

Гепатит В в центрах гемодиализа Москвы: клинико-эпидемиологическая характеристика

М.Л. Зубкин, Е.П. Селькова, В.М. Стаханова, В.Г. Новоженев, Ю.В. Кожокар, Ф.С. Баранова, К.В. Нефедов, В.И. Червинко, В.А. Таранов, И.И. Стенина, А.А. Старченко, Д.К. Львов
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ,
НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН,
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ,
Московский городской нефрологический центр при городской клинической больнице № 52, Институт проблем передачи информации РАН

Hepatitis B in Moscow Hemodialysis Centers: clinical and epidemiological feature

M. Zubkin, E. Selkova, V. Stakhanova, V. Novozhenov, Y. Kozhokar, F. Baranova, K. Nefedov, V. Chervinko, V. Taranov, I. Stenina, A. Starchenko, D. Lvov

Ключевые слова: гепатит В, гемодиализ, вакцинация, иммунный ответ.

В период с 1996 по 2001 гг. наблюдались 669 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН), получавших лечение в четырех центрах гемодиализа Москвы. Маркеры перенесенной или текущей инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), были выявлены у 411 пациентов (61%). У 16 (2%) имелись признаки острого гепатита В (ОГВ). У 80 больных (12%) определялось носительство HBsAg, из них в сочетании с HCV-инфекцией – у 21 пациента (3%). Среди больных, в крови которых было обнаружено только специфические антитела к антигенам HBV, преобладали случаи с изолированными HBcoreAb (у 55%). HBsAb были выявлены у 21% пациентов, а их сочетание с HBcoreAb – у 24%. Подтверждена связь заражения HBV с продолжительностью лечения программным гемодиализом (ПГД). Основная часть больных (76%) оказалась инфицирована в течение первого года после начала заместительной почечной терапии. Не удалось установить связь заражения с полом и возрастом пациентов, характером заболевания почек, ставшего причиной развития уремии, а также с количеством произведенных гемотрансфузий. Течение ОГВ в условиях лечения ПГД отличалось преимущественно субклиническими проявлениями. Часть больных, несмотря на проводимую вакцинацию, оказалась инфицирована HBV. В этой группе ОГВ характеризовался большей частотой желтушных форм заболевания. Хронизация гепатита В установлена у 37% пациентов. У 77% больных с персистенцией HBsAg болезнь протекала с признаками репликации вируса.

Between 1996 and 2001 669 patients with end stage of renal disease, treated in four Moscow Hemodialysis Units were observed. Markers of in past or current infection, caused by hepatitis B virus (HBV) were revealed in 411 patients (61%). In 16 patients (2%) the signs of acute hepatitis B (AHB) were found. 80 patients (12%) proved to be carriers of HBsAg, and in 21 of them (3%) there was a combination with HCV-infection. Among the patients with detected specific antibodies to HBV antigens, the isolated HBcoreAb were found most often (in 55%). HBsAb were revealed in 21% of patients, and their combination with HBcoreAb – in 24%. The linkage between the duration of hemodialysis treatment and HBV-infection was confirmed. Most of patients (76%) proved to be infected during the first year of replacement renal therapy. But we did not succeed in establishing a connection between frequency of infection and sex, age of patients, the character of renal disease which caused uremia, and the quantity of hemotransfusions. The course of AHB in hemodialysis patients was characterized by preferentially subclinical manifestations. Some patients, in spite of vaccination, proved to be infected by HBV. In this group AHB was characterized by higher frequency of jaundice. Hepatitis B chronification was established in 37% of patients. In 77% of patients with persistence of HBsAg, the signs of viral replication were found.

Актуальность проблемы

Лечение ПГД сопряжено с риском развития инфекционных осложнений, среди которых особое место занимают вирусные гепатиты, в частности гепатит В [8, 20, 28].

Распространенность этой инфекции в диализной популяции сильно колеблется в зависимости от стран, регионов и даже отдельных центров гемодиализа. В то время как в Германии и Великобритании частота носительства HBsAg составляет соответственно 3 и 0,4%

*Адрес для переписки: г. Москва, больница № 52, Московский городской нефрологический центр
Телефон: 196-19-53. Зубкин Михаил Леонидович
E-mail: zubkin@mitino.com*

[14], в некоторых странах Восточной Европы, Азии и Центральной Америки она все еще достигает 20–30% [8].

В России частота заражения HBV в условиях лечения ПГД изучена лишь в отдельных центрах некоторых регионов [2, 3, 5, 7, 16] и требует дальнейшего уточнения.

Инфицирование HBV, особенно в случае хронизации гепатита с признаками высокой активности, является фактором, отягчающим течение и прогноз уремии в связи с риском развития как печеночных, так и внепеченочных осложнений заболевания. Это может негативно отразиться на результатах заместительной терапии тХПН и, в первую очередь, трансплантации почки [10, 12, 23, 29].

В литературе имеются лишь единичные и достаточно противоречивые сообщения о клиническом течении и исходах гепатита В в условиях заместительной почечной терапии [9, 10, 21, 22].

Мало изучены темпы инфицирования HBV в условиях лечения ПГД, в то время как эти данные представляют несомненную важность для разработки стратегии вакцинопрофилактики гепатита В у больных с уремией.

Целью исследования явилось изучение клиничко-эпидемиологических особенностей HBV-инфекции у больных с тХПН, получающих лечение ПГД.

Материалы и методы

В период с 1996 по 2001 гг. под нашим наблюдением находилось 669 больных с тХПН, получавших заместительную почечную терапию в четырех центрах гемодиализа Москвы (Московский городской нефрологический центр при ГКБ № 52, ГКБ № 20, ГКБ № 24, ГКБ им. С.П. Боткина). Среди них было 345 мужчин и 324 женщины, средний возраст которых составил $46,73 \pm 12,65$ лет. У всех пациентов была диагностирована тХПН, наиболее частой причиной которой являлся хронический гломерулонефрит (49%). Реже встречались хронический пиелонефрит (14%), аномалии развития почек (3,4%) и другие заболевания.

Продолжительность лечения ПГД в исследуемой группе больных колебалась от 1 до 204 месяцев, в среднем – $24,23 \pm 34,09$ мес. Процедуры гемодиализа проводились без изоляции инфицированных HBV пациентов. Режим ПГД составлял 12 часов в неделю. Исключалось повторное использование диализаторов.

Всем больным наряду с оценкой клинического статуса и выполнением стандартных лабораторных методов диагностики проводилось определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-ГТ, а также концентрации общего билирубина крови. У всех пациентов методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) исследовали маркеры HBV-инфекции (HBsAg, HBeAg, HBsAb, HBcoreAb суммарные, HBcoreAb класса IgM, HBeAb). HBcoreAb, выявляемые в отсутствие HBsAg и HBsAb, определялись как изолированные [17], их обнаружение подтверждало повторным исследованием с помощью тест-системы фирмы «Roche».

ДНК HBV в крови выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) реактивами ПЦР-тест-системы АмплиСенс Центрального НИИ Эпидемиологии МЗ РФ.

Для сравнения средних величин в процессе статистической обработки полученных данных использова-

ли t-критерий. Различия распределений между группами устанавливали по критерию χ^2 . Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ выполняли с использованием имеющегося на рынке пакета компьютерных программ SPSS PC v. 7.5 для Windows 95.

Результаты

Из 669 пациентов с тХПН, получавших лечение ПГД в центрах гемодиализа Москвы, лишь 258 человек (39%) не были инфицированы HBV, тогда как у 411 больных (61%) были обнаружены маркеры текущей или перенесенной инфекции.

Среди инфицированных более половины (315 пациентов, 76%) составили больные, в крови которых определялись специфические антитела к вирусу. При этом HBsAb были обнаружены у 21% больных, сочетание HBsAb и HBcoreAb – у 24%, а в большинстве случаев выявлялись изолированные HBcoreAb (55%).

На момент исследования у 16 больных (2%) определялся ОГВ. У 80 (12%) пациентов с HBsAg, персистирующим в крови свыше 6 месяцев, диагностировали хроническую HBV-инфекцию. Из них у 21 (3%) также имелись признаки сопутствующего инфицирования HCV.

Для уточнения роли процедуры гемодиализа в заражении HBV сравнили доли инфицированных среди пациентов, получавших ПГД менее и более 1 месяца. Указанный срок выбрали в связи с тем, что он рассматривается как минимально возможный инкубационный период гепатита В [25]. Это позволило исключить связь инфицирования HBV с гемодиализом в случае применения этого метода заместительной почечной терапии менее 1 месяца.

В группе больных с короткой продолжительностью лечения ПГД (табл. 1) маркеры HBV-инфекции были выявлены в 30% случаев (46 больных). Среди пациентов, получавших лечение ПГД свыше 1 месяца, они определялись – у 71% (365). При этом в исследуемых группах статистически достоверными оказались различия как числа носителей HBsAg (соответственно 5% и 14%), так и больных со специфическими антителами к антигенам вируса (25% и 54%).

При анализе сроков лечения ПГД в зависимости от инфицирования HBV было установлено, что пациенты с выявляемыми маркерами вируса получали заместительную почечную терапию в течение $14,1 \pm 3,5$ мес., тогда как больные без признаков гепатита В лишь $5,8 \pm 2,4$ мес. ($p < 0,05$).

Связи заражения HBV с полом и возрастом пациентов, а также с характером почечных заболеваний, приведших к развитию ХПН, обнаружить не удалось. Не было статистически достоверных различий в частоте произведенных гемотрансфузий среди инфицированных и неинфицированных больных (соответственно $4,2 \pm 3,9$ и $3,2 \pm 1,6$).

Для оценки темпов заражения HBV в условиях лечения ПГД были проанализированы сроки выявления маркеров гепатита В в зависимости от начала заместительной почечной терапии. Группу для такого анализа составили больные, у которых при первом исследовании после поступления в диализные центры признаки HBV-инфекции (HBsAg, HBsAb и HBcoreAb) отсутство-

Таблица 1

Частота инфицирования HBV среди пациентов, получавших лечение ПГД менее и более 1 месяца

Наблюдавшиеся группы больных	Больные, получавшие лечение ПГД менее 1 месяца, абс. число (%)	Больные, получавшие лечение ПГД более 1 месяца, абс. число (%)
Пациенты без маркеров HBV	106 (70) ¹⁾	152 (29) ²⁾
Пациенты с маркерами HBV:	46 (30) ³⁾	365 (71) ⁴⁾
– больные острым гепатитом В;	–	16 (3)
– больные с хронической HBV-инфекцией;	8 (5) ⁵⁾	72 (14) ⁶⁾
– носители специфических антител:	38 (25) ⁷⁾	277 (54) ⁸⁾
• HbS Ab,	8 (21)*	58 (21)*
• сочетание HBscoreAb и HbS Ab,	11 (29)*	64 (23)*
• HBscoreAb	19 (50)*	155 (56)*
<i>Итого</i>	152	517

Примечание. ¹⁾⁻²⁾ – $p < 0,001$; ³⁾⁻⁴⁾ и ⁵⁾⁻⁶⁾ и ⁷⁾⁻⁸⁾ – $p < 0,01$;

* – процент от общего числа больных со специфическими антителами к антигенам вируса.

вали. В последующем указанные маркеры исследовались ежемесячно. Выявление в процессе наблюдения клинических и/или лабораторных признаков гепатита В позволяло достаточно точно судить о сроках развития болезни и ориентировочно о времени инфицирования.

Основная часть пациентов ПГД – 70 человек (76%) – оказалась инфицирована в течение первых 12 месяцев лечения (табл. 2). При этом почти 2/3 из них заболели ОГВ уже через 3–4 месяца после начала ПГД и лишь небольшая часть инфицировалась практически равномерно в течение последующих восьми месяцев (табл. 3).

В период с 1998 года 131 больному без признаков текущей или перенесенной HBV-инфекции проведена иммунопрофилактика гепатита В вакциной «Engerix B» фирмы «SmithKline Beecham Biologicals». Из них 20 человек (15%) все же оказались инфицированы HBV. Заражение произошло либо в случаях отсутствия ответа на вакцинацию (титр протективных антител не превышал 10 мМЕ/мл), либо при ее недостаточной эффективности (титр HBsAb колебался от 10 до 100 мМЕ/мл).

Все 19 больных, которым по разным причинам вакцинопрофилактика гепатита В не проводилась, заболели ОГВ. Обращала на себя внимание значимо большая частота желтушных форм заболевания среди инфицированных, которым проводилась вакцинация по сравнению с неиммунизированными пациентами (табл. 4).

У 7 из 19 невакцинированных больных (37%), инфицированных HBV в период лечения ПГД, произошла хронизация заболевания. Различий в исходе ОГВ у вакцинированных и невакцинированных пациентов обнаружить не удалось. Частота развития хронического гепатита В у больных, заболевших, несмотря на иммунизацию, практически не отличалась и составила 40% (8 из 20).

Из 174 пациентов, которым вакцинопрофилактика гепатита В не проводилась в связи с выявлением изолированных HBscoreAb, у 7 (4%) развилась клиническая картина гепатита В. При этом желтуха наблюдалась у 1 больного, а у остальных имела место безжелтушная форма заболевания.

Анализ исходов ОГВ в зависимости от клинических проявлений болезни позволил выявить тенденцию, не получившую статистического подтверждения в отношении более редких случаев хронизации HBV-инфекции при желтушной форме по сравнению с инапарантной и безжелтушной формами заболевания. В частности

Таблица 2
Темпы инфицирования HBV в условиях лечения ПГД

Продолжительность лечения ПГД	Пациенты, инфицированные HBV, абсолютное число (%)
Менее 12 месяцев	70 (76) ¹⁾
От 12 до 24 месяцев	14 (15) ²⁾
Более 24 месяцев	8 (9) ³⁾
<i>Итого</i>	92

Примечание. ¹⁾⁻²⁾ – $p < 0,003$; ¹⁾⁻³⁾ – $p < 0,001$.

Таблица 3
Темпы инфицирования HBV в течение первого года лечения ПГД

Продолжительность лечения ПГД	Число пациентов, инфицированных HBV (%)
Менее 4 месяцев	44 (63) ¹⁾
От 4 до 8 месяцев	14 (20) ²⁾
Последующие месяцы	12 (17) ³⁾
<i>Итого</i>	70

Примечание. ¹⁾⁻²⁾ – $p < 0,01$; ¹⁾⁻³⁾ – $p < 0,002$.

Таблица 4
Частота клинических форм острого гепатита В среди вакцинированных и невакцинированных пациентов

Пациенты	Клинические формы острого гепатита В, абсолютное число (%)			Всего
	инапарантная	безжелтушная	желтушная	
Невакцинированные	6 (33)	12 (63)	1 (5) ¹⁾	19
Вакцинированные	2 (10)	10 (50)	8 (40) ²⁾	20

Примечание. ¹⁾⁻²⁾ – $p < 0,01$.

HBsAg-емия персистировала свыше 6 месяцев лишь у 1 из 9 больных с клинической картиной желтухи по сравнению с 14 из 30 больных с субклиническими проявлениями ОГВ. Эта тенденция в равной мере затрагивала как невакцинированных пациентов, так и больных, не ответивших на иммунизацию.

Течение ХГВ в условиях лечения ПГД характеризовалось практически полным отсутствием клинически манифестных форм болезни и низкой активностью печеночных ферментов у 69 из 80 пациентов (86%). Лишь у 11 больных (14%) был обнаружен повышен-

ный уровень АСТ и АЛТ. При этом только у 4 из них активность трансаминаз вдвое превышала уровень нормальных значений.

При хронической HBV-инфекции в условиях лечения ПГД у 77% больных в крови обнаруживали ДНК HBV, что свидетельствовало о сохраняющейся репликации вируса.

Выводы и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о серьезной угрозе заражения HBV, существующей в центрах гемодиализа Москвы. У 61% больных выявлялись маркеры HBV. Среди них 12% являлись носителями HBsAg. Частота хронической HBV-инфекции в диализной популяции города, обнаруженная при настоящем мультицентровом исследовании, оказалась существенно большей по сравнению с той, что была установлена нами ранее в результате аналогичного исследования, проведенного в крупном, но единственном отделении гемодиализа Московского городского нефрологического центра [2]. Таким образом, частота носительства HBsAg в московских центрах гемодиализа в 2001 году в два раза превышает среднеевропейскую 10-летней давности, представленную в регистре EDTA.

На первый взгляд, близкие к нашим результаты были получены в Бразилии Neto и соавт., 1995 [20]. Однако в исследуемой этими авторами группе пациентов применялся не только гемодиализ, но и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. Поскольку частота заражения HBV при проведении последнего обычно существенно ниже, чем у больных, получающих лечение ПГД, можно предположить, что распространенность гепатита В среди больных на гемодиализе в Бразилии была выше.

У 365 исследованных нами пациентов обнаруживались антитела к антигенам HBV. Почти у половины из них (у 45%) определялись HBsAb, которые обладают протективными свойствами и обеспечивают противовирусный иммунитет. Выявление этих антител или их сочетания с HBscoreAb свидетельствует о состоянии реконвалесценции после острого гепатита В.

Наиболее многочисленной оказалась группа больных с изолированными антителами к HBscoreAg вируса. Известно, что в общей популяции такой серологический профиль встречается реже. В частности Taboq и соавт., 1980 [27], Slade и Vroon, 1984 [26] определяли HBscoreAb в отсутствие других маркеров HBV среди доноров крови или волонтеров соответственно у 12% и 16%.

В настоящее время имеется четыре возможных варианта интерпретации феномена изолированных HBscoreAb [11, 15, 17, 26]. Они могут определяться в период так называемого «серологического окна» при ОГВ, когда антитела к HBsAg образуются в относительно небольшом количестве и нейтрализуются, соединяясь с этим антигеном, образуя иммунные комплексы. Изолированные HBscoreAb также могут быть признаками реконвалесценции после ОГВ или определяться при ХГВ с низким уровнем в крови HBsAg. Наконец, нельзя исключить, что их детекция является следствием ложноположительной реакции.

Более частое обнаружение изолированных антител к HBscoreAg в нашей группе больных по сравнению с

лицами без почечной патологии можно было бы аргументировать в рамках нескольких гипотез. Во-первых, в условиях иммунодефицита, свойственного уремии [18], возрастает число больных с персистирующей HBV-инфекцией, протекающей по неизвестным причинам с малой концентрацией HBsAg. Во-вторых, состояние иммунодефицита может быть причиной ослабления продукции HBsAb. В-третьих, «уремические токсины», возможно, предрасполагают к росту ложноположительных определений антител к HBscoreAg. Наконец, в-четвертых, нельзя исключить различий в чувствительности используемых тест-систем.

Проблема трактовки природы изолированных HBscoreAb имеет немаловажное практическое значение, поскольку непосредственным образом связана с тактикой вакцинопрофилактики гепатита В. По мнению S. Sherlock и J. Dooley, 1997 [25], авторов фундаментального руководства по заболеваниям печени, показания к вакцинации отсутствуют не только при выявлении HBsAb, но и при HBscoreAb. Однако существует и противоположная точка зрения [4].

Наши данные свидетельствуют о высокой частоте определения HBscoreAb без прочих маркеров вируса у больных, получающих лечение ПГД. Отказ от их вакцинации стал причиной инфицирования 4% таких пациентов. Представляется весьма перспективным предложение McIntyre и соавт., 1992 [17], которые рекомендовали в этих случаях производить введение вакцины в адекватной дозе. Если через 2 недели после иммунизации в крови обнаруживали HBsAb в количестве, превышающем 50 мМЕ/мл, авторы предлагали прекратить дальнейшую вакцинацию, поскольку столь быстрое и интенсивное нарастание титра антител к HBsAg является следствием реализации механизма иммунной памяти у лиц, в прошлом перенесших ОГВ. При негативном или более слабом ответе на вакцину к указанному сроку продолжали иммунизацию по стандартной схеме. Если на момент окончания вакцинации определялся протективный титр HBsAb, авторы трактовали первоначальное определение изолированных HBscoreAb как ложноположительный результат. В случае отсутствия антител к HBsAg после завершения курса вакцинопрофилактики не могли исключить хроническую HBV-инфекцию.

Вклад гемодиализа в инфицирование HBV иллюстрирует рост количества зараженных больных через 1 месяц после начала лечения. Однако особого внимания заслуживает значительная частота инфицирования среди пациентов, получавших лечение ПГД менее указанного срока. У 30% таких больных были обнаружены маркеры, свидетельствующие о перенесенном гепатите В еще до начала заместительной почечной терапии.

Это не согласуется с результатами исследования, выполненного В.Г. Акимкиным и соавт., 2000 [1]. В представленном ими материале лишь 5–10% пациентов были инфицированы до начала проведения ПГД. Напротив, полностью подтверждаются ранее полученные нами данные [2] о значительной распространенности HBV-инфекции в группе пациентов с тХПН, поступавших для лечения гемодиализом в Московский городской нефрологический центр. Заражение HBV на «додиализной» стадии уремии связано, на наш взгляд, с повторными госпитализациями этих больных, а также

с необходимостью частых диагностических манипуляций, проводимых амбулаторно по поводу основного почечного заболевания.

В предыдущем сообщении [2] мы показали более быстрые темпы инфицирования HBV по сравнению с HCV в условиях лечения ПГД. Настоящее исследование подтвердило, что 76% больных оказались заражены HBV уже на первом году лечения ПГД. Более того, 3/4 из них были инфицированы в течение первых 3–4 месяцев после начала процедур диализа. Это обстоятельство представляется очень важным в аспекте оптимизации результатов вакцинопрофилактики гепатита В в центрах гемодиализа. Недостаточная эффективность иммунизации к указанному сроку, т. е. еще до окончания стандартной схемы вакцинации у данного контингента больных, ставит их под реальную угрозу заражения. В связи с этим возникает острая необходимость выявления прогностических критериев ослабленного ответа на вакцинацию, а также поиска новых путей повышения ее эффективности.

Известно, что в общей популяции почти 2/3 случаев ОГВ протекает субклинически [13]. В исследованной нами группе больных, которым не проводилась вакцинация, безжелтушная и инапарантная формы заболевания также встречались существенно чаще, чем желтушная (95%). Однако среди пациентов, инфицированных HBV в процессе или после окончания недостаточно эффективной иммунизации, доля желтушной формы острого гепатита статистически значимо увеличилась и составила 40%. Этот феномен требует специального исследования и обсуждения, однако не позволяет исключить влияние вакцины на характер иммунного ответа.

Частота хронизации HBV-инфекции в условиях лечения гемодиализом достигала, по нашим наблюдениям, 37% и была существенно выше, чем у больных без патологии почек. Доля носителей HBsAg среди последних, по данным Neilson и соавт., 1971 [19], Wright и Lau, 1993 [30] не превышает 5–10%. В то же время Тареев и соавт., 1979 [7], Ribot и соавт., 1975 [24] обнаружили хроническое течение гепатита В соответственно у 52% и 62% диализных больных, то есть существенно чаще, чем в нашей группе. Высокая частота хронизации гепатита В у больных с ХТПН, получающих лечение ПГД, по-видимому, связана с нарушением процессов элиминации вируса в условиях иммунодефицита, свойственного уремии.

Вероятно, по этой же причине частота ХГВ, протекающего с репликацией вируса, в диализной популяции достигает 77%, приближаясь к 4/5 всех подобных случаев, тогда как среди больных без почечной недостаточности репликативные формы заболевания обычно не превышают 1/5 наблюдений [6].

Таким образом, несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние годы в изучении эпидемиологии и клиники гепатита В в условиях лечения ПГД, он остается актуальной проблемой практической нефрологии. Дальнейшее уточнение многих остающихся до сих пор неясными вопросов позволит повысить эффективность профилактических мероприятий при этом заболевании.

Литература

1. Акимкин В.Г., Скворцов С.В., Еналеева А.А. и др. Эпидемиологи-

ческие особенности распространения вирусных гепатитов В и С в отделении гемодиализа // Мир вирусных гепатитов. 2000; 7–8: 5–6.

2. Зубкин М.Л., Селиванов Н.А., Стаханова В.М. и др. Распространенность и особенности инфицирования вирусными гепатитами В и С в условиях лечения гемодиализом // Вопр. вирусол. 2000; 1: 10–14.

3. Ивашкин В.Т., Калинин А.В., Ивлев А.С. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 1993; 2: 34–38.

4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар Медицина, 1999; 51–54.

5. Савин Е.А. Вирусные гепатиты (частные аспекты проблемы). – СПб.: Наука, 1996; 85–94; 115–120.

6. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты А, В, С, D, E, ни А-Е в клинической практике. – СПб.: Теза, 1996; 48–66.

7. Тареев Е.М., Ермоленко В.М., Ананьев В.А. и др. Вирусные гепатиты у больных, находящихся на поддерживающем ГД. Особенности клиники. Вопросы эпидемиологии // Вестник АМН СССР. 1979; 4: 20–26.

8. Doherty C.C., Girdt M., Gerken G., Kobler H. The patient with failing renal function. Hepatitis. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. (ed. Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.-P. et al.). Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998: 1924–1935.

9. Fairley C.K., Mijch A., Gust I.D. et al. The increased risk of fatal liver disease in renal transplant recipients who are hepatitis Be antigen and/or HBV DNA positive. Transplantation. 1991; 52: 497–500.

10. Harnett J.D., Zeldis J.B., Parfrey P.S. et al. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Transplantation. 1987; 44: 369–376.

11. Hess G., Arnold W. The clinical relevance of the antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc): a review. J. Virol. Meth. 1980; 2: 107–117.

12. Hiesse C., Buffet C., Neyrat N. et al. Impact of HBs antigenemia on long-term patient survival and causes of death after renal transplantation. Clin. Transplant. 1992; 46: 461–467.

13. Hoofnagle J.H., Schafer D.F. Serologic markers of hepatitis D virus infection. Semin. Liver Dis. 1986; 6: 1–10.

14. Jibani M.M., Heptonstall J., Walker A.M. et al. Hepatitis B immunization in UK renal units: failure to put policy into practice. Nephrol. Dial. Transplant. 1994; 9: 1765–1768.

15. Kitchen A.D., Harrison T.J., Meacock T.J. et al. Incidence and significance of hepatitis B core antibody in a healthy blood donor population. J. Med. Virol. 1988; 25: 69–75.

16. Martinov S., Kugaevskaya A., Kopyrina E. et al. Hepatitis virus infection in haemodialysis patients in Sakha Republic (Yakutia). XXXVI Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant. Association, Madrid, Spain 1999: 216.

17. McIntyre A., Nimmo G.R., Wood G.M. et al. Isolated hepatitis B core antibody – can response to hepatitis B vaccine help elucidate the cause? Aust. N.Z. J. Med. 1992; 22: 19–22.

18. Meuer S.C., Hauer M., Kurz P. et al. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired immune responses. J. Clin. Investig. 1987; 80: 743–749.

19. Neilson J.O., Dietrichson O., Elling P., Christofferson P. Incidence and meaning of persistence of Australian antigen in patients with acute viral hepatitis: development of chronic hepatitis. N. Engl. J. Med. 1971; 285: 1157–1159.

20. Neto M.C., Draibe S.A., Silva A.E.B. et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. Nephrol. Dial. Transplant. 1995; 10: 240–246.

21. Paparella M., Tarantino A., Ponticelli C. How to manage the dialysis patient with chronic viral hepatitis who is consider for renal transplantation. Nephrol. Dial. Transplant. 1996; 11: 2122–2124.

22. Parfrey P.S., Farge D., Forbes R.D.C. et al. Chronic hepatitis in end-stage renal disease: Comparison of HbsAg-negative and HBsAg-positive patients. Kidney Int. 1985; 28: 959–967.

23. Rao V.K., Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. Transplantation 1996; 62: 1765–1769.

24. Ribot S., Rothstein M., Goldblat M., Grasso M. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. Arch. Intern. Med. 1975; 1319: 178–180.

25. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Oxford, London, Edinburgh, Malden: Blackwell Science Ltd, 1997; 274–335.

26. Slade B.A., Vroom D.H. Anti-HBc to screen for susceptibility to hepatitis B. Lancet 1984; 1246–1247.

27. Tabor E., Hoofnagle J.H., Barker L.F. et al. Antibody to hepatitis B core antigen in blood donors with a history of hepatitis. Transfusion. 1981; 21: 366–371.

28. Teles SA, Martins RM, Silva SA et al. Hepatitis B virus infection profile in central Brazilian hemodialysis population. Rev. Inst. Med. Trop Sao Paulo. 1998; Sept-Oct; 40 (5): 281–6.

29. Youmossi MZ, Braun EW, Protiva AD et al. Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more than 20 years. Transplantation. 1999; 67: 272–275.

30. Wright TL, Lau JY. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. Lancet. 1993; 342: 1340–1344.

Особенности проксимальной и дистальной реабсорбции кальция в условиях хронического отторжения аллотрансплантированной почки

И.Э. Бородулин, О.Н. Котенко, Н.А. Томилина, В.П. Бузулина, И.П. Ермакова
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Московский городской нефрологический центр при городской клинической больнице № 52

Specific features of proximal and distal calcium reabsorption at chronic rejection of kidney allograft

I.E. Borodulin, O.N. Kotenko, N.A. Tomilina, V.P. Buzulina, I.P. Yermakova

Ключевые слова: аллотрансплантация почки, хроническое отторжение трансплантата, реабсорбция кальция, гиперпаратиреоз.

Сопоставлено состояние канальцевой реабсорбции кальция (Ca) у 24 реципиентов аллотрансплантированной почки (АТП) с хроническим отторжением почечного трансплантата (ХОТ) с таковым у 86 реципиентов АТП с удовлетворительной функцией трансплантата (УФТ) на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии (циклоsporин А (ЦиА), азатиоприн и кортикостероиды).

О суммарной реабсорбции Ca в условиях нормокальциемии судили по его экскретируемой фракции (CCa/GFR), а в условиях гиперкальциемии – по отклонению от номограммы зависимости его экскреции из 1 литра клубочкового фильтрата (CaE/GFR) от ультрафильтруемого Ca; о проксимальной реабсорбции Ca – по экскретируемой фракции лития (CLi/GFR); о дистальной реабсорбции Ca – по его дистальной экскретируемой фракции (CCa/CLi); о дистальной градиентной реабсорбции Ca – по дистальной экскретируемой фракции натрия (Na) (CNa/CLi). Активную реабсорбцию Ca рассчитывали по шкале отклонений от экспоненциальной кривой (T-score) с доверительными интервалами ($p = 0,95$) зависимости экскреции Ca и Na у здоровых при различном уровне кальциемии.

Суммарная реабсорбция кальция при ХОТ у 17 реципиентов была нормальной, у 5 – сниженной и у 2 – повышенной. Проксимальная реабсорбция Ca при ХОТ была ниже, чем при УФТ и не отличалась от здоровых. Дистальная градиентная реабсорбция Ca при ХОТ была снижена, а активная – усилена в большей степени, чем при УФТ. Гиперпаратиреоз наблюдался при ХОТ достоверно чаще, чем при УФТ. Нормальный ответ активной реабсорбции Ca на ПТГ установлен с аналогичной частотой при ХОТ и УФТ, но при ХОТ достоверно чаще наблюдалось усиление активной реабсорбции Ca, вызванное гиперпаратиреозом.

Proximal and distal calcium (Ca) reabsorption was studied in 24 recipients with chronic rejection of kidney allograft (CR) and 86 recipients with well functioning renal transplant (WR). All recipients received CyA, azatyoprin and corticosteroids. Total Ca reabsorption in normocalcaemic patients was indicated by its excretory fraction (CCa/GFR), and in hypercalcaemic state – by shift from nomogram of CaE/GFR and ultrafiltrable Ca; proximal Ca reabsorption – by excretory fraction of lithium (CLi/GFR); distal Ca reabsorption – by its distal excretory fraction (CCa/CLi); distal gradient Ca reabsorption – by distal excretory fraction of sodium (CNa/GFR). Active Ca reabsorption was calculated by T-score shift of exponential curve with confidence intervals ($p = 0,95$) of dependence between Ca and Na excretion in healthy persons at different levels of calcaemic.

Total Ca reabsorption was normal in 17, decreased in 5 and elevated in 2 recipients with CR. Proximal Ca reabsorption at CR was decreased in comparison with WR, but did not differ from healthy persons. Distal gradient of Ca reabsorption at CR was lower and active – higher than in WR. Parathyroid hormone at CR was increased significantly more often than in WR. The normal response of active Ca reabsorption on parathyroid hormone was observed with similar

*Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ
Телефон: 190-77-07. Бородулин Игорь Эливерович*