

Таран О.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Вірусний гепатит С у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і на замісній нирковій терапії: діагностика й лікування

For citation: *Pochki*. 2020;9(1):80-84. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.197137

Резюме. Усіх пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) необхідно обстежувати на інфікування вірусним гепатитом С (ВГС), оскільки поширеність інфекції, викликаной ВГС, навіть у тих, хто не отримує діалізу терапію, вище, ніж у загальній популяції. Встановлено, що інфікованість ВГС збільшує ризик розвитку ХХН та сприяє прогресуванню ХХН. Особливо часто зараження інфекцією відбувається у відділеннях замісної ниркової терапії, а протиепідемічні заходи щодо профілактики зараження недостатньо розроблені. Лікуванню протівірусними препаратами підлягають як пацієнти з ХХН, асоційованою з ВГС, так і пацієнти з ХХН і ВГС усіх стадій.

Ключові слова: вірусні гепатити В і С; хронічна хвороба нирок; лікування вірусного гепатиту С; замісна ниркова терапія; гемодіаліз; перитонеальний діаліз; протівірусні препарати

Вступ

Останніми роками в усьому світі спостерігається зростання поширеності вірусних гепатитів. За даними епідеміологічних досліджень, у світі нараховується близько 400 млн хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) та понад 200 млн хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Інфікованих людей ХГС у світі нараховується близько 500 млн [1]. Ураження нирок та змішана криоглобулінемія є найчастішими видами позапечінкових проявів вірусних гепатитів. Гломерулонефрит (ГН), асоційований з вірусним гепатитом С (ВГС), часто виникає у разі ВГС-асоційованої змішаної криоглобулінемії — системному васкуліті, при якому уражуються судини переважно дрібного калібру. За даними дослідження «випадок — контроль», хронічна ВГС-інфекція також є значущою причиною розвитку тулоінтерстиціального нефриту [2]. Між ВГС-інфекцією та ХХН існує складний взаємозв'язок. Як ВГС-інфекція, так і ХХН значно поширені в популяції і взаємообтяжують одна одну.

У той же час залишається низька поінформованість пацієнтів щодо наявності у них ХХН. Про незадовільну діагностику ступеня зниження ниркової функції на початковій стадії ураження паренхіми нирок свідчить і

факт непропорційного збільшення в усьому світі числа хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, які потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), порівняно з незмінною загальною кількістю нефрологічних хворих [3].

Вже відзначено збільшення захворюваності на ХХН у дорослій популяції залежно від наявності анти-ВГС. Зважаючи на цю інформацію, пацієнтів, інфікованих ВГС, необхідно розглядати як осіб із підвищеним ризиком розвитку ХХН незалежно від традиційних факторів ризику розвитку хвороби нирок (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, старіння, ожиріння). Коінфекція ВГС розглядається як фактор ризику розвитку ХХН у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Гломерулярні захворювання, асоційовані з ВГС, описані як за наявності, так і відсутності хвороби печінки, однак у всіх пацієнтів з ВГС-асоційованим ГН в сироватці виявляється РНК ВГС [4]. Чому ураження нирок розвивається лише у незначній частини пацієнтів з ВГС-інфекцією, досі невідомо. Найбільш частим морфологічним типом ВГС-асоційованого ГН є мембранозно-проліферативний ГН при криоглобулінемії II типу з характерними морфологічними змінами. До характерних ознак крио-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Таран Олена Іванівна, кафедра нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: olena_taran@ukr.net

For correspondence: Olena Taran, Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: olena_taran@ukr.net

Full list of author information is available at the end of the article.

глобулінемічного ГН відноситься швидке погіршення ниркової функції, нефротичний або гострий нефротичний синдром. Як при криоглобулінемічному ГН, так і при ВГС-асоційованому некріоглобулінемічному ГН при імунофлуоресцентному дослідженні виявляються депозити IgM, IgG і Сз в мезангії і стінках капілярів. Зустрічаються також мембранозна нефропатія, фокально-сегментарний гломерулосклероз, гострий проліферативний ГН, IgA, фібрилярний ГН, швидкопрогресуючий ГН, тромботична мікроангіопатія.

Патогенез

Патогенез ВГС-асоційованого ГН не встановлений. Антигени вірусу виявляються різноманітними методами (імуногістохімічні, гібридизація *in situ*, лазерна мікродисекція). Вважається, що вірус зв'язується і проникає в клітини ниркової паренхіми за рахунок взаємодії з рецепторами CD81 і SR-B1.301. Утворені імунні комплекси відкладаються на базальній мембрані клубочка, в мезангії.

Епідеміологія

Справжня частота розвитку ГН, асоційованого з ВГС-інфекцією, залишається невизначеною. У географічних зонах, високо ендемічних щодо поширеності ВГС-інфекції (Південно-Східна Азія, Африка), частота розвитку хронічного ГН (ХГН), асоційованого з ВГС-інфекцією, досягає 30–70 %, а у хворих дітей з мембранозною нефропатією в цих регіонах — 80–100 %. Заданими El-Serag et al. [5], у США у пацієнтів з ВГС-інфекцією спостерігалась висока частота ХГН (0,36 %). У Норвегії частота ХХН 5-ї стадії, обумовлена ВГС-асоційованим ГН, становила 0,2 % [6]. Від 0,5 до 2 % населення Землі інфіковані вірусом гепатиту С. Найчастіше захворювання зустрічається в країнах Середземномор'я.

Вірусні гепатити — одна з наймасштабніших проблем сучасної медицини. Оскільки вірусні гепатити — це гемоконтактні хвороби, особливо актуальною проблемою цих хвороб стає для центрів ЗНТ. Відомо, що є шість нозологічних форм вірусних гепатитів (В, С, D, G, TTV, вірус гепатиту SEN (SENV)), які можуть уражувати пацієнтів і медичний персонал центрів ЗНТ. Відомо, що від 8 до 10 % хворих, які отримують діаліз, інфіковані ВГС.

Виявлення й оцінка ВГС при ХХН

При ХХН для проведення оцінки виявлених патологічних змін користуються як категоріями альбумінурії, так і результатами обстеження на ВГС. Виділяють

три категорії альбумінурії за кількістю екскретованого альбуміну з сечею за годину (АЕ (мг/24 год)):

— А1 — АЕ (мг/24 год) < 30 — нормальна або незначно підвищена;

— А2 — АЕ (мг/24 год) 30–300 — помірно підвищена;

— А3 — АЕ (мг/24 год) > 300 — значно підвищена.

Для оцінки та інтерпретації результатів обстеження на ВГС використовують визначення антитіл до ВГС (анти-ВГС) і ВГС ТНК (тестування нуклеїнових кислот). Діагноз ВГС-інфекції базується на результатах декількох досліджень. Тести на анти-ВГС не дозволяють диференціювати перенесену та поточну ВГС-інфекцію, тому необхідно застосовувати ТНК, які не мають альтернативи.

Обстеження пацієнтів з ХХН на інфікованість ВГС дає можливість раннього виявлення і лікування ВГС-інфекції.

Усі пацієнти з ХХН при первинному обстеженні повинні пройти скринінг на наявність ВГС-інфекції. Його доцільність обумовлена тим фактом, що поширеність ВГС-інфекції у пацієнтів з ХХН вища, ніж в загальній популяції; інфікованість ВГС збільшує ризик розвитку ХХН та сприяє прогресуванню ХХН. Дуже поширеним підходом до діагностики ВГС-інфекції є використання серологічного аналізу (анти-ВГС), а при його позитивному значенні — наступне ТНК-дослідження. І тільки у випадках високої поширеності ВГС або в групах високого ризику рекомендується починати з проведення ТНК. Ці дослідження повинні бути виконані на етапі верифікації діагнозу ХХН і призначені сімейним лікарем або за рекомендацією лікаря-нефролога.

У пацієнтів, хворих на ХХН та інфікованих ВГС, необхідно провести оцінку стану печінки та обстежити пацієнтів на наявність фіброзу печінки із застосуванням неінвазивних методів діагностики. До них відносять неінвазивні біохімічні маркери (Фібротест/ФіброМетр; ІОАТ, індекс Forns), еластографію. Іноді виникає необхідність проведення біопсії печінки. Умовами такого дослідження є перш за все невстановлена причина захворювання печінки або суперечливі результати неінвазивних досліджень. Встановлення ж вираженого фіброзу печінки (F3–F4) вимагає проведення оцінки портальної гіпертензії.

Скринінг на інфікованість ВГС необхідно проводити усім пацієнтам з 5-ю стадією ХХН перед проведенням будь-якого методу ЗНТ (гемодіаліз (ГД) або

Таблиця 1. Інтерпретація показників інфікованості на ВГС

Анти-ВГС	ВГС ТНК	Інтерпретація
+	+	Гостра або хронічна інфекція (залежно від клінічних даних)
+	–	Завершення інфекції в результаті лікування або самовільне
–	+	Рання стадія гострої ВГС-інфекції; хронічна ВГС-інфекція у пацієнтів з імуносупресією; хибнонегативний результат дослідження на ВГС-інфекцію або хибнопозитивний результат ВГС ТНК
–	–	ВГС-інфекція відсутня

перитонеальний діаліз) та перед проведенням трансплантації нирки.

У всіх пацієнтів з ХХН 1–3-ї стадії, які спостерігаються у сімейного лікаря (терапевта), та ХХН 4–5-ї стадії, які знаходяться під наглядом лікарів-нефрологів та інфіковані ВГС (як ТНК-позитивних, так і ТНК-негативних), необхідно регулярно оцінювати прогресування ХХН.

Серед пацієнтів з ХХН С5Д поширеність ВГС-інфекції вища, ніж в загальній популяції, та асоційована з тривалістю перебування на діалізі. Передача інфекції на діалізі відбувається постійно, незважаючи на профілактичні заходи, що запроваджуються. Оскільки у більшості пацієнтів ВГС-інфекція перебігає безсимптомно, визначати проби на інфікованість треба регулярно в центрах ЗНТ. Проби крові для аналізу слід збирати перед процедурою діалізу, оскільки під час сеансу рівень віремії знижується (механізм цього явища не встановлений).

Проблема лікування захворювань нирок, асоційованих з ВГС-інфекцією, та ВГС у пацієнтів з ХХН залишається актуальною з огляду на накопичену доказову базу щодо ролі ВГС-інфекції в прогресуванні ХХН, високий рівень інфікованості вірусами гепатиту С пацієнтів відділень ЗНТ та недостатньо розроблене протиепідемічне забезпечення еферентної терапії.

Діагностика і лікування ХХН, асоційованої з ВГС-інфекцією

У 2018 році опубліковані клінічні практичні рекомендації KDIGO з профілактики, діагностики, оцінки й лікування гепатиту С при ХХН [7]. Згідно з рекомендаціями, необхідно проводити біопсію нирки пацієнтам з ВГС-інфекцією й ознаками гломерулярного захворювання. Морфологічні дослідження поряд зі встановленням типу ГН дозволяють також оцінити ступінь активності патологічного процесу, визначити терміновість початку імуносупресивної терапії або,

якщо виявляються тяжкі хронічні зміни, не призначати імуносупресивну терапію, з огляду на її малу ефективність.

Починати лікування пацієнтів з ВГС-асоційованим гломерулонефритом без нефротичного синдрому та стабільною функцією нирок (ХХН 1–3б стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 30 мл/хв/1,73 м²)) необхідно з призначення препаратів прямої противірусної дії (ПППД), при цьому не вимагається корекція дози препаратів. Оскільки ремісії (зникнення гематурії, значне зменшення протеїнурії, позитивна динаміка ШКФ) виникають після стійкого зникнення РНК ВГС в результаті застосування ПППД, противірусну терапію розглядають як першу лінію вибору лікування для пацієнтів. Показано також призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з/без блокаторів рецепторів ангіотензину II; антигіпертензивні препарати та діуретики у разі синдрому артеріальної гіпертензії.

У табл. 3 наведені лікарські засоби противірусної дії, які використовують для лікування ВГС.

Хворим на ВГС-асоційований ГН з нефротичним синдромом, з кріоглобулінемією та швидкопрогресуючою нирковою недостатністю поряд з ПППД призначають імуносупресивну терапію у поєднанні з плазмаферезом або без нього. Як імуносупресивну терапію першої лінії рекомендується використовувати ритуксимаб.

Схема лікування ритуксимабом надана в табл. 4 (підходи до проведення ініціальної терапії — тільки імуносупресивне лікування або імуносупресивне лікування в поєднанні з ПППД за клінічними рекомендаціями KDIGO 2018 залишаються за рішенням клініцистів).

Лікування ВГС у пацієнтів із ХХН

Вибір лікування базується на визначенні стадії ХХН. Обов'язковим є обстеження пацієнта на інфікованість ВГВ, а в разі виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HbsAg) необхідно оцінити можливість тера-

Таблиця 2. Алгоритм наступного скринінгу на інфікованість ВГС у центрах ЗНТ (адаптовано з клінічних практичних рекомендацій KDIGO 2018)

Метод дослідження	На постійному лікуванні ЗНТ	У разі виявлення нового випадку ВГС	У вилікуваних пацієнтів
Імунофлуоресцентний аналіз	Кожні 6 місяців	Усім пацієнтам центру	—
ВГС ТНК	Кожні 6 місяців	Усім пацієнтам центру	Кожні 6 місяців
Аланінамінотрансфераза	Щомісячно	Щомісячно	Щомісячно

Таблиця 3. ПППД (адаптовано з клінічних практичних рекомендацій KDIGO 2018)

Назва лікарського засобу*	Доза, мг	Тривалість лікування, тижні
Даклатасвір	60	8
Симепревір	150	8
Софосбувір	400	8
Вокласапревір	100	8
Велкатасвір	100	8
Софосбувір + велпасвір	400 + 100	8

Примітка: * — існує ще низка противірусних препаратів (див. рекомендації KDIGO 2018).

пії з приводу ВГВ. При проведенні терапії ПППД необхідно проводити моніторинг реактивації ВГВ.

ХХН С1–С36 (ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м²), включаючи реципієнтів ниркового трансплантату (РНТ). Використовують будь-які схвалені до застосування ПППД. Рекомендовані препарати і дози постійно змінюються, що спонукає лікарів звірятися з останніми рекомендаціями для отримання актуальної інформації про лікування. **В режимах їх застосування не рекомендується використовувати інтерферон.**

ХХН С4–С5 (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²), включаючи гемодіаліз, перитонеальний діаліз і РНТ. Перед вибором схеми протівірусної терапії необхідно оцінити саму можливість проведення протівірусної терапії. Схема лікування повинна враховувати генотип (і підтип) ВГС, вірусне навантаження, попередню терапію, взаємодію лікарських засобів, ШКФ, стадію фіброзу печінки, супутні захворювання та перспективи трансплантації нирки і печінки.

Режими терапії для РНТ повинні вибиратися так, щоб уникати лікарських взаємодій, особливо з інгібіторами кальциневрину.

Нирковий кліренс ПППД дуже різниться, тому вибір препарату для лікування має велике значення. На пізніх стадіях ХХН не рекомендується застосовувати софосбувір, який виводиться переважно нирками (80 %), а призначають елбасвір або гразопревір, пре-

парати, які виводяться кишечником (> 90 %) і їх нирковий кліренс мінімальний. Спостерігається добра переносимість терапії цими препаратами. У той же час схеми терапії із застосуванням софосбувіру у пацієнтів на ГД були безпечними та добре переносились хворими. Призначали софосбувір щоденно або 3 рази на тиждень. Є ще низка протівірусних препаратів [7], які застосовують на пізніх стадіях ХХН та хворим на ЗНТ. У частини хворих, інфікованих ВГС, спостерігається резистентність до протівірусної терапії, яка обумовлена генетичною детермінованістю (пацієнти, інфіковані ВГС GT1a). Таким хворим рекомендується збільшувати тривалість терапії до 16 тижнів.

На рис. 1 надано алгоритм вибору та застосування ПППД залежно від функції нирок і генотипу ВГС.

Профілактика передачі ВГС у відділеннях ГД

Глобальний загальний показник захворюваності на ВГС-інфекцію становить 1,47 на 100 пацієнто-років, але різниться залежно від рівнів доходів населення різних країн. Поширеність ВГС-інфекції у пацієнтів на гемодіалізі також вища, ніж в популяції, і становить від 4 до 9 %. ВГС легко передається парентерально, контактом шкіри з кров'ю. На сьогодні, після зниження потреби в переливаннях крові та скринінгу крові донорів на ВГС, захворюваність на ВГС різко знизилась

Таблиця 4. Схема лікування ритуксимабом*

Ритуксимаб** 375 мг/м ² 1 раз/тиждень, 4 тижні	
Плазмаферез	Без плазмаферезу
3 л плазми 3 рази на тиждень протягом 2–3 тижнів	

Примітки: * — у разі тяжкого нефротичного синдрому можливе поєднання з призначенням циклофосфаміду (2 мг/кг/добу протягом 2–4 місяців) та пульс-терапії метилпреднізолоном по 0,5–1 г/добу протягом 3 днів; ** — обережність при застосуванні ритуксимабу з огляду на тяжкі інфекційні ускладнення, особливо в поєднанні з іншими імуносупресивними препаратами; ризик реактивації ВГС, особливо ВГВ.

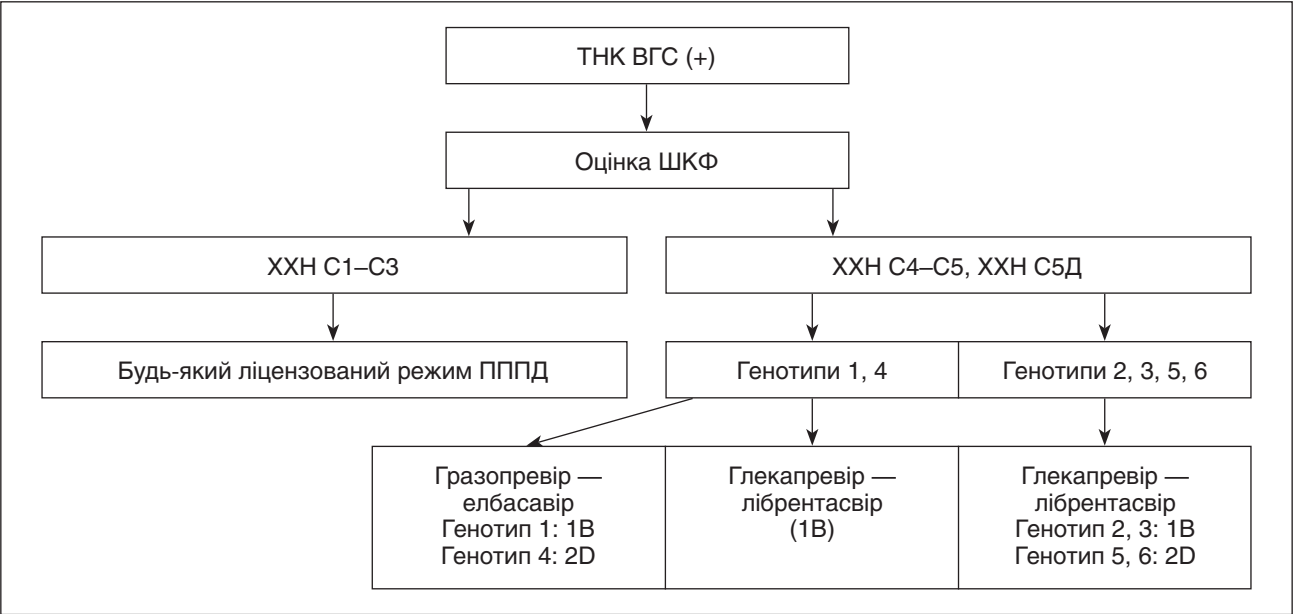


Рисунок 1. Схема лікування ХХН С1–С5Д (адаптовано з клінічних рекомендацій KDIGO 2018)

і нозокоміальна передача залишилась основним засобом поширення ВГС у центрах ЗНТ.

На медичний персонал центрів ЗНТ покладається основна задача проведення профілактики передачі ВГС, яка полягає в контролі над інфекціями та впровадженні гігієни повторного використання діалізаторів. Таким чином, у центрах ЗНТ повинні неухильно проводитись заходи щодо контролю за інфекціями («гігієнічні перестороги»), які мають найбільше значення для профілактики ВГС та полягають в належній гігієні рук і заміні рукавичок, особливо у разі переходу від одного пацієнта до іншого, перед інвазивними процедурами. Це стосується і моментів забруднення кров'ю. Медичний персонал повинен ретельно обробляти і дезінфікувати усі поверхні діалітичних місць, відокремлювати «чисті» матеріали від забруднених. Підготовка препаратів для ін'єкцій проводиться з дотриманням методів асептики й у відповідній «чистій» зоні. Ці заходи дозволяють не використовувати окремі апарати для ГД у пацієнтів з ВГС-інфекцією та повторно використовувати діалізатори, які застосовувались у пацієнтів, інфікованих ВГС. У центрах ЗНТ необхідно регулярно проводити спостерегаючи перевірки (аудит) якості заходів із забезпечення контролю над інфекціями. До таких у першу чергу відносять гігієнічні заходи (перестороги), які стосуються ГД, особливо апаратури. Під особливим контролем знаходяться зовнішні захисні фільтри, їх з'єднання з портом контролю тиску та комплекти кровопровідних магістралей. Заходи перестороги полягають в зовнішній обробці та дезінфекції внутрішніх контурів.

Профілактичні заходи включають також регулярний скринінг на інфікування ВГС, ретельне вико-

нання **основних гігієнічних пересторог для персоналу відділень гемодіалізу** [7] та лікування ВГС-інфекції в центрах ЗНТ.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Burnevich E, Lopatkina T, Abdurahmanov D. Extrahepatic manifestations of chronic diffuse liver diseases. *Vrach.* 2001;6:26-29.
2. Kasuno K, Ono T, Matsumori A, et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):767-775. doi:10.1016/s0272-6386(03)00024-6.
3. Nechaev VV, Komandenko MS, Radchenko VG, Rysnyanskiy VYu. *Virusnye gepatity i bolnyh, podvergayuschihsya gemodializu [Viral hepatitis in patients undergoing hemodialysis]. SPb: SpetsLit; 2011. 159 p.*
4. Morales JM, Morales E, Anders A, et al. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1999;8:205-211.
5. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology.* 2002;36(6):1439-1445. doi:10.1053/jhep.2002.37191.
6. Kristiansen MG, Gutteberg TJ, Mortensen L, Berg LK, Goll R, Florholmen J. Clinical outcomes in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in Northern Norway. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(6):746-751. doi:10.3109/00365521003690699.
7. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl (2011).* 2018;8(3):91-165. doi:10.1016/j.kisu.2018.06.001.

Отримано/Received 21.01.2020

Рецензовано/Revised 03.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.02.2020 ■

Information about author

Olena Taran, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Таран Е.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Вирусный гепатит С у пациентов с хронической болезнью почек и на заместительной почечной терапии: диагностика и лечение

Резюме. Всех пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) необходимо обследовать на инфицированность вирусным гепатитом С (ВГС), поскольку распространение инфекции, вызванной ВГС, даже у тех, кто не получает диализную терапию, выше, чем в общей популяции. Установлено, что инфицированность ВГС увеличивает риск развития ХБП и способствует прогрессированию ХБП. Особенно часто заражение инфекцией происходит в отделениях заместительной почечной

терапии, а противоэпидемические мероприятия по профилактике заражения недостаточно разработаны. Лечение противовирусными препаратами подлежат как пациенты с ХБП, ассоциированной с ВГС, так и пациенты с ХБП и ВГС всех стадий. **Ключевые слова:** вирусные гепатиты В и С; хроническая болезнь почек; лечение вирусного гепатита С; заместительная почечная терапия; гемодиализ; перитонеальный диализ; противовирусные препараты

O. Taran

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Hepatitis C virus in patients with chronic kidney disease treated with renal replacement therapy

Abstract. All patients with chronic kidney disease (CKD) must be tested for hepatitis C virus (HCV) infection as the occurrence of HCV infection in those patients is more frequent than in the general population. This is true even for those patients, who do not receive dialysis therapy. It is now known that HCV infection increases the risk of developing CKD and contributes to the progression of CKD. In the absence of sufficient in-depth anti-epidemic measures de-

signed to prevent infection, the latter occurs particularly often in the units performing the renal replacement therapy (RRT). Antiviral treatment is required both for the patients with HCV-associated CKD and the CKD patients at any stage of HCV infection.

Keywords: hepatitis B and C virus; chronic kidney disease; hepatitis C virus treatment; renal replacement therapy; hemodialysis; peritoneal dialysis; antiviral remedies