Особенности парентеральных вирусных гепатитов в условиях постоянной заместительной почечной терапии

Иркутск, 2016 г.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХПН В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

- 868 на 1млн. населения
- Ежегодный прирост первично выявленных больных ХПН 120 на 1 млн. ежегодно

ПОТРЕБНОСТЬ В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ (ЗПТ)

- 652 пациента в настоящее время нуждаются в ЗПТ (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки)
- Из них ежегодно до 40 нуждаются в трансплантации почки
- В настоящий момент программный гемодиализ проводится 630 больным
- ежегодно около 100 новых больных

Почечно-заместительная терапия в Иркутской Области, 2013 год

Гемодиализ

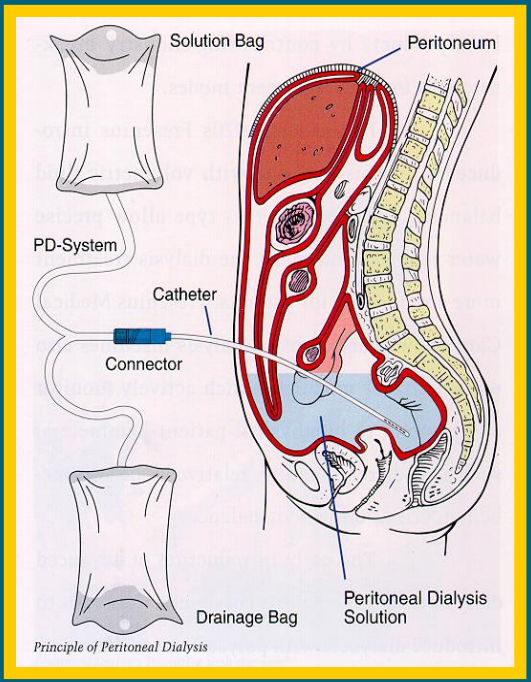
630 пациентов

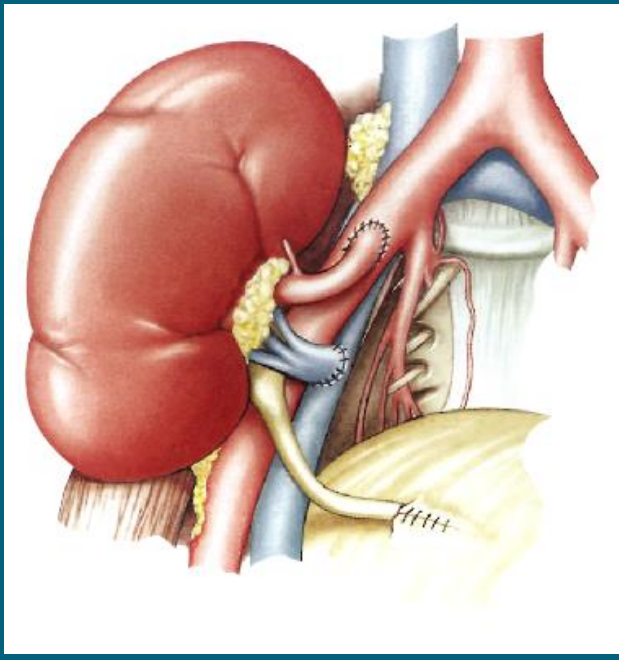
Перитонеальный диализ

22 пациентов

Трансплантация почки

130 пациентов





Центры амбулаторного диализа в Иркутской области (2016 г)

- г. Иркутск – Bbraun AvitumRussland –Юбилейный
- Bbraun AvitumRussland –Украинская
- МУЗНИИ Клиническая Медицина –2 ЖД
- МУЗНИИ Клиническая Медицина –Сибирская
- ГБУЗ ИОКБ
- п Усть-Ордынский
- г. Братск- Bbraun AvitumRussland
- г. Ангарск - МУЗНИИ Клиническая Медицина
- Областная Детская Больница

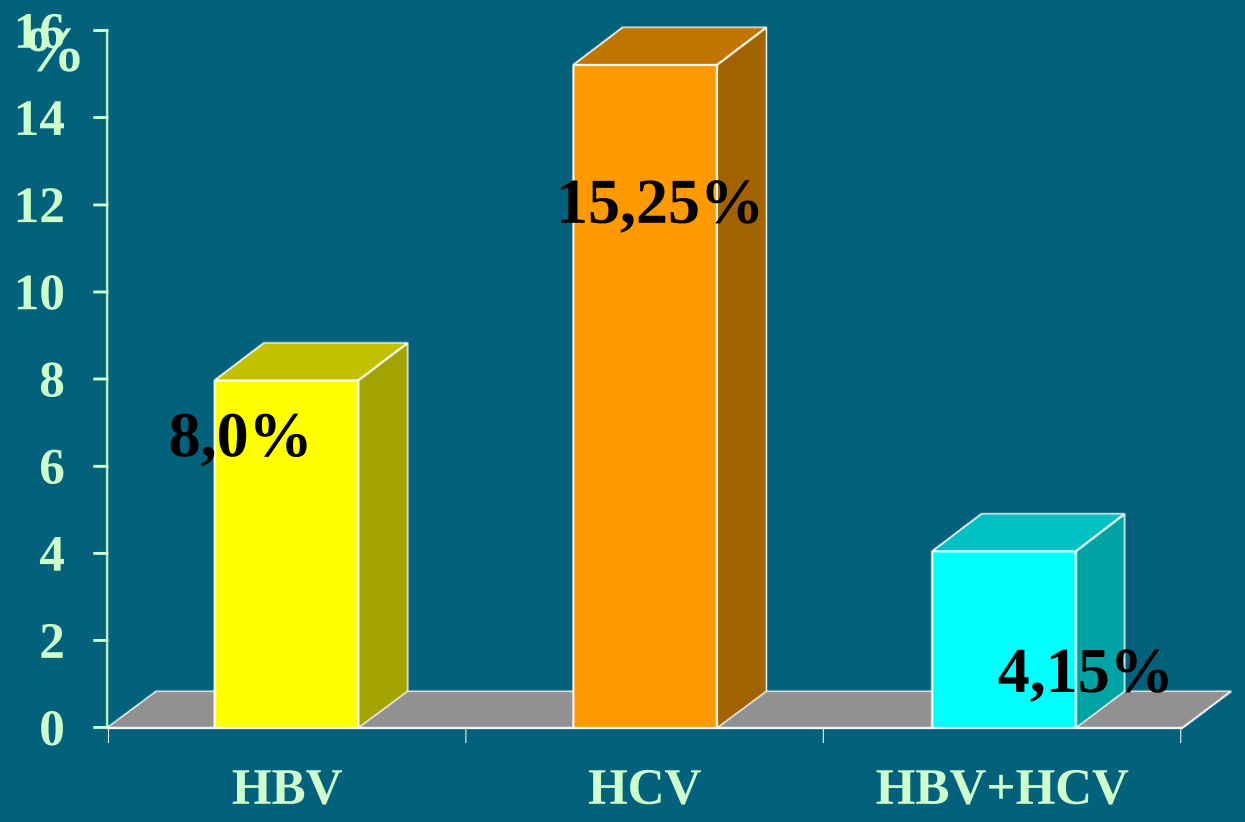
Факторы, предрасполагающие к развитию вирусных гепатитов в условиях лечения ПГД

- Повторные пункции крупных кровеносных сосудов (подключичный катетер или артерио-венозная фистула)
- Микроповреждения кожи, связанные с сухостью кожных покровов и уремическим зудом
- Загрязнение кровью инструментария и поверхностей предметов в отделениях гемодиализа
- Состояние иммунодефицита у больных с уремией

Возможные пути инфицирования вирусами парентеральных гепатитов в условиях заместительной почечной терапии

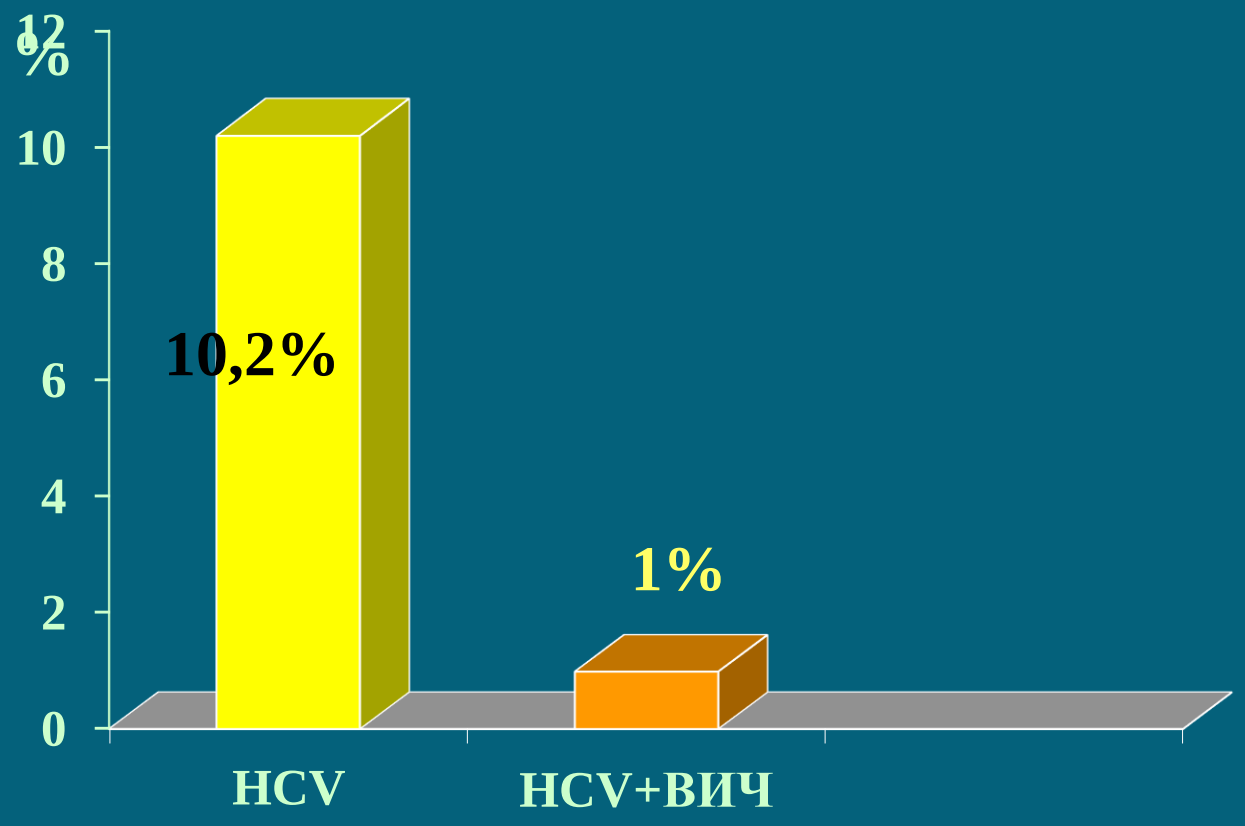
- *Нозокомиальный (внутрибольничный) путь*
- *Гемотрансфузии*
- *При пересадке почки- с трансплантатом от инфицированного донора*

Частота инфицирования HBV и HCV в отделениях гемодиализа России



/Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Нефрол и диал 2009; 11: 144-220/

Частота инфицирования HCV в ЦАД Иркутской области



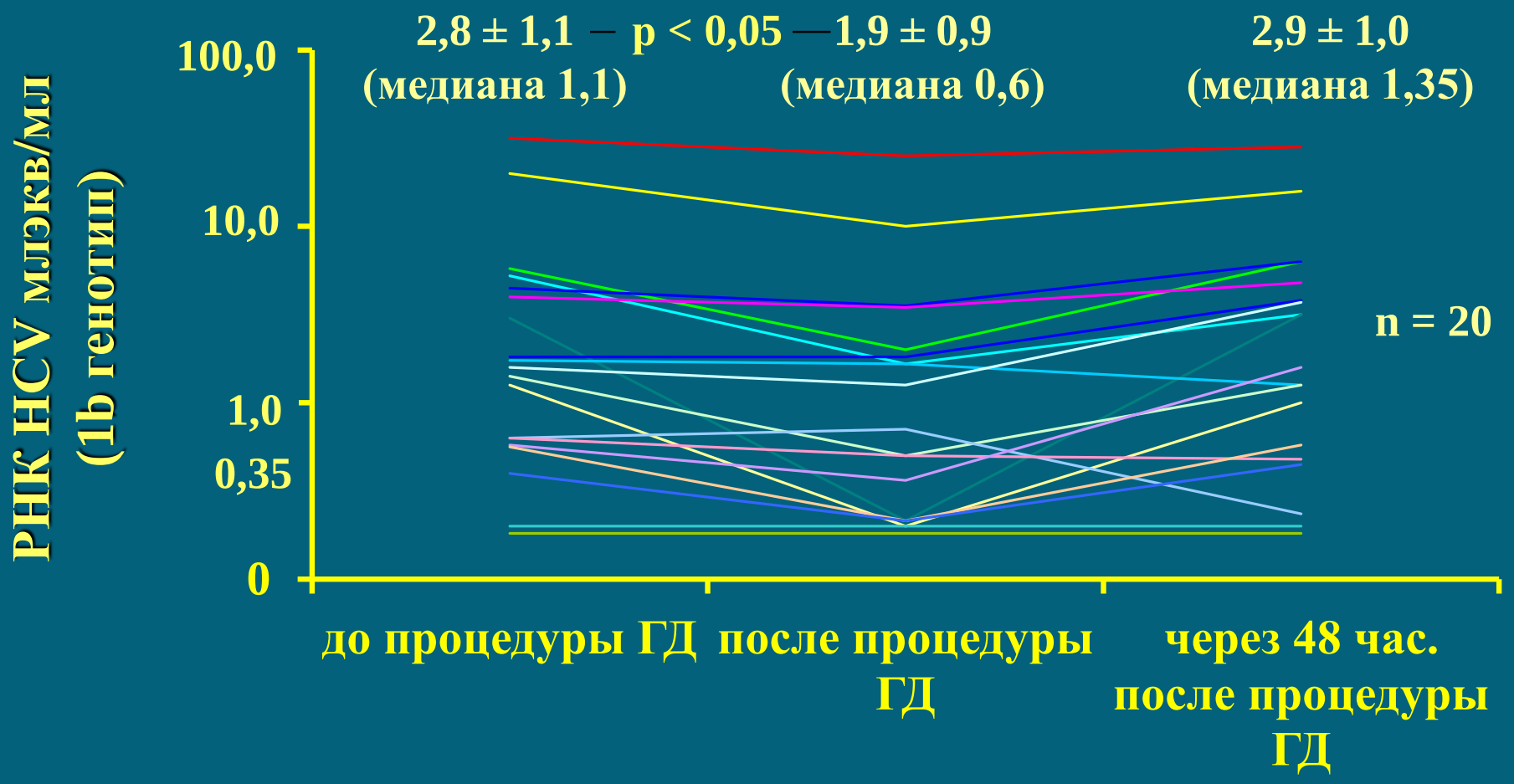
/

3-х летняя динамика уровня вирусной нагрузки при ХГС у больных, получавших лечение ПГД, и без патологии почек

Наблюдение / Больные ХГС	1995 год	1998 год	p
на ПГД (n=47)			
уровень РНК HCV (медиана)	2,6±0,7 (1,9)	1,8±0,6 (0,9)	0,008
без патологии почек (n=155)			
уровень РНК HCV (медиана)	5,7±0,7 (2,6)	5,8±0,6 (3,0)	> 0,05

/Furusyo N. et al. Am J Gastroenterol 2000; 95:490-496 /

Динамика уровня вирусной нагрузки при ХГС (генотип 1 b) после однократной процедуры гемодиализа (купраммониевая мембрана)



/Furusyo N. et al. Am J Gastroenterol 2000; 95:490-496 /

Уровень вирусной нагрузки у анти-HCV+ пациентов, при использовании диализных мембран, различающихся по биосовместимости

Тип мембраны	РНК HCV (копий/мл х $10^{3)}$	Лечение ПГД (годы)
Низкая биосовместимость/проницаемость *(купрофан), n=14*	757 ± 262	8,5 ± 4,9
Средняя биосовместимость/проницаемость *(ацетатцеллюлоза, диацетат), n=11*	148 ± 71*	7,5 ± 4,1
Высокая биосовместимость/проницаемость *(полиакрилнитрил, полисульфон, поликарбонат, полиметилметакрилат), n=26*	93 ± 19*	6,4 ± 3,5

/Angelico M. et al., Digest Liver Dis 2000; 32: 724-728/

* p<0,05 * p<0,004

Вероятные механизмы снижения вирусной нагрузки в условиях лечения ПГД у больных ХГС

1. Проникновение вируса через мембрану в диализат (? ? ?)
2. Улавливание (адсорбция) вируса на поверхности диализных мембран (? ?)
3. Феномен непрямого влияния гемодиализа на организм путем снижения уровня виремии через усиление продукции интерферона-α и других цитокинов(?)

(Fabrizi F. et al., Int J Artif Organs 2009; 32: 1-11)

Морфологические проявления ХГС у больных, получавших лечение ПГД, и без патологии почек

Больные ХГС	Некровоспалительная активность	Фиброз
на ПГД (n=10)	0 – 3 (медиана 2)*	0 – 2 (медиана 1)**
без патологии почек (n=11)	2 – 8 (медиана 4)*	1 – 6 (медиана 2)**

* $p < 0,018$
** $p < 0,0012$

(Rampino T. et al., Kidney Int, 1999; 56:2286-2291)

Частота развития ЦП и ГЦК при ХГС у больных, получавших лечение ПГД, и без патологии почек

ПГД

ЦП *у 536 из 6 242 больных (8,6 %).*

ГЦК *у 114 из 6 222 больных (1,8 %).*

(Ishida H. et al., Artif Organs 2001; 25: 58-60)

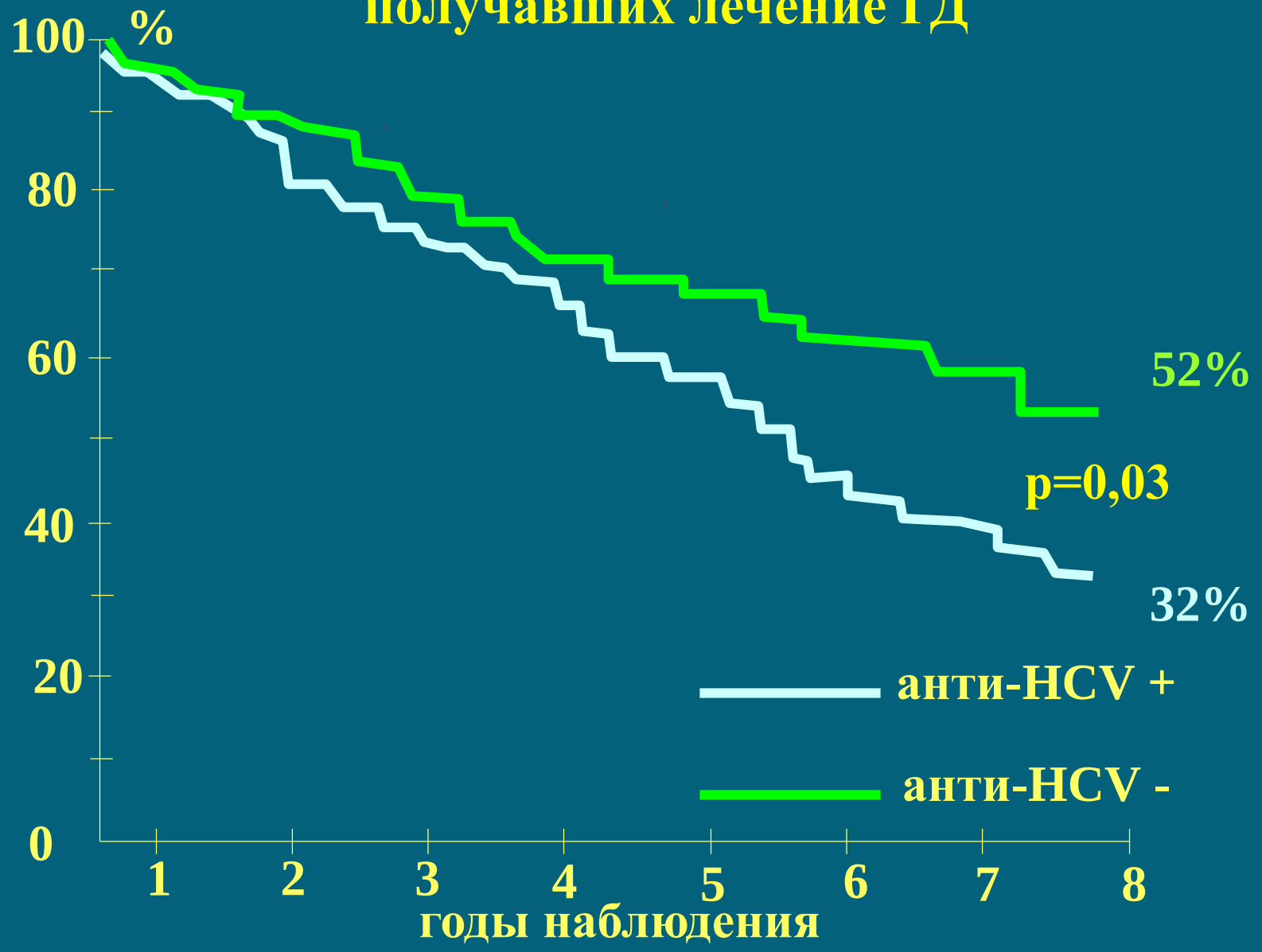
Без патологии почек

ЦП *у 15-20% больных.*

ГЦК *у 5-28 % больных.*

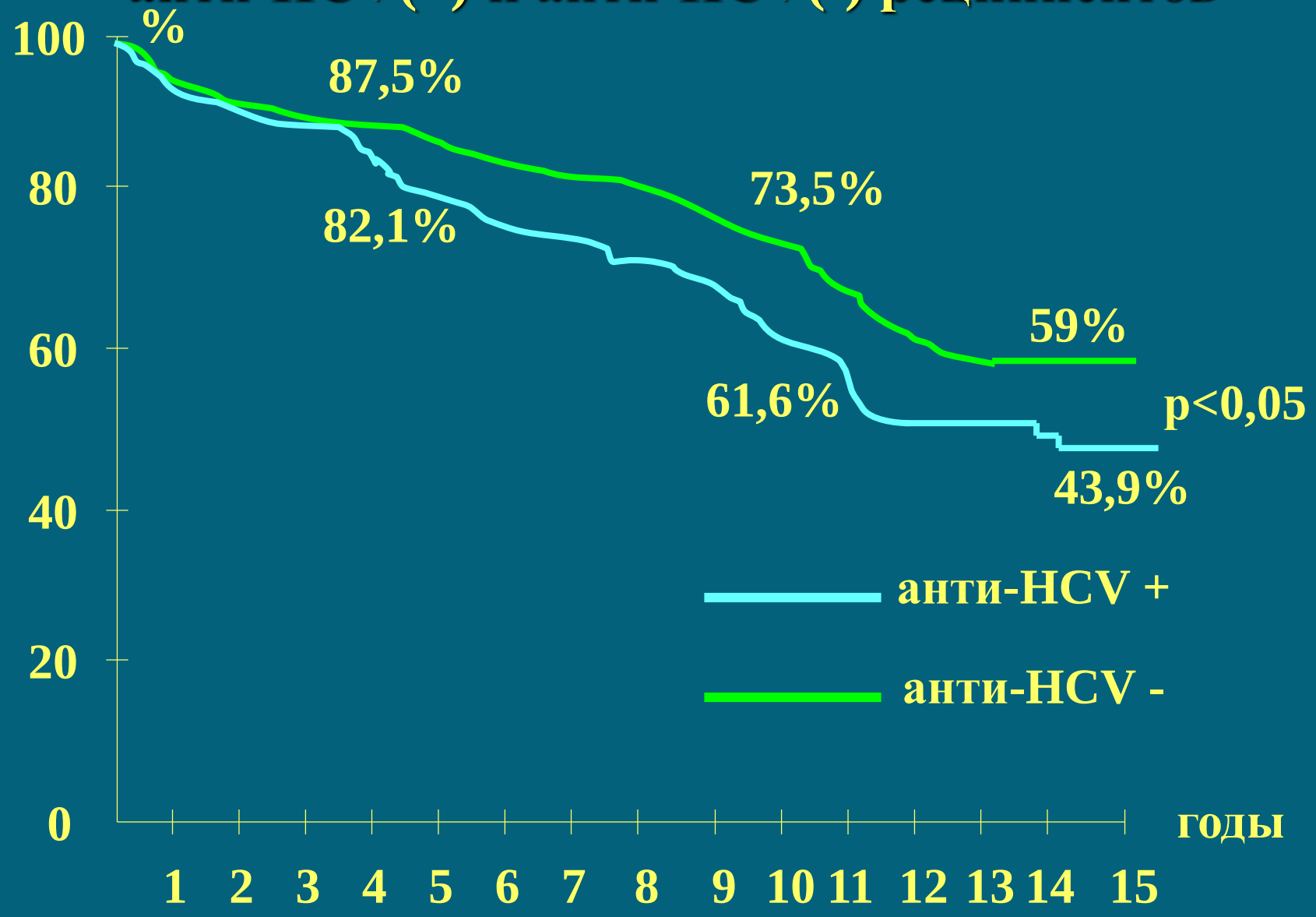
(Seef L.B. et al., N Engl J Med 1992; 327: 1906-1911, Trichopoulos D., Cancer Causes Contr 1992; 3: 3-5, Alter M.J. et al., N Engl J Med 1992; 327: 1899-1905)

Выживаемость анти-HCV+ и анти-HCV- пациентов, получавших лечение ГД



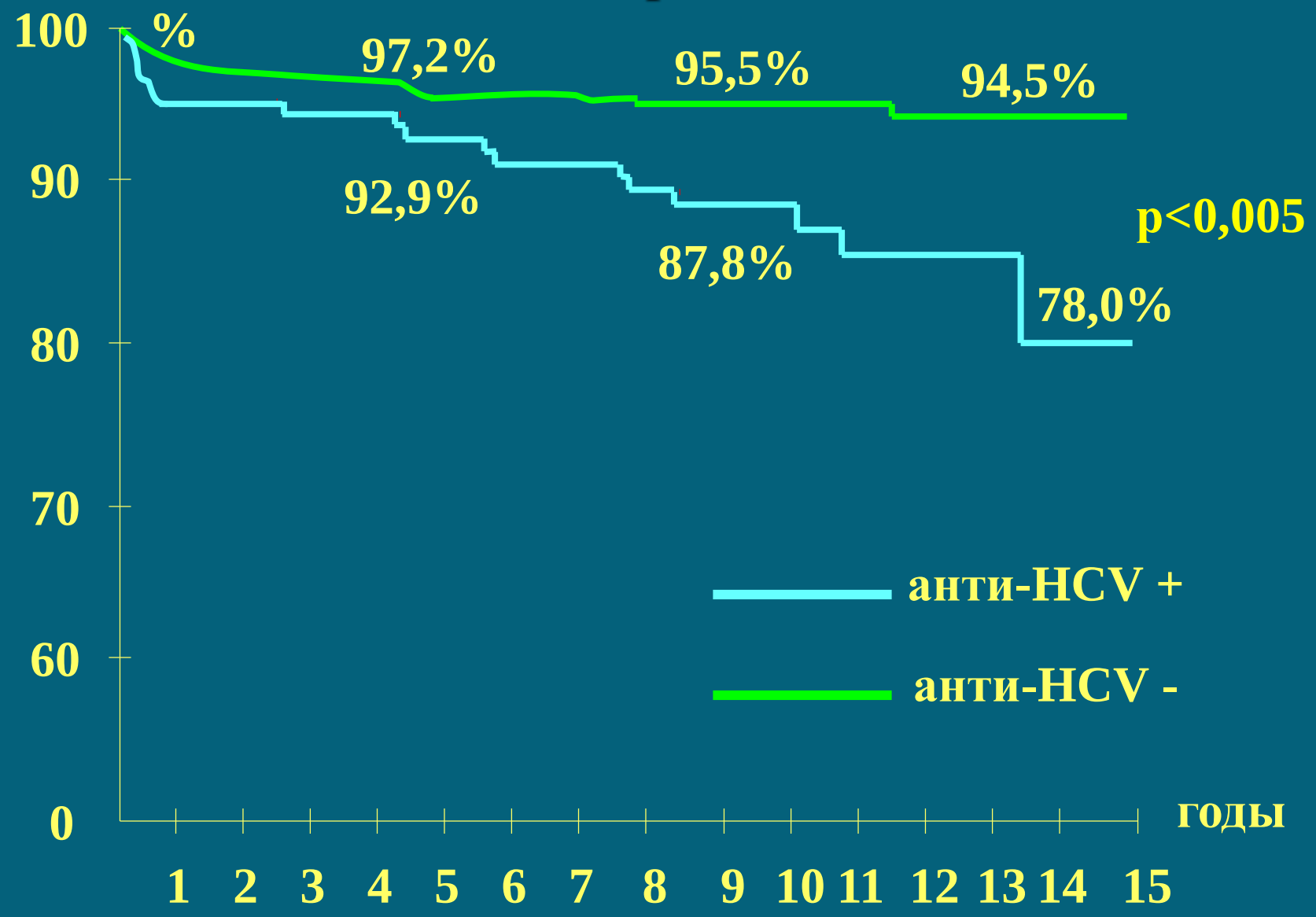
(Espinosa M. et al., Nephrol Dial Transplant, 2001 ; 16: 1669-1674)

Выживаемость почечных трансплантатов у анти-HCV(+) и анти-HCV(-) реципиентов



/Kokado Y. и соавт., 2000/

Выживаемость анти-HCV+ и анти-HCV- реципиентов почечного трансплантата



(Kokado Y. и соавт., 2000)

Осложнения ХГВ и ХГС у реципиентов почечного трансплантата

ХГВ и ХГС

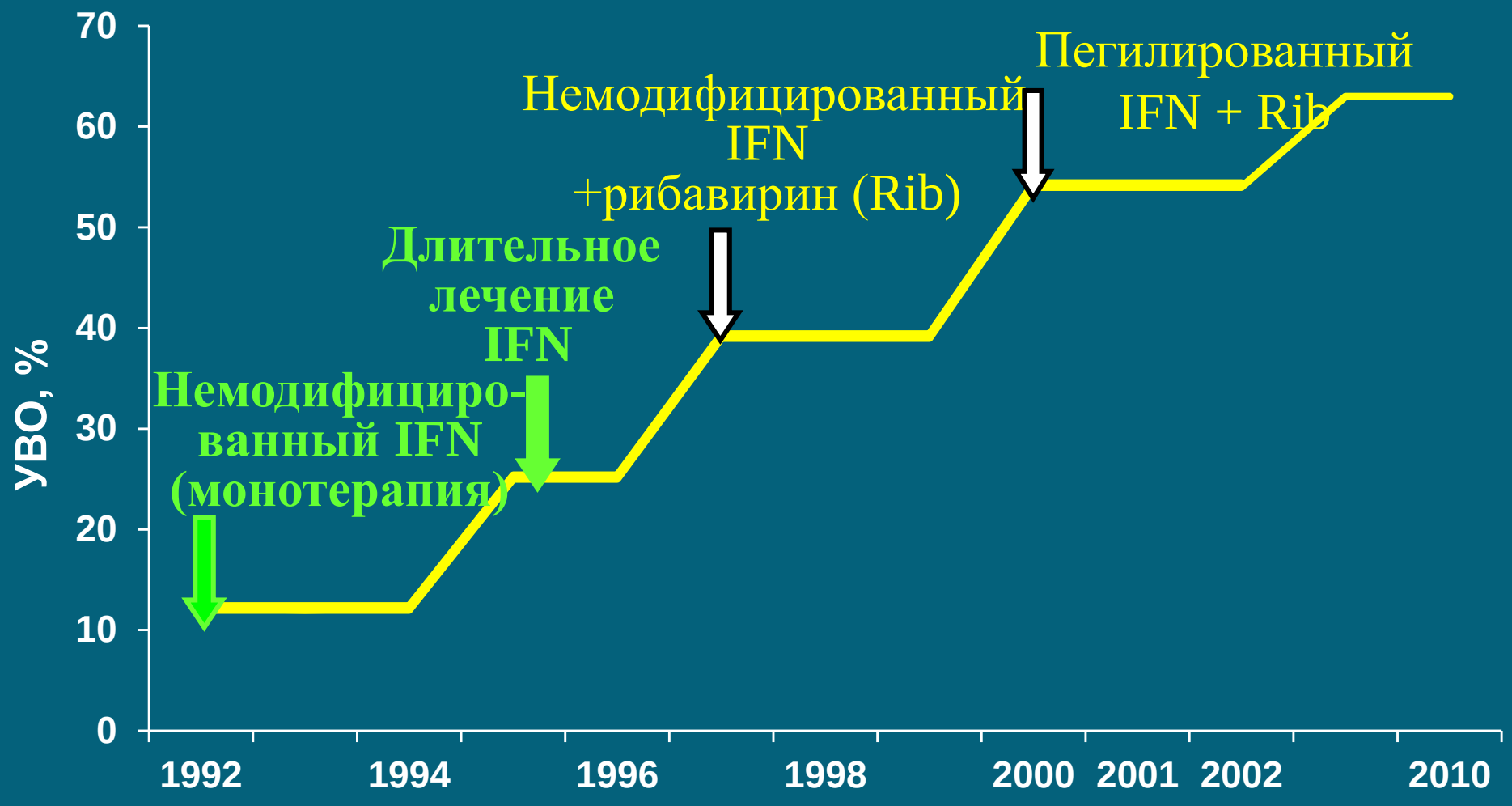
печеночные

- цирроз печени
- гепатоцеллюлярная карцинома

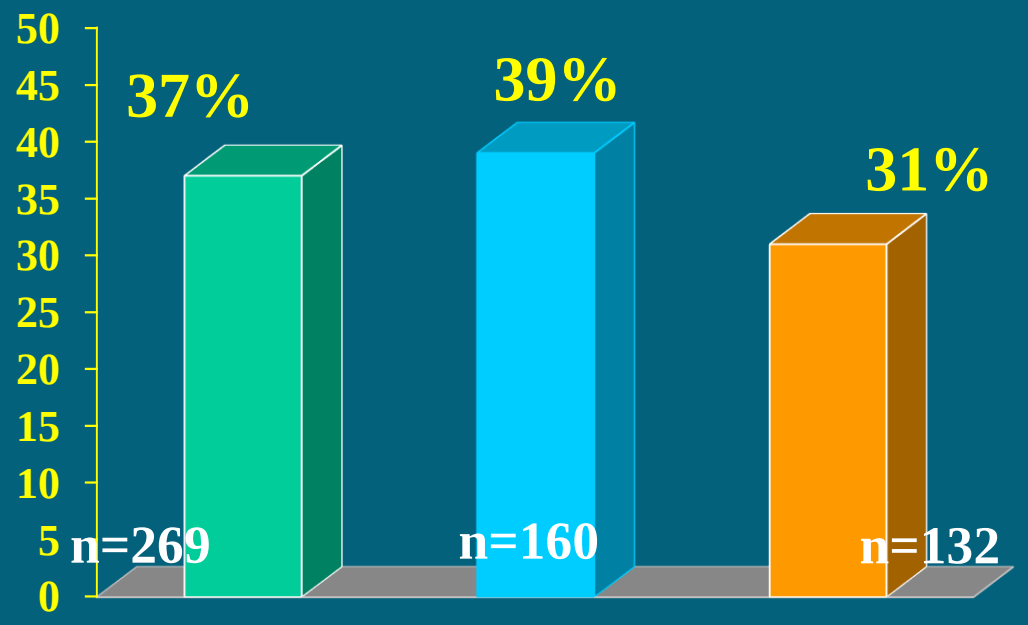
внепеченочные

- утрата функции трансплантата (трансплантационная гломерулопатия, тромботическая микроангиопатия, возвратные или de novo гломерулонефриты), сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, инфекции (в т.ч. сепсис)

Этапы развития интерферонотерапии ХГС



Эффективность монотерапии немодифицированным интерфероном у больных с ХГС, получавших лечение ПГД



В среднем по всей анализируемой группе (95% CI 28-48%)

При стандартном режиме интерферонотерапии (3 млн. МЕ х 3 раза/нед. не менее 24 недель) (95% CI 25-56%)

У больных с I генотипом (95% CI 21-48%)

(Fabrizi F. et al., Aliment Pharmacol Ther, 2003; 18: 1071-1081)

Частота досрочного прекращения интерферонотерапии из-за нежелательных явлений составила у больных, получавших лечение ПГД – 17% (95% CI 10-28%).

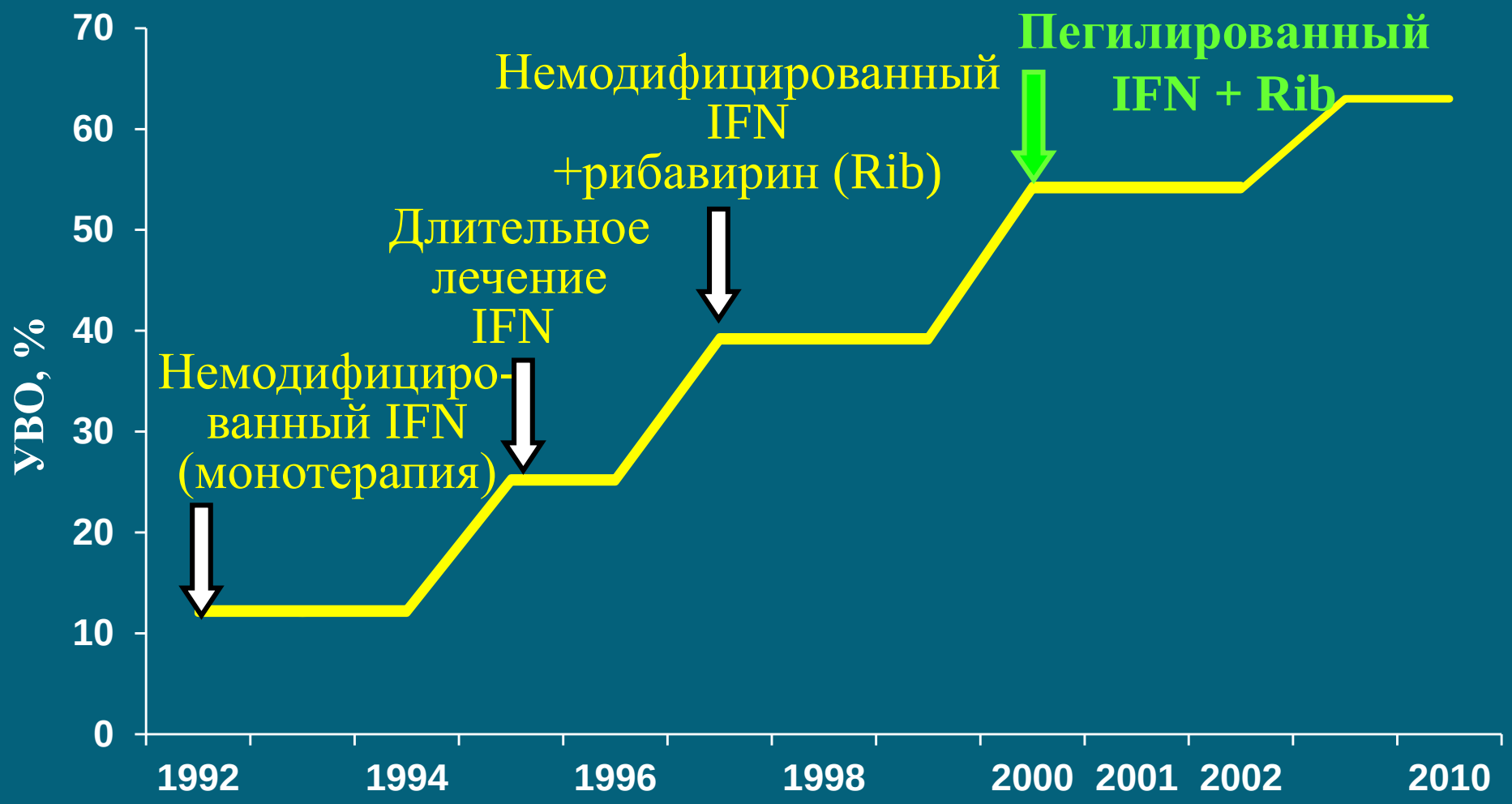
(Meta-analysis Fabrizi F. et al., Aliment Pharmacol Ther, 2003; 18: 1071-1081)

Сравнение:

частота досрочного прекращения интерферонотерапии из-за нежелательных явлений у больных ХГС без заболевания почек колебалась в пределах 5-9%.

(Mc Hatchison J.G. et al., N Engl J Med , 1998; 339: 1485-1492
Davis G.L. et al., N Engl J Med , 1989; 321: 1501-1506)

Этапы развития интерферонотерапии ХГС



Рекомендации по лечению HCV-инфекции у пациентов с ХБП (рекомендации KDIGO)

Стадия ХБП	Интерферон	Рибавирин	Нежелательные явления
1 и 2	Peg-INF α-2a, 180 мкг/нед Peg-INF α-2b, 1,5 мкг/кг/нед	**800-1200 мг/сут**	**Интерферон:** ***головная боль, гриппоподобный синдром, депрессия*** **Рибавирин:** ***гемолитическая анемия***
3 и 4	Peg-INF α-2a, 135 мкг/нед Peg-INF α-2b, 1 мкг/кг/нед	**Для ст. 3: 400-800 мг/сут (при СКФ≥50 мл/мин)**	**Интерферон и рибавирин:** ***то же (увеличена доза эритропоэтина)***
5	Peg-INF α-2a, 135 мкг/нед Peg-INF α-2b, 1 мкг/кг/нед	**Не рекомендован**	**Интерферон:** ***то же***
5Д	INF α-2a, 3 млн. ЕД×3 р/нед INF α-2b, 3 млн. ЕД×3 р/нед	**Не рекомендован**	**Интерферон:** ***то же***
5Т	**Интерфероны могут применяться при фиброзирующем холестатическом гепатите или угрожающем жизни васкулите**	**Не рекомендован**	**Интерферон** ***связан с развитием отторжения трансплантата и недостаточностью его функции.***

/Kidney Int 2008; 73 (suppl.109): S1-S99/

Анализ многоцентровой открытой программы наблюдения за пациентами, получавшими Peg-IFNα-2a (ПЕГАСИС)

Российское мультицентровое исследование, 2009 – 2011 гг.

Участники программы:

1. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия Росздравсоцразвития»

Главный исследователь – Лузина Е.В.

2. ММУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» г. Оренбург

Главный исследователь – Селютин А.А.

3. Государственное учреждение здравоохранения «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр»

Главный исследователь – Малов И.В.

4. Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»

Главный исследователь – Колтунов С.С.

Число пациентов, представленных разными центрами

Медицинские учреждения, город	К-во больных
ГОУ ВПО ЧГМА, Чита	11
МГКБСМП №1, Оренбург	11
ГУЗ ОКДЦ, Иркутск	3
ДКБ № 1, Хабаровск	1
Всего:	26

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) при хроническом гепатите С с подтвержденной репликацией вируса у больных с ХПН, получающих лечение гемодиализом.

Критерии эффективности

- **Доля (%) пациентов с неопределяемым уровнем РНК HCV (менее 50 МЕ/мл) или снижением уровня виремии более чем на 2 $\log_{10}$ на 12 неделе лечения по сравнению с исходным значением (РВО)**

- **Доля (%) пациентов с неопределяемым уровнем РНК HCV (менее 50 МЕ/мл) через 24 недели после окончания курса лечения (УВО)**

Характеристика больных

Пол (м/ж)	**10 (38,5%), 16 (61,5%)**
Возраст (годы)*	***47 [35; 53]***
Билирубин (мкмоль/л) *	***7,5 [4,0; 15,3]***
АЛТ (МЕ/мл) *	***24,0 [16,0; 38,6]***
АСТ (МЕ/мл) *	***23,2 [15,0; 33,0]***
ГГТ (МЕ/мл) *	***25,0 [21,0; 30,0]***
Общий белок (г/л) *	***69,4 [65,5; 73,0]***
Альбумин (г/л) *	***37,5 [35,3; 40,7]***
Креатинин (мкмоль/л) *	***970,1 [835,9; 1253,9]***
Глюкоза (ммоль/л) *	***4,9 [4,2; 5,3]***
HCV РНК log_{10} (МЕ/мл) *	***4,8 [3,4; 6,4]***
Генотипы HCV **1** **не 1**	 **11 (45,8%)** **13 (54,2%)**
ИГА (баллы), n=10*	***5,5 [5,0; 7,0]***
Стадия фиброза, n=10 **1** **2**	 **6** **4**

*** медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]***

Результаты исследования

26 больных

Peg-INF α-2a 135 мкг/нед.

12 нед.

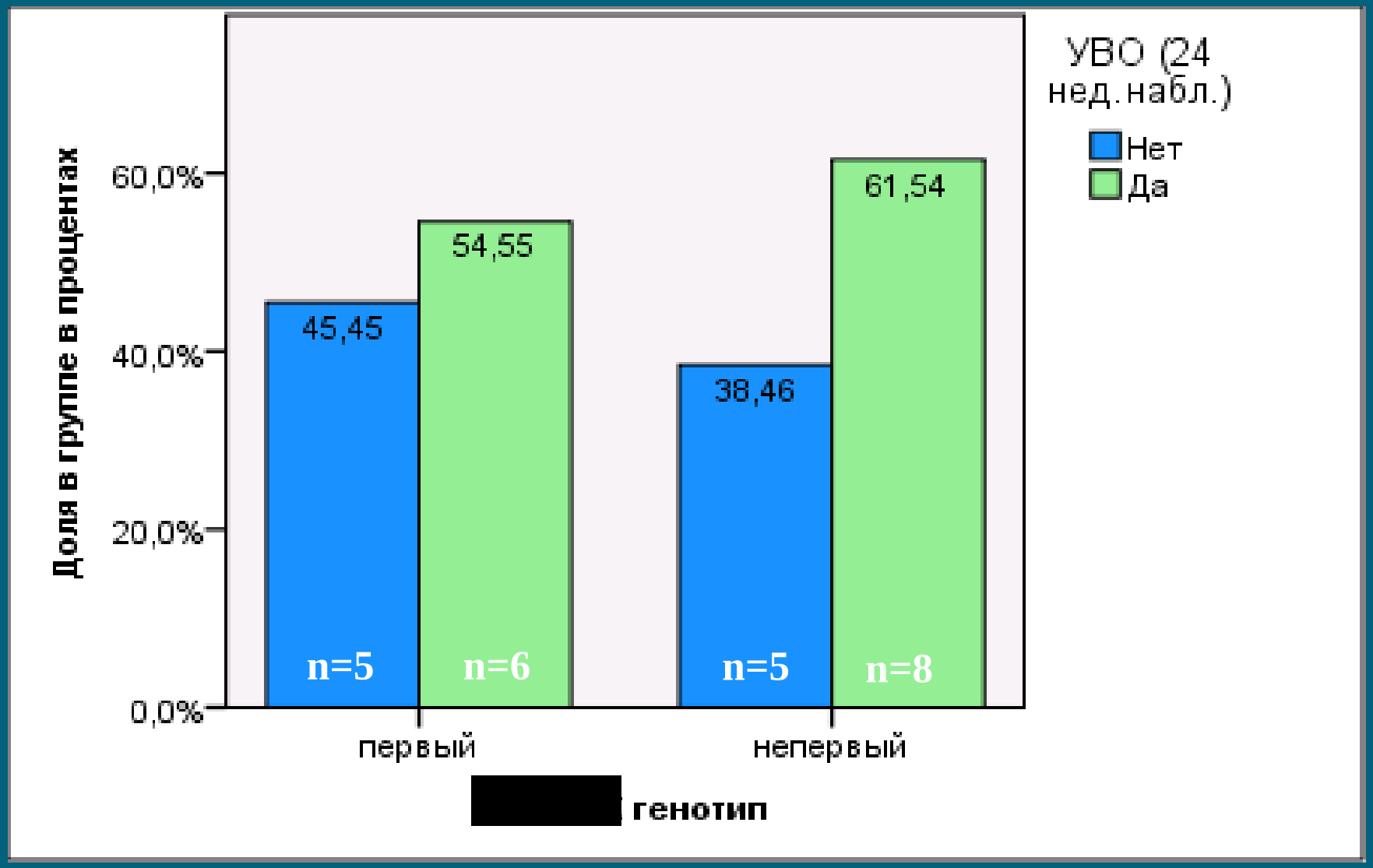
РВО 21 из 26 бол-х (84%)

72 нед.

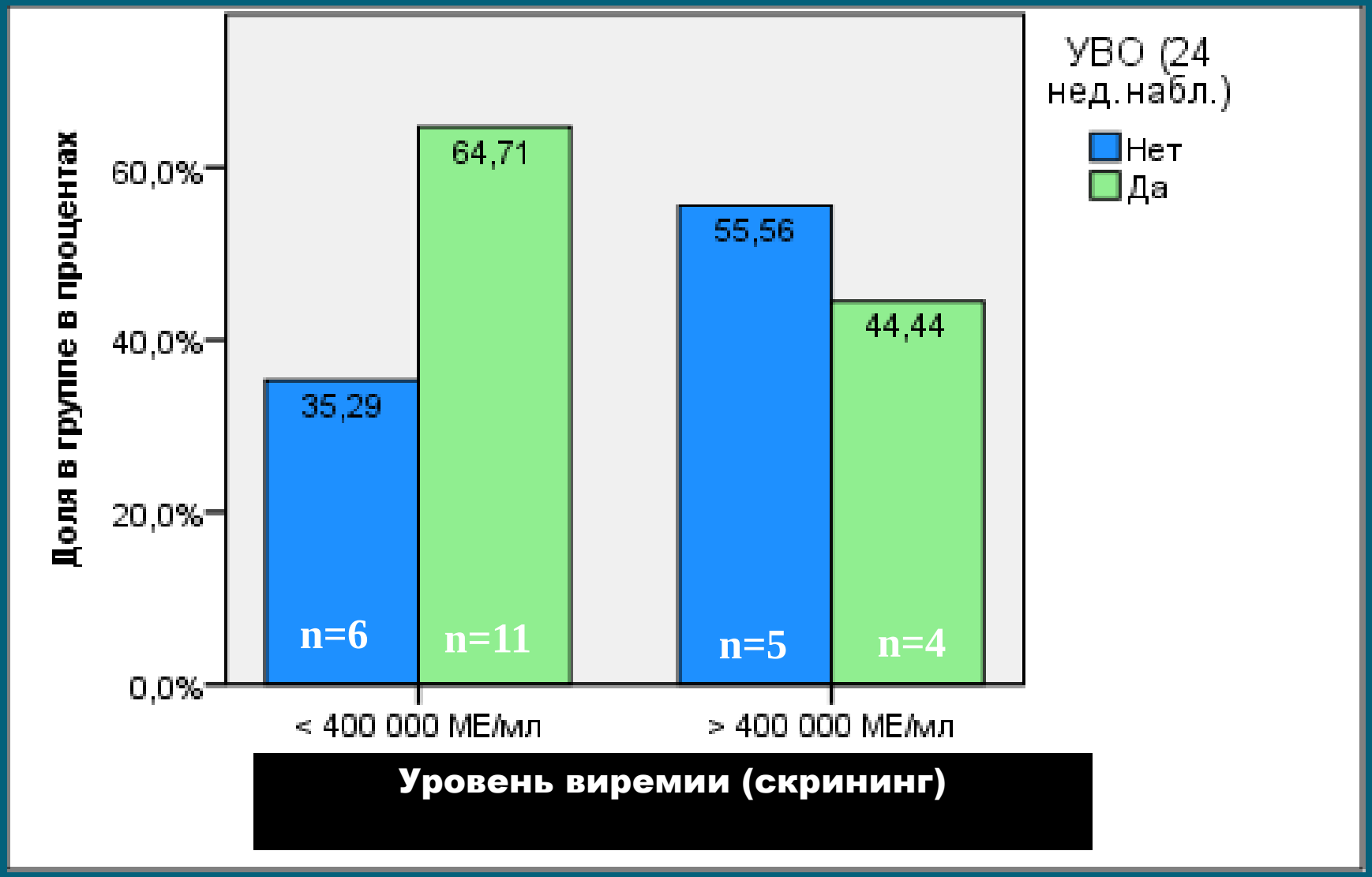
УВО 15 из 26 бол-х (57,7%)

терапия была прервана: 7 больных (26,9%)

Связь генотипа HCV с УВО



Связь уровня виремии с УВО



Заключение

- Терапия Peg-IFNα-2a показала эффективность и безопасность при лечении ХГС у больных с ХПН, получавших лечение гемодиализом.
- В данной популяции, как и у пациентов с ХГС без патологии почек, отмечается связь РВО с развитием УВО на противовирусную терапию. Также имеются тенденции, позволяющие предполагать возможную связь эффективности лечения с характером генотипа вируса, и уровнем вирусной нагрузки.
- Максимальное снижение уровня нейтрофилов в условиях интерферонотерапии у диализных больных наблюдается на 2 неделе, тромбоцитов – на 4 неделе, а гемоглобина – на 12 неделе . В дальнейшем у большинства пациентов происходило спонтанное восстановление указанных показателей периферической крови.

Мета-анализ эффективности и безопасности комбинированной терапии (IFN /Peg-IFN + Rib) ХГС у больных, получавших ЗПТ

Частота развития УВО – 56%*
95% CI – 28-84%

Частота досрочного прекращения терапии – 25%**
95% CI – 10-40%

** вне зависимости от типа интерферона*
*** наиболее часто отмена терапии была связана с анемией – 26% и сердечной недостаточностью – 9%*

/Fabrizi F. et el., J Vir Hepat 2011; 18: 263-269/

Противовирусное лечение у больных с ХГС, получающих заместительную почечную терапию
(рекомендации AASLD)

- **при лечении HCV-инфицированных диализных больных может применяться как стандартный IFNα (2a или 2b) в дозе 3 млн. МЕ трижды в неделю, так и Peg-IFNα 2a или 2b соответственно по 135 мкг/нед или по 1 мкг/кг/нед.**

- **рибавирин в комбинации с интерфероном может быть использован с осторожностью в значительно редуцированных дозах при тщательном мониторировании уровня анемии и других нежелательных явлений**

- **не рекомендуется лечение INF HCV-инфицированных реципиентов почечного трансплантата, за исключением случаев фиброзирующего холестатического гепатита**

/Ghany M.G. et al. Hepatol 2009/

Противовирусное лечение у больных с ХГС, получающих заместительную почечную терапию

(рекомендации EASL)

- **HCV-инфекция негативно влияет на результаты трансплантации почки**
- **применение интерферона после трансплантации почки ограничено в связи с возможностью развития острого или хронического отторжения трансплантата (у 30 и более процентов больных)**
- **также ограничено применение рибавирина у пациентов, получающих лечение ПГД, в связи с опасностью развития гемолитической анемии**
- ***в период лечения гемодиализом кандидатам на трансплантацию почки может проводиться монотерапия Peg-IFNα в рекомендуемых дозах***
- **комбинированное лечение Peg-IFNα и Rib (200 мг/сутки или 200 мг через день) может быть назначено клиницистами, имеющими соответствующий опыт**

/Craxi A., J Hepatol 2011/

Заключение

- хронические гепатиты В и С ухудшают результаты трансплантации почки;

- терапия ХГС целесообразна до трансплантации почки, т.е. в период лечения гемодиализом;

- молодой возраст, хорошее состояние больного, не 1 генотип вируса, признаки воспалительной активности и фиброза (за исключением ЦП) – является основанием для планирования противовирусной терапии у диализных больных с ХГС. Предполагаемая трансплантация почки – дополнительный аргумент в пользу такого решения