

НСV-ИНФЕКЦИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ (ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ ПОСОБИЕ)

НСV-INFECTION AND KIDNEY TRANSPLANTATION (EDUCATIONAL TOOL)

Претрансплантационные скрининг и тактика при НСV-инфекции

Основные отдаленные осложнения хронической НСV-инфекции

- Фиброз печени
- Цирроз печени
- Портальная гипертензия
- Гепатоцеллюлярная карцинома
- Печеночная недостаточность

Рекомендации (см. алгоритм 1)

Все кандидаты на трансплантацию почки должны быть обследованы на гепатит С (высокий уровень доказательности* Рек. 4.1.1).

• В регионах с низкой распространенностью инфекции вируса гепатита С (НСV) для начального тестирования следует назначить иммуноферментный анализ (EIA); последующее наблюдение, при положительном результате EIA, следует проводить с тестом на нуклеиновую кислоту методом ПЦР (NAT) (средний уровень доказательности Рек. 4.1.1).

• В регионах с высокой распространенностью НСV-инфекции ее выявление следует начинать с NAT (средний уровень доказательности Рек.4.1.1).

НСV-инфицированным кандидатам на трансплантацию почки предполагается выполнение биопсии печени перед трансплантацией (низкий уровень доказательности Рек.4.1.3).

• Дотрансплантационная биопсия печени для НСV-инфицированных кандидатов может помочь в оценке тяжести повреждения печени, а также определения прогноза и тактики ведения.

• Решение о проведении биопсии должно базироваться на положительном NAT из-за низкой чувствительности теста на НСV-антитела у пациентов с почечной недостаточностью.

Предполагается, что у больных с НСV-инфекцией и циррозом, подтвержденным биопсией печени, без клинических признаков его декомпенсации (печеночной недостаточности) трансплантацию почки следует рассматривать только с исследовательской установкой (в рамках исследовательского протокола) (низкий уровень доказательности Рек. 4.1.4).

При обследовании НСV-инфицированных кандидатов на трансплантацию без диабета следует выполнять пероральный тест на толерантность к глюкозе.

Для кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных НСV, предполагается рассматривать лечение стандартным интерфероном до трансплантации почки (низкий уровень доказательности Рек. 4.1.5)

• Достижение стойкого вирусологического ответа до трансплантации снижает риск печеночных и внепеченочных осложнений после трансплантации (например, посттрансплантационного диабета, гломерулонефрита).

- Стойкий вирусологический ответ определяется как отсутствие РНК НСV через 6 мес после завершения противовирусной терапии.

• Если не достигнут ранний вирусологический ответ в течение 12 нед от начала терапии, интерферон может быть отменен.

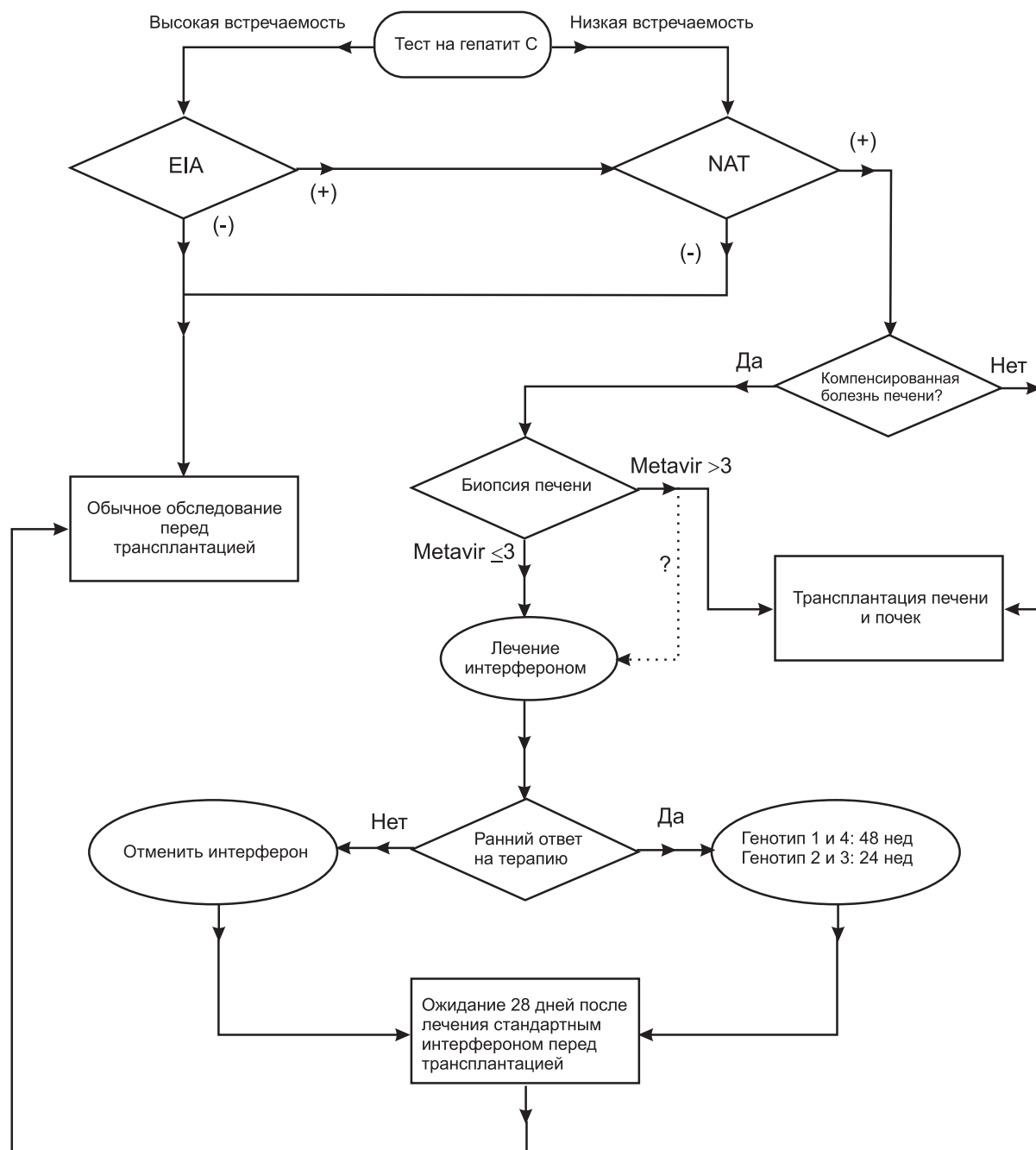
- Трансплантация не должна проводиться пациентам во время терапии интерфероном; в связи с этим, во избежание воздействия интерферона на трансплантат, между окончанием или прекращением лечения интерфероном и проведением трансплантации необходим перерыв, по крайней мере, 28 дней.

• Так как не известно, достигнет ли пациент стойкого вирусологического ответа в течение 6 мес после окончания терапии, рекомендуется, чтобы в течение данного промежутка времени эти пациенты получали почечный трансплантат только от НСV-негативного донора.

Отсутствие терапии интерфероном до трансплантации ассоциируется с повышенным риском хронической нефропатии трансплантата.

*См. таблицу: Уровни доказательности рекомендаций.

Алгоритм 1: предтрансплантационный скрининг и ведение HCV-инфекции



При раннем вирусологическом ответе у пациента отмечается снижение титра виремии в 100 раз и более.

Аббревиатуры: EIA – иммуноферментный анализ; HCV – вирус гепатита C; IFN – интерферон; NAT – тест нуклеиновых кислот (методом ПЦР).

Лечение кандидатов листа ожидания на трансплантацию

Предполагается, что пациенты, находящиеся в листе ожидания на трансплантацию почки, обследованы на наличие HCV-инфекции (см. алгоритм 2) (низкий уровень доказательности Рек. 4.1.6).

Рекомендации

Пациентов с впервые диагностированным гепатитом С временно исключить из листа ожидания до тех пор, пока они не пройдут полное обследование с определением тяжести их заболевания печени.

Пациентам, получившим противовирусную терапию до включения в лист ожидания с достижением стойкого вирусологического ответа, по крайней мере, раз в год проводить NAT HCV для подтверждения сохраняющегося стойкого вирусологического ответа.

- Если NAT стал положительным, пациента временно исключить из листа ожидания и провести полное обследование с целью определения тяжести заболевания печени.

HCV-инфицированным пациентам, уже прошедшим обследование, включая биопсию печени, но не ответившим на терапию или отказавшимся от ее проведения, следует повторять биопсию печени:

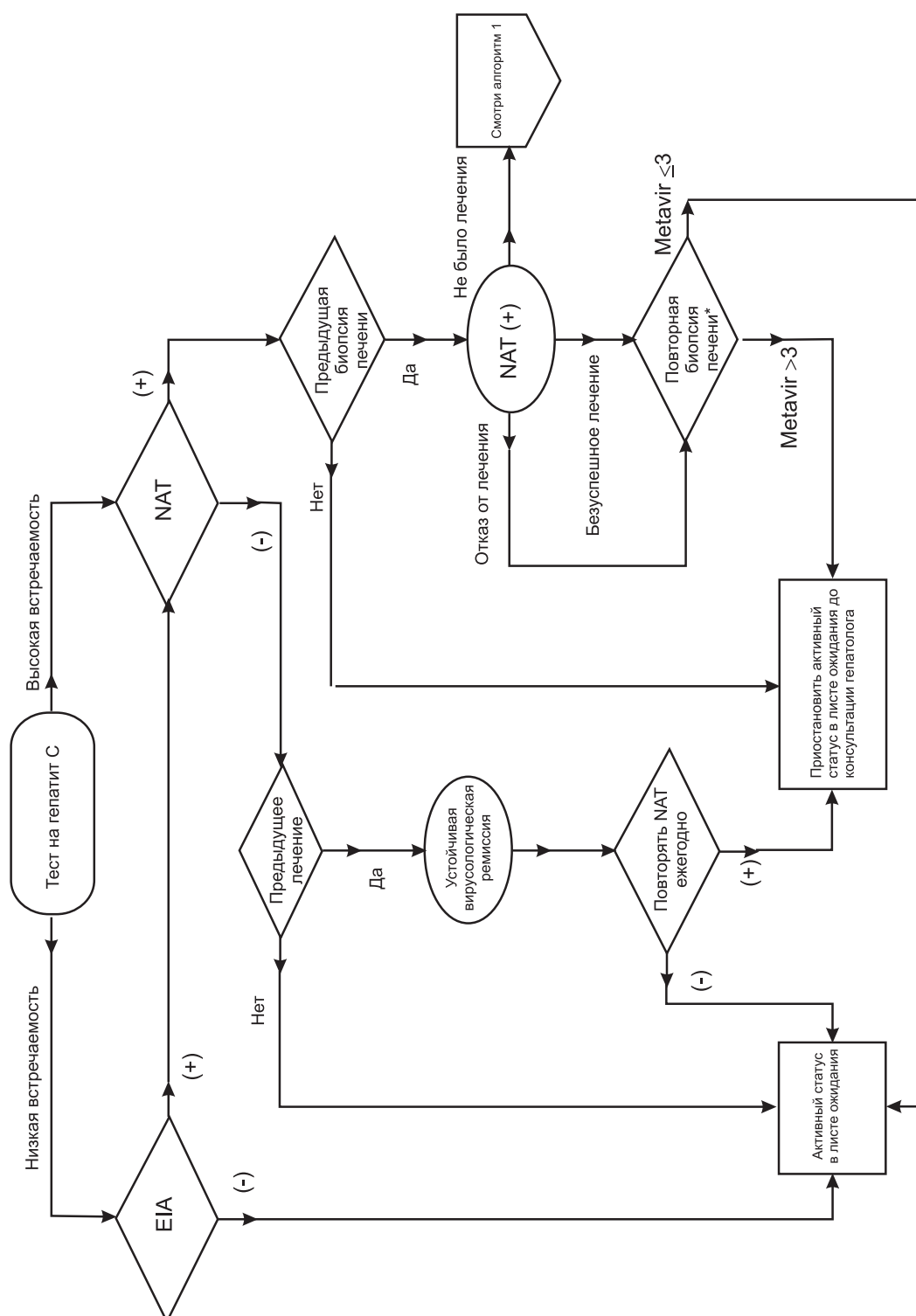
- Каждые 3 года у пациентов со стадией 3 по шкале Metavir или
- Каждые 5 лет для пациентов со стадиями 1 или 2 по шкале Metavir
- Назначить консультацию гепатолога для оценки клинической стабильности заболевания печени.

Исторические шкалы оценки тяжести фиброза печени

Стадия	METAVIR	ISHAK
0	Отсутствие фиброза	Отсутствие фиброза
1	Распространение перипортального фиброза	Распространение фиброза в некоторых портальных областях с или без коротких фиброзных перегородок
2	Р-Р-перегородки (>1 перегородки)	Распространение фиброза на большинство портальных областей с или без коротких фиброзных перегородок
3	Р-С-перегородки	Распространение фиброза на большинство портальных областей с единичными Р-Р-мостиками
4	Цирроз	Распространение фиброза на портальные области со значительным количеством Р-Р- или Р-С-мостиков
5	— — —	Значительное образование Р-Р- или Р-С-мостиков с единичными узелками (незавершенный цирроз)
6	— — —	Цирроз

Р-С – порто-центральный, Р-Р – порто-портальный
(<https://www.aasid.org/eweb/docs/hepatitisc.pdf>)

Алгоритм 2: ведение кандидатов на трансплантацию из листа ожидания



*Для Metavir 1 и 2 биопсия печени рекомендуется каждые 5 лет; для Metavir 3 биопсия печени рекомендуется каждые 3 года.

Аббревиатуры: EIA – иммуноферментный анализ; HCV – вирус гепатита С; NAT – тест на нуклеиновые кислоты (методом ПЦР).

Использование почек от HCV-инфицированных доноров

Все доноры почки должны быть обследованы на наличие HCV-инфекции (низкий уровень доказательности Рек. 4.2.1).

- Предполагается тестирование HCV-инфекции с использованием как EIA, так и NAT (если NAT доступен) (низкий уровень доказательности Рек. 4.2.1).

- Использование NAT является оптимальным методом отличить доноров почки с активной вирусемией от тех, кто имеет приобретенный иммунитет к HCV после предшествующей инфекции. Тест на антитела не позволяет выявить это различие. Там, где NAT недоступен, используйте EIA.

Предполагается, что трансплантация почек от доноров, инфицированных HCV, должна ограничиваться реципиентами с положительным NAT (низкий уровень доказательности Рек. 4.2.2).

- Сопоставьте риск переноса HCV в сравнении с преимуществами быть трансплантированным, вместо того, чтобы оставаться на диализе.

- Техника пульсационной аппаратной перфузии (pulsatile pump perfusion) при заборе донорских органов может снизить вирусную нагрузку в донорской почке и, таким образом, потенциально снизить передачу вируса.

- Вовлекайте потенциальных реципиентов в принятие решение о лечении посредством дискуссии о риске и преимуществах получения органов от HCV-инфицированных доноров.

Риск и эффект суперинфекции при отличии HCV-генотипа донора от генотипа HCV-инфицированного пациента неизвестны.

Живые доноры почки

Живых доноров почки следует тестировать на наличие HCV-инфекции с использованием NAT.

HCV-инфицированных лиц не допускать к донорству из-за:

- Риска передачи инфекции
- Связи HCV-инфекции с риском внепеченочных осложнений, таких как гломерулонефрит и сахарный диабет.

Иммуносупрессивная терапия для реципиентов, инфицированных вирусом гепатита С

Эффективная иммуносупрессивная (IS) терапия вследствие ее механизмов действия, предотвращающих отторжение, потенциально может оказывать влияние на кинетику HCV после трансплантации почки. В результате IS-средства могут влиять на репликацию вируса, прогрессирование заболевания печени и внепеченочных проявлений, а также на исходы трансплантации почки в отношении HCV-инфицированного реципиента и пересаженного органа.

Недавно полученные данные указывают на то, что, несмотря на интенсивную IS-терапию, SVR (стойкий вирусологический эффект) хорошо сохраняется после трансплантации.

В настоящее время неясно, могут ли данные о действии IS на исходы трансплантации печени у больных с HCV-инфекцией быть экстраполированы на HCV-инфицированных реципиентов почечного трансплантата. Поэтому тщательно

взвешивайте безопасность и эффективность каждого IS-средства и его потенциальное негативное воздействие на обусловленные HCV печеночные и внепеченочные осложнения.

Дисфункция печени может снижать клиренс препарата и влиять на уровни в крови некоторых IS-средств (например, циклоспорина и такролимуса).

Применение иммуносупрессивной терапии

Все общепринятые в настоящее время поддерживающие иммуносупрессивные режимы могут рассматриваться для использования у HCV-инфицированного реципиента почечного трансплантата (низкий уровень доказательности Рек. 4.3).

Подбирайте режим с самыми низкими поддерживающими дозами препаратов, обеспечивающими эффективную иммуносупрессию.

Осложнения, ассоциированные с IS-терапией:

- Инфекция
- Злокачественные опухоли
- Гипертензия
- Гиперлипидемия
- Впервые развившийся диабет

Уровень доказательности рекомендаций

Уровень доказательности рекомендации	Формулировка рекомендаций	Основа для определения качества рекомендации
Высокий	Вмешательство «должно быть» выполнено	«Высокое» качество доказательности и/или другие соображения
Средний	Вмешательство «следует рассмотреть»	«Умеренное» качество доказательности и/или другие соображения
Низкий	Вмешательство «предлагается»	«Низкое» или «Очень низкое» качество доказательности, преимущественно основанное на экспертном мнении в соответствии с принципами надлежащей клинической практики

Сокращения и акронимы

ACEI –	Angiotensin-converting enzyme inhibitor(s) – ингибитор(ы) ангиотензин-конвертирующего фермента
ADA –	American Diabetes Association – Американская диабетологическая ассоциация
ARB –	Angiotensin receptor blocker(s) – блокатор(ы) ангиотензиновых рецепторов
CAN –	Chronic allograft nephropathy – хроническая нефропатия трансплантата
EIA –	Enzyme immunoassay – иммуноферментный анализ
GN –	Glomerulonephritis – гломерулонефрит
IS –	Immunosuppression – иммуносупрессия
HCV –	Hepatitis C virus – вирус гепатита С
KDIGO –	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MGN –	Membranous glomerulonephritis – мембранозная нефропатия
MPGN –	Membranoproliferative glomerulonephritis – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит
NAT –	Nucleic acid test(ing) – тест на нуклеиновые кислоты (методом ПЦР)
NODAT –	New-onset diabetes after transplantation – впервые развившийся диабет после трансплантации
RR –	Relative risk – относительный риск
SVR –	Sustained virologic response – стойкий вирусологический ответ

Лечение осложнений, обусловленных HCV-инфекцией у реципиентов трансплантата (руководство 4.4)

Сфокусировать основные усилия на:

- постоянном мониторинговании функции печени;
- избирательном и осторожном использовании IFN;
- предупреждении, выявлении и лечении внепеченочных осложнений.

Рекомендации

Болезни печени

- Проверять печеночные ферменты ежемесячно в течение первых 6 мес после трансплантации и затем каждые 3 мес:
 - своевременно направлять пациентов с клиническим ухудшением показателей активности печеночных ферментов к гепатологу.
- Выполнять биопсию печени после трансплантации не обязательно, кроме случаев:
 - ухудшения течения заболевания печени;
 - когда биопсия печени входит в исследовательский протокол.
- Ежегодно выполнять скрининг пациентов с циррозом печени для исключения гепатоцеллюлярного рака, используя УЗИ печени и определение уровня α -фетопротеина.
- Выполнять полное обследование, по крайней мере, ежегодно через 6 мес от трансплантации.

Следует избегать терапии IFN, кроме случаев, когда польза от уменьшения повреждения печени (например, при фиброзирующем холестатическом гепатите, угрожающем жизни васкулите) явно перевешивает существенный риск дисфункции или потери трансплантата.

Относительный риск (RR) утраты трансплантата от прогрессирующей HCV-ассоциированной гломерулопатии против потери трансплантата от индуцированного ИФН отторжения неизвестен.

HCV-ассоциированная гломерулопатия

- MPGN часто наблюдается в трансплантате у HCV-инфицированных реципиентов. Терапия зависит от причины MPGN.
- Получить исходные данные о соотношении белок мочи/креатинин мочи и общем анализе

мочи в первые 2 нед после трансплантации или сразу при достижении стабильной функции почек.

- Исследовать протеинурию каждые 3–6 мес в течение первого года после трансплантации, затем 2 раза в год.

- Биопсия трансплантата с иммунофлюоресценцией, световой и электронной микроскопией рекомендуется пациентам с:

- соотношением белок мочи/креатинин мочи >1 , или
- суточной потерей белка >1 гр в двух и более исследованиях;
- микрогематурией без определенной причины.

- Следует использовать дополнительную антипротеинурическую терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с учетом переносимости:

- мониторировать функцию почек, сывороточный калий и гемоглобин во время терапии ACEI/ARB, особенно у реципиентов с нарушенной почечной функцией.

Сахарный диабет

- Как NODAT, так и HCV-инфекция являются независимыми предикторами повышенной летальности у реципиентов почечного трансплантата.

- Следует определять уровень глюкозы натощак каждую неделю в течение первых 3 мес посттрансплантационного периода, в дальнейшем в течение 4–6 мес – 1 раз в 2 нед и далее ежемесячно с 6-го по 12-й месяцы.

- Следует определять уровень глюкозы натощак и/или гликозилированного гемоглобина не реже, чем ежегодно по прошествии первого года после трансплантации.

- Диагностику диабета проводить в соответствии с критериями ADA: глюкоза натощак более 125 мг/дл ($6,9$ ммоль $^{-1}$) в двух определениях.

- Риск развития NODAT особенно высок при использовании такролимуса; для пациентов с гипергликемией рекомендуется переход на циклоспорин.

Правовые ограничения KDIGO

Раздел I: Использование клинических практических рекомендаций

Эти Рекомендации для Клинической Практически основаны на данных, доступных на момент публикации. Они предназначены для получения информации и помощи в выборе решения. Они не предназначены для определения стандарта ведения пациентов и не могут быть использованы для этого, также их не следует интерпретировать как предписание особого курса ведения.

Варьирование подходов является неизбежным и необходимым, когда клиницист учитывает потребности конкретного пациента, имеющиеся ресурсы и ограничения, свойственные учреждениям или типу практической деятельности. Каждый профессионал в медицине, использующий эти рекомендации, несет ответственность за оценку уместности их использования в каждой конкретной клинической ситуации. Рекомендации для исследования, содержащегося в этом документе, общие и не подразумевают специального протокола.

Раздел II: информационная открытость

KDIGO прилагает все усилия, чтобы избежать любого фактического или реально возможного конфликта интересов, которые могут возникать в результате внешних отношений или персональных, профессиональных, деловых интересов членов Рабочей группы.

В частности, от всех членов Рабочей группы требуется заполнить, подписать и представить информацию и подтверждающую форму, показывающие все отношения, которые могли бы быть восприняты как фактический или предполагаемый конфликт интересов. Этот документ обновляется ежегодно, и информация корректируется соответственно.

Вся представленная информация содержится в документах Национального Почечного Фонда.

Курс по ведению пациентов с ХБП и снижению рисков

Публичное образование При повышенном риске		Kidney Learning System (KLS) ¹			
Стадия 1 Повреждение почек при нормальной или повышенной функции	Стадия 2 Повреждение почек при умеренном снижении функции почек	Стадия 3 Умеренное снижение почечной функции	Стадия 4 Значительное снижение почечной функции	Стадия 5 Почечная недостаточность	
T	T	T	T	T/Д	
СКФ 130	90	60	30	15	0

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Т – трансплантация почки; Д – диализ.

Это справочное руководство было разработано Kidney Learning System Национального Почечного Фонда. Эта организация создает и распространяет материалы для обучения неспециалистов и профессионалов по ведению пациентов с хронической болезнью почек и снижению рисков. Более подробная информация – на сайте www.kdigo.org. KDIGO находится под управлением Национального Почечного Фонда.

Reference

Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73 (suppl 109):S1–S99.

KDIGO

30 East 33rd Street
New York, NY 10016
800.622.9010
212.889.2210
www.kdigo.org

Ведение гепатита С при трансплантации почки

- Распространенность HCV-инфекции среди реципиентов трансплантата составляет 7–40% со значительными географическими и демографическими колебаниями.

- HCV-инфекция не рассматривается как противопоказание для трансплантации почки. По сравнению с диализными больными, трансплантация почки обеспечивает лучшее выживание HCV-инфицированных пациентов.

- Выживаемость пациентов и трансплантата снижается у HCV-инфицированных реципи-

ентов почечного трансплантата по сравнению с неинфицированными реципиентами.

- Печеночные и внепеченочные пост-трансплантационные осложнения вносят вклад в ухудшение наблюдаемых исходов.

- HCV-инфекция передается при трансплантации. Во всем мире распространенность HCV-инфекции среди умерших доноров варьирует в пределах 1–11%. Вариация частоты передачи обусловлена многими факторами.

