

Хроническая HCV-инфекция в условиях заместительной почечной терапии

**М.Л. Зубкин^{1,2}, В.И. Червинко², Е.В. Крюков³, Н.Ф. Фролова⁴, А.И. Ушакова⁴,
О.В. Логунов¹, О.Н. Котенко⁴**

¹ **Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора, 125212, ул. Адмирала Макарова 10, Москва, Россия**

² **Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,
107392, ул. Малая Черкизовская 7, Москва, Россия**

³ **Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко,
105229, Госпитальная пл. д. 3 Москва, Россия**

⁴ **Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города
Москвы, 123182, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия**

Chronic HCV-infection among patients receiving renal replacement therapy

**M.L. Zubkin^{1,2}, V.I. Chervinko², E.V. Kryukov³, N.F. Frolova⁴, A.I. Ushakova⁴,
O.V. Logunov¹, O.N. Kotenko⁴**

¹ **G.N. Gabrichevsky Research Institute for epidemiology and microbiology,
10 Admiral Makarov str, 125212, Moscow, Russian Federation**

² **The branch of the S.M.Kirov Military Medical Academy,
7 Malaya Cherkizovskaya str, 107392, Moscow, Russian Federation**

³ **N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital,
3 Gospital'naya sq., 105229, Moscow, Russian Federation**

⁴ **Moscow City Clinical Hospital № 52, Healthcare Department of Moscow,
2/3 Pekhotnaya str, 123182 Moscow, Russian Federation**

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, заместительная почечная терапия, препараты прямого противовирусного действия

Резюме

Несмотря на значительное снижение распространенности хронической HCV-инфекции среди больных, получающих заместительную почечную терапию, проблема сохраняет свою актуальность в первую очередь для тех, кому планируется или была выполнена пересадка почки, поскольку инфицирование вирусом гепатита С неблагоприятно влияет как на выживаемость реципиентов, так и на сроки функционирования трансплантатов. Применение противовирусной терапии интерфероном ограничивалось значительным числом серьезных нежелательных явлений в диализной популяции и было противопоказано для реципиентов почечного трансплантата ввиду высокого риска развития необратимых кризов отторжения. Назначение рибавирина, напротив, считалось недопустимым у больных, получающих лечение гемодиализом, в связи с возможностью усугубления нефрогенной анемии.

Внедрение в клиническую практику современных препаратов прямого противовирусного действия радикально повысило эффективность и безопасность лечения хронической HCV-инфекции. Однако применение этих препаратов при тяжелой почечной дисфункции имеет ряд важных особенностей, в первую очередь, в связи с возможностью неблагоприятных межлекарственных взаимодействий с иммуносупрессантами, назначаемыми после трансплантации почки.

Адрес для переписки: Михаил Леонидович Зубкин

Телефон: 8 (499) 196-19-53 *E-mail:* m-zubkin@yandex.ru

В настоящем обзоре рассматриваются характер течения и прогноз хронической HCV-инфекции у больных на заместительной почечной терапии, а также возможности, условия и тактика применения новых противовирусных препаратов в этой популяции.

Abstract

Despite a significant decrease in the prevalence of chronic HCV-infection among patients receiving renal replacement therapy, it is still a challenge, primarily for patients in a waiting list and after kidney transplantation, because HCV-infection adversely affects both recipient survival, and the duration of the graft functioning. The use of antiviral therapy with interferon has limited effect due to a significant number of serious adverse events in the dialysis population. Besides, it was shown to be dangerous for kidney transplant recipients because of the high risk of irreversible rejection. Prescription of ribavirin, on the contrary, was considered inappropriate for patients on hemodialysis, because of the possibility of worsening of renal anemia.

The introduction of modern direct antiviral drugs into clinical practice has radically improved the efficacy and safety of the treatment of chronic HCV-infection. However, the use of these drugs in patients with severe renal dysfunction is quite specific primarily due to the possibility of adverse drug-drug interaction with immunosuppressors in kidney transplant recipients.

In this review, we consider the development of chronic HCV-infection and the prognosis in patients on renal replacement therapy, as well as the opportunities, conditions and tactics for the new antiviral therapies in this patient population.

Key words: *chronic hepatitis C virus infection, renal replacement therapy direct-acting antiviral agents*

Инфицирование вирусом гепатита С (HCV) охватывает, по сообщениям разных авторов, от 120 до 185 миллионов человек, т.е. около 3% от общей численности жителей Земли [49, 62, 67, 101]. Приблизительно у 60-80% инфицированных лиц происходит хронизация заболевания и при этом у 1/5 из них в пределах 25 лет формируется цирроз печени (ЦП). У четверти больных с ЦП развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и/или декомпенсация печеночной функции [41, 91].

За последние годы стало ясно, что инфекция HCV может также являться этиологическим фактором целого ряда других серьезных заболеваний, таких как смешанная криоглобулинемия, клиническим проявлением которой является криоглобулинемический васкулит, В-клеточная неходжкинская лимфома, мембранопротрофирующий гломерулонефрит, заболевания щитовидной железы (тиреоидит и папиллярный рак), сахарный диабет 2 типа и др. [38, 77].

Наконец, особую роль хроническая HCV-инфекция играет в условиях заместительной почечной терапии (ЗПТ) у больных с терминальной (пятой) стадией хронической болезни почек. Являясь фактически осложнением ЗПТ (как правило, лечения гемодиализом), HCV-инфекция может с одной стороны приводить к развитию хронического гепатита со всеми известными последствиями, а с другой – выступать в роли триггера «внепеченочных» проявлений болезни, что обычно наблюдается у реципиентов почечного трансплантата (РПТ). Более того, на фоне длительной иммуносупрессии, необходимой для поддержания функции пересаженной почки, помимо вышеуказанных типичных для хронической HCV-инфекции «внепеченочных» манифестаций могут возникать ее специфические

«посттрансплантационные» проявления. Это подразумевает целый ряд особенностей курации HCV-инфицированных больных, получающих ЗПТ, в том числе касающихся назначения этиологического (противовирусного) лечения.

Противовирусная терапия хронической HCV-инфекции вошла в широкую клиническую практику с конца 80-х годов прошлого века первоначально в виде монотерапии интерфероном, а в последующем в комбинации с рибавирином и внесла значительный вклад в торможение прогрессирования как хронического гепатита С (ХГС), так и некоторых «внепеченочных» проявлений заболевания. Однако ее эффективность, в особенности у больных с 1-м генотипом вируса, оставалась неудовлетворительной. Лечение сопровождалось возникновением значительного числа нежелательных явлений и было ограничено угрозой развития кризов отторжения после трансплантации органов, в особенности почек.

Создание и внедрение в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (ППД) коренным образом изменило возможности лечения хронической HCV-инфекции, существенно повысив его эффективность и безопасность. Более того, новые противовирусные препараты, мишенями которых стали белки, обеспечивающие репликацию вируса, могут применяться при далеко зашедших стадиях заболеваний печени и почек и являются безопасными в отношении активации иммунного ответа.

Целью настоящего обзора является анализ особенностей течения и прогноза хронической HCV-инфекции у больных, получающих ЗПТ, оценка возможности, а также условий и тактики применения современных противовирусных препаратов при тяжелом повреждении функции почек.

Хроническая HCV-инфекция у больных, получающих лечение гемодиализом

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику методов профилактики парентеральных вирусных гепатитов, HCV-инфекция по-прежнему достаточно широко распространена во многих центрах гемодиализа (ГД), как за рубежом, так и в России. В одном из последних обзоров на эту тему Morales JM и Fabrizi F 2015 [72], обратили внимание на существенное снижение частоты инфицированных больных в диализных центрах развитых стран (до 3-10%), в то время как в странах с более низким уровнем социально-экономического развития этот показатель остается еще достаточно высоким и колеблется в диапазоне от 15 до 75%. Уровень инфицирования HCV диализных больных, по данным Российского регистра ЗПТ, составляет в среднем по стране 11,6%, варьируя в зависимости от региона от 1-4% до 25-50% [3].

За последние 15 лет в Российской Федерации произошло изменение спектра генотипов HCV за счет некоторого уменьшения числа больных, инфицированных по-прежнему преобладающим генотипом 1b (52,8%), и увеличения доли лиц с генотипом 3a (36,3%) [88]. В отличие от общей картины по стране, в диализной популяции подавляющее преимущество генотипа 1b вируса за последние годы стало еще более заметным [2].

В настоящее время ведущее значение в распространении HCV-инфекции в диализных центрах придается нозокомиальному пути заражения. Этот вывод основан на результатах изучения вирусных изолятов методами молекулярной биологии [71, 83, 103]. Косвенным доказательством нозокомиальной передачи инфекции является связь инфицирования HCV с продолжительностью лечения ГД [74, 79, 80]. Так, доля инфицированных больных составляла 20% среди пациентов, срок лечения которых оказался более 10 лет, и 50% среди тех, у кого «диализный стаж» превышал 20 лет [40]. В этом контексте следует также отметить повышенный риск инфицирования HCV среди пациентов, получавших лечение ГД в специализированных центрах, в сравнении с пациентами на «домашнем» ГД [11] или на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе [11, 78]. Роль гемотрансфузий в распространении HCV-инфекции в отделениях ГД за последние годы значительно снизилась в связи с внедрением в клиническую практику препаратов рекомбинантного эритропоэтина и существенным улучшением контроля качества донорской крови [68].

Трансплантация почки является пусть минимальным, но все же дополнительным фактором риска инфицирования HCV, так как, помимо опасности заражения в процессе оперативного вмешательства, существует также угроза, связанная с возможным инфицированием донора [70].

Поскольку нозокомиальный путь заражения рассматривается в качестве основного в диализных цен-

трах, сохраняется значение так называемых «универсальных методов профилактики», подразумевающих приоритет гигиенических мероприятий со стороны персонала и стерилизацию диализного оборудования [58]. При строгом соблюдении практики фундаментального инфекционного контроля в настоящее время не считается оправданным раздельное получение диализных процедур инфицированных и неинфицированных больных, будь то в отдельных залах или на специально выделенных диализных аппаратах, за исключением ситуаций с локальными вспышками острой HCV-инфекции [14, 58, 112].

Клиническая симптоматика и характер течения хронической HCV-инфекции у больных, получающих лечение ГД, характеризуется целым рядом особенностей. В частности, был показан существенно более низкий уровень вирусной нагрузки и активности трансаминаз у диализных больных [9, 32, 42].

При этом снижение вирусной нагрузки в условиях лечения ГД может объясняться несколькими механизмами:

- 1) адсорбцией вируса на поверхности диализной мембраны;
- 2) его деструкцией под воздействием гидравлического давления;
- 3) искажением результатов ПЦР под влиянием гепарина, используемого в процессе процедуры ГД;
- 4) феноменом непрямого влияния ГД на организм через усиление продукции эндогенного интерферона- α и других цитокинов, в частности, фактора роста гепатоцитов (HGF);
- 5) гипотетической возможностью проникновения вируса через мембрану в диализат (допускается при повреждении диализной мембраны) [1, 16, 36, 68].

Причины более низкой активности трансаминаз в популяции больных на диализе не вполне ясны. Рассматривается возможность дефицита пиридоксина вследствие самой процедуры (данные противоречивы) [47, 84, 110, 111], связь с высокой метаболической активностью гомоцистеина [52], а также нарушения синтеза, секреции в кровь и ускоренной деструкции этих ферментов под влиянием "уремических токсинов" [31]. Снижение границы нормальной активности АЛТ до 27 Ед/л у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек повышало чувствительность детекции HCV-инфекции до 50%, а специфичность – до 100% [28]. Guh J.Y. и соавт. 1995 [48] предлагали снизить верхнюю границу нормальных показателей активности у этой категории больных еще существеннее – до уровня 18 Ед/л для АСТ и 16 Ед/л для АЛТ.

Слабая связь между уровнем трансаминаземии и активностью патологического процесса в печени в условиях лечения ГД определяет высокую актуальность оценки тяжести заболевания в зависимости от морфологической картины. Как известно, оптимальным методом диагностики воспалительной активности и выраженности фиброза является пункционная биопсия печени. Однако высокий

риск возможных осложнений у диализных больных, в первую очередь кровотечений, повышает необходимость поиска неинвазивных методов обследования. Возможность использования транзитной эластографии печени у пациентов, получающих лечение ГД, оценили в своем исследовании Liu CH и соавт. 2011 [64]. Такой подход оказался более информативным по сравнению с расчетом APRI-теста (соотношение уровней активности АСТ и тромбоцитов). Однако, отсутствие убедительных доказательств корреляции данных, полученных с помощью этих методов, с результатами пункционной биопсии печени не позволяют считать их в настоящий момент адекватной заменой для оценки стадии поражения печени у больных на ГД. Во многих случаях, особенно при необходимости выбора между трансплантацией почки или одновременной трансплантацией почки и печени, альтернатива пункционной биопсии печени, по мнению большинства авторов, на сегодняшний день отсутствует [58, 68, 87, 97]. В целях большей безопасности для выполнения пункционной биопсии печени в условиях лечения ГД может быть рекомендован трансюгулярный доступ [7].

Характер морфологических изменений в печени при ХГС у диализных больных также имеет ряд существенных отличий по сравнению с пациентами без заболеваний почек. Так, воспалительная активность и степень фиброза печени оказались менее выраженными у больных в диализной популяции. В бразильском исследовании Trevizoli JE и соавт. 2008 [108], активное воспаление фиброз были обнаружены у 27,7% и 47,2% больных, получающих лечение ГД, тогда как в отсутствие почечной патологии такая морфологическая картина наблюдалась статистически значимо чаще, соответственно у 59,5% и 73% пациентов. Аналогичные результаты были продемонстрированы в публикациях Aslinia FM и соавт., 2012 и Cotler SJ и соавт., 2002 [8, 21].

В японской популяции ЦП и ГЦК были констатированы соответственно у 8,6% и 1,8% анти-HCV-позитивных диализных больных, тогда как по литературным данным частота этих грозных осложнений у больных без заболеваний почек колебалась соответственно в диапазонах 15-20% и 5-28% [53].

Существует несколько вариантов, объясняющих более «мягкое» течение хронической HCV-инфекции в условиях лечения ГД. Во-первых, это может быть связано с менее агрессивным характером иммунного ответа в условиях «уремического иммунодефицита», характеризующегося функциональными дефектами различных иммунокомпетентных клеток. В частности, известно об уменьшении в этих условиях продукции костимуляторов B7-2 антиген-представляющими клетками, что становится причиной развития Т-клеточной дисфункции [45]. Сниженная экспрессия рецептора и повреждение сигнального пути BAF-молекулы становится также причиной дисбаланса субпопуляций В-клеток [59, 86]. Во-вторых, низкая вирусная нагрузка

сама по себе является фактором ослабления иммунного ответа [68]. Наконец, в-третьих, стимуляция продукции фактора роста гепатоцитов (HGF) во время процедуры гемодиализа, по-видимому, может способствовать регенерации печеночных клеток [54, 81].

Тем не менее, несмотря на, казалось бы, более благоприятное течение хронической HCV-инфекции у больных, получающих лечение ГД, риск неблагоприятных исходов, по данным мета-анализа Fabrizi F и соавт., 2007, оказался все же выше у больных, инфицированных HCV, по сравнению с неинфицированными [34, 37]. С этим согласуются результаты и более поздних исследований [16, 63, 82].

Хроническая HCV-инфекция у реципиентов почечного трансплантата

Доля инфицированных HCV реципиентов почечного трансплантата в развитых странах колеблется от 1,8 до 8% [72].

Иммунодефицит, связанный с постоянным приемом иммуносупрессивных препаратов, создает особые условия и может изменять клинико-лабораторные проявления и течение хронической HCV-инфекции. При этом нередко происходит нарушение продукции антител к HCV (анти-HCV), что требует обязательного определения вирусной РНК методом ПЦР в целях верификации диагноза.

В условиях ятрогенного иммунодефицита значительно возрастает риск возникновения традиционных «печеночных» осложнений ХГС, а именно ЦП и ГЦК. В то же время, существуют различные оценки в отношении степени доказательности связи хронической HCV-инфекции с ее «внепеченочными» проявлениями и осложнениями у РПТ. Предполагается наиболее сильная связь вирусемии с развитием гломерулонефрита трансплантата и трансплантационной гломерулопатии [10, 20]. Гломерулонефрит может возникать в виде рецидива патологического процесса, имевшего место в собственных почках или *de novo*. При этом после пересадки почки, в отличие от ситуации с собственными почками, хроническая HCV-инфекция ассоциируется не только с мембрано-пролиферативным гломерулонефритом, но и с мембранозной нефропатией [23, 73, 85, 95].

Существует значительное количество публикаций, свидетельствующих о наличии связи хронической HCV-инфекции с началом сахарного диабета после ТП [5, 10, 39, 43]. Мета-анализ, посвященный изучению этой проблемы, подтвердил четырехкратное увеличение риска развития сахарного диабета у HCV-инфицированных реципиентов по сравнению с неинфицированными [35]. Также имеются указания на возможную связь HCV с возникновением посттрансплантационных лимфолиферативных заболеваний [10, 17, 18].

Роль вируса в развитии эпизодов острого отторжения и инфекционных осложнений достаточ-

но противоречива. Тем не менее, не следует игнорировать сообщения о связи персистенции HCV в организме с тяжелыми бактериальными инфекциями, в частности с септическими состояниями [66, 90].

Иммуносупрессия способствует увеличению вирусной нагрузки после ТП [55]. Однако прямых доказательств влияния возросшего уровня вирусемии на прогрессирование поражения печени получить не удалось [29]. Тем не менее, по данным Kamar N и соавт. 2005 [57], из 52 РПТ с прослеженной динамикой морфологических изменений у 40,4% за время наблюдения произошло нарастание выраженности фиброза. К факторам риска прогрессирования относятся исходная степень тяжести повреждения печени (до пересадки почки) [57], а также факт инфицирования HCV после трансплантации [107].

Имеется ограниченное число исследований, в которых сравнивались данные, полученные с помощью транзитной эластографии печени, с результатами прижизненного морфологического исследования [75]. Поскольку в отличие от диализных больных риск осложнений пункционной биопсии печени у реципиентов почечного трансплантата минимален и практически не отличается от больных с вирусными гепатитами без патологии почек, биопсия, по-прежнему, остается «золотым стандартом» диагностики активности и стадии заболевания в этой популяции.

Прогрессирование хронического гепатита С и развитие внепеченочных проявлений этой инфекции приводит к снижению выживаемости реципиентов [19, 72, 100]. Было также установлено, что у инфицированных больных выше риск сокращения срока функционирования почечного трансплантата, по сравнению с неинфицированными [33].

Опыт лечения хронической HCV-инфекции в условиях заместительной почечной терапии («эра интерферона»)

До появления современных препаратов прямого противовирусного действия лечение хронической HCV-инфекции у больных с терминальной стадией хронической болезни почек представляло собой достаточно трудную задачу, поскольку и интерферон, и рибавирин, составляющие основу противовирусной терапии в те годы, элиминируются почками. При тяжелом повреждении почечной функции существенно меняются их фармакокинетические параметры. Так, максимальная концентрация в крови, период полувыведения и площадь под кривой стандартного интерферона у диализных больных оказались достоверно выше по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек [93]. С этим была связана, с одной стороны, более высокая эффективность, а с другой – худшая переносимость препарата [30, 105]. Рибавирин (RBV), главным побочным действием которого является способность вызывать гемолиз,

первоначально считался неприемлемым для рутинного применения у больных, получающих лечение ГД. Преимущества пегилированного интерферона (Peg-IFN), очевидные в общей популяции больных с ХГС, у диализных пациентов, оказались предметом дискуссии. Рекомендации KDIGO 2008 [58] исключали применение Peg-IFN и RBV у больных на ГД, ограничиваясь монотерапией стандартным интерфероном. Однако применение Peg-IFN, как в уменьшенной, так и в обычной дозировке в комбинации с RBV, назначавшимся по специальной схеме, в реальной клинической практике показало обнадеживающие результаты, хотя и сопровождалось некоторым увеличением частоты нежелательных явлений. Устойчивый вирусологический ответ, под которым понималось отсутствие вирусемии в течение 24 недель после отмены препаратов (УВО24) [22], наблюдался в 50-86% случаев [15, 65, 92, 109]. Это позволило экспертам Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) разрешить при тщательном мониторинге лабораторных показателей применение комбинации Peg-IFN и RBV (последний в значительно редуцированных дозах) клиницистам, имеющим соответствующий опыт [22, 44].

В то же время, применение интерферона, обладающего иммуномодулирующим действием, в результате которого с высокой частотой развивались необратимые кризы отторжения трансплантата, было противопоказано пациентам после трансплантации почки [12, 58, 72]. Таким образом, лечение хронической HCV-инфекции у больных с терминальной стадией хронической болезни почек в эру применения интерферона было возможно исключительно до пересадки почки, а именно, во время лечения ГД.

Современная противовирусная терапия хронической HCV-инфекции

С появлением в 2014 году новых препаратов прямого противовирусного действия (ППД) началась новая эпоха в лечении хронической HCV-инфекции, что позволило внедрить в клиническую практику так называемые безинтерфероновые схемы.

Целью противовирусной терапии, также как и в эпоху применения интерферона, остается эрадикация вируса, что является ключевым фактором предотвращения развития печеночных и внепеченочных проявлений и осложнений HCV-инфекции. Критерием эффективности лечения, по-прежнему, признается достижение устойчивого вирусологического ответа, т.е. отсутствие вируса в крови после окончания терапии при условии применения высокочувствительных методов детекции с нижним порогом определения вируса ≤ 15 МЕ/мл. По мнению большинства экспертов, позитивные результаты лечения препаратами ППД, достигнутые через 12

и 24 недели после прекращения лечения, совпадают в 99% случаев и поэтому, в отличие от интерферонотерапии, эффективность новых препаратов принято оценивать через 12 недель, т.е. по показателю УВО12.

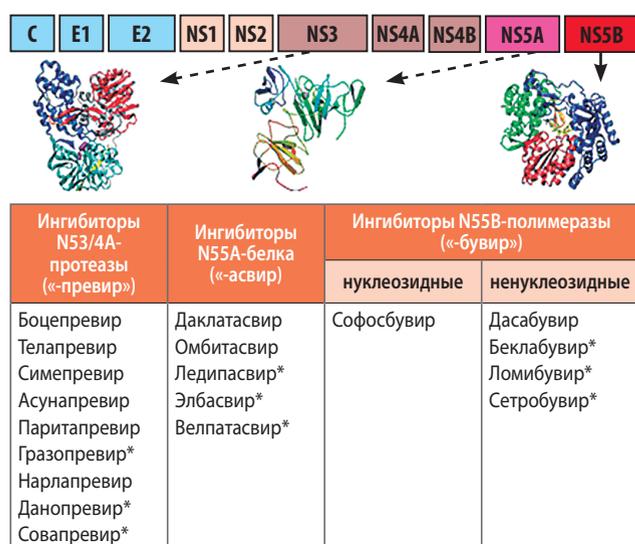
Как известно, в геноме HCV идентифицировано несколько структурных и неструктурных генов на единственной рамке считывания (core, E1, E2, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B). Неструктурные белки HCV, к числу которых относятся фермент протеаза (NS3/NS4A), а также основные белки комплекса репликации NS5A и NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза), играют решающую роль в процессе вирусной репродукции.

Действие современных препаратов (ППД) направлено непосредственно на блокаду этих белков. В зависимости от характера мишеней выделяют несколько групп этих лекарственных средств (рис. 1).

Название ингибиторов NS3/NS4A (протеазы) характеризуется наличием суффикса «-превир» (симепревир, асунапревир, паритапревир, grazопревир, нарлапревир). Их действие основано на блокировании фермента, обеспечивающего начальный этап цикла вирусной репликации, в результате которого нарушается расщепление собранного в процессе трансляции на рибосоме полипротеина до отдельных структурных и неструктурных белков.

Ингибиторы NS5A-белка (основного белка комплекса репликации), в названии которых используется суффикс «-асвир» (омбитасвир, даклатасвир, ледипасвир, велпатасвир, элбасвир), блокируют процесс репликации и сборку вирусных частиц.

В названии ингибиторов NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза) используется суффикс «-бувир». Они делятся на нуклеозидные (софосбувир) и нуклеозидные (дасабувир). Эти препараты ингибируют



* препараты, не зарегистрированные в РФ

Рис. 1. Точки приложения препаратов прямого противовирусного действия при хронической HCV-инфекции

Таблица 1

Преимущества и недостатки препаратов прямого противовирусного действия в сравнении с комбинацией пэгинтерферона и рибавирина

Преимущества	Недостатки
Эффективность	Возможность клинически значимых мутаций
Безопасность/переносимость	
Длительность терапии	
Возможность применения при более тяжелых стадиях поражения печени и почек	Стоимость
Отсутствие риска обострения аутоиммунных заболеваний и реакции отторжения трансплантированного органа	

активность главного фермента, обеспечивающего вирусную репликацию.

Необходимо подчеркнуть, что препараты ППД не применяются в виде монотерапии. Современные схемы лечения ХГС представляют собой разнообразные комбинации препаратов с различными точками приложения. В некоторых клинических ситуациях действие препаратов ППД может быть усилено добавлением рибавирина.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы следующие препараты: асунапревир (Сунвепра[®]), даклатасвир (Даклинза[®]); комбинация препаратов паритапревир, усиленный ритонавиром + омбитасвир + дасабувир (Викейра Пак); софосбувир (Совальди[®]), симепревир (Совриад[®]), нарлапревир (Арланса[®]). В США и в Европейском Союзе также зарегистрированы комбинации препаратов софосбувир + ледипасвир (Harvony[®]); grazопревир + элбасвир (Zepatier[®]).

Комбинация препаратов даклатасвир и асунапревир применяется только у пациентов с HCV генотипа 1b, Викейра Пак (в сочетании с рибавирином или без него) назначается при 1 (1a и 1b) генотипе вируса.

Комбинация софосбувира с даклатасвиром является универсальной (пангенотипичной), поскольку может использоваться при всех (1, 2, 3, 4, 5 и 6) генотипах HCV [92].

В отношении возможности применения препаратов интерферона в новых условиях единое мнение среди экспертов отсутствует. В то время как американские гепатологи считают использование этих препаратов уже неприемлемым, их европейские коллеги допускают назначение интерферона в сочетании с рибавирином и софосбувиром при всех генотипах HCV в режиме укороченного курса терапии продолжительностью 12 недель.

Преимущества и недостатки современных препаратов ППД указаны в таблице 1. Внедрение их в клиническую практику позволило добиться достижения УВО в 90-100% случаев.

Учитывая преимущественно печеночный путь метаболизма всех (за исключением софосбувира) зарегистрированных в настоящее время противовирусных препаратов, любой из них может быть использован у пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (хроническая болезнь почек 5-й стадии, включая лиц, получающих лечение гемодиализом). В соответствии с инструкцией по применению, назначение софосбувира ограничено скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин [69].

Одним из важнейших преимуществ некоторых препаратов ППД (софосбувир, даклатасвир и ледипасвир) является возможность их использования даже при ЦП класса В и С по шкале Child-Pugh [51].

В соответствии с рекомендациями EASL [25] и AASLD/IDSA [4] к категории пациентов, нуждающихся в приоритетном назначении новых противовирусных препаратов, относятся больные с криоглобулинемическим васкулитом, мембранопротрофиеративным гломерулонефритом с клиническими проявлениями нефротического или нефритического синдромов, а также реципиенты трансплантатов, в частности почки.

При лечении хронической HCV-инфекции новыми препаратами ППД следует иметь в виду, что пути их метаболизма, осуществляемого с помощью ряда ферментов и белков-транспортёров, таких как изофермент 3A4 цитохрома P450, Р-гликопротеин и полипептид, транспортирующий органические анионы 1В1 (OATP1B1), схожи с метаболизмом иммуносупрессивных препаратов, применяемых в трансплантологии, в частности, ингибиторов кальциневрина [91]. Наиболее благоприятный, т.е. минимальный, спектр межлекарственных взаимодействий с иммунодепрессантами имеют софосбувир и даклатасвир, менее благоприятный – большинство ингибиторов NS3/NS4A протеазы. Таким образом, при одновременном назначении препаратов ППД необходимо учитывать спектр возможных межлекарственных взаимодействий [27].

Современное лечение хронической HCV-инфекции у больных на заместительной почечной терапии

В настоящее время в мире накоплено достаточно большое число наблюдений за больными с ХГС, получавшими терапию препаратами ППД. В то же время, опыт применения безинтерфероновых режимов лечения у пациентов с тяжелым повреждением почечной функции пока невелик.

В рамках исследования RUBY-1 препарат Викеира Пак в стандартной дозировке назначался в течение 12 недель 20 больным ХГС без ЦП с 4-5 стадиями ХБП [89]. 13 из них получали лечение ГД. У пациентов с HCV генотипа 1а дополнительно был использован RBV (200 мг за 4 часа до начала процедуры диализа). УВО12 составил 95% (с учетом пациентов, оставав-

шихся под наблюдением). Случаев прекращения терапии в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) не было. Однако у части больных лечение рибавирином прерывалось в связи с нарастанием выраженности анемии. Зафиксирован 1 случай летального исхода через две недели после завершения терапии в результате желудочно-кишечного кровотечения и сердечной недостаточности, развившихся вне связи с приемом противовирусных препаратов.

В двух японских исследованиях [104, 106] была изучена эффективность и безопасность комбинации препаратов асунапревир (200 мг/сут) и даклатасвир (60 мг/сут) в общей группе из 49 диализных больных с или без ЦП. У всех пациентов определялся HCV генотипа 1; продолжительность лечения составила 24 недели. Обобщенный показатель УВО12 был достигнут в 98% случаев. Элиминация HCV произошла, в том числе у 3 больных с исходно определявшимися резистентными вариантами вируса (несущими мутации в регионе NS5A). Более того, при сравнении с группой контроля, состоявшей из 56 больных с сохранной почечной функцией [106], оказалось, что у диализных пациентов авиремия была достигнута статистически значимо быстрее, а частота УВО12 была достоверно выше. Не зафиксировано случаев развития НЯ, потребовавших отмены препаратов. У 1 пациента после прекращения лечения развился рецидив ГЦК.

В исследовании C-SURFER 235 больным с 4-5 стадиями ХБП (из них 179 получали лечение ГД) в течение 12 недель проводилась противовирусная терапия препаратом Zepatier в стандартной дозировке [96]. У всех пациентов определялся 1 генотип вируса; у части из них был диагностирован ЦП. Из общей группы больных были выделены 113 человек, которые получали лечение отсроченно – после 12-недельного приема плацебо. Эффективность противовирусной терапии оказалась одинаково высокой как в основной группе, так и в группе, первоначально получавшей плацебо. С учетом пациентов, остававшихся под наблюдением, УВО12 составил 99%. НЯ развивались с одинаковой частотой в основной группе и в группе плацебо. Досрочное прекращение терапии не требовалось пациентам в основной группе и произошло у 5 больных с отсроченным назначением препарата; причем в 1 случае серьезное НЯ, по мнению исследователей, было связано с приемом лекарственного средства.

Как известно, применение софосбувира ограничено скоростью клубочковой фильтрации свыше 30 мл/мин. Тем не менее, в течение последнего года было опубликовано несколько исследований с целью изучения эффективности и безопасности софосбувир-содержащих схем терапии у больных с 4-5 стадиями ХБП.

В одном из них [13] наблюдались 15 пациентов с выраженной почечной дисфункцией (12 получали лечение диализом), инфицированные HCV генотипа 1. Всем больным была назначена

противовирусная терапия софосбувиром в комбинации с симепревиrom (150 мг/сут). 11 пациентов принимали софосбувир в дозе, сниженной до 200 мг ежедневно, а четверо – по 400 мг через день. УВО12 был достигнут у 87% пациентов. Случаев досрочного прекращения лечения и развития серьезных НЯ не было.

В двух других исследованиях [76, 102] софосбувир назначался больным с 4-5 стадиями ХБП в полной дозе – 400 мг ежедневно. Схема лечения 21 пациента (19 из них были диализными) включала сочетание софосбувира со стандартной дозой симепревира, а еще 4 больных, также получавших лечение ГД – сочетание софосбувира с ледипасвиром в стандартной дозировке. 23 больных были инфицированы HCV 1 генотипа, остальные двое – HCV 3 и 4 генотипа. УВО12 составил 100% при отсутствии серьезных НЯ.

Desnoyer A и соавт. 2016 [24] продемонстрировали отсутствие накопления определяемого в крови метаболита софосбувира GS-331007 в условиях длительного лечения ГД и более высокую эффективность софосбувир-содержащих схем противовирусной терапии при использовании полной дозы препарата ежедневно, по сравнению с его приемом 3 раза в неделю.

В соответствии с имеющимися эпидемиологическими данными [88] в Российской Федерации среди инфицированных HCV больных в подавляющем большинстве случаев (99,3%) определяются 1, 2 и 3 генотипы вируса. В настоящее время имеется достаточно широкий выбор современных препаратов для лечения пациентов с 1 генотипом без применения интерферона. В то же время, безинтерфероновые схемы лечения больных, инфицированных HCV 2 и 3 генотипа, предполагают обязательное включение в них софосбувира, использование которого, как было указано выше, ограничено скоростью клубочковой фильтрации, и это обстоятельство представляет серьезную проблему. Данные, свидетельствующие о безопасности применения софосбувира, в том числе у диализных больных, были получены в группах с ограниченным числом пациентов, инфицированных преимущественно 1 генотипом вируса, и поэтому нуждаются в дальнейшем уточнении. В обновленных рекомендациях AASLD/IDSA 2016 для лечения больных с тяжелым повреждением функции почек (СКФ < 30 мл/мин), инфицированных 2 и 3 генотипами HCV, предлагается, по-прежнему, использовать комбинацию пэгинтерферона с рибавирином.

В настоящее время проводятся клинические испытания новых пангенотипичных препаратов ППД (молекулы АВТ 493 и АВТ 530), фармакокинетические свойства которых позволяют использовать их даже у больных со скоростью клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин [60].

Недавно были представлены обнадеживающие результаты по применению препаратов ППД

у HCV инфицированных пациентов после пересадки почки.

В исследование из Франции были включены 25 РПТ [56]. У 11 из них был выраженный фиброз или ЦП. 13 больных имели активный МПГН с высоким риском потери трансплантата: у 6 гломерулонефрит развивался на фоне КГВ, а у 7 был ассоциирован с хронической HCV-инфекцией без криоваскулита. Еще в одном случае отмечался активный КГВ без поражения почек. Все пациенты получали лечение софосбувир-содержащими схемами. У 19 больных был вирус генотипа 1. Из них софосбувир с ледипасвиром получали 7 пациентов, софосбувир с симепревиrom – 6, а софосбувир с даклатасвиром – 3. Двум РПТ с быстро прогрессирующим фиброзом была назначена комбинация даклатасвир + софосбувир с рибавирином, а еще 1 реципиент после трансплантации почки и печени с фиброзирующим холестатическим гепатитом получал Пег-ИФН, RBV и софосбувир. HCV 2 или 3 генотипа определялся у трех больных; еще у четырех – генотипа 4. При вирусе генотипа 2 и 3 назначался софосбувир с рибавирином, а при 4 – софосбувир с ледипасвиром или даклатасвиром. УВО12 был достигнут в 100% случаев, вне зависимости от исходного наличия ЦП. При этом у реципиентов с КГВ уровень протеинурии оставался без изменений, а исчезновение криоглобулинов наблюдалось только у 1 больного.

В составе иммуносупрессивной терапии у 19 РПТ был такролимус, у 5 – циклоспорин А и еще у 1 – эверолимус. Обращало на себя внимание снижение концентрации такролимуса в крови в процессе приема препаратов ППД с достижением минимального уровня на момент окончания терапии. У 3 пациентов во время лечения отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации на 10 и более мл/мин, тогда как у остальных функция трансплантата оставалась стабильной.

В американском исследовании софосбувир-содержащие схемы противовирусной терапии хронической HCV-инфекции получали 20 РПТ, причем в 9 случаях трансплантация была выполнена от HCV-положительных доноров [105]. У 9 больных был диагностирован выраженный фиброз или ЦП. Так же, как и в работе французских авторов, УВО12 составил 100%. Практически у всех РПТ схема иммуносупрессивной терапии включала такролимус и только у 1 больного – циклоспорин А. В процессе терапии наблюдалось статистически значимое снижение концентрации такролимуса (медиана от 5,9 до 4,5 нг/мл), что потребовало коррекции дозы у 45% больных. У 4 реципиентов наблюдалось повышение концентрации креатинина плазмы крови более чем на 0,25 мг/дл: у 2 – оно оказалось необратимым, у остальных уровень креатинина вернулся к первоначальным значениям после коррекции дозы такролимуса.

По мнению авторов обоих исследований, применение препаратов ППД у HCV-инфицированных

РПТ оказалось высокоэффективным и безопасным. Однако требуется тщательный мониторинг за показателями функции почек и концентрацией ингибиторов кальциневрина в крови.

Алгоритм курации диализных больных с хронической HCV-инфекцией, ожидающих трансплантацию почки

Согласно рекомендациям EASL [25] инфицированные пациенты, получающие лечение ГД и включенные в лист ожидания ТП, рассматриваются в качестве кандидатов для проведения противовирусной терапии хронической HCV-инфекции. Предпочтение отдается схемам лечения без интерферона и без рибавирина. В связи с недостаточным опытом такой терапии в диализной популяции лечение рекомендуется проводить с особой осторожностью.

Предполагают, что противовирусная терапия, применяемая до пересадки почки, позволит снизить смертность от печеночных осложнений и предотвратить повреждение функции трансплантата вследствие HCV-специфических причин.

После трансплантации почки должны назначаться безинтерфероновые режимы терапии ХГС с учетом возможных межлекарственных взаимодействий препаратов ППД с иммуносупрессантами, в первую очередь с циклоспорином А и такролимусом.

В настоящее время в американском сообществе трансплантологов формируется принципиально иная позиция по вопросу применения противовирусного лечения хронической HCV-инфекции в условиях заместительной почечной терапии, радикально отличающаяся от предложенных ранее. Она базируется на следующих принципах: во-первых, выживаемость реципиентов и трансплантатов, в особенности инфицированных HCV, в значительной мере связана с продолжительностью лечения ГД. Лучшие показатели выживаемости наблюдаются при более коротком диализном стаже [6, 50, 99]. Во-вторых, пересадка почки от инфицированного HCV донора инфицированному реципиенту позволит увеличить число трансплантаций и более чем в два раза сократить период пребывания в листе ожидания [97]. В-третьих, препараты ППД, в отличие от интерферон-содержащих схем, могут быть использованы после ТП с хорошим эффектом без угрозы отторжения трансплантата [56, 97].

В соответствии с изложенной позицией, некоторыми авторами [61, 97] предлагается обновленный алгоритм курации диализных больных, включенных в лист ожидания. При планировании ТП от живого неинфицированного донора противовирусная терапия назначается на этапе лечения ГД. В случае пересадки трупной почки инфицированному реципиенту без фиброза или с незначительным фиброзом печени (F0-2 по шкале METAVIR) предпочтительно использование трансплантата от инфицированного донора с последующим назначением препаратов ППД через

2-3 месяца после операции. Пациентам, не согласным на пересадку почки от HCV-положительного донора, а также больным с предполагаемым коротким периодом нахождения в листе ожидания или имеющим противопоказания к ТП, противовирусная терапия ХГС назначается в период лечения ГД с учетом того, что элиминация HCV позволит значимо улучшить их жизненный прогноз.

Потенциальному реципиенту с выраженным фиброзом (F3 по шкале METAVIR) или с компенсированным ЦП показано лечение препаратами ППД. В случае успеха выполняется ТП от неинфицированного донора.

Тяжесть повреждения печени, а именно, степень выраженности фиброза, является решающим фактором для определения возможности трансплантации почки без одновременной трансплантации печени. Поскольку данные о надежности неинвазивных методов диагностики стадии печеночного процесса в настоящий момент ограничены, вопрос о ТП у HCV-инфицированных больных решается на основании результатов пункционной биопсии печени, которая должна быть выполнена перед включением пациента в лист ожидания. В связи с тем, что за время, прошедшее до ТП, у части больных может произойти прогрессирование фиброза, по мнению некоторых авторов, прижизненное морфологическое исследование целесообразно повторять через 5 лет, в том случае если на момент первой биопсии стадия фиброза оценивалась на уровне 1-2 и через 3 года, если первоначально определялась стадия фиброза 3 [46].

Больным с декомпенсированным ЦП возможна только одномоментная трансплантация почки и печени. Критерии компенсации ЦП, лежащие в основе принятия такого решения, неоднозначны у ведущих мировых трансплантологов. По мнению части из них, определяющим фактором для одновременной трансплантации двух органов является уровень давления заклинивания печеночной вены 10 и более мм рт.ст. [26], тогда как для других – показанием к выполнению этой операции помимо указанного критерия является нарушение белково-синтетической функции, тромбоцитопения, наличие варикозно расширенных вен пищевода и энцефалопатия [61, 94, 98].

Внедрение в клиническую практику современных противовирусных препаратов ППД, таких как софосбувир, даклатавир и ледипасвир позволяет использовать их на всех стадиях ЦП, а при эрадикации вируса отсрочить потребность в трансплантации печени или даже отказаться от нее у больных с компенсированным циррозом. Однако возможность применения софосбувира в подобной ситуации у больных, получающих лечение ГД, остается в настоящее время неопределенной, т.к. назначение препарата ограничено низкой скоростью клубочковой фильтрации, и лишь дальнейшие исследования могут внести ясность в эту проблему.

Таким образом, хроническая HCV-инфекция у пациентов, получающих ЗПТ, является серьезной проблемой. Создание новых противовирусных препаратов и внедрение их в клиническую практику открыло широкие возможности лечения и перспективы радикального улучшения прогноза для больных на диализе и реципиентов почечного трансплантата, а также стремительного снижения числа инфицированных лиц в этой популяции.

М.А. Зубкин является лектором компаний «Бристол-Майерс Сквибб», «ЭббВи», "МСД Фармасьютикалс".

Литература

1. Савин Е.А. Вирусные гепатиты (частные аспекты проблемы). Санкт-Петербург: Наука. 1996. 190.
2. Станке А.А., Балакирев Э.М., Червинко В.П. и др. Изменения в структуре генотипов HCV у больных, получающих лечение программным гемодиализом. Тезисы VII Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика». 2007. с. 70-71.
3. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая. Нефрология и диализ. 2016. 18(2): 98-164.
4. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015. 62(3): 932-954.
5. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR et al. Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus. *J Am Soc Nephrol*. 2004. 15: 3166–3174.
6. Abbott KC, Krista L, Lentine KL, et al. The Impact of Transplantation with Deceased Donor Hepatitis C-Positive Kidneys on Survival in Wait-Listed Long-term Dialysis Patients. *American Journal of Transplantation* 2004. 4(12): 2032-2037.
7. Ahmad A, Hasan F, Abdeen S et al. Transjugular liver biopsy in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2004. 15: 257-260.
8. Aslinia FM, Wasan SK, Mindikoglu AL et al. End-stage renal disease and African American race are independent predictors of mild liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat*. 2012. 19(5): 371-376.
9. Badalamenti S, Catania A, Lunghi G et al. Changes in viremia and circulating interferon-alpha during hemodialysis in hepatitis C virus-positive patients: only coincidental phenomena? *Am J Kidney Dis*. 2003.42:143-150.
10. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation in 2014: what's new? *Am J Transplant*. 2014. 14: 2206–2220.
11. Barril G, Traver JA. Prevalence of hepatitis C virus in dialysis patients in Spain. *Nephrol Dial Transplant*. 1995. 10(6): 78-80.
12. Belga S, Doucette KE. Hepatitis C in non-hepatic solid organ transplant candidates and recipients: A new horizon. *World J Gastroenterol*. 2016. 22(4): 1650-1663.
13. Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol*. 2015. 63(3): 763-5.
14. Bianco A, Bova F, Nobile CG et al. Healthcare workers and prevention of hepatitis C virus transmission: exploring knowledge, attitudes and evidence-based practices in hemodialysis units in Italy. *BMC Infect Dis*. 2013. 13: 76.
15. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006. 13(5): 316-321.
16. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease *World J Hepatol*. 2015. 7(2): 213-225.
17. Burra P, Buda A, Livi U et al. Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: Any role for hepatitis C infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006. 18: 1065–1070.
18. Caillard S, Lelong C, Pessione F et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: Report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant*. 2006. 6: 2735–2742.
19. Carbone M, Cockwell P, Neuberger J. Hepatitis C and kidney transplantation. *Int J Nephrol*. 2011. 2011: 593291.
20. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A et al. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. *Am J Kidney Dis*. 1996. 28(5): 752-758.
21. Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S et al. Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *J Clin Gastroenterol*. 2002. 35(2): 191-5.
22. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2011. 55(2): 245-264.
23. Cruzado JM, Carrera M, Torras J et al. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant*. 2001. 1(2): 171-178.
24. Desnoyer A, Pospai D, Le MP et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2016. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.044
25. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*. *Journal of Hepatology*. 2015. 63(1): 199-236.
26. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL et al. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008. 8: 2243–2251.
27. *eMedFusion*. Drug interaction chart. 2015. Available from: <http://www.hep-druginteractions.org>.
28. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA et al. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol*. 2000. 54: 151-156.
29. Etik DO, Ocal S, Boyacioglu AS. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review. *World J Hepatol*. 2015. 7(6): 885-895.
30. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V et al. Meta-analysis: interferon

- for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003. 18(11-12): 1071-1081.
31. *Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S et al.* Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997. 12: 1394-1398.
32. *Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al.* Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 2000. 35: 122-129.
33. *Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al.* Hepatitis C virus antibody and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant.* 2005. 5: 1452-1461.
34. *Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al.* Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004. 20(11-12): 1271-1279.
35. *Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al.* Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: Meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant.* 2005. 5: 2433-2440.
36. *Fabrizi F, Messa P, Martin P.* Impact of hemodialysis therapy on hepatitis C virus infection: a deeper insight. *Int J Artif Organs.* 2009. 32: 1-11.
37. *Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G et al.* The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat.* 2007. 14: 697-703.
38. *Ferri C, Sebastiani M, Gingeoli D et al.* Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *W J Hepatol.* 2015. 7(3): 327-343.
39. *Finni PE, Souza ER, Rioja S et al.* Is hepatitis C a risk factor to posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation in patients using tacrolimus? *Transplant Proc.* 2004. 36(4): 884-885.
40. *Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al.* Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidn Int.* 2004. 65: 2335-2342.
41. *Freeman AJ, Dore GJ, Law MG et al.* Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2001. 34: 809-816.
42. *Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I et al.* Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2000. 95: 490-496.
43. *Gentil MA, Luna E, Rodriguez-Algarra G et al.* Incidence of diabetes mellitus requiring insulin treatment after renal transplantation in patients with hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant.* 2002. 17(5): 887-891.
44. *Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB.* American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009. 49(4): 1335-1374.
45. *Girndt M, Sester M, Sester U et al.* Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001. 78: 206-211.
46. *Gordon CE, Balk EM, Becker BN et al.* KDOQI US commentary on the KDIGO clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008. 52: 811-825.
47. *Gressner AM, Sittel D.* Plasma pyridoxal 5-phosphate concentrations in relation to apo-aminotransferase levels in normal, uraemic, and post-myocardial infarct sera. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1985. 23: 631-636.
48. *Gub JY, Lai Y, Yang CY et al.* Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron.* 1995. 69: 459-465.
49. *Hanafiah MK, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013. 57(4): 1333-1342.
50. *Hernig-Ulf Meier-Kriesche, Friedrich K. Port, Akinlolu O. Ojo et al.* Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney International.* 2000. 58(3): 1311-1317.
51. *Hill L.* Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Drug Interactions and Use in Renal and Hepatic Impairment. *Top Antivir Med.* 2015. 23(2): 92-96.
52. *Huang JW, Yen CJ, Pai MF et al.* Association between serum aspartate transaminase and homocysteine levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002. 40: 1195-1201.
53. *Isbida H, Agishi T, Koyama I et al.* Hemodialysis paradox: survey on the incidence rate of hepatocellular carcinoma in anti-hepatitis virus C-antibody-positive chronic hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2001. 25(1): 58-60.
54. *Isbiki Y, Obnishi H, Muto Y et al.* Direct evidence that hepatocyte growth factor is a hepatotrophic factor for liver regeneration and has a potent antihepatitis effect in vivo. *Hepatology.* 1992. 16: 1227-1235.
55. *Izopet J, Rostaing L, Sandres K et al.* Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 2000. 181: 852-858.
56. *Kamar N, Marion O, Rostaing L et al.* Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2016. 16(5): 1474-1479.
57. *Kamar N, Rostaing L, Selves J et al.* Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2005. 5(7): 1704-1712.
58. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2008. 109: 1-99.
59. *Kim YS, Cho SG, Cho ML et al.* B cell-associated immune profiles in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Exp Mol Med.* 2012. 44(8): 465-472.
60. *Kosloski MP, Dutta S, Zhao W, et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of next generation direct acting antivirals ABT-493 and ABT-530 in subjects with renal impairment. *J Hepatol.* 2016. 2(64): 405-406.
61. *Ladino M, Pedraza F, Roth D.* Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016. [Epub ahead of print] doi.org/10.1681/asn.2016010030
62. *Lavanchy D.* The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009. 29: 74-81.
63. *Liu CH, Kao JH.* Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011. 26: 228-239.
64. *Liu CH, Liang CC, Huang KW et al.* Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis

C patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011. 6: 1057-1065.

65. Liu C-H, Liang C-C, Liu C-J, et al. Pegylated interferon-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy GUT. 2009. 58: 314-316.

66. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Morales JM et al. Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation: data from the RESI-TRA/REIPI cohort. Transplantation. 2011. 92(5): 543-549.

67. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. Hepatology. 2002. 36(1): 47-56.

68. Marinaki S, Boletis J, Sakellariou S et al. Hepatitis C in hemodialysis patients. World J Hepatol. 2015. 7(3): 548-558.

69. Maruyama A, Partovi N, Yoshida EM et al. A review of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C in patients with advanced chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015. 1-6. doi: 10.1093/ndt/gfv361.

70. McIntyre PG, McCruden EA, Dow BC et al. Hepatitis C virus infection in renal dialysis patients in Glasgow. Nephrol Dial Transplant. 1994. 9: 291-295.

71. McLaughlin KJ, Cameron SO, Good T et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within British dialysis center. Nephrol Dial Transplant. 1997. 12: 304-309.

72. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. Nat Rev Nephrol. 2015. 11(3): 172-182.

73. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. Transplantation. 1997. 63: 1634-1639.

74. Muller GY, Zabaleta ME, Arminio A et al. Risk factors for dialysis-associated hepatitis C in Venezuela. Kidney Int. 1992. 41: 1005-1008.

75. Mumoz R, Ramirez E, Fernandez I et al. Correlation between fibroscan, liver biopsy, and clinical liver function in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. Transplant Proc. 2009. 41: 2425-2426.

76. Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. Liver Int. 2016. 36(6): 798-801.

77. Negro F, Forton D, Craxi A et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2015. 149(6): 1345-1360.

78. Neto MC, Draibe SA, Silva AE et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. Nephrol Dial Transplant. 1995. 10: 240-246.

79. Niu MT, Coleman PJ, Alter MJ. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. Am J Kidney Dis. 1993. 22: 568-573.

80. Oguchi H, Miyasaka M, Tokunaga S et al. Hepatitis virus infection (HBV and HCV) in eleven Japanese hemodialysis units. Clin Nephrol. 1992. 38: 36-43.

81. Okano J, Shiota G, Kawasaki H. Protective action of hepatocyte growth factor for acute liver injury caused by D-galactosamine in transgenic mice. Hepatology. 1997. 26: 1241-1249.

82. Okob EJ, Bucu JR, Simon JF et al. HCV in patients with

end-stage renal disease. Am J Gastroenterol. 2008. 103: 2123-2134.

83. Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C et al. Transmission of the hepatitis C virus in hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. Clin nephrol. 1997. 47: 263-270.

84. Ono K, Ono T, Matsumata T. The pathogenesis of decreased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients: the role of vitamin B6 deficiency. Clin Nephrol. 1995. 43: 405-408.

85. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis c virus associated glomerulopathies. World J Gastroenterol. 2014. 20(24): 7544-7554.

86. Pabl MV, Gollapudi S, Sepassi L et al. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. Nephrol Dial Transplant. 2010. 25: 205-212.

87. Pawa S, Ebrinpreis M, Mutchnick M et al. Percutaneous liver biopsy is safe in chronic hepatitis C patients with end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007. 5: 1316-1320.

88. Pimenov NN, Chulanov VP, Komarova SV et al. Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance. Epidemiol Infect Dis. 2012. 4: 4-10.

89. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. Gastroenterology. 2016. [Epub ahead of print] doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078

90. Rao VK, Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. Transplantation. 1996. 62(12): 1765-9.

91. Reddy KR, Bruno S, Rossaro L, et al. Predictors of sustained virologic response among treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 when treated with boceprevir plus peginterferonalpha-2b/ribavirin. J Hepatol. 2011. 54: 190.

92. Rendina M, Schena A, Castellana NM et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. J Hepatol 2007. 46: 768-774.

93. Rostaing L, Chatelut E, Payen JL et al. Pharmacokinetics of alphaIFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. J Am Soc Nephrol. 1998. 9(12): 2344-2348.

94. Roth D, Bloom R. Selection and management of hepatitis C virus-infected patients for the kidney transplant waiting list. Contrib Nephrol. 2012. 176: 66-76.

95. Roth D, Cirocco R, Zucker K et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus-infected renal allograft recipients. Transplantation. 1995. 59: 1676-1682.

96. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet. 2015. 386: 1537-1545.

97. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. Am J Transplant. 2016. 16(5): 1588-1595.

98. Sawinski D, Bloom RD. Novel Hepatitis C Treatment and the Impact on Kidney Transplantation. Transplantation. 2015. 99(12): 2458-2466.

99. Scalea JR, Barth RN, Munivenkatappa R et al. Shorter

- waitlist times and improved graft survivals are observed in patients who accept hepatitis C virus+ renal allografts. *Transplantation*. 2015. 99(6): 1192-1196.
100. *Scott DR, Wong JK, Spicer TS et al.* Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2010. 90: 1165–1171.
101. *Shepard CW, Finelli L, Alter MJ.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005. 5: 558-567.
102. *Singh T, Guirguis J, Anthony S, et al.* Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int*. 2016. 36(6): 802-6.
103. *Stuyver L, Claeys H, Wyseur A et al.* Hepatitis C virus in hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int*. 1996. 49: 889-895.
104. *Suda G, Kudo M, Nagasaka A et al.* Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2016. [Epub ahead of print] doi.org/10.1007/s00535-016-1162-8.
105. *Thévenot T, Regimbeau C, Ratzin V et al.* Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients: 1999 update. *J Viral Hepat*: 2001. 8(1): 48-62.
106. *Toyoda H, Kumada T, Tada T et al.* Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol*. 2016. [Epub ahead of print] doi.org/10.1007/s00535-016-1174-4.
107. *Toz H, Nart D, Turan I et al.* The acquisition time of infection: a determinant of the severity of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Clin. Transplant*. 2009. 23: 723–731.
108. *Trevizoli JE, de Paula Menezes R, Ribeiro Velasco LF et al.* Hepatitis C is less aggressive in hemodialysis patients than in nonuremic patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. 3(5): 1385-1390.
109. *Van Leusen R, Adang RPR, de Vries RA et al.* Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23: 721-725.
110. *Wolf JL, Williams D, Coplon N et al.* Low aspartate aminotransferase activity in serum of patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem*. 1972. 18(6): 567-568.
111. *Yasuda K, Okuda K, Endo N et al.* Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology*. 1995. 109: 1295-1300.
112. *Zampieron A, Jayasekera H, Elseviers M et al.* European study on epidemiology and management of hepatitis C virus (HCV) infection in the haemodialysis population. Part 3: prevalence and incidence. *EDTNA ERCA J*. 2006. 32: 42-44.

Дата получения статьи: 25.07.2016

Дата принятия к печати: 22.10.2016