130-135.
22. Czepiel J.,Biesiada G., MachT. Clinical Presentation of Chronic Hepatitis C in Patients with End-Stage Renal Disease and on Hemodialysis // American Journal of Gastroenterology. - 2005. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.51938.
23. Hans L.,Tillmann M.. Manns P. Hepatitis C Virus Infection: Diagnosis, Natural Course and Therapy // Kidney and Blood Press Res . - 1999. - №19. - С. 2015-2019.
24. Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, Chen K, Kutner MH, Wolfe RA The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology // American Journal of Kidney Diseases. - 2004. - №44. - С. 7-15.
25. Dzekova-Vidimliski P., Sikole A. Hepatitis C virus infection in maintenance hemodialysis patients: Recommendations for diagnostics and treatment // The International journal of artificial organs.. - 2017. - №39. - С. 590-595. doi: 10.5301/ijao.5000548.
26. Olaby RR, Azzazy HM. doi: 10.1586/erm.10.101 Hepatitis C virus RNA assays: current and emerging technologies and their clinical applications // Expert Review of Molecular Diagnostics. - 2011. - №11. - С. 53-64. doi: 10.1586/erm.10.101.
27. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. - 2013. - №1. - С. 46-51.
28. Авдеева М.Г., Лысенко И.В К Вопросу о патогенезе анемии при хронической HCV-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2014. - №2. - С. 52-56.
29. Донцов Д.В. Роль иммуногематологических нарушений в патогенезе хронического гепатита С(обзор литературы). // Modern problems of science and education. - 2012. - №1.
30. Шилова Е.М., Смирнова А.В., Козловской Н.Л. Обновленные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года // ГЭОТАР-Медиа, 2014. - С. 856.
31. Nishida C., Uto H.,Oketani M., Tokunaga K., Nosaki T.,Fukumoto M., Oku M.,Sogabe A. , Moriuchi A., Ido A., Hirohito Tsubouchi Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C // Journal gastroenterology and hepatology. - 2010. - №45. - С. 326–334 . doi 10.1007/s00535-009-0149-0.
32. Sun J., Yu R., Zhu B., Wu J., Larsen S., Zhao W. Hepatitis C Infection and Related Factors in Hemodialysis Patients in China: Systematic Review and Meta-Analysis // Informa Healthcare USA. - 2009. - №31.doi: [10.1080/08860220903003446](https://doi.org/10.1080/08860220903003446).
33. Almawi W.Y., Qadi A.A., Tamim H., Ameen G, Bu-Ali A., Arrayid S. Seroprevalence of Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Among Dialysis Patients in Bahrain and Saudi Arabia // Transplant Proceeding. - 2004. - №36(6). - С. 1824-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.07.019.
34. KurokawaT.,Ohkohchi N. Platelets in Liver Disease, Cancer and Regeneration // World Journal Gastroenterology. - 2017. - №23(18). - С. 3228-3239. doi: 10.3748/wjg.v23.i18.3228.
35. Mizuno M. , Higuchi T., Yanai M., Kanmatsuse K., Esumi M. 235-42. doi: 10.1159/000058398. Dialysis-membrane - dependent Reduction and Adsorption of Circulating Hepatitis C Virus During Hemodialysis // Nephron. - 2002. - №91(2). - С. 235-42. doi: 10.1159/000058398.
36. Медик В.А. Математическая статистика в медицине /В.А. Медик, М.С. Токмачев. – М.: Финансы и статистика, 2007. – 798 с
37. Higgins C. Laboratory Investigations: A Guide for Nurses, Midwives and Health Professionals, 3rd Edition / Wiley-Blackwell, 2013. - 424 с.
38. al-Wakeel J., Malik G., al-Mohaya S., Mitwalli A. , Baroudi F., el Gamal H., Kechrid M Liver Disease in Dialysis Patients With Antibodies to Hepatitis C Virus // Nephrology Dialysis Transplantation. - 1996. - №11. - С. 2265-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027146.
39. Kaiser T., Damerow H.C., S.Tenckhoff , A.Finger,,Böttcher I ,Hafer C.G. Kinetics of hepatitis C viral RNA and HCV‐antigen during dialysis sessions: Evidence for differential viral load reduction on dialysis/ // Journal of medical viroligy. - 2008. - №80(7). - С. 1195-201.

### Список используемых сокращений

АЛТ Аланинаминотрансфераза

АСТ Аспартатаминотрансфераза

ВГВ вирусный гепатит А

 ВГС вирусный гепатит С

ВИЧ вирус иммунодефицита человека

ГД гемодиализ

ЗПТ заместительная почечная терапия

Анти-ВГС антитела к вирусу гепатита С (суммарные)

ОГД отделения гемодиализа

ПД перитонеальный диализа

ПЦР полимеразная цепная реакция

РНК рибонуклеиновая кислота

РФ Российская Федерация

ХБП хроническая болезнь почек

ХВГС хронический вирусный гепатит С

ХПН хроническая почечная недостаточность

Ig G Иммуноглобулины класса G