

УНИВЕРЗИТЕТ "СВ КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИКА ЗА ИНФЕКТИВНИ БОЛЕСТИ И ФЕБРИЛНИ СОСТОЈБИ-СКОПЈЕ
ЗАВОД ЗА НЕФРОЛОГИЈА-СТРУГА

ИНФЕКЦИЈА И ХЕМОДИЈАЛИЗА

Д-р Неџми Села

Скопје, 2002

Кратенки

ХБВ	Хепатитис Б вирус
ХЦВ	Хепатитис Ц вирус
MRSA	Метицилин резистентен staphylococcus aureus
ХД	Хемодијализа
PTFE	политетрафлуороетиленски графт
RIA	Radioimmunoassay
EIA	Enzyme immunoassay
HBIG	хепатитис Б имуноглобулин
ELISA	Enzyme linked immunoassay
IFN-α	интерферон алфа
AZT	Zidovudine
ХДП	Хемодијализен програм
ХБИ	Хронична бубрежна инсуфициенција
НАНБХ	Нон А - нон Б хепатитис

Содржина

Вовед	5
Етиологија на зголемениот ризик за појава на инфекција	7
Нарушувања на протективната кутана бариера.....	7
Афинитет на бактериите кон туѓите материјали	8
Афинитет на бактериите кон ендегените материјали	8
Контаминација на водата.....	9
Опсонински дефект.....	9
Намалена имуна одбрана.....	10
Био(ин)компатибилност.....	10
Уремична токсичност	11
Време од започнување на дијализата	11
Други заболувања што предизвикуваат имуна дефициенција	11
Придружни заболувања	12
Носителство на бактерии или вируси	12
Малнутриција.....	13
Анемија.....	14
Преоптовареност со железо	14
Дефиценции.....	14
Лекови	14
Бактериски инфекции	15
Бактериемиски инфекции	15
Не-бактериемиски инфекции	15
Етиолошки агенси.....	16
Вирусни инфекции.....	16
Хепатитис Б вирус	17
Хепатитис Ц вирус.....	17
Системски фунгални инфекции	17
Превенција на инфекциите.....	18
Адекватна хемодијализа	18
Малнутриција.....	19
Анемија	19
Преоптовареност со железо.....	19
Дијализни мембрани.....	20
Превенција од инфекција со <i>Staphylococcus aureus</i>	20
Превенција на инфекција на васкуларниот пристап	21
Третман на инфекција на васкуларниот пристап.....	22
Превенција и третман на туберкулозата при пациенти на хемодијализа	23
Хепатитис Б вирус	24
Маркери на ХБВ инфекцијата	26
Дијагноза на ХБВ при пациенти на дијализа.....	27
Трансмисија и превентивни мерки.....	29
Вакцинација	31
Лекување	34
Хепатитис Ц.....	35
ХЦВ геном.....	35
Тестови за ХЦВ РНК	36
Polymerase Chain Reaction (PCR)	36
Тестови за генотиповите.....	37
Тестови за антитела спрема ХЦВ (анти-ХЦВ).....	37
Тешкотии при интерпретацијата на ХЦВ инфекцијата.....	38

Клинички манифестации на ХЦВ инфекцијата.....	40
Ризик фактори.....	42
Број на крвни трансфузии.....	42
Траење на терминалната бубрежна болест.....	43
Модалитет на дијализата.....	43
Преваленца на ХЦВ инфекцијата во дијализна единица.....	44
Други фактори.....	44
Нозокомијална трансмисија на ХЦВ во единиците за хемодијализа.....	44
Начини на трансмисија на ХЦВ во единиците за хемодијализа.....	44
Трансмисија на инфекцијата кај членовите на медицинскиот тим со убод од игла.....	44
Не придржување спрема стандардните мерки за заштита.....	45
Дијализни машини.....	45
Дијализни мембрани.....	45
Стратегии за контрола на трансмисијата на ХЦВ инфекцијата во единиците за хемодијализа.....	46
Улогата на интерферонот алфа во третманот на хроничниот хепатитис Ц кај пациенти со терминална бубрежна болест.....	47
Превенција од инфекција со ХИВ.....	49
ХБВ и ХЦВ инфекција во Заводот за нефрологија – Струга.....	51
Литература.....	55

ИНФЕКЦИЈА И ХЕМОДИЈАЛИЗА

Вовед

Терминалната фаза на хронично бубрежно заболување означува дефинитивна загуба на бубрежната функција која бара третман со некоја форма на дијализно лекување или трансплантација на бубрег. Податоците за инциденцата и преваленцата на хроничната бубрежна инсуфициенција се добиени од различни регистри кои се водат од поедини земји во целиот свет. Анализата на податоците покажува дека инциденцата на терминалната бубрежна инсуфициенција во сите земји се зголемува.

Годишната стапка на нови болни на дијализа на милион жители е различна во различни земји. Во Велика Британија таа стапка изнесува 90 нови болни на милион жители во 1998 година. Четириесет и шест проценти од овие болни се над 65 годишна возраст, а 33% над 70 години. Во другите развиени земји стапката на нови болни на хронична дијализа е значајно повисока: Соединети Американски Држави 296, Јапонија 229 и Сингапур 158 нови болни на милион жители во 1997 година. Просечната возраст на пациентите кои започнуваат со дијализа се зголемува (медијана 63 години). Дијабетот кај овие болни е се повеќе застапен.

Предоминантен модалитет на дијализно лекување е хемодијализата. Во САД 85% од болните се лекуваат со хронична хемодијализа (ХХД), додека со перитонеална дијализа се лекуваат 9% од болните. Во некои земји перитонеалната дијализа е застапена со повисок процент: Хонг Конг 79%, Нов Зеланд 57%, Канада, Австралија и Данска (сите заедно) 29%.

Во последниве декади севкупната смртност кај пациентите на дијализа е намалена и изнесува околу 23 летални исхода на 100 пациенти годишно. Кардијалниот арест, акутниот миокарден инфаркт и други кардијални состојби се причина за смрт кај половината од сите умирања на пациентите со терминална бубрежна болест. *Инфекциите се следната по честота причина за смрт – 25%*, а цереброваскуларните болести се трета по ред причина за смрт – 6% ¹¹.

И покрај големиот напредок во згрижувањето на болните на хронична хемодијализа сеуште постои висока инциденца на инфективни компликации кои значајно учествуваат во морбидитетот и морталитетот. Така,

морталитетот секундарен на сепса кај пациентите на дијализа е 50 пати повисок во однос на општата популација ²⁴. Инфекцијата е значајна причина за хоспитализација и изнесува 29% од хоспиталните денови.

Болните со ХБИ се релативно имunosупримирани; лимфоцитната, моноцитната, макрофагната и неутрофилната функција се нарушени во услови на уремија; клиренсот на бактериите е намален; дијализните мембрани како туѓо тело може да ја модулираат имуната функција; задолжителната малнутриција и честите крвни трансфузии го нарушуваат имуниот одговор.

Инфекциите најчесто се предизвикани од стафилококи, стрептококи и E. Coli.

Инфекциите на васкуларниот пристап се најчестата причина за морбидитетот и морталитетот. Бактериемија се јавува при повеќе од 20% од болните, и таа може да се комплицира со остеомиелитис, церебрални апсцеси, ендокардитис и септичен артритис при повеќе од 30% од случаите.

Вирусните инфекции (особено вирусните хепатитиси) може да се пренесуваат нозокомијално па е потребно да се скринираат и детектираат.

Етиологија на зголемениот ризик за појава на инфекција

Нарушувања на протективната кутана бариера

За изведување на дијализа неопходно е постоење на пристап до крвта (хемодијализа) или пак до перитонеалната шуплина (перитонеална дијализа).

При хемодијализата (ХД) најбезбеден крвен пристап е *ендогената (нативна) артериовенска фистула (а-в фистула)*. Креирањето на ваков вид на а-в фистула се врши од природен материјал. Постојат разни хируршки модалитети на анастомозирање на артерија и вена на пациентот. Кожата над а-в фистулата се перфорира со игла само во моментот на дијализата. Меѓутоа, овој акт на канулација носи ризик од влез на бактерии во крвната струја. Ризикот од инфекција директно корелира со бројот на канулационите процедури, но и со постоењето на евентуални проблеми поврзани со функцијата на крвниот пристап (стеноза, тромбоза).

Во случаите кога како пристап до крвта се користат васкуларен графт или централни венски катетери, ризикот од инфекција значајно се зголемува. Имено, васкуларниот графт и централните венски катетери се изработени од материјали кои и покрај значајното подобрување на нивната биокompatibilност сепак се туѓи за организмот. Бактериите покажуваат афинитет кон тие материјали. Заради тоа, *политетрафлуороетиленскиот графт (PTFE)* и *централните венски дијализни катетери* го зголемуваат ризикот од инфекција многу повеќе во однос на ендогените а-в фистули. Освен тоа, при сите дијализни процедури крвниот пристап мора да биде конектиран за екстракорпорална циркулација (крвни линии, дијализер). Оваа манипулација уште повеќе го зголемува ризикот од инфекција. Самата дијализна процедура може да ја инхибира имуната функција како во моментот на нејзиното изведување, така и во интердијализните периоди, хронично. Акутна инхибиција на имуната функција може да се јави веднаш штом васкуларниот пристап ќе се конектира за екстракорпоралната циркулација. Централните венски катетери може да се користат интермитентно или континуирано. За континуирана катетеризација (хронична хемодијализа) може да се користат *тврди катетери (полиуретан или тефлон)* за релативно краток временски период (максимално 6 – 8

седмици) или *меки* катетери (*силикон*) за подолги временски периоди (повеќе месеци или години). Меките катетери обично се тунелизираат во подкожието, а освен тоа се со протективна облога па инциденцата на инфекција во периодот на нивната апликација е значајно помала во споредба со потврдите варијанти (меки: 2.16 манифестации/100 пациенти; тврди: 10.0 манифестации/100 пациенти) ²⁸.

Афинитет на бактериите кон туѓите материјали

Бактериите поседуваат посебен афинитет кон вештачките и синтетичките материјали ¹⁵. Основни фактори кои го зголемуваат овој афинитет се рапавите површини и електричниот полнеж.

Инфекцијата претставува голем проблем кога се користат крвни пристапи составени од вештачки и синтетски материјал. Ако дојде до бактериска контаминација на овие системи бактериите лесно се налепуваат на полимерните материјали и врз фибринските налепи на површините на туѓиот материјал. Модификацијата на површината на катетерите може да помогне за разрешување на овој проблем. Извршено е обложување со сребро со надеж дека ќе се намали ризикот од инфекција. Меѓутоа, на жалост, нема добро контролирани студии во овој поглед. Друг начин за превенција од раст на бактериите е обложување на површините на катетерите со антибиотици. Така во една студија е покажано дека ризикот од инфекција се намалува при обложување на катетерите со цефазолин. Јасно е дека антибиотикот постепено исчезнува од површината така што во одреден момент катетерот не се разликува од другите необложени варијанти.

Афинитет на бактериите кон ендогените материјали

Бактериите исто така покажуваат афинитет и кон сопствените ткива особено ако се оштетени. Најчест пример е ендокардитисот, кој се јавува особено ако срцевите залистоци се афектирани од стеноза или друга структурна алтерација. Ендокардитисот претставува ризик за пациентите кај кои се изведува хемодијализа со катетер заради блискоста на врвот на катетерот до срцевите залистоци (субклависки катетери). Друго подложно место за метастатска инфекција се коските. Инаку во принцип, секое ткиво

може да биде афектирано од метастатска инфекција; овој ризик се должи на значајната имунодефициентност на болните со уремија.

Контаминација на водата

Хемодијализата не може да биде изведувана без да се користи вода за подготвување на *дијализатната течност* (мешавина на вода со електролити во строго определена пропорција). Водата може да биде контаминирана на самиот почеток пред да се примени било каков нејзин третман. Освен тоа, микроорганизмите може да навлезат во системот за обработка на водата, а исто така и во *електролитниот концентрат* пред тој да се помеша со обработената вода. Бактериите содржани во дијализатната течност може да навлезат во крвта низ порите или пукнатините на дијализната мембрана ¹⁷. Патогените микроорганизми ослободуваат ендотоксини кои како такви или после деградација може да пенетрираат низ порите на дијализната мембрана. Ризикот од оваа појава е поголем при користење на мембрани со поголеми пори, но и мембраните со помали пори (на пр. целулозните) може да бидат пропустливи за пирогени и ендотоксински фрагменти. Овие ендотоксини се причина за зголемен имун одговор и инфламација. Оттука, контаминацијата на дијализатот треба да се одбегне со примена на соодветни *методи на пурификација на водата* (се преферира реверзната осмоза и користење на микрофилтри) и *стерилни електролитни концентрати* (специјални капсули, кеси, не канти). Регуларна, редовна контрола треба да се врши за откривање и корекција на оваа контаминација.

Опсонински дефект

Опсонините, како што се комплементот и имуноглобулините, се прилепуваат за надворешниот ѕид на бактериите и на тој начин ја зголемуваат брзината и интензитетот на фагоцитна деструкција. Кај пациентите со бубрежна инсуфициенција и на хронична хемодијализа квалитетот на опсонините е нарушен.

При уремијата продукцијата на имуноглобулини може да биде депримирана. Ова има клиничко значење од аспект на вакцинација за хепатитис Б. Вакцинацијата кај значаен дел од пациентите може да биде

неефикасна, што наложува потреба од зголемување на дозата како и фреквенцијата на вакцинациите до постигнување на протективен одговор ²¹.

Намалена имуна одбрана

Постојат 4 фактори со возможно влијание врз имуната функција кои се континуирано присутни кај сите пациенти на дијализа: *био(ин)компатибилност на дијализата, ретенција на уремични токсини, времето од почетокот на хемодијализата и присутност на други заболувања кои се причина за настанокот на бубрежната инсуфициенција и кои како такви може да влијаат врз имуната функција* ¹².

Био(ин)компатибилност

Терминот био(ин)компатибилност опфаќа опсежен број на реакции кои се јавуваат кога организмот доаѓа во контакт со туѓ материјал. Повеќе фактори може да влијаат врз имуниот систем. Основен акцент се става на активацијата на комплементот со последователна активација на белите крвни зрнца.

Некои дијализери го активираат комплементот повеќе во однос на други дијализери. Ова особено се однесува за дијализери со купрофанска мембрана. Другите целулозни мембрани (на пр. хемофанот) предизвикуваат помала активација на комплементот во однос на купрофанот. Од друга страна, можно е исто така да постои разлика во капацитетот на активација на комплементот и помеѓу синтетските мембрани. Природниот цитотоксичен одговор на леукоцитите спрема бактериите може да биде намален заради нивна активација од дијализната мембрана. Овој намален одговор се јавува како во тек на актуелно изведуваната дијализа, така и хронично после сериска апликација на повеќе дијализи.

Како клиничка последица од биоинкомпатибилноста на дијализната мембрана е зголемената инциденца на инфективни болести. Повеќе студии го истакнуваат овој проблем и укажуваат дека инфективниот морбидитет и mortalитет се многу почести при дијализа со купрофан.

Уремична токсичност

Прогресијата на бубрежната слабост се карактеризира со акумулација на соединенија кои можат да влијаат на биохемиските функции. Покажано е дека имуната функција се менува под влијание на разни акумулирани соединенија како што се паратхормонот, р-cresol-от и разни пептиди ²⁹. Повеќето од овие соединенија, меѓутоа, не се отстрануваат или тоа отстранување е делумно во тек на хемодијализата. Интензитетот на отстранување може да биде различен при користење на разни мембрани и/или дијализни пристапи.

Време од започнување на дијализата

Во текот на хроничната хемодијализа настануваат промени во функцијата на полиморфонуклеарите. Се забележува силна депресија на фагоцитниот одговор во тек на првите седмици после започнувањето на хемодијализата. Функционалниот капацитет се подобрува кога дијализниот третман се пролонгира. Функционалното подобрување во тек на времето може да се припише на развојот на компензаторни механизми. Пациентите на хронична хемодијализа може да имаат повисоки серумски нивоа на интерлеукин – 1 (IL-1) во однос на болните кои сеуште не се на дијализа.

Други заболувања што предизвикуваат имуна дефициенција

Постојат бројни заболувања кои може да предизвикаат имунодефициенција: алкохолизам, цироза (ИГА нефропатија, хепаторенален синдром), хепатитис Б (мембранозна нефропатија), малигнитет (опструктивна нефропатија), шеќерна болест, миелом или лимфом. Освен тоа, хроничната бубрежна инсуфициенција може да биде искомплицирана со заболувања како што се канцер и хепатитис со понатамошно дополнително ослабување на имуниот систем. Некои бубрежни заболувања може да имаат потреба од давање на лекови кои имаат инхибиторен ефект врз имуната функција (на пр. кортикостероиди и други имуносупресивни лекови како и антибиотици од типот на котримоксазол, тетрациклин, рифампицин, ампицилин и гентамицин).

Пациентите со дијабет се под зголемен ризик од почеста појава на инфективни болести. Дијабетесот во последно време претставува една од водечките причини за терминална ренална болест со потреба од дијализа. Преваленцата на дијабетот како примарна причина за ренална слабост е во понатамошен пораст. Дијабетот како значаен фактор за имуна дефициентност се суперпонира врз уремичните механизми. Оваа состојба го зголемува ризикот за појава на сериозни опортунистички инфекции, како што се габичните инфекции. На крајот, овие пациенти се склони кон васкуларна оклузија, а инфекцијата на исхемичните дијабетични лезии е водечка причина за морбидитетот и морталитетот на оваа популација. Фокалните инфекции (на пр. васкуларниот пристап) исто така имаат тенденција да метастазираат низ целото тело.

Придружни заболувања

Полицистичната бубрежна болест, нефролитијазата, инфекцијата на уринарниот тракт, опструкцијата на уринарниот тракт, везикоуретералниот рефлукс и папиларната некроза често ја придружуваат хроничната бубрежна инсуфициенција. Овие заболувања комплицирани со можна локална инфекција може да доведат до системска инфекција. Други придружни нарушувања кои често се јавуваат при бубрежната слабост, како васкуларните улцери на екстремитетите или белодробниот едем, претставуваат значајна причина за инфекција.

Носителство на бактерии или вируси

Значаен дел од пациентите на хронична хемодијализа се назални или интестинални носители на *Staphylococcus aureus*, што го зголемува ризикот од инфекција на местото на крвниот пристап. Назалните носители на *S.aureus* имаат значајно поголема инциденца на стафилококни инфекции во однос на не-носителите. Испитувањето на носителство кај пациентите на дијализа за метицилин-резистентен *S aureus* (MRSA) треба да се врши барем еднаш на три месеци на сите болни, а примероците треба да се земаат од носот, кожата и ректумот.

Ванкомицин интермедиерно резистентните соеви на *Staphylococcus aureus* се наметнуваат како важен проблем во последно време.

Носителството може да се елиминира со локален интраназален третман (пр. мупироцин). Ерадикацијата на назалното носителство на *S aureus* кај пациенти на хронична хемодијализа доведува до значајно намалување на инциденцата на инфекциите. Апликацијата на лекот не треба да се врши континуирано туку во дадени интервали (на пр.5 дена во тек на месецот, или еден ден во седмицата). Ваквата стратегија помага да се намали бројот на епизодите на инфекции, како и превенција од развој на бактериска резистенција кон мупироцинолот.

Проблемот со носителство на гликопептид-резистентните ентерококи (GRE) се наметна од неодамна и е потенцијално опасен за пациентите кои во исто време се колонизирани со MRSA, бидејќи преносот на генетскиот материјал може да доведе до резистентни соеви кон methicillin-от и кон vancomycin-от. Инциденцата на MRSA кај популацијата на дијализа во повеќе земји се зголемува до 15% па и повеќе особено кај популации кои се изразито изложени на носителство на *S.aureus*. Пациентите носители на MRSA потребно е да се одвојат од другите пациенти.

Носителството на хепатитис Б и Ц претставува потенцијален ризик за трансмисија од пациент на пациент. Овде е исто така индицирана изолација²⁶.

Како заклучок се наметнува потребата од изолација на 5 субгрупи на болни на хемодијализа: пациенти со GRE, MRSA, хепатитис Б, хепатитис Ц и не-носители. Меѓутоа оваа стратегија претставува практичен проблем за дијализните центри.

Малнутриција

Малнутрицијата несомнено предизвикува дефект во имуната функција и ги намалува дефанзивните механизми против инфекцијата. Преваленцата на малнутрицијата е често пати потценета, но доколку оценката се изврши на правилен начин значаен дел од популацијата на дијализа ќе биде со знаци за малнутриција.

Малнутрицијата може да биде последица на субдијализираност, што се потврдува со фактот што постои директна корелација помеѓу параметрите за адекватност на дијализата и внесот на храната. Освен оптималната адекватност на дијализата потребна е уште орална или интравенозна комплементарна алиментација.

Анемија

Црвените крвни клетки доставуваат кислород до сите ткива овозможувајќи ја метаболната активност. Последново исто така се однесува и за клетките на имуниот систем. Бубрежната анемија, барем кај хроничната бубрежна инсуфициенција, влијае врз имуната функција: корекцијата на бубрежната анемија со ординирање на еритропоетин доведува до подобрување на разните параметри на имуната функција²⁵.

Преоптовареност со железо

Зголемените резерви на железо доведуваат до имуна дисфункција и зголемување од ризик за инфекција. Пациентите на дијализа се под зголемен ризик од преоптоварување со железо заради нерационално давање на железни препарати, крвни трансфузии и хемолиза, иако инциденцата на преоптовареност е намалена со давање на еритропоетин. Високиот серумски трансферин, како показател за оптовареност со железо, е во релација со нарушената фагоцитоза и зголемената инциденца на бактериемија. Терапијата со дефероксамин сама за себе е потенцијално имunosупресивна. Специфични патолошки состојби како што е на пр. мукормикозата се асоцирани со оваа форма на терапија.

Дефиценции

Дефицитите на железо, цинк, алуминиум, фибронектин и витамини може да се одговорни за имуната дисфункција. Не само активното соединение на витамин Д, 1.25 (ОН)₂ витамин Д₃ или калцитриол, кое не се создава во доволна количина од инсуфициентните бубрези, туку и самата уремична состојба исто така доведува до релативна резистенција кон витамин Д. За витаминот Д најдобро се знаат неговите ефекти врз коските и метаболизмот на калциумот, но тој има уште и суштинско влијание врз имуната функција, при што делува како цитокин.

Лекови

Разните лекови, особено антибиотиците може да влијаат врз имуниот систем во позитивна или негативна смисла. Некои од нив се прикажани на Табела 1.

Табела 1 Лекови со потенцијално дејство врз имуната функција.

	<i>Позитивни ефекти</i>	<i>Негативни ефекти</i>
Антимикробни агенси	Амфотерицин Б Цефотаксим Клиндамицин Имипенем	Котримоксазол Гентамицин Рифампицин Тетрациклин Ампицилин
Имуномодулатори	Интерферони	Антитимоцитен глобулин Кортикостероиди Циклоспорин Цитостатици
Разно	Еритропоетин	

Бактериски инфекции

Бактериемиски инфекции

Септикемијата претставува тешка и животнoзагрозувачка инфекција кај пациентите на хронична хемодијализа. Инциденцата на бактериемиските инфекции варира од 0.7 до 1.4 епизоди/100 пациенти ¹⁸. Тие најчесто се во релација со васкуларниот пристап. Бактериемијата може да се јави доколку:

- ◆ постојат дефекти во интегритетот на дијализната мембрана,
 - ◆ нивото на бактериска контаминација на дијализатот е висока,
- или
- ◆ постои надворешна контаминација во тек на репроцесира-ње на дијализерот (при реупотреба)

Бактериемијата може да е секундарна на инфекција локализирана на други места (на пр. бели дробови, гастроинтести-нален тракт или генитоуринарен тракт)

Не-бактериемиски инфекции

Многу мал број на студии се посветени на не-бактериемиските бактериски инфекции. Трите најчести места на инфекција се долниот

респираторен тракт (21 до 45.5%), уринарниот тракт (23.9% до 41.1%) и васкуларниот пристап (22 до 47.3%).

Етиолошки агенси

Најзастапени каузативни бактериски специеси се Грам позитивните. Помеѓу нив стафилококите имаат доминантна улога. *Staphylococcus aureus* е водечка причина за бактериемија при хемодијализата и во 90% местото на инфекција се наоѓа на васкуларниот пристап. Инфекциите предизвикани од *S aureus* низ крвната струја може да предизвика сериозни метастатски инфекции на повеќе места, како срцевите валвули, коските и зглобовите. Постоенето на располагање на ефикасна антимицробна терапија овозможи морталитетот од бактериемија со *S aureus* да се намали, но се повеќе се зголемува бројот на изолати кои се резистентни на мултипли антибиотици, како и резистентни ентерококи на ванкомицин. *Escherichia coli* и грам негативните бактерии се втори по честота после *S aureus*¹³.

Опуртунистички агенси, особено *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes* и *Yersinia* се среќаваат кај пациентите на хемодијализа но не претставуваат честа причина за инфекција при оваа популација.

Пациентите на ХД се со зголемен ризик кон туберкулоза. Извештаите за инциденцата покажуваат варијации од 1.6 до 25%, со поголема стапка на застапеност во земјите каде туберкулозата е ендемска во општата популација

Вирусни инфекции

Пациентите на хронична хемодијализа се со зголемен ризик за парентерална трансмисија на вирусите на хепатитис, како и нозокомијално. Тоа се хепатитис Б вирус (ХБВ), хепатитис Ц вирусот (ХЦВ), хепатитис Д вирусот (ХДВ или делта агенсот) и хепатитис Г вирусот (ХГВ или ГБ вирус Ц). ХБВ и ХЦВ се најпроблематичните инфекции кај пациентите на хемодијализа.

Со оглед на тоа што патиштата на трансмисија на ХИВ се слични со патиштата на трансмисија на ХБВ, трансмисијата на ХИВ може да се случи кај овие болни.

Хепатитис Б вирус

Во доцните 60-ти години ХБВ беше утврден како одговорен за појава на хепатитис поврзан со дијализа. Во 1970 година во САД HBsAg бил присутен кај 16.8% од пациентите и при 2.4% од членовите на медицинските тимови, а ЕДТА (Европска асоцијација за дијализа и трансплантација) известува за годишна стапка на инциденца на ХБВ инфекција од 5 – 10% кај болните на хронична хемодијализа.

Во 1977 се за прв пат се публикувани упатства за контрола на ХБВ инфекцијата од страна Центарот за контрола на болестите и превенција (ЦДЦ), а од 1980 инциденцата на ХБВ инфекцијата опаѓа на 1% кај болните и 0.8% кај медицинскиот тим.

Оваа позитивна еволуција не значи дека проблемот на хепатитис Б е решен.

Просечната преваленца на ХБс Аг во Европските дијализни центри во 1990 година изнесува 6.1% со значајни регионални разлики, од 0.3% во Шведска и Финска до 25.9% во Полска.

Хепатитис Ц вирус

Со опаѓањето на инциденцата на ХБВ, нон А-нон Б хепатитисот (НАНБХ) станува главна форма на хепатитис кај пациентите на дијализа. Во 1989 г. ХЦВ е утврден како главна причина за парентерална трансмисија на НАНБХ. Во 1993 г. рапортоот на ЕДТА покажува просечна преваленца на ХЦВ од 1% во Финска до 44% во Египет²⁷.

Инциденцата и преваленцата на ХЦВ инфекциите се во благо опаѓање.

Системски фунгални инфекции

Системските фунгални инфекции се ретки помеѓу пациентите на хронична хемодијализа. *Кандида специесите* се одговорни за нозокомијални инфекции помеѓу хоспитализираните пациенти на хронична хемодијализа¹⁰.; *Кандида* и *Cryptococcus neoformans* може да предизвикаат инфекција на нативната а-в фистула и васкуларниот графт. *Mucormycosis* е опширно

опишуван при пациентите на дијализа во 80-тите години. Тогаш е утврдена асоцираност помеѓу терапијата со дефероксамин и мукормикозата, што доведе до промовирање на препораката дефероксаминот да се ограничи само за тешка алуминиумска интоксикација, како и тоа да се дава во што е можно помали дози.

Превенција на инфекциите

Дисфункцијата на имуниот систем на домаќинот е едно од главните функционални нарушувања при терминалната бубрежна болест ³⁰. Причините на оваа дисфункција може да се поделат во две главни категории: една предизвикана од самата уремична состојба и друга предизвикана од терапевската процедура. Во понатамошниот текст ќе бидат изнесени современите препораки за превенција и третман на инфекциите кај болните на хронична хемодијализа изработени од Европското здржение за нефрологија, дијализа и трансплантација.

За да се намали подложноста кон инфекција потребна е *оптимална адекватна хемодијализа, малнутрицијата* треба да се превенира или третира, да се одржува *оптимална концентрација на хемоглобинот*, треба да се одбегнува *преоптоварување со железо* и треба да се користи *дијализна мембрана* со најмал степен на активација на комплементот и леукоцитите.

Адекватна хемодијализа

Хроничната уремија има разорен ефект врз функцијата на полиморфонуклеарните неутрофили, моноцитите и лимфоцитите. Многу наоди укажуваат дека акумулацијата на уремичните токсини е одговорен фактор за дефектната функција на полиморфонуклеарите. Последица на ова е нарушување на фагоцитозата кај уремичните болни. Уремичните болни имаат дефектен келиски посредуван имунитет и продукција на антитела. Ова може да доведе до кутана анергија и абнормален одговор спрема хепатитис Б вирусот и туберкулозата.

Оптималната елиминација на супстанциите кои негативно влијаат врз имуната функција може да го намали ризикот од инфекција. Најден е

инверзен сооднос меѓу дозата на дијализата и морталитетот. Покажано е дека со секое покачување на индексот за адекватност Kt/V уреа за 0.1 релативниот ризик за смрт од инфекција се намалува за 9%³.

Малнутриција

Протеинско-калориската малнутриција оценета преку антопометриски мерења на масната и мускулната телесна маса и коцентрацијата на крвниот албумин сигнификантно корелира со морбидитетот поврзан со инфекција.

Анемија

Тековните препораки на Националната фондација за бубрежни заболувања на САД за целниот хемоглобин при пациентите на дијализа се 11 до 12 г/литар. При пациенти на хронична хемодијализа гранулоцитниот одговор се подобрува со апликација на еритропоетинска терапија. Рекombинантниот еритропоетин поволно влијае и врз други аспекти на имуниот систем како што се: составот на лимфоцитната субпопулација, одговорот на продукција на цитокини при вакцинација и продукцијата на имуноглобулини.

Пациентите со хематокрит < 29% имаат повисок морталитет во однос на тие со хематокрит >30%. Повисокиот морталитет се поврзува со зголемување на инфективните причини за смрт. Проспективните студии покажаа дека анемијата сигнификантно е асоцирана со бактериемија.

Преоптовареност со железо

Пред употребата на еритропоетинот за третман на бубрежната анемија, преоптоварувањето со железо заради политрансфузиите на крв се покажа дека е значаен ризик фактор за бактериска инфекција кај пациентите на хронична хемодијализа. Септикемијата со *Yersinia pseudotuberculosis* почесто се јавувала кај пациенти со тешко преоптоварување со железо.

Отстранувањето на железото кое е во ексцес со дефероксамин (ДФО) или еритропоетин доведува до подобрување на фагоцитната функција; меѓутоа ДФО го фаворизира развојот на мукормикозата при пациентите на

хемодијализа. Европските препораки за нивото на серумскиот феритин се тој да не надминува концентрација повеќе од 800 нг/мл.

Дијализни мембрани

Дијализните мембрани кои го активираат комплементот и леукоцитите како што се купрофанските мембрани исто така го потиснуваат имуниот одговор на стимулуси одн.имуниот одговор на инфекција. Исто така е утврдено дека инфективниот морбидитет и морталитет се повисоки при пациентите кои се третираат со мембрани кои го активираат комплементот и леукоцитите.

Превенција од инфекција со *Staphylococcus aureus*

За да се намалат инфекциите со *S.aureus* сите високоризични пациенти како што се пациентите кои во анамнезата имаат инфекција со *S aureus* во минатото, како и пациентите кои се дијализираат со централен венски катетер треба да се скринираат за назална колонизација. Болните кои имаат назално носителство на *S aureus* треба да се третираат како високо ризични носители на бактеријата.

S.aureus може да предизвика *инфекција на крвниот пристап, бактериемија и ендокардитис*. Инфекциите предизвикани од *S aureus* се од ендогено потекло. Еден од главните резервоари е носната слузокожа.

Преваленцата на носителството на *S.aureus* е висока при пациентите на хемодијализа и се движи од 46 до 62% ⁴.

Постоене на бактериемија со *S.aureus* во минатото претставува сигнификантен предиктор за субсеквентните бактериемични епизоди кај пациентите на хемодијализа. Оваа склоност кон рекурентност на бактериемијата која е доминантно од *S.aureus* се должи на назално носителство на стафилококи. Системските антибиотици за решавање на носителството не се оптимален пристап, заради развој на резистентност. *Мупироцинот* претставува топичен антистафилококен лек кој ја инхибира РНК и синтезата на протеините. *Интраназалниот мупироцин* ја елиминира назалната колонизација на носителите кои се лекуваат со дијализа.

Интраназалниот мупироцин употребуван на регуларна база го елиминира ризикот од бактериемија со *S.aureus* при пациентите на хемодијализа, а воедно е и ефтин. Ерадикација на назално носителство се постигнува кај 96% од случаите со назална апликација на мупироцин *еднаш седмично*.

Превенција на инфекција на васкуларниот пристап

Секогаш кога постојат услови треба да се креира *нативна артерио-венска фистула* при што се користат природни биолошки материјали кои потекнуваат од самиот пациент. Имено, покажано е дека ризикот од инфекција на васкуларниот пристап е силно асоциран со типот на васкуларниот пристап. Инциденцата на инфекциите според типот на васкуларниот пристап е: 2.3 инфекции/1000 дијализни сесии за нативна а-в фистула, 13.6 инфекции/1000 дијализни сесии за *перманентни централно венски катетери* и 18.4 инфекции/1000 дијализни сесии за *времени централно венски катетери*. Пациентите со *PFTE графт* имале 29 до 33% повисок ризик од бактериемија во однос на пациентите со нативна а-в фистула. Овој зголемен ризик од инфекција се поврзува со присутност на туѓ материјал и со специфичниот афинитет на бактериите спрема артефициелните површини. Штом еднаш ќе се контаминираат ваквите површини бактериите лесно се закачуваат за полимерните материјали и за фибринот кој истите ги препокрил ².

Сите пристапни системи кон крвта може да бидат инфицирани заради пробивањето на протективната кутана бариера и од честата манипулација. Кај пациентите на хемодијализа лошата лична хигиена претставува фактор на ризик за инфекција на васкуларниот пристап. Канулацијата на местото на пристапот пациентите ги изложува на ризик од инфекција преку бактериска контаминација. Асептичната техника за подготовка на кожата е следна: пациентот ја мие раката каде е поставен пристапот непосредно пред да се изврши канулацијата, се лоцираат местата за инектирање и се палпираат пред подготовката на кожата, медицинскиот тим ги мие рацете и навлекува стерилни ракавици. Сите материјали кои се користат за канулација на пристапот се држат во стерилни садови. Солуција на *повидон-јод* или *хлорхексидин* се аплицира врз кожата над пристапот и се остава да се исуши

за 2-3 минути. Потоа иглите за фистулата се инсертираат, а местата на инсерција се фиксираат со стерилни траки.

Значи, за *превенција од инфекција* на васкуларниот пристап од типот на *нативна а-в фистула или васкуларен графт* значајно е спроведувањето на следните мерки:

1. Пациентите да спроведуваат добра лична хигиена,
2. Техника на чистење да се спроведува пред канулација на фистулата,
3. Треба оптимално да се користи асептична техника, особено тоа строго се препорачува при канулација на васкуларен графт,
4. Задолжително е оспособување на медицинскиот тим за канулација на фистулата и одбегнување на лоша инсерција на иглата.

Неопходен е медицински тим кој е специјално обучен за *манипулација со централни венски катетери* особено кога тие се користат како траен пристап за дијализа. Инсерцијата на трајните централни венски катетери треба да се третира како хируршка интервенција и истата треба да се изведува во асептични услови. Конекцијата на катетерот, дисконекцијата и интервенциите треба да се вршат во асептични услови (трениран медицински тим, пациентот да носи маска). Дијализниот катетер треба да се користи само за дијализа и соодветни процедури.

Третман на инфекција на васкуларниот пристап

Локалната инфекција на *нативната а-в фистула без температура и без бактериемија* треба да се третира со соодветни антибиотици најмалку две седмици. Доколку постои *температура и/или бактериемија* треба да се третира со соодветни антибиотици, во почетокот интравенозно и континуирано во тек на најмалку 4 седмици (подолго ако е присутна метастатска инфекција), а местото на пунктирање треба да се менува. Ако во фистулата постојат *инфицирани тромби и/или септични емболуси* истата треба да се опструира.

Инфицираните васкуларни графтови треба да се третираат со соодветни антибиотици 2-4 седмици зависно од присутност на бактериемија и обично наложуваат хируршка интервенција.

При постоење на *инфекција на централните венски катетери* најпрво е значајно да се разграничи дали инфекцијата е на местото на излезот од кожата, дали е во тунелниот тракт и дали постои бактериемија. Инфекцијата на *излезот од кожата* се препознава со присутност на еритем околу излезот на катетерот. Ако е присутен само еритем се зема брис и се зема примерок за хемокултура, а потоа се започнува емпириски со антибиотска терапија. Ако крвната култура е негативна, а културата од брисот е позитивна пациентот треба да прима антибиотик најмалку две седмици. Ако постои инфекција во тунелниот тракт катетерот треба да се отстрани. Пациентите со катетер бактериемија треба да се третираат агресивно со парентерални антибиотици уште при првата суспекција за бактериемија. Катетер бактериемијата е главна причина за загуба на катетерот и е придружена со висока стапка на морталитет и морбидитет вклучително и метастатски инфекции (остеомиелитис, ендокардитис, септичен артритис).

Најчесто за лекување се користи ванкомицин, иако неговата употреба не е секогаш соодветна и е поврзана со ризикот за појава на резистентност. Потребен е мониторинг на најчестите предизвикувачи на инфекцијата на васкуларниот пристап и нивната антимикуробна осетливост. Во центрите каде има ниска преваленција на MRSA, конзистентен третман е цефазолин или антистафилококен аминопеницилин. Податоците од мониторингот може да послужат за избор на иницијален антимикуробен третман кој покасно евентуално се корегира со микробиолошкиот наод.

Превенција и третман на туберкулозата при пациенти на хемодијализа

Сите пациенти на хемодијализа со нејасна температура, загуба на тежина, анорексија, хепатомегалија, нејасни пулмонални инфилтрати, плеврална ефузија, асцитес или лимфаденопатија треба интензивно да се евалуираат од аспект на барање на активно туберкулозно огниште.

Туберкулински кожен тест (пурифициран протеински дериват на туберкулинот, PPD) треба да се направи при сите пациенти со висок ризик како што се имunosупримираните и малнутрираните болни. Меѓутоа, туберкулоза не треба да се исклучи доколку PPD е негативен.

Не постојат податоци за профилактичен медикаментозен третман на туберкулоза кај болни со уремија.

Општите принципи на *лекување на туберкулозата* кои се однесуваат на општата популација важат и за болните на дијализа. При дијализната популација се применуваат истите туберкулостатици но потребните дози се модифицирани.

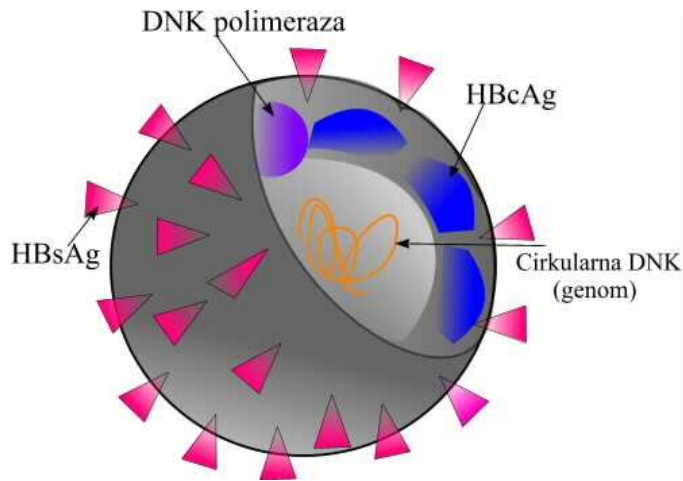
Пролонгираниот полуживот на *изонијазидот (ИНХ)* при терминална бубрежна болест е предмет на контраверзни мислења. Некои автори препорачуваат 150 до 200 мг/дн кај возрасни, а други полни дози. ИНХ е дијализабилен и 73% од дозата на лекот се отстранува за 5 часа со хемодијализа. Заради тоа, ИНХ треба да се даде после хемодијализа. Пациентите на дијализа се со зголемен ризик за развој на токсичност на ИНХ, па суплементација од 100 мг/дн. на *пиридоксин* се препорачува на пациентите кои се на хемодијализа и примаат ИНХ.

Метаболизмот и екскрецијата на *Рифампицино*т не се зависни од бубрезите; но сепак кај болните на хемодијализа се препорачува редукција на дозата на половина од регуларната (5 мг/кг). *Етамбутолот* главно се екскретира преку бубрезите. Тој исто така се отстранува со хемодијализа. Кај пациентите на хемодијализа се препорачува во доза од 8 до 10 мг/кг. Лекот треба да се дава после хемодијализа. За да се превенира токсичност потребно е често мониторирање на крвните нивоа. Повеќето автори ја игнорираат тераписката ефективност на *Пиразинамидот*²⁸.

Хепатитис Б вирус

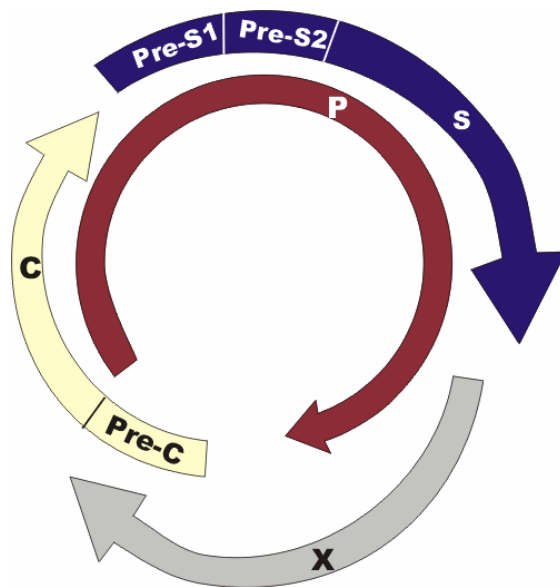
Хепатитис Б вирусот (ХБВ) е ДНК вирус, припадник на фамилијата *Herpadnaviridae*. ХБВ има сферичен облик со пречник од 42 nm граден од:

- Обвивка компонирана од протеини кодирани од вирусот и липиди од домаќинот.
- Јадро кое содржи нуклеокапсиден протеин, вирусен геном и полимераза.



Фигура 1 Хепатитис Б вирус

Геномот на ХБВ е компониран од гени кои се препокриваат и кодираат синтеза на различни протеини. S генот кодира синтеза на "главен" протеин или HBsAg. Pre-S2 регионот заедно со S регионот кодира синтеза на "среден" протеин, а "големиот" протеин е продукт на pre - S2 + pre - S1 + S. Генот C кодира синтеза на HBcAg, а неговиот pre-C регион кодира синтеза на солубилан HBeAg. ДНК полимеразата е кодирана од P генот. Генот X кодира синтеза на HBxAg кој е веројатно инволвиран во карциногенезата (Фигура 2).



Фигура 2 Геном на ХБВ

Маркери на ХБВ инфекцијата

HBsAg (Hepatitis B surface antigen). Присуството на овој антиген е индиректен доказ за присуството на вирусот. HBsAg во крвта и телесните течности значи дека гените за овој антиген се присутни и даваат своја експресија во организмот. Ова значи дека целосниот вирусен геном (вирус) е присутен. HBsAg се детектира со radioimmunoassay (RIA) и enzyme immunoassay (EIA). Се јавува во серумот меѓу првата и десеттата недела по експозицијата. Перзистирање на HBs антигенемија повеќе од 6 месеци укажува на хронична инфекција. Се смета дека 5-10% од имунокомпетентните адулти по прележување на акутната инфекција остануваат хронично инфицирани.

Anti HBs. Исчезнување на HBsAg е пратено со појава на anti HBs, противтело кое е сигнал за оздравување од ХБВ инфекцијата, незаразност и заштита од повторна инфекција со хепатитис Б вирусот. Anti HBs е противтело кое се јавува по успешна вакцинација. Во некои случаи можна е заедничка егзистенција на HBsAg и anti HBs. Овие противтела се неспособни да го неутрализираат циркулирачкиот вирус и овие индивидуи се сметаат за носители на вирусот.

HBcAg (Hepatitis B core antigen). HBcAg се наоѓа интрацелуларно и не може да се детектира во серумот. Неговата улога веројатно е во перзистирањето на хроничната инфекција.

Anti HBc. Во тек на акутната инфекција anti HBc е главно од ИгМ класата. Во случај на серолошка празнина кога HBsAg е исчезнат и недетектибилен, а anti HBs сеуште недетектибилен, anti HBc -ИгМ е единствен маркер за акутноста на инфекцијата. Наоѓање на анти ХБц-ИгМ се јавува и во случаи на егзацербација на хронична ХБВ инфекција што може да значи дијагностички проблем. При поволен тек на акутната инфекција anti HBc-IgG перзистира заедно со anti HBs. anti HBc -IgG перзистира заедно со HBsAg кај оние кои прогредираат кон хронична инфекција.

Изолирано присуство на anti HBc -IgG значи мината акутна инфекција во полза на домаќинот кога anti HBs паднал под детектибилно

ниво или хронична ХБВ инфекција кога HBsAg е во низок или недетектибилен титар. Дилемата се разрешува со polymerase chain reaction (PCR).

HBeAg (Hepatitis e antigen). HBeAg е секреторен протеин чие присуство е знак за вирусна репликација и контагиозност. Сероконверзијата во anti HBe се случува до третиот месец од инфекцијата и корелира со губење на ХБВ ДНК во серумот. Перзистирање на ХБеАг по третиот месец може да значи ризик од хроничитет.

ХБВ ДНК. За детекција на вирусната ДНК најчесто во употреба е техниката на PCR. Главната клиничка употреба на тестовите за ДНК е оценување на вирусната репликација, нејзина квантификација. PCR помага во регрутирање на кандидатите за антивирусна терапија и мониторирање на терапискиот одговор.

Дијагноза на ХБВ при пациенти на дијализа

Имуната дефициентност на пациентите со терминална бубрежна болест и на пациентите на хемодијализа ја нарушува елиминацијата на вирусот. Неуремичните возрасни пациенти инфицирани со ХБВ обично развиваат акутен хепатитис Б кој е придружен со жолтица, температура, малаксалост и синдром кој наликува на настинка. Вкупно, 5 – 10% од неуремичните возрасни остануваат хронично инфицирани со ХБВ. Пациентите на хронична хемодијализа кои се инфицирани со ХБВ обично имаат лесен или асимптоматски тек на акутната инфекција, но повеќе од 60% од нив стануваат хронични носители на HBsAg. Повеќе од 60 проценти од хроничните носители на HBsAg развиваат хронична црнодробна болест. Ризикот од хронична еволуција се зголемува со должината на HBsAg позитивноста. Ако индивидуата е позитивна на HBsAg 5 месеци, шансата да остане позитивна изнесува 89%. Дијагнозата на акутна или хронична ХБВ инфекција се базира врз традиционалните серолошки маркери опишани погоре. Мерењето на ХБВ ДНК може да помогне во оценката на вирусно оптоварување и во одредување на пациентите кои се носители на прекор мутантен вирус (HBeAg минус варијанта).

Посебен наод при пациентите на хемодијализа, изнесен од повеќе истражувачи, е изолираното присуство на HBsAg при отсуство на anti HBc или било кој друг маркер за имунитет на ХБВ инфекција. Овој феномен може да биде резултат на појава во циркулацијата на HBsAg од вакцинално потекло. Тој е транзитoren и ретко перзистира повеќе од 20 дена. Затоа, се препорачува пациентите на дијализа да не се скринираат за ХБВ маркери во рамките на еден месец после вакцинација со HBsAg. Повторната појава на HBsAg при пациенти на хемодијализа или по трансплантација за кои се сметало дека дошло до елиминација на вирусот исто така е забележано. Оваа донекаде неочекувана ситуација не е резултат на лабораториска грешка туку последица на релапс на ХБВ инфекцијата заради драстична редукција на имуната функција на пациентот. Последните опсервации на пациенти со нормална бубрежна функција укажуваат дека може да се потребни повеќе години пред ХБВ комплетно да се елиминира од телото; а дури може никогаш да не се случи комплетно исчистување. Ако имуниот систем функционира нормално, вирусот перзистира во телото во многу ниско ниво детектабилно само со PCR без да предизвика било какво оштетување. Силната имunosупресија може да доведе до повторна појава на вирусот и појава на клиничка слика на хронична ХБВ инфекција.

Табела 2 Интерпретација на серолошките тестови за ХБВ инфекцијата

ХБсАг	Анти-ХБс	Анти-ХБц	ХБеАг	Анти-ХБе	Интерпретација
+	-	ИгМ	+	-	Акутен хепатитис Б
+	-	ИгГ ¹	+	-	Хроничен хепатитис Б со активна вирусна репликација
+	-	ИгГ	-	+	Хроничен хепатитис Б со ниска вирусна репликација
-	-	ИгМ	+ или -	-	Акутен хепатитис Б
-	+	ИгГ	-	+ или -	Оздравување од акутен хепатитис Б (имуност)
-	+	-	-	-	Вакцинација (имуност)
+	+	ИгГ	+ или -	+ или -	Хроничен Б хепатитис со хетеротипен анти ХБс
-	-	ИгГ	-	-	Инфекција во минато, лажно позитивен, инфекција.

¹ Можно ниско ниво на anti HBc-IgM .

Трансмисија и превентивни мерки

Најочигледна форма на трансмисија на ХБВ е преку трансфузија на контаминирани крвни продукти. ХБВ инфекцијата кај пациентите на хемодијализа корелира со бројот на крвни трансфузии. Со воведувањето на рутинско скринирање на крвта кон HBsAg во 1972 година постигнат е виден напредок во контролата на трансмисијата на ХБВ инфекцијата. Со воведувањето на рекомбинантниот хуман еритропоетин, се намали потребата од трансфузии на крв а со тоа се намали можноста од хепатитис поврзан со трансфузија.

Многу е вероватно дека контаминацијата на околината има суштинско значење во ширењето на хепатитис Б во дијализните единици. Навистина, ХБВ инфекцијата при пациентите на дијализа корелира со времето проведено на хронична хемодијализа и инциденцата на нови ХБВ инфекции ќе корелира со преваленцата на хепатитис Б носителите во дијализната единица.

HBsAg е најден во повеќе телесни течности, како крвта, плунката, млекото, солзите и асцитната течност; дури и во примероците добиени со кивање најден е HBsAg при 35% од примероците. Вирусот може да навлезе во телото преку лезии на кожата или низ интактните мукозни мембрани, а исто така е можна орална трансмисија. ХБВ е вирус со обвивка и е резистентен на надворешните фактори па се неопходни драстични процедури за негова инактивација. ХБВ може да остане жив дури повеќе од 7 дена, дури и при отсуство на видлива крв. Контаминацијата на копчињата и површините на дијализните машини со инфицирана крв или секретите може да доведе до ширење на ХБВ на медицинскиот тим и пациентите.

Акциденталното боцнување со игла експонирана на HBsAg позитивен пациент е честа форма на трансмисија. Ризикот од појава на ХБВ инфекција после акцидентално боцнување со игла која е HBsAg позитивна е проценет на околу 45%.

ХБВ е сферичен партикл со дијаметар од 42 nm. Бидејќи расцепите на дијализните мембрани никогаш не надминуваат 7 nm се чини дека дијализната мембрана претставува сигурна бариера против минувањето на вирусот. ХБВ ДНК или HBsAg не се никогаш најдени во дијализатот или

ултрафилтратот од позитивни пациенти. Меѓутоа, и покрај теоретските расудувања, некои автори покажале поминување на ХБВ од крвта во ултрафилтратот низ дијализната мембрана. Последователно, дијализатот треба да се смета каковозможен пат за трансмисија.

За да се превенира нозокомијалната трансмисија на ХБВ, неопходно е стриктно придржување за стратегијата за контрола на инфекцијата, што е прикажно на Табела 3.

Табела 3 Стратегија за контрола на хепатитис Б

Миене раце пред и по секој контакт со пациент
Употреба на ракавици, заштитини очила
Забранета е употреба на еден термометар, апарат за крвен притисок или друг апарат на повеќе пациенти.
Забрането јадење, пиење и пушење во единиците за дијализа.
Сепарација на HBsAg позитивните пациенти во посебна соба со посебна машина.
Протоколи за дезинфекција на мониторите, столиците, предметите во просторијата за дијализа (пр. 0,5% хипохлорит) и инструменти (пр. 2% глутаралдехид).
Диспозиција на употребените игли во соодветни контејнери.

HBsAg позитивните пациенти треба да се одвојат од другите пациенти и треба да се користат посебни машини. Сепарацијата на HBsAg позитивните болни во одвоени соби со користење на посебни машини ја намалува инциденцата на ХБВ инфекцијата. Не е докажано дека репроцесирањето на дијализерите го зголемува ризикот од хепатитис Б. Меѓутоа сепак не се препорачува реупотреба на дијализерите кај болни кои се HBsAg позитивни.

Кога се работи со инфициран пациент треба да се користат протективни наочари. Маски секогаш треба да се стават за да се превенира бактериска инфекција.

Исто така е значајно да се следи серолошкиот статус на болните на хемодијализа во регуларни интервали. Пациентите кои успешно се вакцинирани треба да се контролираат на присуство на антитела кон HBsAg. Титар на anti HBs над 10 mIU/L се смета за протективен. Доколку титарот покажува тенденција за опаѓање под 10 mIU/L треба да се даде т.н. "бустер" доза. При пациенти нереспондери спрема ХБ вакцинацијата и при хронични

инфицираните болни за да се детектира нова инфекција или да се мониторираат промени во серостатусот како што се ХБеАг/анти-ХБе сероконверзија, појава на прекор мутанти или поретко спонтано исчистување, треба да се определат HBsAg, анти-ХБц, ХБе, анти-ХБе и ХБВ ДНК. Сигурно е да се следат пациентите кои успешно ја исчистиле природната ХБВ инфекцијата, бидејќи реактивацијата на заболувањето е документирано прикажано, особено во ситуации кога имуниот систем е нарушен.

Важно е да се информира инфицираниот пациент и неговата фамилија со цел да се превенира ширењето во фамилијата. Ако сопругникот на инфицираниот пациент е негативен за ХБВ маркери тој треба да биде вакциниран без одложување.

Вакцинација

Во однос на активна имунизација на медицинскиот тим актуелни се следните препораки:

1. Активна имунизација против ХБВ треба да се направи на целиот медицински тим. Вакцинацијата треба да се изврши на 0, 1, 6 месец или 0, 1 и 12 месец.
2. Неопходна е регуларна контрола на добиениот титар на антитела кај овие индивидуи.
3. Додатни дози треба да се дадат на членовите на медицинскиот тим кои не развиле заштитни титри на антитела.

Членовите на медицинскиот тим може да бидат инфицирани со акцидентално убудување со контаминирана игла, контаминација на ледирана кожа или посекотина, испрскување со крв во очите или устата, јадење или пушење во единицата за дијализа. Иако пулот на HBsAg носители кај пациентите е намален, а со тоа и намалување на ризикот од контаминација, новите пациенти, особено тие кои доаѓаат во итна состојба, може да внесат ХБВ во дијализната единица со ризик од контаминација на членовите на медицинскиот тим.

Денеска се достапни повеќе рекомбинантни вакцини и за сите е докажано дека се имуногени кај здрави лица со сероконверзија од 95% па и

повеќе од примателите. Протоколите на вакцинација при здрави возрасни лица се разликуваат од земја до земја. Постојат два главни пристапа кои се предлагаат: 0, 1, 6 месец или 0, 1, 2 и 12 месец. Последниов протокол предизвикува компарабилен анти ХБс титар после примо вакцинацијата, а уште повисок титар после booster инекција на една година.

Мал е бројот, но тој во исто време е непредвидлив, на членовите на медицинскиот тим кај кои не се јавува одговор или пак тој е оскуден. Од тие причини членовите на медицинскиот тим кои се поекспонирани, поствакциналното одредување на титарот на антитела треба да се има во вид со цел да се даде додатна вакцинација на лицата со низок одговор, а за тие кои не развиле одговор да им се овозможи да работат на места помалку експонирани на инфекција. Членовите на медицинскиот тим кои се со излолиран anti HBs и/или низок титар на HBs антитела треба да примат една доза на вакцина и доколку пораст на anti HBs титарот не се опсервира, тие треба да примат друга полна кура на вакцинација.

Препораки за вакцинација на пациентите на хронична хемодијализа се следните:

- ◆ Пациентите со прогресивна бубрежна слабост треба да се вакцинираат против ХБВ особено пред да се започне со хемодијализа,
- ◆ Пациентите кои претходно не се имунизирани против ХБВ треба да се вакцинираат,
- ◆ Anti HBs тестирање се препорачува 1 – 3 месеци после комплетирањето на првите серии и 6 – 12 месеци потоа, што зависи од инциденцата на ХБВ инфекцијата
- ◆ Додатни дози треба да се дадат на пациентите кои не развиле протективни титри на антитела (прагно ниво 10 mIU/ml). Субсеквентно рутинско тестирање се препорачува секои 6 месеци. Се препорачува booster доза ако титарот на анти-ХБс падне под 10 mIU/ml.

Инаку сите ХБ вакцини (Табела 4) се со значаен протективен ефект спрема ХБВ инфекцијата при пациенти на хронична хемодијализа. Меѓутоа, развојот на anti HBs антитела е инхибиран од дефектниот имун одговор кој го карактеризира уремичниот болен и околу 50% до 60% од пациентите на дијализа развиваат протективен anti HBs одговор кога се користи

стандардниот препорачан протокол за здрави лица, било да се користи вакцина добиена од плазма или ДНК рекомбинантна вакцина.

Табела 4 Дози и распоред за хепатитис Б вакцините за пациенти на хемодијализа

	Recombivax HB™*			Engerix-B® †		
	Доза	Волумен	Распоред	Доза	Волумен	Распоред
Пациенти ≥ 20 год						
Предијализа ‡	10 µg	1,0 мл	0,1,6 месеци	20 µg	1,0 мл	0,1,6 месеци
Дијализа	40 µg	1,0 мл [¶]	0,1,6 месеци	40 µg	2,0 мл	0,1,6 месеци
Пациенти ≤ 20 год**	5 µg	1,0 мл	0,1,6 месеци	10 µg	0,5 мл	0,1,6 месеци
Медицински персонал	10 µg	1,0 мл	0,1,6 месеци	20 µg	1,0 мл	0,1,6 месеци

*Merck & Company, Inc., West Point, Pennsylvania.

† SmithKline Beecham Biologicals, Philadelphia, Pennsylvania.

‡ Имуногеноста може да е зависна од степенот на бубрежната слабост

** Доза препорачана од агенцијата за храна и лекови на САД за сите особи под 20 годишна возраст. Повисоки дози може да се поимуногени кај пациентите на хемодијализа.

Забелешка: сите дози се администрираат интрамускулно во делтоидниот мускул.

Значењето на вакцинација рано во текот на бубрежната болест или пред да се започне со дијализа посебно се истакнува, бидејќи се обезбедува посилен имун одговор, а одговорот е нарушен доколку вакцинацијата се спроведува во фаза на бубрежна инсуфициенција па макар таа била во рана фаза. Сепак, раната вакцинација ќе даде подобри резултати отколку вакцинација извршена подоцна во текот на хроничната бубрежна инсуфициенција.

Од тие причини се препорачуваат пофорсирани протоколи за да се надмине дефектниот одговор кај дијализните болни. Три дупли дози или 4 поединечни дози предизвикуваат значајно зголемување на бројот на респондерите и сигнификантно повисоки титри на anti HBs.

Заради можноста од слаб одговор кон вакцинацијата, пократкото траење на имуноста и потенцијалната загуба на антителата, се препорачува регуларно анти ХБс тестирање ⁸.

Лекување

Алфа интерферонот е многу ефективен лек во инхибицијата на репликацијата на вирусот. Меѓутоа има малку податоци околу давањето на интерферон кај пациенти со хроничен Б хепатитис на хемодијализа. Интерферонот лошо се толерира од овие болни, а фармакокинетските студии покажуваат нарушен метаболизам на интерферонот со присутна поголема биорасположивост при пациентите на хемодијализа. Од друга страна е познато дека имунодефициенцијата претставува негативен предиктивен фактор за антивирусниот ефект при терапија со интерферон. Прелиминарните податоци кои се добиени од мал број неконтролирани испитувања покажуваат дека интерферонот е сигурен и ефективен за предизвикување на биохемиска ремисија.

Кај општата популација (недијализни болни), околу една третина од пациентите кои се третирани со 4-месечна кура на интерферон алфа постигната е стабилна ремисија. Маркерите кои се асоцирани со добар одговор на третманот се зголемената активност на серумските аминотрансферази, циркулирачките нивоа на ХБВ ДНК не надминуваат 200 pg/ml, а хистологијата на црниот дроб е со умерена до напредната инфламаторна активност. Пациентите кои треба да се третираат со интерферон алфа треба да се помлади од 65 години, во општа добра здравствена состојба и без знаци за декомпензирана цироза. Стандардниот третман се состои од 5 милиони единици на интерферон- α -2b даден субкутано дневно или 10 милиони единици три пати седмично за период од 16 седмици.

Ламивудин е нуклеозиден аналог способен да ја инхибира активноста на реверзната транскриптаза на ХБВ и ХИВ вирусот. Овој лек е ефективен, но има тешки и чести неуромускулни несакани ефекти. Неодамна тој е даден кај шест дијализни болни за бубрежна или комбинирана бубрежна и црнодробна трансплантација и се покажа дека е ефективен во инхибицијата на ХБВ репликацијата.

Нема податоци и за двата лека во третманот на ХБВ инфекцијата при пациенти на хемодијализа.

За да се инхибира репликацијата на ХБВ алфа интерферон и/или ламивудин треба да се администрираат кај кандидатите за трансплантација кај кои со биопсија е докажана ХБВ хронична црнодробна болест.

При акцидентална инокулација (убод со игла) потребно е веднаш да се даде Хепатитис Б имун глобулин (HBIG) 0.06 mL/kg, а потоа се започнува со вакцинација во рок од една недела.

Хепатитис Ц

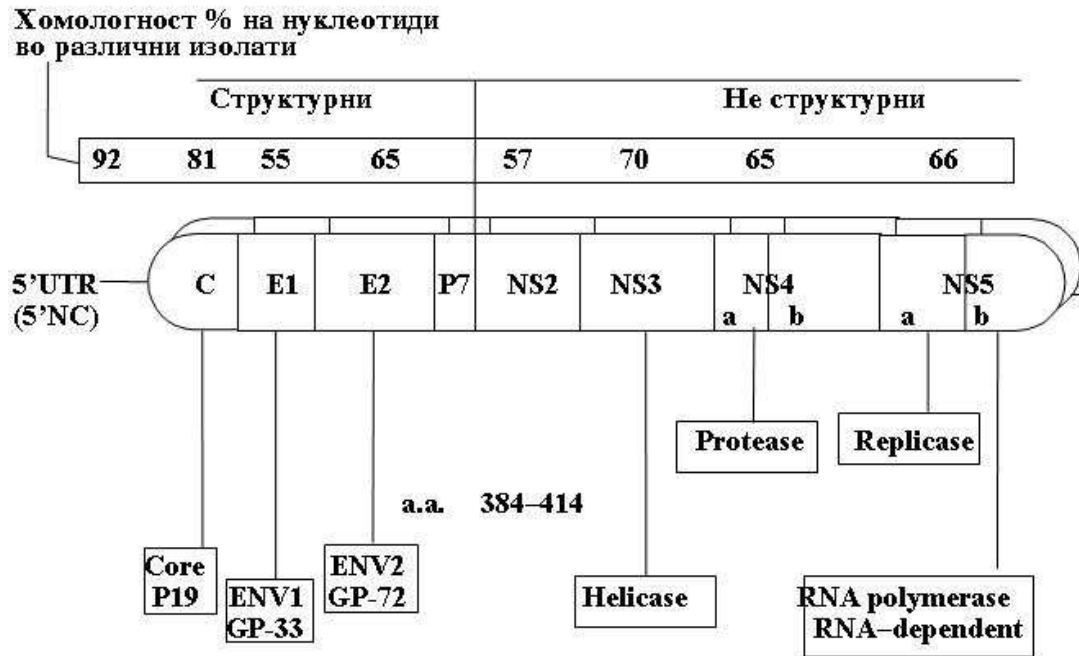
Во 1989 година, хепатитис Ц вирусот (ХЦВ) беше клониран и идентифициран како главна причина за парентерално пренесување на нон-А нон-Б (НАНБХ) хепатитот. Трансмисијата на ХЦВ со трансфузија на крвни продукти и користењето на иста игла за интравенозна инекција кај корисниците на дрога, е недвосмислено докажана. Хоризонтална трансмисија преку сексуална експозиција и вертикална трансмисија од мајка на фетус исто така е утврдена. Денеска постојат тестови со кои може да се детектираат мултипли ХЦВ антигени (анти-ХЦВ) како и присуство на титар на ХЦВ РНК. Овој прогрес отвори можности да се проучи преваленцата, трансмисијата и природниот тек на ХЦВ инфекцијата при пациентите со терминална бубрежна болест.

ХЦВ геном

ХЦВ геномот е илустриран на фигура 3. Хепатитис Ц вирусот е мал (40 до 60 nm) вирус со липидна обвивка и единечен синџир на РНК вирусен геном кој содржи околу 9400 нуклеотиди, а припаѓа кон фамилијата *Flaviviridae*. N-терминалот ја кодира базичната нуклеокапсида (С) проследено со два гликопротеински подрачја, обвивка (Е1) и втора обвивка/неструктурен-1 (Е2/NS1) региони. Под овој регион се неструктурните гени NS2, NS3, NS4 и NS5. 5' некодирани регија (5' NCR) најконзервираната секвенца, и регионите што ги кодираат Е1 и Е2/NS1 се многу варијабилни. Секвенцијалната анализа на вирусниот геном утврди бројни разни ХЦВ варијанти.

Неодамна е предложен универзален систем на номенклатура на хепатитис Ц вирусни генотипови, кој дефинира шест големи групи, означени како ХЦВ тип 1 до 6. Секој голем тип се состои од еден или повеќе тесно посредувани варијанти, а, b, c т.н., според редот на откривање.

9400 nucleotides (9379–9481)



Фигура 3 Геном на Хепатитис Ц вирусот

Тестови за ХЦВ РНК

Polymerase Chain Reaction (PCR)

Детекцијата на ХЦВ РНК со ПЦР претставува златен стандард за идентификација на тековна ХЦВ инфекција. Бидејќи нуклеотидната секвенца на високо конзервиран 5' крај поседуван од повеќе ХЦВ соеви, се користат “универзални” примери за идентификација на присуството на вирусот. При пациенти со посттрансфузионен хепатитис Ц се детектираат високо ниво на ХЦВ РНК во циркулацијата во рамките на една седмица, пред појавата на анти-ХЦВ.

Точноста на овој тест е ограничена од лажно-позитивни и лажно - негативни резултати. Несоодветното ракување и/или депонирање на крвните примероци може да води до грешки во детекцијата на ХЦВ РНК при повеќе

од 40% од примероците. Исто така, заради екстремната сензитивност на ПЦР, потребни се ригорозни мерки за да се превенираат лажно-позитивни резултати и при мала контаминација.

Квантификација на ХЦВ РНК титрите

Branched-chain DNA assay (bDNA assay) претставува квантитативен тест за ХЦВ РНК. Долната граница на детекција на bDNA assay-от е 350 000 молекули/мл., додека за ПЦР тој лимит изнесува 2 000 молекули/мл. Иако bDNA тестот е помалку сензитивен отколку ПЦР, тој е едноставен, автоматизиран и репродуцибилен. Квантитативен ПЦР исто така се користи за мерење на нивото на ХЦВ РНК во серумот.

Тестови за генотиповите

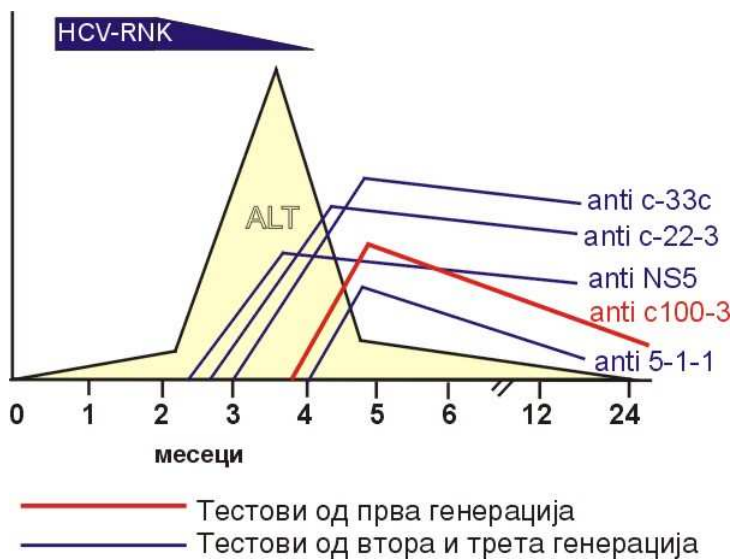
Прецизната идентификација на специфичните типови, субтипови или изолати бара секвенционална анализа на вирусниот геном. Меѓутоа овие процедури се скапи, бараат време и се оптоварени со проблемот на мутации.

Тестови за антитела спрема ХЦВ (анти-ХЦВ)

Тестовите за анти-ХЦВ се главни за дијагнозата на ХЦВ инфекцијата. Ензим-поврзаните имуносорбентни есеи (ЕЛИСА) и рекомбинантни имуноблот есеи (РИБА) се користат за детекција на не-неутрализирчки антитела. ЕЛИСА детектира антитела спрема специфични ХЦВ антигени во стандардна ЕЛИСА плочка; РИБА детектира антитела кон ХЦВ антигени на лента која се чита визуелно. Иако ЕЛИСА се користи како скрининг тест, РИБА се смета како потврден тест заради неговата зголемена специфичност.

Првата генерација на тестови (сега се сметаат за застарени) детектираат не-неутрализирачки антитела кон с100 антигенот. Со овие тестови средниот интервал од трансфузијата со ХЦВ-инфицирани крвни продукти до сероконверзијата изнесува 16 седмици, но може да биде подолг и од 1 година. Со користењето на овие тестови анти-ХЦВ бил детектиран при 46 до 89% од болните. Раниот стадиум на ХЦВ инфекцијата, кога ХЦВ РНК е присутна, а одговорот со антитела сеуште не се манифестира, се дефинира како "прозорек" период.

Втората генерација на тестови ги инкорпорираат с22 антигенот од нуклеокапсидната регија и с200, кој се состои од с33 и с100-3 антигени од NS3/NS4 регионот. РИБА2 користи 4 рекомбинантни ХЦВ антигени (с22, с33, с100 и 5-1-1). Употребата на рекомбинантен протеин од путативната (замислена) нуклеокапсидна регија на ХЦВ геномот веројатно ќе може да го намали прозорец периодот помеѓу инфекцијата и сероконверзијата, бидејќи антитело одговорот против овој капсиден антиген се појавува порано отколку против другите ХЦВ антигени. Втората генерација на тестови може да ја детектираат сероконверзијата порано од 4 седмици после експонирањето. (Фигура 4)



Фигура 4 ХЦВ серологија

Од скоро, стојат на располагање тестови од трета генерација. И ЕЛИСА3 и РИБА3 инкорпорираат додатни рекомбинантни антигени од NS5 регионот и антиген што кореспондира со NS3 регијата (с33).

Тешкотии при интерпретацијата на ХЦВ инфекцијата

Анти-ХЦВ-позитивни, но ХЦВ РНК-негативни пациенти

Анти-ХЦВ тестовите се во тековна клиничка употреба за детекција не-неутрализирачки антитела кон рекомбинантните ХЦВ антигени. Така

присуството на анти-ХЦВ не мора задолжително да значи присуство на ХЦВ РНК во серумот. Сепак, ХЦВ РНК е детектиран при 52 до 93% од пациентите на дијализа со анти-ХЦВ. Постојат повеќе можности за присутност на анти-ХЦВ при отсуство на ХЦВ РНК:

1. ХЦВ може да биде заробен во места поинакви од крвниот проток, како црн дроб или периферните крвни мононуклеарни клетки.
2. Виремијата може да биде интермитентна и затоа ХЦВ РНК може да не биде присутен во плазмата во времето на тестирање
3. Бројни копии на ХЦВ РНК може да се под границата на детекција.
4. Антителата кон ХЦВ може да перзистираат и откако вирусната инфекција исчезнала.
5. Анти-ХЦВ може да биде пасивно здобиен од крвни трансфузии. Во ваква ситуација, анти-ХЦВ ќе исчезнат за неколку седмици во согласност со полуживотот на ИГГ.
6. Лажно-позитивни резултати може да се настанат од неспецифични реакции, проблем кој со тековните тестови е добро решен.

Анти-ХЦВ-негативни, но ХЦВ РНК-позитивни пациенти

Повеќе од 90% од неимуносупримираните индивидуи со ХЦВ инфекција се позитивни на анти-ХЦВ. Возможни објасненија за присутност на ХЦВ РНК при отсуство на анти-ХЦВ се:

1. Анти-ХЦВ тестот не е доволно сензитивен за да детектира егзистирање на анти-ХЦВ антитела, или заради мал титар на антитела или заради користениот антиген при тестирањето не може да го детектира антителото кон одреден генотип.
2. Разни заболувања или фармаколошка имуносупресија може да го супримираат или модифицираат анти-ХЦВ одговорот. Само 83% од ХЦВ РНК позитивни дијализни болни се тестирани позитивни за анти-ХЦВ, а 2.5 до 12% од анти-ХЦВ негативните дијализни болни се тестирани позитивни за ХЦВ РНК.
3. Пациентот може да биде во периодот на "прозорец" помеѓу инфекцијата и сероконверзијата.

4. После одреден период на перзистирање анти-ХЦВ антителата може да исчезнат и покрај присутноста на ХЦВ РНК ²³.

Кон погоре изнесеното, ХЦВ РНК е детектиран во периферните крвни мононуклеарни клетки на пациенти на хемодијализа без анти-ХЦВ или ХЦВ РНК во серумот. Овие клетки може да служат како резервоар и да ги отежнуваат напорите за идентификација на ХЦВ инфекција кај пациентите на хемодијализа.

Клинички манифестации на ХЦВ инфекцијата

Клинички ток

ХЦВ предизвикува акутен и хроничен хепатитис. Инкубацијата е 7 недели (14 – 180 денови). Пациентите со акутна инфекција се презентираат асимптоматски или со лесна болест. Текот на акутниот Ц хепатитис е карактеризиран со флукутирање на нивото на аминотрансферазите. Фулминантен Ц хепатитис се опишува ретко ⁷.

Повеќето пациенти на хемодијализа, (просечно 94%) со акутна ХЦВ инфекција имаат покачено ниво на АЛТ ⁹.

Покачените трансаминази претходат на анти ХЦВ сероконверзијата. Кај пациентите со пост-трансфузионен хепатитис Ц, покачената АЛТ претходи на анти ХЦВ сероконверзијата (мерено со второгенерациските тестови) кај 59%, а анти ХЦВ е детектибилно кај повеќето пациенти (78%) 5 недели по покачувањето на АЛТ. АСТ е помалку специфичен индикатор за ХЦВ асоцирана црнодробна болест меѓу пациентите на хемодијализа.

По акутната ХЦВ инфекција, 15-25% од имунокомпетентните пациенти се опоравуваат без секвели ¹.

Хронична ХЦВ инфекција се јавува кај 75 до 85% од пациентите. Шеесет до седумдесет проценти од пациентите со хронична инфекција имаат постојано или повремено (флукутирање) покачени аминотрансферази, што укажува на активна црнодробна болест.

Сличен тек на инфекцијата може да се види и кај пациентите на хемодијализа иако кај нив биохемиската евиденција на црнодробната болест најчесто е отсутна ²⁰.

Некои студии покажале покачување на АЛТ кај 33,9% (4 до 67%) од анти ХЦВ позитивните пациенти на хронична хемодијализа ²².

Повеќе студии опишуваат појава на црнодробна цироза кај 10 до 20% од пациентите кои 20 до 30 години имаат хроничен хепатитис Ц, а хепатоцелуларен карцином кај 1% - 5%.

Опишани се повеќе екстрахепатични манифестации, меѓу кои криоглобулинемија, мембранопродлиферативен гломерулонефритис, порфирија кутанеа тарда ¹⁶.

Постојат најмалку 6 генотипови и над 90 субтипови на ХЦВ. Инфекцијата со еден генотип или субтип не е протективна за реинфекцијата или суперинфекцијата со друг ХЦВ генотип или субтип ⁵.

Сооднос помеѓу серумското ниво на АЛТ и црнодробна болест

Серумското ниво на АЛТ е лош предиктор на црнодробната болест. Кај пациентите на хемодијализа серум нивоата на АЛТ се зголемени само кај 4 до 67% од пациентите со анти-ХЦВ, само 12 до 31% од пациентите со ХЦВ РНК, и само кај една третина од тие со хепатитис докажан со биопсија. Постојат повеќе причини за дискрепанцата помеѓу серум нивоата на АЛТ и присутноста на анти-ХЦВ:

1. Хроничниот хепатитис Ц карактеристично има флукуирачки тек со мултипли пикови и смирувања на нивото на АЛТ, и пациентите со нормални нивоа на АЛТ може да имаат тешки хистолошки лезии.

2. ХЦВ инфекцијата не е секогаш асоцирана со хронична црнодробна болест. Всушност, само 69% од анти-ХЦВ-позитивни дарители на крв без симптоми кај кои е изведена црнодробна биопсија, имале наод на хроничен хепатитис, дури иако сите имале ХЦВ РНК во серумот. Според тоа, можно е носителство при здрав статус, со вирусна репликација која се случува на екстрахепатални места.

3. Како што беше речено погоре, некои анти-ХЦВ позитивни пациенти може да бидат исчистени од инфекција, а анти ХЦВ може да биде само заостаток од помината инфекција.

4. Базалните нивоа на АЛТ се депримираны кај пациентите на дијализа. Интересно, зголемените нивоа на АЛТ може да бидат

опсервирани при 4 до 23% од анти-ХЦВ-негативните пациенти на дијализа.

Овие пациенти може да се носители на ХЦВ инфекција при кои анти-ХЦВ продукцијата е отсутна, или црнодробното заболување може да биде заради нон-А,нон-Ц вирус, или пак да не е од вирусна етиологија. Консеквентно, биопсијата на црниот дроб останува единствениот вистински метод за потврда на присутност и проценка на тежината на црнодробната болест при пациентите со ХЦВ инфекција. Ова е особено важно за пациенти кои се подготвуваат за трансплантација, бидејќи хистологијата на црниот дроб во времето на иницијалната презентација е добар предиктор за осредниот или долготрајниот исход после бубрежната трансплантација. Над 6 годишно следење прогресијата кон црнодробна слабост и смрт била ретка појава при трансплантирани реципиенти со лесни хитолошки абнормалности како стеатоза или хроничен перзистентен хепатитис. Напротив, 35% од реципиентите со ран активен хроничен хепатитис и 60% од реципиентите со напреднат хроничен агресивен хепатитис прогредирале кон црнодробна инсуфициенција и смрт.

Имунитет

Луѓето експонирани на ХЦВ развиваат хронична инфекција и покрај присуството на антитела спрема мултипли региони на ХЦВ геномот. Повеќето од овие антитела се не-неутрализирачки и зато не покажуваат имунитет. Иако неутрализирачки антитела кон регионите на обвивката на ХЦВ биле окарактеризирани, сепак нивната улога во протективниот имунитет не е покажана.

Ризик фактори

Високата инциденца и преваленца на анти-ХЦВ кај пациентите на дијализа може да се припише на повеќе ризик фактори.

Број на крвни трансфузии.

Повеќе студии на пациенти на дијализа пред крвните продукти да се скринираат на анти-ХЦВ покажаа дека анти-ХЦВ позитивните пациенти на хемодијализа примиле сигнификантно повеќе единици на крвни продукти во однос на анти-ХЦВ негативните пациенти. Преваленцата на анти-ХЦВ кај пациентите на хемодијализа е во директна релација со бројот на примените крвни трансфузии.

Траење на терминалната бубрежна болест

Повеќе студии покажаа дека интервалот од почетокот на дијализата бил сигнификантно подолг кај анти-ХЦВ-позитивните пациенти во однос на анти-ХЦВ-негативните пациенти, а ризикот од аквирираната ХЦВ инфекција на хемодијализа е проценет на 10% по година. Траењето на дијализата претставува независен ризик фактор за ХЦВ инфекција, и ризикот од ХЦВ инфекција е во директна релација со интервалот од почетокот на дијализата.

Модалитет на дијализата

Центрите кои ја компарирале преваленцата на анти-ХЦВ кај перитонеалната дијализа и при пациентите на хемодијализа забележале помала преваленца на анти-ХЦВ кај болните на перитонеална дијализа. Помалиот ризик од ХЦВ инфекција при пациентите на перитонеална дијализа се должи на следните фактори:

- ◆ Пациентите на перитонеална дијализа имаат помала потреба од крвни трансфузии во однос на пациентите на хемодијализа;
- ◆ Отсушноста на крвен пристап и отсутност на екстракорпорална циркулација го намалуваат ризикот од парентерална експозиција кон вирусот;
- ◆ Перитонеалната дијализа е примарно домашна процедура, па истата се одвива во далеку поизолирана средина. Преваленцата на анти-ХЦВ пациентите кои се на домашна хемодијализа е исто така помала во однос на пациентите кои се лекуваат во центар за хемодијализа.

Преваленца на ХЦВ инфекцијата во дијализна единица

Пациентите кои се третираат во единици за хемодијализа со висока преваленца на ХЦВ инфекција се со зголемен ризик да добијат инфекција. Тоа се потврдува во студиите кои потврдуваат дека инциденцата на ХЦВ директно корелира со преваленцата на инфекцијата во дијализните единици. Кај единиците со преваленца помала од 19% годишната инциденца од сероконверзија за анти-ХЦВ изнесувал 2.5% компарирано со 35.3% при единици со преваленца поголема од 60%.

Други фактори

- ◆ Историја за претходна трансплантација на орган е ризик фактор за ХЦВ инфекција при пациентите на дијализа, со возможна претпоставка дека трансмисијата настанала од дарителот на органот.
- ◆ Се известува дека преваленцата на ХЦВ инфекцијата е поголема кај мажите во однос на жените.

Нозокомијална трансмисија на ХЦВ во единиците за хемодијализа

Начини на трансмисија на ХЦВ во единиците за хемодијализа

Пониската преваленца на ХЦВ инфекција при пациентите на перитонеална дијализа и домашна хемодијализа, корелацијата помеѓу интервалот од почетокот на хемодијализата и преваленцата на анти-ХЦВ, соодносот помеѓу преваленцата и инциденцата на анти-ХЦВ при дијализните единици уверливо укажува на трансмисија на ХЦВ од пациент на пациент во единиците за хемодијализа.

Трансмисија на инфекцијата кај членовите на медицинскиот тим со убод од игла

Преваленцата на анти-ХЦВ кај членовите на медицинскиот тим се движи од 0 до 6% и е компарабилна со дарителите на крв. Во 1992, 10% од центрите за дијализа во САД се тестирани членовите на медицинскиот тим и од 2889 членови на тимот кои се тестирани за анти-ХЦВ преваленцата

изнесувала 1.9%. Ризикот од трансмисија на ХЦВ од инфицираните пациенти кај медицинскиот тим преку повреда со игла се движи од 2.7 до 10%.

Не придржување спрема стандардните мерки за заштита

Имплементацијата на универзалните мерки на претпазливост за ширење на ХБВ инфекцијата во единиците за дијализа доведе до опаѓање на инциденцата на НАНБХ во дијализните единици. Консеквентно, стриктното придржување за стандардите за контрола на инфекцијата се очекува исто така да ја превенира трансмисијата на ХЦВ. Повеќето настапи на хепатитис Ц во дијализните единици било асоцирано со недоволно стриктно придржување на стандардните мерки на претпазливост и стандардните превентивни мерки.

Дијализни машини

Повеќе студии укажуваат на висока инциденца на ХЦВ инфекција кај пациентите на дијализа кои користат заеднички машини за дијализа во единицата за хемодијализа. Понатаму, користењето на одредени машини и изолациони ареи за анти-ХЦВ позитивни пациенти заедно со строго придржување за стандардните мерки на претпазливост било асоцирано со намалување на инциденцата на сероконверзија.

Дијализни мембрани

Теоретски, минувањето на ХЦВ низ интактните дијализни мембрани се чини неможно бидејќи вирусните партикли имаат дијаметар од 35 nm, далеку поголем од порите на најпермеабилните мембрани за дијализа. Меѓутоа, било која алтерација на големината на пората или дисрупцијата на интегритетот на мембраната овозможува минување на вирусот во дијализатот.

Во некои неодамнешни студии е покажано дека ни при дијализа со целулозна мембрана ниту при дијализа со полиакрилна мембрана, дијализерите не дозволиле контаминација на дијализниот ултрафилтрат со ХЦВ РНК.

Детекцијата на ХЦВ РНК во дијализатот со ПЦР може само да укаже на присуство на фрагменти од вирусната РНК, но не и на инфективниот вирус. Од друга страна негативниот ПЦР тест не исклучува присутност на вирусна РНК во дијализниот ултрафилтрат, бидејќи минималните количини на ХЦВ, под прагот на детекција на ПЦР есејот, може да поминат низ дијализната мембрана. Меѓутоа вака малото вирусно оптоварување на дијализниот ултрафилтрат преставува занемарлив ризик од трансмисија на ХЦВ инфекцијата. Може да се заклучи дека повисоката преваленца на анти-ХЦВ кај болните на хемодијализа не се поврзува со некоја посебна дијализна мембрана.

Стратегии за контрола на трансмисијата на ХЦВ инфекцијата во единиците за хемодијализа

Високата преваленца на ХЦВ инфекцијата кај пациентите на хемодијализа, ограниченоста на тековните тестови за идентификација на овие болни, и нејасноста околу начините на трансмисија во рамките на единиците за дијализа доведуваат до тешкотии во определувањето на пристапот спрема ХЦВ инфекцијата во единиците за дијализа. Сеуште се расправа за потребата од рутинско тестирање за анти-ХЦВ; ефикасноста од изолација на пациентот и определни машини. Аргументите за ваквите стратегии во единиците за хемодијализа се:

- ◆ ХЦВ се пренесува парентерално, а пациентите на хемодијализа се под ризик за нозокомијална трансмисија.
- ◆ Другите вируси кои парентерално се пренесуваат како што е ХБВ, е покажано дека се пренесуваат во единиците за хемодијализа.
- ◆ Сличните стратегии за намалување на трансмисијата на ХБВ доведува до намалување на инциденцата на ХБВ инфекцијата во единиците за хемодијализа.

Меѓутоа постојат цврсти аргументи против пристапот да се изолираат анти-ХЦВ-позитивните пациенти и нивните машини:

- ◆ ХЦВ не е така инфективен како ХБВ, циркулира во ниски титри во инфицираниот серум и брзо се деградира на собна температура.

◆ Тековните анти-ХЦВ тестови детектираат не-неутрализирачки антитела, па не постои дистинкција меѓу тековна и мината инфекција. Исто така, негативен тест не исклучува ХЦВ инфекција. Консеквентно, изолацијата на анти-ХЦВ позитивни пациенти не го елиминира ризикот од трансмисија. Иако претходниот проблем може да се заобиколи со тестирање на ХЦВ РНК со ПЦР, овој тест сеуште не е застапен во клиничка употреба, скап е, бара специјализирана лабораторија, и има технички ограничувања кои може да даваат лажно-позитивни и лажно - негативни резултати.

◆ Иако изолацијата може да ги заштити неинфицираните пациенти, сепак постои зголемен ризик од суперинфекција на пациенти инфицирани од сингл сој. Навистина, инфекција со два или повеќе различни ХЦВ генотипови е опсервирана при пациентите на хемодијализа и кај 13% од пациентите упатени за бубрежна трансплантација. Клиничкото влијание на таквите инфекции од полигенотипови на ХЦВ сеуште не е дефинирано.

Во светлината на изнесените мислења во САД не се препорачуваат одвоени машини и изолација на пациентите. Во меѓувреме, се препорачува стриктно придржување за универзалните мерки на претпазливост, грижлива хигиена, и стриктна стерилизација на машините за дијализа. Конвенционалното чистење и стерилизација се адекватни мерки да се инактивира вирусот.

Улогата на интерферонот алфа во третманот на хроничниот хепатитис Ц кај пациенти со терминална бубрежна болест

Третман на акутен хепатитис не се препорачува за неимуносупресирани пациенти. Меѓутоа, интерферон алфа (IFN- α) е користен со задоволувачки успех при пациенти со хистолошки доказ за хроничен хепатитис последица на ХБВ, ХЦВ и хепатитис Д инфекција. Потребната доза и одговорот на третманот се разликува кај трите типа на вирусен хепатитис. На крајот од терапијата (4 месеци за хепатитис Б и Д, и 6 месеци за хепатитис Ц), комплетна нормализација на покачените црнодробни ензими и исчистување на вирусот од серумот е постигнато кај 30 до 40% од пациентите со

хроничен хепатитис Д и 50% од пациентите со хроничен хепатитис Б или Ц¹⁴.

Кај пациентите со хроничен хепатитис Ц извршени се интензивни испитувања во периодот пред третманот со цел утврдување на клинички, биохемиски, хистолошки и вирусолошки предиктори за успехот на третманот.

Пациентите со помали нивоа на вирусната РНК во серумот и помала концентрација на ХЦВ антигени во црниот дроб, веројатно добро ќе реагираат на третманот со интерферон. Прелиминарните резултати на Европска мултицентрична студија укажуваат дека возраст под 40, *отсутност на цироза, ниво на АЛТ пред третманот помалку од 3 пати од горната граница на нормалата, повеќе пост-трансфузионата инфекција отколку спорадичната и инфекцијата со генотиповите 1, 5 и 6 се предиктори за одговор на третманот со интерферон*. Меѓутоа, други покажаа дека пациентите инфицирани со генотиповите 2 и 3 имаат подобар одговор на интерферон во однос на тие со генотип 1.

Иницијалниот одговор на пациентите на дијализа на терапијата со IFN- α беше охрабрувачки при што повеќето пациенти покажаа намалување на нивоата на АЛТ во серумот и подобрување на црнодробната хистологија. Меѓутоа, како и при пациентите без бубрежно заболување, релапсите се чести после запирање на третманот, а долготрајниот исход не е адекватно определен. Понатаму, иако исчезнувањето на РНК од серумот е често, рекурентноста на виремијата од екстраваскуларните места останува како можност. Третманот со IFN- α исто така е асоциран со синдром што наликува на настинка со астенија, милагија, главоболка, и неутропенија, тромбоцитопенија и депресија, кои делумно се во релација со дадената доза. Иако прекилот на терапијата заради несакани ефекти е изненадувачки низок при пациентите без бубрежно заболување, 0 до 54% од пациентите на дијализа го прекинуваат лекувањето со интерферон заради несакани ефекти. Причината за оваа разлика помеѓу пациентите без бубрежна болест и бубрежните болни не е јасна³².

Уште е позначајно што терапијата со IFN- α е асоцирана со висока инциденца на акутно отфрлање кај реципиентите на трансплантат со хроничен хепатитис. Ова води кон размислата дека е посигурно и можеби

поефтино да се третираат пациентите со хроничен хепатитис Ц пред трансплантацијата.

Превенција од инфекција со ХИВ

Идентификацијата на ХИВ носителите со терминална бубрежна болест треба да се спроведува од следните причини: соодветен совет за превенција на трансмисијата како и за евентуална трансплантација, антиретровирусната терапија и профилакса од опортунистички инфекции.

Меѓутоа доколку адекватно се респектираат универзалните мерки на претпазливост, ризикот од трансмисија од пациент на пациент е многу мал па рутинско скринирање на пациентите на хемодијализа за ХИВ инфекција не е потребно. Но, скринирање на ХИВ инфекција треба да се врши при сите болни кои започнуваат со хемодијализа или се трансферирани од друга единица за хемодијализа.

Како и за сите патогени микроорганизми кои потекнуваат од крвта и при ХИВ неопходно е да се спроведуваат најригорозно Општите претпазни мерки за превенција на трансмисија:

- ◆ Чистење и дезинфекција на инструментите, машините и површините после секој третман.
- ◆ Одбегнување користење на заеднички прехранбени артрикли меѓу болните.
- ◆ Често миење на рацете и употреба на ракавици.

Носење на протективни наочари и маски ⁶.

За пациентите со АИДС и асимптоматски носители на ХИВ не се препорачува изолација на пациентите и машините. Во единиците за хемодијализа каде се применуваат препораките на превенција и контрола на инфекцијата, ризикот од трансмисија на ХИВ од пациент на пациент е многу мал. Единствен случај на пренос од болен на болен на ХИВ е забележан во земји во развој каде не се применувале универзалните мерки на претпазливост ³¹.

При акцидентална експозиција на членови на медицинскиот тим спрема ХИВ се препорачува комбинација АЗТ, ламивудин и протеаза инхибитор.

После акцидентална експозиција на ХИВ постои период на “прозорец” во тек на кој антиретровиралната терапија може да биде ефикасна. Времетраењето на овој погоден период не е познато. Меѓутоа, се верува дека шансата да биде вирусот убиен е најпогодна ако третманот започне во рамките на неколку часа после експозицијата.

ХБВ и ХЦВ инфекција во Заводот нефрологија – Струга

Табела 5 Дистрибуција на пациентите спрема наод на ХБсАг

ХБсАг	Мажи	Жени	Вкупно	
Негативен	19	22	41	85,4%
Позитивен	6	1	7	14,6%
Тотал	25	23	48	100%

Табела 6 Дистрибуција на пациентите спрема наод на анти ХЦВ

антиХЦВ	Мажи	Жени	Вкупно	
Негативен	11	10	21	43,8%
Позитивен	14	13	27	56,2%
Тотал	25	23	48	100%

Табела 7 Дистрибуција на пациентите спрема наод на антиХЦВ/ ХБсАг

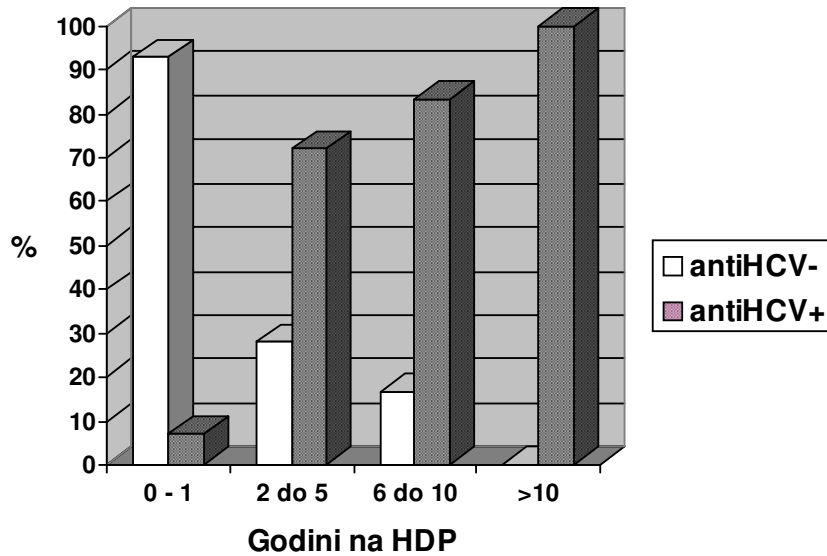
ХБсАг и антиХЦВ	Мажи	Жени	Вкупно	
Негативен	21	22	43	89,6 %
Позитивен	4	1	5	10,4 %
Тотал	25	23	48	100 %

Табела 8 Дистрибуција на пациентите спрема наод на антиХЦВ и ХДП

Стаж на ХД (години)	антиХЦВ негативен		антиХЦВ позитивен		Вкупно	
	0 - 1	13	92,9 %	1	7,1 %	14
2 - 5	7	28 %	18	72 %	25	100 %
6 - 10	1	16,7 %	5	83,3 %	6	100 %
> 10	0	0 %	3	100 %	3	100 %
Тотал	21		27		48	

Хи на квадрат тест: Пеарсон 20.36051; ДФ- 3; Статистичка значајност: $p=0.00014$

Фигура 5 Дистрибуција на пациентите спрема ХДП и наод на антиХЦВ



Табела 9 Дистрибуција на пациентите спрема возраст и наод на антиХЦВ

Возраст (години)	АнтиХЦВ негативен	АнтиХЦВ позитивен	Вкупно
< 35	4	5	9
36 - 50	10	16	26
51 - 65	1	2	3
> 65	6	4	10
Тотал	21	27	48
Хи на квадрат тест: н.с.			

Табела 10 Дистрибуција на пациентите спрема ХДП и наод на ХБсАг

ХДП (години)	ХБсАг негативен	ХБсАг позитивен	Вкупно
0 - 1	12	2	14
2 - 5	23	2	3
6 - 10	5	1	6
> 10	1	2	3
Тотал	41	7	48
Хи на квадрат тест: н.с.			

Табела 11 Дистрибуција на пациентите спрема возраст и наод на ХБсАг

Возраст (години)	ХБсАг негативен	ХБсАг позитивен	Вкупно
< 35	7	2	9
36 - 50	22	4	26
51 - 65	2	1	3
> 65	10	0	10
Тотал	41	7	48
Хи на квадрат тест: н.с.			

Заклучок

- ◆ Инфективните компликации кај пациентите на хемодијализа се чести и претставуваат втора по ред причина за смрт кај овие болни.
- ◆ Идеално, изолацијата на пет субгрупи на болни на хемодијализа: пациенти со GRE, MRSA, хепатитис Б, хепатитис Ц и не-носители би го намалила ризикот од инфекција. Меѓутоа оваа стратегија претставува практичен проблем за дијализните центри.
- ◆ Правилното ракување со крвниот пристап ја намалува инциденцијата на бактериските инфекции.
- ◆ Скрининг за *S. aureus* и третманот со мупироцин го редуцира носителството, а со тоа и инфекцијата.
- ◆ Вакцинацијата против ХБВ сигнификантно ја намалува преваленцијата на оваа инфекција.
- ◆ Значајно намалување на фреквенцијата на инфекциите се постигнува и ригорозно придржување кон Стандардните мерки за заштита.

Литература

1. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000;20:17--35.
2. Berman S.J., Hess J.R. Sugihara J.G. Wong E.C.C. Wong I. Siemens A.W. Morbidity of infection in chronic hemodialysis. *Dial. Transplant.* 8, 324-328, 1979
3. Bloembergen WE et al. relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 1996;50:557-565
4. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA et al. Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:235-239
5. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995;15:41--63.
6. CDC. Recommendations for HIV testing services for inpatients and outpatients in acute-care hospital settings. *MMWR* 1993;42(No. RR-2):1--6.
7. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47(No. RR-19):1--39.
8. CDC. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): inactivated hepatitis B virus vaccine. *MMWR* 1982;31:317--22, 327--8.
9. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993;17:5--8.
10. D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis* 2000; 35:1083-1088
11. Excerpts from USRDS 1999 annual data report. Causes of death. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34 (Suppl), S87-S94.
12. Hakim RM, Breilatt J, Lazarus JM, Port FK. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N. Engl J Med* 1984;311:878-882
13. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995;10:377-381

14. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347--56.
15. Kherlakian GM, Roederssheimemer LR, Arbough JJ, Newmark KJ, King LR. Comparison of autologous fistula versus expanded polytetrafluoroethylen graft fistula for angioaccess in hemodialysis. *Am. J. Surg* 1986; 152:238-242.
16. Koff RS, Dienstag JL. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1995;15:101--9.
17. Lonnemann G. Dialysate bacteriological quality and the permeability of dialyzer membranes to pyrogenes. *Kidney Int* 1993;43 (suppl):S-195-S200
18. Marr KA, Kong L, Fowler VG et al. Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54:1684-1689
19. Morduchowicz G., Boner G. Hospitalizations in dialysis end-stage renal failure patients. *Nephron* 1996;73:413-416
20. Pol S, Romeo R, Zins B, et al. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993;44:1097--100.S
21. Rapicetta M. Hepatitis B vaccination in dialysis centres. *Nephron* 1992; 61:284-286.
22. Sakamoto N, Enomoto N, Marumo F, Sato C. Prevalence of hepatitis C virus infection among long-term hemodialysis patients: detection of hepatitis C virus RNA in plasma. *J Med Virol* 1993;39:11--5
23. Sampietro M, Salvadori S, Corbetta N, Badalamenti S, Graziani G, Fiorelli G. Single-tube reverse transcription and heminested polymerase chain reaction of hepatitis C virus RNA to detect viremia in serologically negative hemodialysis patients. *Int J Clin Lab Res* 1995;25:52--4.
24. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.*2000;58:1758-1764
25. Sennesael JJ, Van der Niepen P, Verbeelen DL. Treatment with recombinant erythropoietin increases antibody tetters after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 1991;40:121-128
26. Shusterman N, Singer I. Infectious hepatitis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1987;9:447-455

27. Valderrabano F, Jones EH, Mallick NP. Report on management of renal failure in Europe, XXIV,1993, *Nephrol.Dial.Transplant.*1995; 10 Suppl 5:1-25
28. Vanholder C.R and R. Peleman: Infectious problems in dialysis patients, in *Complications of dialysis*, ed. N. Lameire and R. Mehta, Marcel Dekker, 2000, pp 377-385
29. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J.Am Soc Nephrol* 1993;3:1541-1554
30. Vanholder R, Van Loo A, et al. Influence of uraemia and hemodialysis on host defence and infection. *Nephrol.Dial. Transplant.* 1996;11:593-598
31. Velandia M, Fridkin SK, Cárdenas V, et al. Transmission of HIV in dialysis centre. *Lancet* 1995;345:1417--22.
32. Zacks S, Fried MW. Hepatitis C and renal disease. In: Liang TJ, Hoofnagle JH, eds. *Hepatitis C: biomedical research reports*. San Diego, CA: Academic Press, 2000:329—49