

HRONIČNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA UDRUŽENA SA VIRUSIMA HEPATITISA B I C KAO TERAPIJSKI PROBLEM

Velimir Kostić¹, Marina Đorđević¹, Lidija Popović¹, Emina Kostić², Jovana Đorđević i Karolina Paunović²

Prisustvo infekcije izazvane virusima B i C, pojedinačno ili udruženo, u značajnoj meri komplikuje evoluciju hronične bubrežne insuficijencije. Cilj našeg ispitivanja bio je određivanje prisustva markera hepatotropnih virusa, kliničkih i laboratorijskih karakteristika hroničnog hepatitisa B i C, kao i terapijskih mogućnosti kod ispitivanih bolesnika.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 136 bolesnika sa programa hronične hemodijalize. Na osnovu prisustva virusnih markera svi bolesnici su podeljeni u tri grupe: I sa HBV, II sa HCV i III grupa sa udruženom infekcijom prethodna dva virusa. Na osnovu kliničkog toka ispitanici su podeljeni na bolesnike sa akutnim i hroničnim oblikom bolesti, pri čemu je klinički tok hronične bolesti asimptomatski. Laboratorijske analize nisu u jasnoj koleraciji sa tokom bolesti, naročito kod hronične bolesti. Ovakav nalaz dozvoljava da zaključimo da su bolesnici u značajnom broju inficirani virusima B i C, da laboratorijske analize hroničnih bolesnika nisu uvek u korelaciji sa evolucijom bolesti i da je klinički tok bolesti uglavnom blag. Uvođenjem antivirusne terapije nudi se jasnija perspektiva ovoj kategoriji bolesnika. *Acta Medica Medianae 2008;47(3):5-8.*

Ključne reči: *Hepatitis viralis B, Hepatitis viralis C, hronična bubrežna insuficijencija, hronična hemodijaliza*

Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra u Nišu¹
Institut za nefrologiju i hemodijalizu²

Kontakt: Velimir Kostić
Klinika za infektivne bolesti
Bulevar dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš, Srbija
Tel.: 018/234-788

Uvod

Oboljenje jetre izazvano virusima hepatitisa B i C postalo je značajan uzročnik morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na programu hemodijalize. Infekcije virusima hepatitisa B i C imale su drugačiju sudbinu krajem prošlog milenijuma. Naime, razvojem dijagnostičkih testova, kao i sprovođenjem mera prevencije, dolazi do smanjivanja incidencije i prevalencije infekcije virusom hepatitisa B. Nasuprot tome, oštećenje jetre izazvano virusom hepatitisa C ima drugačije karakteristike. Naime, osnovne karakteristike hepatitisa C su njegovo prenošenje bez uobičajenih faktora rizika, odsustvo biohemijskih pokazatelja uprkos viremiji i lažno negativni serološki testovi (1). Prevalencija anti HCV nalaza kod bolesnika na hemodijalizi je različito ispoljena, počev od 8,9% (SAD) do 75% (Moldavija). Osnovna odlika prevalencije je velika geografska i individualna varijabilnost između hemodijaliznih centara (2). U cilju autentičnog praćenja prevalencije HCV infekcije treba uzeti

krv na HCV RNA bolesnika pre započinjanja hemodijalize.

Akutna infekcija virusom hepatitisa C kod ove kategorije bolesnika praćena je umerenim porastom aktivnosti alanin-aminotransferaze (ALT) a potom vraćanja na normalni nivo. Početak viremične faze obično je povezan sa aktivnošću ALT (do 74 IU/ I) i prethodi anti HCV serokonverziji. Nakon toga, sledi uporna viremija, normalna ALT aktivnost i anti HCV pozitivnost. Međutim, istraživanja i iskustva pokazuju da oko 25% bolesnika sa HCV infekcijom ima normalne vrednosti ALT a ne samo bolesnici sa programa hemodijalize (1,3,4), dok 40% ima minimalno odstupanje vrednosti ALT od normale (5).

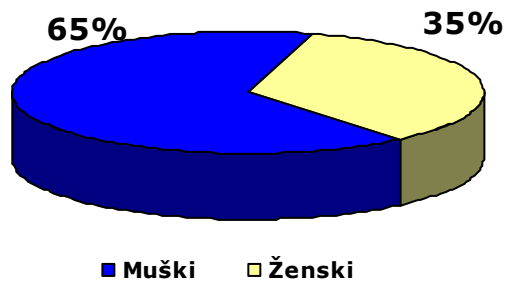
Odnos nivoa ALT i histološkog nalaza nije često korelirajući, pa je odluka o započinjanju lečenja bazirana na prisustvu stepena fibroze nakon biopsije jetre (6,7). U lečenju obolelih u završnom stadijumu bubrežne bolesti indikovana je primena rekombinatnog α -2a interferona ili pegilovanog interferona (8). Novi preliminarni rezultati pokazuju da je primena interferona bezbedna kod obolelih od HBV i HCV infekcije, dok je primena Ribavirina kontraindikovana (8,9). Zadatak započete terapije infekcije virusom hepatitisa B (interferon, lamivudin, adefovir), kao i virusom hepatitisa C (pegilovani interferon) je stabilna eridikacija virusa, regresija hroničnog hepatitisa, prevencija krajnjeg stadijuma bolesti, tj. ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (10).

Bolesnici, metode i ciljevi ispitivanja

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 136 bolesnika sa programa hronične hemodijalize, tokom 2004. i početkom 2005. godine. Skrining testovima ispitivanja svi ispitanici su podijeljeni u tri grupe na osnovu prisustva HBsAg i Anti HCV antitela. Testiranje je obavljeno ELISA metodom od strane kliničko-serološke laboratorije Klinike za zarazne bolesti. Prvu grupu su činili bolesnici sa programa hemodijalize kod kojih je dokazano prisustvo HBs antigena (29/136). Drugu grupu su činili bolesnici kod kojih je dokazano prisustvo Anti HCV antitela (89/136). Treću grupu činili su bolesnici sa kombinovanom infekcijom HBV i HCV (18/136). Ciljevi ispitivanja bili su dosta široki i obuhvatali su analizu kliničkih i biohemijskih karakteristika obolelih, utvrđivanje prisustva markera HBV i HCV i razmatranje eventualnih terapijskih mogućnosti.

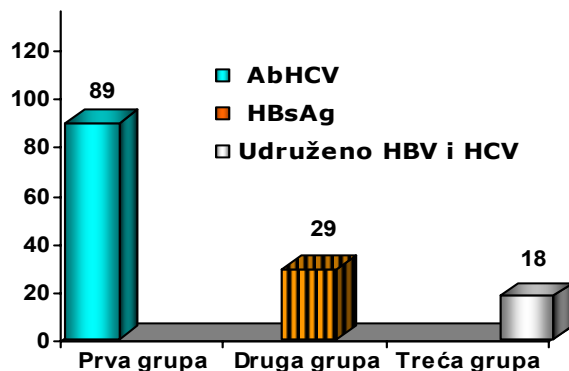
Rezultati ispitivanja

Tokom 2004. i početkom 2005. godine ELISA metodom testirano je ukupno 136 bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom na programu hronične hemodijalize. Kod bolesnika su rađeni skrining testovi za dijagnozu HBV i HCV infekcije. Bolesnici su činili jako heterogenu uzrasnu grupu (23-82 godine života). Najveći broj bolesnika (48) bio je u starosnoj grupi od 65 do 74 godine, najmanji broj bolesnika (4) bio je mlađi od 35 godina. Polna struktura bolesnika ukazuje na predominaciju muškog pola (od 136 ispitanika 89 je muškog pola a 47 ženskog) (Grafikon 1).



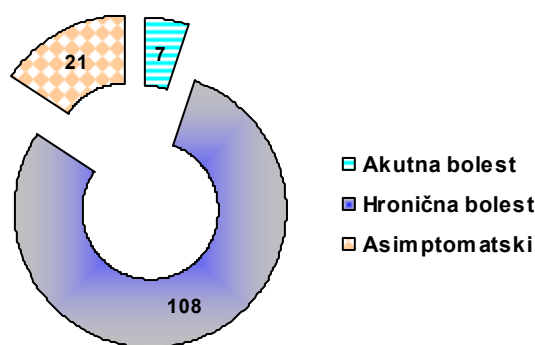
Slika 1. Polna struktura bolesnika

Uvidom u pristigle rezultate zapažamo podjelu u tri grupe. Prvu grupu činili su ispitanici kod kojih je testiranjem zapaženo prisustvo antitela na HCV (89/136) i koji su bili daleko brojniji u odnosu na druge grupe. Drugu grupu su činili ispitanici kod kojih je verifikovano prisustvo HBsAg markera HBV infekcije (29/136). Treću grupu su obuhvatali ispitanici kod kojih je registrovana udružena infekcija virusom hepatitisa B i virusom hepatitisa C (18/136). Dužina hemodijaliznog staža bila je jako raznolika i kretala se od 1 do 13 godina (Grafikon 2).



Grafikon 2. Prikaz prisustva markera hepatitisa

Klinička slika obolelih može se posmatrati kao akutna bolest (7) (Grafikon 3) sa nalazom HBsAg, visokih vrednosti bilirubina (preko Xsr=230 mmol/l), povišenim vrednostima γ -GT (Xsr=230 UI), aminotransferaza (AST Xsr=430 U/l, ALT Xsr=710 U/l) i LDH (Xsr=760 U/l više). Biohemijski nalaz bolesti praćen je karakterističnom kliničkom slikom sa ispoljenim dispeptičnim smetnjama, poremećenom bojom mokraće, ikterusom, koji je često praćen intenzivnim pruritusom, hepatomegalijom a retko splenomegalijom.



Grafikon 3. Kliničko ispoljavanje obolelih od HBV i HCV infekcije

Ostali testirani bolesnici sa nalazom HBsAg, Anti HCV ili udruženom infekcijom bili su gotovo bez subjektivnih tegoba izuzev malaksalosti, povremene pojave svraba, prisustva hepatomegalije. Nivoi aminotransferaza kao vodećeg biohemijskog pokazatelja oštećenja jetre bili su različito ispoljeni, počev od referentnih vrednosti do lakog odstupanja (AST Xsr=52 U/l), (ALT Xsr=62 U/l). Ovakve vrednosti aminotransferaza često na prvi pogled nemaju neki dijagnostički značaj. Gama GT ispitivanih bolesnika bila je često sa patološkim vrednostima (Xsr =96 UI).

U sklopu ove grupe bolesnika nalazi se manja grupa kod kojih je urađena biopsija jetre u cilju pripreme za transplantaciju bubrega i eventualne antivirusne terapije (5). Patohistološki nalaz govori u prilog hronično aktivnog hepatitisa (HAI 5-11, umerni hronični hepatitis (fibroza O-2)).

Diskusija

Ispitivani bolesnici su se pokazali kao jako heterogena grupa. Urađena testiranja su pokazala da je najveći broj obolelih imao mono virusnu infekciju (118), dok je 18 imalo takozvanu dualnu infekciju. Klinička slika kod akutnih oblika bolesti jetre bolesnika na hemodijalizi odgovarala je kliničkoj slici kod ostale populacije. Međutim, hronične B i C infekcije proticale su gotovo bez subjektivnih smetnji ili sa ispoljenom malaksalošću, povremenim prisutnim pruritustom i hepatomegalijom. Ovakav klinički tok bolesti u velikoj meri može odložiti pravovremeni terapijski pristup bolesti. Urađena testiranja ove grupe bolesnika imala su epidemiološki i terapijski značaj jer je time omogućena pravovremena primena savremene antivirusne terapije.

Bolesnici na programu hronične dijalize odgovaraju na primenjenu interferonsku terapiju u približnom procentu kao i ostala populacija obolelih od hroničnog hepatitisa C (8). Istovremeno, treba znati da nije preporučljivo davati interferon u visokim dozama i svakodnevno. Oštećena funkcija bubrega ne utiče na apsorpciju, distribuciju i eliminaciju pegilovanog interferona, te je to terapija izbora kod hroničnog C hepatitisa (11,12). Upotreba ribavirina nije indikovana u lečenju obolelih od HCV infekcije zbog moguće hemolize eritrocita (8,9). Bolesnike sa transplantiranim

bubregom i HBV infekcijom treba lečiti lamivudinom (10). Novootkriveni bolesnici sa HBV bili su ranije na tzv. negativnim aparatima, uz postojanje podataka o redovnom vakcinisanju protiv HBV infekcije. Međutim, podrobnija obrada ovakvih bolesnika pokazuje da su oni vakcinisani standardnom metodom, pri čemu je hemodijaliza započeta pre nego što je urađena kompletna vakcinacija. Analizom aminotransferazne aktivnosti zapažamo da se one kreću od normalnih do lako uvećanih vrednosti, što je u skladu sa zapažanjima drugih istraživača o prisustvu normalnih aktivnosti aminotransferaza kod bolesnika na programu hronične hemodijalize (2,3,4,5,6).

Zaključak

Bolesnici na programu hemodijalize su u visokom procentu inficirani virusima hepatitisa C, B ili je prisutna udružena infekcija.

Klinička slika hroničnih hepatitisa najčešće je blaga, sa neznatnim biohemijskim odstupanjem funkcije jetre ili normalnom aktivnošću aminotransferaza. Potencijalni kandidati za transplantaciju bubrega sa HBV i HCV infekcijom, moraju biti lečeni kako bi se pristupilo transplantaciji.

Antivirusna terapija, uz sva ograničenja, nudi perspektivu obolelima od hronične bubrežne insuficijencije sa pridruženim infekcijama virusima HBV i HCV.

Literatura

1. Kostić V, Konstantinović Lj, Kostić S, Krstić M, Ranković Ž, Vrbic M. Evolucija hepatitis C virusne infekcije kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. *Acta medica Medianae* 1996; 3:5-10.
2. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a european collaborative study. *Hepatology* 2002; 36(4):973-7.
3. Tassopoulos NC. Treatment of patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels. *J Hepatol* 1999; 31:193-6.
4. Di Bisceglie A. Chronic hepatitis C viral infection in patients with normal serum alanine aminotransferases. *Am J Med* 1999; 107(6B):535-55.
5. Cividini A, Rebutti C, Silini E, Mondeli M. Is natural history of hepatitis C virus carriers with normal alanine aminotransferase really benign? *Gastroenterology* 2001; 121(6):1526-31.
6. Puoti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy. *J Hepat* 2003; 38:529-32.
7. Carithers RL. Hepatitis C and renal failure. *Am J Med* 1999; 107(6B):90S-94S.
8. Lamb MW, Marks IM, Wynogradnyk L et al. Peginterferon alfa 2a (40KD) can be administered safely in patients with end-stage renal disease. In Abstract book of 52nd Annual Meeting American Association for the Study of liver disease, November 9-13th 2001, Dalas USA, p. 102-8.
9. Pereira BJG. Hepatitis C virus infection in dialysis: a continuing problem. *Artif Organs* 1999; 23:51-60.
10. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R. et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-17.
11. Rivera M, Gentil M, Sayago M, Roncero FG, Trigo C, Algarrá G et al. Treatment of hepatitis C virus with interferon in hemodialysis patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc* 2005; 37(3):1424-5.
12. Portthoff A, Wiegand J, Luth JB, Wedemeyer H, Manns MP, Tillmann HL. Superiority of standard interferon alpha-2b compared to pegylated interferon alpha-2b (12 kDa) in a hemodialysis patient with chronic hepatitis C? *Clin Nephrol* 2005; 63:232-35.

CHRONIC RENAL FAILURE ASSOCIATED WITH HEPATITIS B AND C VIRUSES AS A THERAPY PROBLEM

Velimir Kostic, Marina Djordjevic, Lidija Popovic, Emina Kostic, Jovana Djordjevic and Karolina Paunovic

The presence of infections caused either by hepatitis B or C viruses or both of them complicates the evolution of chronic renal failure considerably. The aim of our investigation was to determine the presence of hepatotropic viral markers, clinical and laboratory characteristics, as well as therapeutic possibilities for examined patients.

Our investigation included 136 patients who had had regular dialysis treatment. Based on the presence of viral markers, all the patients were divided in 3 groups: (I) HBV positive patients; (II) HCV positive patients, (III) HBV and HCV positive patients. All the patients were subdivided in two groups: those with an acute form and those with a chronic form based on the clinical course of the disease. The laboratory analysis did not show a clear correlation with the course of the disease, especially in those patients with a chronic disease. These findings allow us to draw the following conclusions: a significant number of patients have been infected with hepatitis B and C viruses; laboratory analysis in patients with a chronic course did not always correlate with the evolution of the disease; the clinical course is mostly mild.

Introducing antiviral therapy gives a much better perspective to all categories of patients. *Acta Medica Medianae 2008;47(3):5-8.*

Key words: viral B hepatitis, viral C hepatitis, chronic renal failure, haemodialysis