

УДК 616.36-002.2-07

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

И.Г. Кинванлун, Р.Р. Давузов, М.Н. Джумабаев

Рассматривается роль цистатина С как раннего маркера хронической болезни почек (ХБП) при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) на различных стадиях развития фиброза печени. Дана сравнительная характеристика преимуществ и недостатков определения скорости клубочковой фильтрации с использованием креатинина и цистатина С в диагностике субклинической почечной дисфункции. Поражение почек при вирусном гепатите С является общеизвестным фактором, которому посвящено много отечественных и зарубежных исследований, однако в доступных литературных источниках исследование цистатина С при ХВГС недостаточно, а оценки степени почечной дисфункции с учетом тяжести фиброза печени единичны. Как известно, у пациентов ХВГС уже с переходом в цирроз печени в 20 % случаев болезнь осложняется гепаторенальным синдромом, увеличивающим риск летальных исходов. В силу вариабельности креатинина сыворотки крови по причине неренальных факторов, данный лабораторный показатель не может быть использован для определения степени выраженности почечной дисфункции (ПД). В настоящее время цистатин С считается наиболее точным эндогенным индикатором клубочковой фильтрации при ХБП, что придает особую актуальность его определению при различных заболеваниях внутренних органов. Результат нашего исследования показал, что использование цистатина С является ранним маркером в диагностике ПД при ХВГС, когда по мере утяжеления фиброза печени параллельно повышается и уровень цистатина С сыворотки крови. Полученные результаты исследования позволяют врачам своевременно диагностировать поражение почек и проведение ранней нефропротективной терапии у больных ХВГС.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С; хроническая болезнь почек; цистатин С; фиброз печени; непрямая эластометрия; маркеры почечной дисфункции.

ӨНӨКӨТ ВИРУСТУК ГЕПАТИТТИН С ТҮРҮ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫН БӨЙРӨГҮНҮН КЛИНИКАЛЫК-ФУНКЦИОНАЛДЫК АБАЛЫ

И.Г. Кинванлун, Р.Р. Давузов, М.Н. Джумабаев

Бул макалада боор дартынын өнүгүүсүнүн ар кандай баскычтарында өнөкөт вирустук гепатиттин С түрүндө өнөкөт бөйрөк оорусунун баштапкы маркери катары цистатин Снын ролу каралат. Субклиникалык бөйрөктүн функциясынын бузулушу дартын аныктоодо креатининди жана цистатин Сны пайдалануу менен филтрлөөнүн тездигин аныктоонун артыкчылыктары жана кемчиликтери көрсөтүлүп, салыштырма талдоо жүргүзүлгөн. Вирустук гепатиттин С түрүндө бөйрөктүн жабыркашы жалпыга белгилүү фактор болуп эсептелет, бул багытта көптөгөн атамекендик жана чет элдик окумуштуулар изилдөөлөрдү жүргүзүшкөн, бирок бизге жеткиликтүү илимий булактарда вирустук гепатиттин С түрүндө цистатин Сны пайдалануу жетиштүү изилденген эмес, боор оорусун эске алуу менен бөйрөктүн функциясынын бузулуу деңгээлине баа берүү жокко эсе. Баарыбызга белгилүү болгондой, өнөкөт вирустук гепатиттин С түрү менен ооруп, боордун циррозуна өтүп бара жаткан бейтаптардын 20%ында оору гепатореналдык синдром менен татаалдашып, өлүмгө учуроо коркунучу жогорулайт. Реналдык эмес факторлорго байланыштуу креатининдин канды өзгөртүүсүнөн улам, бул лабораториялык көрсөткүчтү бөйрөктүн функциясынын бузулуу деңгээлин аныктоо үчүн колдонууга болбойт. Азыркы учурда цистатин С бөйрөктүн өнөкөт оорусунда бир кыйла так эндогендик индикатор болуп эсептелет, мунун өзү ички органдардын ар түрдүү ооруларын аныктоодо өзгөчө актуалдуулукка ээ экендигин билдирет. Биздин изилдөөнүн жыйынтыктары көрсөткөндөй, бөйрөктүн жетишсиздиги жана өнөкөт вирустук гепатиттин С түрү дартын аныктоодо цистатин Сны баштапкы маркер катары пайдаланууга болот. Боор оорунун татаалдашы менен бир эле мезгилде канда цистатин Снын деңгээли да жогорулайт. Изилдөөнүн жыйынтыктары биздин дарыгерлерге өз убактысы менен бөйрөк бузулушунун аныктоого жана өнөкөт вирустук гепатиттин С түрү менен ооруган бейтаптарды эрте нефропротективдүү дарылоого өткөрүүгө мүмкүндүк берет.

Түйүндүү сөздөр: өнөкөт гепатиттин С түрү; өнөкөт бөйрөк оорусу; цистатин С; боор дарты; кыйыр эластометрия; бөйрөктүн функциясынын бузулушуна маркерлер.

CLINICAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

I.G. Kinvanlun, R.R. Davuzov, M.N. Dzhumabaev

The role of cystatin C as an early marker of chronic kidney disease (CKD) in chronic viral hepatitis C (CVHC) at various stages of liver fibrosis is considered. A comparative description, advantages and disadvantages of determining the glomerular filtration rate using creatinine and cystatin C in the diagnosis of subclinical renal dysfunction is given. Kidney damage in viral hepatitis C is a well-known factor, which many domestic and foreign studies have devoted, however, in available literature sources, the study of cystatin C in chronic hepatitis C is insufficient, and the degree of renal dysfunction taking into account the severity of liver fibrosis is rare. As is well known, in patients with chronic hepatitis C, already 20% of the patients with transition to cirrhosis of the liver are complicated by the hepatorenal syndrome, which increases the risk of death. Due to serum creatinine variability due to non-renal factors, this laboratory indicator cannot be used to determine the severity of renal dysfunction (RD). At present, cystatin C is considered the most accurate endogenous indicator of glomerular filtration in CKD, which makes it particularly relevant for its determination in various diseases of internal organs. The result of our study showed that the use of cystatin C is an early marker in the diagnosis of RD in CVHC, when the level of cystatin C in blood serum increases in parallel with the worsening of liver fibrosis. The results of the study allow doctors to promptly diagnose kidney damage and perform early nephroprotective therapy in patients with CVHC.

Keywords: chronic viral hepatitis C; chronic kidney disease; cystatin C; liver fibrosis; indirect elastometry; markers of renal dysfunction.

Введение. После открытия вирусного гепатита С (ВГС) эта болезнь стала признанной проблемой общественного здравоохранения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), носителями ВГС являются более 177,5 млн человек во всем мире [1]. От 10 до 40 % случаев ВГС инфекция осложняется циррозом печени (ЦП), а смертность при ЦП в среднем в год составляет 4 %. При ВГС-инфекции описаны иммунные нарушения и широкий спектр внепеченочных поражений, развитию которых, как правило, предшествует длительное течение болезни хронического вирусного гепатита С (ХГВС).

К внепеченочным проявлениям ВГС-инфекции относятся гломерулонефрит, тиреоидит, инсулинорезистентность, сахарный диабет, лишай, серонегативный артрит, криоглобулинемия, лимфопролиферативные расстройства и др. [2]. Существование системных поражений при ВГС-инфекции описано еще в начале 80-х годов XX века [3]. Имеются данные, что примерно у 40 % больных с ВГС-инфекцией имеется, по крайней мере, одно внепеченочное проявление [4]. Крупномасштабные исследования показали, что ВГС-инфекция имеет большой риск развития патологии почек с дальнейшей трансформацией в терминальную стадию почечной недостаточности (ТПН) [5].

Связь хронической ВГС-инфекции с развитием заболевания клубочкового аппарата почек также показывают результаты прижизненных [6] и аутопсийных [7] патоморфологических исследований, свидетельствующих о высокой распространенности гломерулопатий, достигающих 55–71 % в этой категории больных. Как известно, почечная

дисфункция на ранних стадиях часто протекает без клинических проявлений, вплоть до III ст. ХБП [8]. Подобное состояние обычно продолжается десятилетиями, постепенно прогрессируя и перерастая в явную патологию, проявляющуюся клиническими признаками ренальной недостаточности. Скрининг населения, имеющего повышенный риск развития ХБП, путем определения альбуминурии и подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СК-креатин) по креатинину был предложен KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). При этом уровень креатинина сыворотки крови колебался в зависимости от многих непочечных факторов (возраст, пол, мышечная масса, ожирение и др.), создавая много погрешностей в диагностике почечной дисфункции.

Повышенный уровень сывороточного креатинина не всегда специфичен для заболеваний почек, так как он может повышаться и при других различных хронических заболеваниях. Причем у сывороточного креатинина, как у маркера клубочковой фильтрации, есть «слепая зона». В промежутке СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² отсутствует пропорциональная взаимосвязь между увеличением концентрации креатинина и уменьшением СКФ. При таком промежутке подсчет СКФ по креатинину выдает ложноотрицательные результаты, не указывая на начало развития почечной патологии.

Liangpunsakul S. и соавторы показали связь ВГС и наличия микроальбуминурии (МАУ) [9]. В исследование было включено 363 больных с ВГС-инфекцией, контрольную группу составили 995 здоровых пациентов. Результат исследования показал, что распространенность МАУ у пациентов

с ВГС-инфекцией составляла 11,4 % против 6,7 % в контрольной группе, значимость этой взаимосвязи была достоверной ($p < 0,001$). ВГС был независимо связан с МАУ у пациентов без диабета (отношение шансов 1,99, 95% ДИ 1,38–2,85; $p < 0,01$). Появление МАУ отражает склероз почечной ткани не менее чем в 20–25 % нефронов, а выявление протеинурии (ПУ) свидетельствует о потере около 50–70 % клубочков [10]. В связи с этим идет активный поиск альтернативных маркеров ХБП для раннего выявления и профилактики ренальной дисфункции.

Цистатин С – негликозилированный белок с массой 13 КДа относится к группе цистеиновых протеазных ингибиторов. Цистатин С синтезируется практически всеми ядродержащими клетками организма человека. При этом уровень цистатина С не зависит от наличия воспалительного процесса, возраста, пола и степени мышечного развития. В здоровой почке более 99 % белков цистатина С выводится из организма с постоянной скоростью, которая определяется состоянием почечной функции. В условиях ХБП в сыворотке крови повышается уровень этого белка. При этом чем хуже функция почек, тем меньше цистатин С фильтруется клубочками и тем выше его уровень в сыворотке крови. В доступной литературе имеется много данных о цистатине С как о раннем маркере почечной дисфункции при сахарном диабете [11], циррозе печени [12] и других патологических состояниях [13]. В работах Н.Б. Волошина [14] оценивалась концентрация цистатина С у больных ХГВС, было выявлено повышение этого показателя выше нормальных значений, но при этом, по данным непрямо́й эластометрии, не была изучена взаимосвязь уровня цистатина С и наличия ВГС-инфекции с учетом различных стадий фиброза печеночной ткани.

Цель исследования – оценить диагностические возможности стандартных и альтернативных маркеров ХБП при хроническом вирусном гепатите С, с учетом данных непрямо́й эластометрии.

Материалы и методы исследования. В качестве исследуемых объектов были обследованы 71 амбулаторный пациент с ХВГС без предшествующей противовирусной терапии, средний возраст пациентов составил 48 ± 17 лет. Всем пациентам проведено стандартное лабораторное исследование с определением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего и прямого билирубина, тимоловой пробы, альбумина, протромбинового индекса, общего анализа крови и мочи. Диагноз Вирусный гепатит С был подтвержден иммуноферментным анализом (anti-HCV), полимеразной цепной реакцией (ПНК HCV). Степень фиброза печени определялась

с помощью метода непрямо́й эластометрии по шкале METAVIR на аппарате FibroScan 502 (France) в расчетных единицах килопаскаля (кПА). Для расчета СКФ по креатинину использовали формулу СКД-ЕРІ (2009). Уровень цистатина С определялся иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови с подсчетом СКФ по формуле Хоуке (СКФцист). Пациенты были разделены на пять групп в зависимости от степени фиброза печени:

- 1-ю группу составили пациенты с уровнем фиброза печени F0 ($\leq 5,8$ кПА) – 19 человек;
- 2-я группа с уровнем фиброза печени F1 (5,9–7,2 кПА) – 20 человек;
- 3-я группа с уровнем фиброза печени F2 (7,2–9,5 кПА) – 14 пациентов;
- 4-я группа включалась стадиями фиброза F3 + F4 ($> 9,5$ кПА) – 18 пациентов;
- 5-ю контрольную группу составили 8 здоровых лиц.

Из исследований были исключены пациенты с анамнезом сахарного диабета, первичным заболеванием почек, декомпенсированным циррозом печени и гепаторенальным синдромом. Достоверность различий сравниваемых показателей определялась с помощью пакета стандартных программ Statistica 8.0. При корреляционном анализе для параметрических показателей использовался коэффициент Пирсона. Достоверным показателем считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Повышение активности АЛТ в сыворотке крови отмечено у 90 % пациентов ($77,1 \pm 14,40$ ммоль/л), при этом уровень АСТ только у 67,6 % ($41,1 \pm 9,42$ ммоль/л). Показатель тимоловой пробы был достоверно выше ($p < 0,05$) в 4-й группе в сравнении с 1-й группой ($7,4 \pm 3,1$ против $4,3 \pm 2,2$). Повышение уровня общего билирубина выявлено у 57 % пациентов ($29,8 \pm 6,42$ мкмоль/л). Снижение альбумина сыворотки крови ($30 \pm 2,11$ г/л) отмечено только в 4-й группе у 22,2 %. Протеинурия выявлена в 8 % случаев также преимущественно в 4-й группе. В ходе исследования было выявлено, что у 100 % обследуемых пациентов с ХВГС с F0 по F4 уровень цистатина С в сыворотке крови был выше нормы и достоверно отличался от данных контрольной группы ($p < 0,01$), но при этом уровень креатинина сыворотки крови оставался в пределах нормы (таблица 1).

Показатель СКФцист (таблица 2) отличался у больных с различными стадиями фиброза, у пациентов с F0 не было достоверной разницы в сравнении с большими F1–F2 стадиями фиброза ($p > 0,05$), но этот показатель достоверно отличался при F3–4 ($p < 0,05$), что свидетельствует о прогрессировании поражения почек параллельно нарастанию степени фиброза печени.

Таблица 1 – Показатели уровня креатинина и цистатина С у больных ХВГС

Стадии фиброза печени	Креатинин	Цистатин С
Контроль	71,7 ± 9,7	0,81 ± 0,05
F0	79,5 ± 11,4	1,17 ± 0,18
F1	75,2 ± 8,7	1,16 ± 0,14
F2	82,8 ± 8,4	1,21 ± 0,13
F3–F4	74 ± 9,1	1,21 ± 0,8

Таблица 2 – СКФ по креатинину и цистатину С

Стадии фиброза печени	СКФ креатинина, мл/мин/1,73 м ²	СКФ цистатина С, мл/мин/1,73 м ²	Р
Контроль	104,1 ± 8,5	94 ± 7,2	< 0,05
F0	86,46 ± 8,4	69,38 ± 11,5	< 0,01
F1	98,6 ± 13,1	70,08 ± 8,3	< 0,001
F2	83,92 ± 12,9	60,6 ± 11,7	< 0,001
F3–F4	95,15 ± 15,3	61,7 ± 7,2	< 0,001

Примечание. Р – значение из парного критерия Стьюдента (двусторонний). Параметры достоверны между группами, $p < 0,05$.

Повышение концентрации цистатина С крови нарастало по мере увеличения гепатофиброза, что может служить косвенным маркером разрастания соединительной ткани [15]. Согласно усредненным показателям СКФцист у обследуемых пациентов во всех группах соответствовали ХБП стадии С2, а при расчете СКФкреат снижение регистрировалось только на стадия фиброза F0 и F2 (см. таблицу 2). Причина вариабельности результатов усредненных показателей СКФкреат, как было отмечено выше, возможно, связано с неренальными факторами его возникновения.

С прогрессированием поражения печени включается гепаторенальный рефлекс, приводящий к снижению СКФ из-за уменьшения скорости образования в печени мочевонных факторов при цитолитическом поражении гепатоцитов [16]. Поэтому даже значительное снижение СКФ может сопровождаться нормальным или незначительно повышенным уровнем сывороточного креатинина. К тому же повышение уровня сывороточного креатинина является поздним маркером развития почечной дисфункции. Это приводит к недооценке значимости снижения СКФ у больных с терминальными стадиями печеночной патологии, которая оказывается несколько завышенной. По данным некоторых авторов, погрешность результата может достигать 50 % [17, 18]. При расчете корреляционной связи выявлена умеренная положительная

связь между уровнем цистатина С и кПа ($r = 0,442$) (рисунок 1).

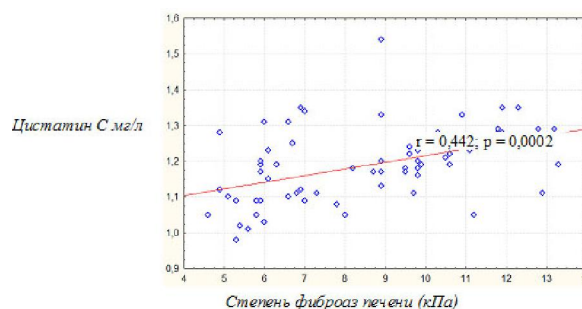


Рисунок 1 – Взаимосвязь между уровнем сывороточного цистатина С и степени фиброза печени кПа

Полученные нами результаты исследования по цистатину С с подсчетами СКФ подтверждают наличие субклинической ХБП при ХВГС даже с минимальными фибротическими изменениями печени по данным непрямои эластометрии.

Вывод. Поражение почек при хроническом вирусном гепатите С является естественным течением болезни, вызывающим прогрессирование почечной дисфункции по мере нарастания фиброза печеночной ткани. В управлении инфицированными ХВГС пациентами необходимо активное выявление поражения почек с применением цистатина С. В перечень необходимых анализов для диагностики субклинической почечной дисфункции у больных с ХВГС необходимо включить определение цистатина С.

Литература

1. Николаева Л.И. Особенности современной диагностики гепатита С / Л.И. Николаева, Г.В. Сапронов, Е.А. Лейбман // Вестник КРСУ. 2016. Т. 16. № 3. С. 69–71.
2. El-Serag H.B, Hampel H., Yeh C., Rabeneck L. Hepatitis C and kidney disease. 2015. Volume 7. Issue 1.
3. Aprosin Z.G., Tareev E.M., and etc. Chronic active hepatitis as a systemic disease. M.: Medicine, 1981. P. 190.
4. Pawlotsky J.M. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. Semin Liver Dis 2014. (34): 22–29. DOI: 10.1055/s-0034-1371007
5. Chen Y.C., Lin H.Y., and etc. A nationwide cohort study suggests that hepatitis C virus infection is associated with increased risk of chronic kidney disease. Kidney Int 2014. 85: P. 1200–1207. DOI: 10.1038/ki.2013.455

6. *McGuire B.M., Julian B.A., Bynon J.S., Cook W.J., King S.J., Curtis J.J., Accortt N.A., Eckhoff D.E.* Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation // *Ann Intern Med.* 2006; 144 (10): P. 735–741.
7. *Gopalani A., Ahuja T.S.* Prevalence of glomerulopathies in autopsies of patients infected with the hepatitis C virus // *Am J Med Sci.* 2001; 322 (2): P. 57–60.
8. Centers for Disease Control and Prevention. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney Disease in the United States, 2010.
9. *Liangpunsakul S., Chalasani N.* Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2005; 67 (1): P. 285–290.
10. *Shchukina A.A., Bobkova I.N., Shestakova M.V., Vikulova O.K.* Urinary excretion of markers of damage to podocytes in patients with diabetes mellitus. *Therapeutic archive.* 2015. (10). P. 62–66.
11. *Narisa Futrakul, Prasit Futrakul.* Biomarker for early renal microvascular and diabetic kidney diseases // *Ren Fail.* 2017; 39 (1): 505–511. Published online 2017 May 11. DOI: 10.1080/0886022X.2017.1323647
12. *Tugushev A.S., Bolgova A.V., and etc.* Assessment of renal dysfunction in patients with cirrhosis of the liver // *Zaporozhye Medical Journal.* 6 (93). 2015. P. 48–52.
13. *Муркамилов И.Т.* Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Изд-во Медиа Сфера (Москва). Т. 118. № 9. 2018. С. 10–16.
14. *Волошина Н.Б.* Концентрация цистатина С в сыворотке крови у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и хроническим гепатитом С / Н.Б. Волошина, Г.Ф. Татьяна, В.С. Крапивкина и др. // *Бюл. СО РАМН.* 2009. (6). С. 80–84.
15. *Юзько Ю.В.* Изменения различных классов протеаз и ингибиторов протеаз как возможных сывороточных маркеров фиброза у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Юзько. Новосибирск, 2007.
16. *Arroyo V.* Acute kidney injury (AKI) in cirrhosis: Should we change current definition and diagnostic criteria of renal failure in cirrhosis? // *Journal of Hepatology.* 2013. 59 (3), 415–417. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.035.
17. *Parke Ch.Y., Martin P.S.* Renal dysfunction in cirrhosis // *Clinical Liver Disease.* 2015. Vol. 5 (6). P. 150–157.
18. *Angeli P., Sanyal A., and etc.* Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Liver International. 2013. Vol. 33. Issue 1. P. 16–23.