

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
10 апреля 2009 г.
Регистрационный № 195-1208

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ
НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный
медицинский университет», Республиканский центр нефрологии и почечно-
заместительной терапии

АВТОРЫ: канд. мед. наук О.А. Калачик, М.Г. Козаченко

Минск 2009

НСV-инфекция часто встречается у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих хроническую заместительную терапию (гемодиализ). Эпидемиологические исследования доказали возможность инфицирования НCV во время проведения гемодиализа при отсутствии типичных парентеральных факторов риска, что указывает на передачу вируса в результате самой процедуры. Гепатит С сокращает продолжительность жизни больных, находящихся на программном гемодиализе, и уменьшает долговременную выживаемость реципиентов почки и приживаемость трансплантата.

Клинически НCV-инфекция у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, часто характеризуется отсутствием биохимической активности процесса, несмотря на наличие вiremии и гистологических изменений в печени. Считается, что НCV-инфекция снижает выживаемость пациентов, находящихся на программном гемодиализе, а также пациентов, перенесших трансплантацию почки. При гепатите С возможно поражение почек, сопровождающееся криоглобулинемией, которая может привести к мезангиокапиллярному гломерулонефриту.

НСV-инфекция может быть причиной поражения как собственных почек, так и трансплантата. В таких случаях могут одновременно определяться различные генотипы вируса, хотя генотип 1 преобладает над генотипами 2 и 3.

Нормальная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в этой группе пациентов может неадекватно интерпретироваться как признак отсутствия серьезного заболевания печени, однако не исключает ее тяжелого поражения.

С учетом распространения НCV-инфекции у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, а также выраженного влияния инфицированности вирусом гепатита С на долговременную выживаемость реципиентов почки и приживаемость трансплантата, приведенные схемы терапии позволяют не только улучшить качество жизни таких больных, но и получить выраженный фармакоэкономический эффект за счет уменьшения неэффективных случаев трансплантации почки.

Инструкция разработана и предназначена для использования в лечебно-профилактических учреждениях инфекционистами, терапевтами, нефрологами, врачами отделения гемодиализа.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Аппараты гемодиализа, пегилированные интерфероны, рибавирин.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронические парентеральные вирусные гепатиты у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Выраженная лейкопения, тромбоцитопения, аутоиммунный компонент.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Категории лиц, которым показано обязательное обследование на инфицированность вирусным гепатитом С:

- лица, употребляющие инъекционные наркотические средства, в т. ч. употребление в анамнезе (включая лиц, хотя бы однажды вводивших наркотики внутривенно и не считающих себя наркоманами);

- ВИЧ-инфицированные;

- больные гемофилией, получавшие препараты факторов свертывания;

- пациенты, находящиеся на гемодиализе, в т. ч. в анамнезе (независимо от давности);

- лица с необъяснимым повышением активности aminотрансфераз (АЛТ, АСТ) в биохимическом анализе крови;

- лица, у которых в анамнезе имеется переливание крови или ее компонентов;

- пациенты, перенесшие трансплантацию органов;

- дети, родившиеся от инфицированных HCV матерей;

- медицинские работники, сотрудники МЧС, милиции, пожарной службы в случае ранения острыми предметами или попадания на слизистую оболочку крови с вероятностью инфицирования вирусом гепатита С;

- половые партнеры больных вирусным гепатитом С.

Диагностика вирусного гепатита С у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

Лабораторная диагностика:

- определение биохимических показателей крови (уровень билирубина, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, γ -ГТП, мочевины, креатинина, калия, натрия, хлориды, кальций, фосфаты, сывороточное железо, мочевая кислота, С-реактивный белок);

Н.В.! Определение активности АЛТ в динамике мало информативно, так как уровни фермента плохо коррелируют с вирусной нагрузкой и гистологическими изменениями в печени у диализных больных. Поэтому ПЦР с вирусной нагрузкой является наиболее информативным показателем для этой группы больных.

- протеинограмма;

- коагулограмма;

- анализ крови на гормоны щитовидной железы (ТТГ — тиреотропный гормон, Тироксин Т4 общий, свободный, Трийодтиронин Т3 общий, свободный, ТГ — тиреоглобулин, А-ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе); при необходимости назначается консультация эндокринолога;

- общий анализ крови с определением числа тромбоцитов;

- определение специфических маркеров вируса гепатита С методом ИФА антител к структурным и неструктурным белкам вируса, относящихся к

иммуноглобулинам классов G и M (анти-HCV IgG и анти-HCV IgM) в образцах сывороток или плазмы крови пациента (ежегодно);

- общий анализ мочи;
 - анализ мочи по Нечипоренко;
 - определение РНК вируса гепатита С:
 - при обнаружении антител к вирусу гепатита С;
 - при наличии показаний (см. ниже) к противовирусной терапии
- проводят качественное и количественное определение РНК вирусного гепатита С (методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени);
- при подозрении острого гепатита С или поражениях печени неясной этиологии на фоне иммунодефицита и отсутствии антител к вирусу;
 - определение генотипа вируса гепатита С.

Инструментальная диагностика:

- УЗИ органов брюшной полости, при необходимости с доплерографией;
- ЭКГ;
- УЗИ сердца;
- УЗИ щитовидной железы;
- ФГДС.

Осмотр специалистами:

- инфекционистом;
- невропатологом;
- эндокринологом;
- кардиологом.

Инвазивные методы диагностики:

- пункционная биопсия печени до начала этиотропной терапии (при отсутствии противопоказаний) под контролем УЗИ.

N.B.! У больных, находящихся на программном гемодиализе, велика опасность кровотечения при биопсии печени. Почечная недостаточность не должна быть препятствием для биопсии печени, если лечение гепатита С имеет первоочередное значение.

Лечение вирусного гепатита С у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

В настоящее время важнейшей задачей является элиминация вируса гепатита С или значительное снижение вирусной нагрузки у больных с хроническим гепатитом С, находящихся на программном гемодиализе, которым планируется трансплантация почки.

При отборе больных для этиотропной противовирусной терапии необходимо оценить ожидаемую продолжительность жизни после трансплантации. Если она низкая, то вопрос о целесообразности терапии является спорным. Вопрос о лечении решается индивидуально с учетом тяжести поражения печени, сопутствующих заболеваний, риска тяжелых

побочных эффектов и вероятности успеха лечения. Назначение терапии основывается на тщательном обсуждении возможной пользы и риска.

До начала лечения обязательно определяют генотип вируса, чтобы установить продолжительность терапии и вероятность успеха.

Показания к этиотропной терапии гепатита С у пациентов с заболеваниями почек:

- мезангиокапиллярный гломерулонефрит, развившийся на фоне гепатита С и не требующий гемодиализа (обычно сопровождается криоглобулинемией);

- проводимый гемодиализ;

- инфицирование гепатитом С до трансплантации почки;

- другие заболевания почек.

Н.В.! Лечение гепатита С облегчает течение мезангиокапиллярного гломерулонефрита, о чем свидетельствует снижение уровня криоглобулина, ревматоидного фактора и креатинина, но течение заболевания нередко сопровождается рецидивами HCV-инфекции (даже у пациентов, получающих комбинированную терапию). При этом необходим контроль уровней криоглобулинемии (ежемесячно!) для мониторинга прогрессирования гломерулонефрита.

Схема лечения больных вирусным гепатитом С, находящихся на программном гемодиализе

При почечной недостаточности (в т. ч. при терминальной) больным гепатитом С может назначаться этиотропная терапия.

У больных, находящихся на программном гемодиализе, допускается монотерапия пегилированным интерфероном α -2a (Пегасис®) в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно. В случае выраженных побочных эффектов дозу препарата следует уменьшить до 135 мкг 1 раз в неделю.

При легких и умеренных нарушениях функции почек, не требующих проведения сеансов гемодиализа, можно использовать комбинированное лечение.

Чем сохраннее функция почек, тем безопаснее использование рибавирина. Препарат не рекомендуется при скорости клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин.

Определены три условия безопасного применения рибавирина во время диализа:

- существенное снижение дозы рибавирина вследствие его кумуляции;

- регулярный контроль концентрации рибавирина в плазме;

- превышение стандартной дозы эритропоэтина с целью компенсации гемолитической анемии, связанной с побочными эффектами рибавирина.

С учетом вышеизложенного, доза рибавирина для группы больных, находящихся на программном гемодиализе, составляет в среднем 200–400 мг/сут.

Схема терапии вирусного гепатита С, вызванного генотипом 1

Лечение пегинтерфероном α -2a (Пегасис®) и рибавирином проводят в течение 48 недель, рибавирин назначают в низкой дозе 200–400 мг/сут.

Концентрацию вирусной РНК в крови определяют в начале лечения (или незадолго до начала), через 12 недель терапии — контрольное

определение для оценки эффективности проводимой терапии: если через указанное время ранний вирусологический ответ отсутствует, лечение можно отменить, однако решение принимают индивидуально с учетом переносимости лечения, тяжести поражения печени и положительной динамики биохимических или вирусологических показателей.

Если через 48 недель лечения вирусная РНК в крови не определяется качественными методами, исследование необходимо повторить еще через 24 недели для констатации устойчивого вирусологического ответа.

Схема терапии вирусного гепатита С, вызванного генотипом 2 или 3

Лечение пегинтерфероном α -2а (Пегасис®) и рибавирином проводят в течение 24 недель, рибавирин назначают в низкой дозе 200–400 мг/сут.

Если через 24 недели лечения вирусная РНК в крови не определяется качественными методами, исследование необходимо повторить еще через 24 недели для констатации устойчивого вирусологического ответа.

Условия, при которых этиотропная терапия HCV противопоказана:

- тяжелая депрессия, плохо поддающаяся лечению;
- трансплантация почки, сердца или легких;
- аутоиммунный гепатит и другие заболевания, обостряющиеся под действием интерферона или рибавирина;
- тяжелое сопутствующее заболевание (например, тяжелая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, выраженная ИБС, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких);
- аллергические реакции на препараты, применяемые для лечения вирусного гепатита С.

Условия, когда целесообразность этиотропной терапии HCV не вызывает сомнений:

- возраст не моложе 18 лет;
- повышенная активность АЛТ;
- мостовидный фиброз или цирроз печени, подтвержденный гистологически;
- отсутствие декомпенсации (отсутствие печеночной энцефалопатии и асцита);
- приемлемые гематологические и биохимические показатели;
- желание пациента лечиться и выполнять все назначения врача.

Условия, когда вопрос об этиотропной терапии HCV необходимо решать индивидуально:

- нормальные показатели АЛТ;
- рецидив или неудача предшествующей терапии по схемам: обычный интерферон в виде монотерапии, обычный интерферон в комбинации с рибавирином, пегинтерферон в виде монотерапии;

- незначительный фиброз печени или его отсутствие, подтвержденные гистологически;
- острый гепатит С;
- сопутствующая ВИЧ-инфекция;
- возраст моложе 18 лет;
- хроническое заболевание почек (независимо от потребности в гемодиализе);
- декомпенсированный цирроз печени;
- трансплантация печени в анамнезе.

Возможные побочные эффекты, обусловленные терапией пегинтерфероном альфа:

- нейтропения, тромбоцитопения;
- депрессия, раздражительность;
- гипотиреоз и гипертиреоз;
- нарушение памяти и концентрации внимания;
- нарушение зрения;
- утомляемость;
- боль в мышцах;
- головная боль;
- тошнота и рвота;
- раздражение кожи;
- субфебрильная лихорадка;
- потеря веса;
- бессонница;
- ухудшение слуха, шум в ушах;
- интерстициальный фиброз;
- алопеция.

Возможные побочные эффекты, обусловленные терапией рибавирином:

- гемолитическая анемия;
- утомляемость;
- кожный зуд;
- сыпь;
- синуситы;
- подагра.

N.B.! В связи с тератогенным действием рибавирина, женщинам детородного возраста необходимо пользоваться надежными методами контрацепции на протяжении всего курса лечения, а также в течение 6 месяцев после его отмены.

Таким образом, лечение вирусных поражений почек у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, представляется перспективным особенно с помощью пегилированного интерферона. Устойчивый вирусологический ответ, сохраняющийся после трансплантации почки, позволяет рекомендовать этиотропную терапию HCV-инфекции до

трансплантации почки во время проведения гемодиализа. В то же время, интерферонотерапия не рекомендуется после трансплантации почки, учитывая очень высокий риск отторжения трансплантата. Успешное лечение HCV-инфекции способствует уменьшению поражения внутренних органов, связанного с криоглобулинемией, снижает риск гломерулонефрита трансплантата. Выявление и лечение гепатита С у кандидатов на трансплантацию почки самая эффективная стратегия терапии гепатита С в этой группе больных.