

---

DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-105-190

**Клинические практические рекомендации KDIGO 2018  
по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С  
при хронической болезни почек**

**KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis,  
Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease**



Kidney International Supplements (2018) 8, 91-165

© 2018 KDIGO

Перевод с английского Е.С. Камышовой и Е.В. Захаровой под общей редакцией Е.В. Захаровой

Перевод выполнен по инициативе Российского Диализного Общества и одобрен KDIGO

Translation to Russian by E.S. Kamyshova and E.V. Zakharova, ed. E.V. Zakharova

Translation was initiated by Russian Dialysis Society and approved by KDIGO

Все права принадлежат KDIGO

Воспроизведение возможно только с разрешения РДО и KDIGO

## Предисловие к переводу на русский язык Клинических практических рекомендаций KDIGO 2018 по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек

Глубокоуважаемые коллеги!

В этом номере журнала Нефрология и Диализ мы продолжаем серию публикаций переводов на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO и предлагаем вашему вниманию перевод Рекомендаций по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек.

Как и предыдущие переводы, опубликованные в журнале Нефрология и Диализ, данный перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества с разрешения KDIGO. Руководство РДО и редколлегия журнала Нефрология и Диализ надеются, что публикуемый материал будет полезен вам в вашей работе.

На сайте журнала Нефрология и Диализ и на сайте KDIGO вы можете также найти осуществленные по инициативе РДО переводы на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП, ОПП, Анемии у больных с ХБП, Гломерулонефритам, Ведению дислипидемии у пациентов с ХБП и Диагностики и Лечению Хронической Болезни Почек.

Мы планируем и в дальнейшем знакомить вас с материалами KDIGO, с новостями от KDIGO вы можете ознакомиться на специальной страничке в конце каждого выпуска нашего журнала.

С наилучшими пожеланиями от имени KDIGO и РДО,  
заместитель главного редактора журнала «Нефрология и Диализ»  
Е.В. Захарова

## СОДЕРЖАНИЕ

108	Таблицы, рисунки, алгоритмы и дополнительный материал
110	Рабочая группа KDIGO
111	Ключевые обозначения
112	Номенклатура ХБП
113	Коэффициенты перевода
114	Аббревиатуры и сокращения
115	Примечания
116	Предисловие
117	Члены Рабочей группы
118	Резюме
119	Краткое изложение основных положений рекомендаций
124	Глава 1: Выявление и оценка ВГС при ХБП
132	Глава 2: Лечение ВГС у пациентов с ХБП
141	Глава 3: Профилактика передачи ВГС в отделениях гемодиализа
153	Глава 4: Тактика ведения пациентов, инфицированных ВГС, до и после трансплантации почки
162	Глава 5: Диагностика и лечение заболеваний почек, ассоциированных с ВГС-инфекцией
169	Методы разработки рекомендаций
180	Список литературы

Данное руководство разработано и опубликовано при поддержке KDIGO. Изложенные в этом документе взгляды предназначены для профессионального образования и представляют собой личные мнения авторов и не обязательно отражают точку зрения и рекомендации Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology) или издательства Elsevier. Дозы, показания и способы применения препаратов, которые упоминаются в данном документе, могут являться отражением клинического опыта авторов или быть полученными из профессиональной литературы и других клинических источников. Поскольку между экспериментами *in vitro* и *in vivo*, лабораторными исследованиями на моделях животных и клиническими исследованиями у человека существуют различия, данные, полученные в экспериментах *in vitro* или у животных, не обязательно коррелируют с результатами клинических исследований.

## СПИСОК ТАБЛИЦ

- 142 Таблица 1. Практические мероприятия по контролю инфекций («гигиенические предосторожности»), которые имеют наибольшее значение для профилактики передачи ВГС
- 143 Таблица 2. Современные данные о распространенности ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом
- 144 Таблица 3. Факторы и ошибки, связанные с практическими мероприятиями по контролю инфицирования, и ассоциированные с передачей ВГС в диализных отделениях
- 147 Таблица 4. Гигиенические предосторожности, касающиеся гемодиализа (диализная аппаратура)
- 150 Таблица 5. Меры по выявлению новых случаев ВГС-инфекции у пациентов на гемодиализе
- 150 Таблица 6. Стратегии поддержки приверженности соблюдения мер по контролю инфицирования в центрах гемодиализа
- 151 Таблица 7. Основные гигиенические предосторожности для персонала отделений гемодиализа
- 170 Таблица 8. Темы систематического обзора и критерии скрининга
- 171 Таблица 9. Иерархия исходов
- 173 Таблица 10. Рабочие документы, на основании которых разрабатывались рекомендации
- 174 Таблица 11. Классификация качества исследований
- 175 Таблица 12. Применение системы GRADE для оценки качества доказательств
- 175 Таблица 13. Окончательная оценка качества доказательств в целом
- 176 Таблица 14. Соотношение преимуществ и недостатков
- 176 Таблица 15. Номенклатура KDIGO и описание оценки степени рекомендаций
- 176 Таблица 16. Определение силы рекомендации
- 177 Таблица 17. Проверочный лист Конференции по стандартизации рекомендаций Conference on Guideline Standardization (COGS) для отчетности по клиническим практическим рекомендациям

## СПИСОК РИСУНКОВ

- 133 Рисунок 1. Режимы с использованием противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), рекомендованные к применению у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) С4–С5 и реципиентов почечного трансплантата в зависимости от генотипа вируса гепатита С
- 172 Рисунок 2. Результаты поиска

## СПИСОК АЛГОРИТМОВ

- 137 Алгоритм 1. Схема лечения при ХБП С1–С5D
- 138 Алгоритм 2. Схема лечения для реципиентов почечного трансплантата
- 155 Алгоритм 3. Предлагаемый подход к ведению инфицированных ВГС кандидатов на трансплантацию почки

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Приложение Appendix A. Стратегии поиска
- Приложение Appendix B. Согласованность со стандартами Института медицины по систематическим обзорам и рекомендациям
- Таблица S1. Сводная таблица: диагностика фиброза печени (по данным биопсии)
- Таблица S2. Профиль доказательности: диагностика фиброза печени (по данным биопсии)
- Таблица S3. Сводная таблица: ВГС-инфекция как независимый предиктор прогрессирования ХБП
- Таблица S4. Профиль доказательности: ВГС-инфекция как независимый предиктор прогрессирования ХБП
- Таблица S5. Сводная таблица: применение противовирусных препаратов прямого действия у пациентов с ХБП и хронической ВГС-инфекцией
- Таблица S6. Профиль доказательности: применение противовирусных препаратов прямого действия у пациентов с ХБП и хронической ВГС-инфекцией
- Таблица S7. Сводная таблица: применение противовирусных препаратов прямого действия у реципиентов почечного трансплантата с хронической ВГС-инфекцией
- Таблица S8. Профиль доказательности: применение противовирусных препаратов прямого действия у реципиентов почечного трансплантата с хронической ВГС-инфекцией
- Таблица S9. Сводная таблица: изоляция инфицированных ВГС пациентов, получающих лечение гемодиализом
- Таблица S10. Профиль доказательств: изоляция инфицированных ВГС пациентов, получающих лечение гемодиализом
- Таблица S11. Сводная таблица: сравнение трансплантации и пребывания в листе ожидания у пациентов с ВГС-инфекцией
- Таблица S12. Профиль доказательности: сравнение трансплантации и пребывания в листе ожидания у пациентов с ВГС-инфекцией
- Таблица S13. Сводная таблица: ВГС-инфекция как предиктор смерти у реципиентов почечного трансплантата
- Таблица S14. Профиль доказательности: ВГС-инфекция как предиктор смерти и потери трансплантата у пациентов с пересаженной почкой
- Таблица S15. Сводная таблица: клинические исходы у ВГС-положительных реципиентов почек от ВГС-положительных доноров
- Таблица S16. Сводная таблица: индукционная и иммуносупрессивная терапия у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата
- Таблица S17. Сводная таблица: лечение ВГС при ВГС-ассоциированном гломерулонефрите
- Таблица S18. Профиль доказательности: лечение ВГС при ВГС-ассоциированном гломерулонефрите

Дополнительные материалы представлены в online-версии статьи на сайте [www.kisupplements.org](http://www.kisupplements.org).

## ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ KDIGO

Гарабед Эжноян  
Норбер Лемер  
Основатели KDIGO

Бертрам Казиске  
Сопредседатель KDIGO до 2018 г.

Дэвид Уилер  
Сопредседатель KDIGO

Вольфганг Винкельмайер  
Сопредседатель KDIGO

Али Абу-Альфа  
Джеффри Блок  
Юрген Флеге  
Джон Гилл  
Кунитоши Исеки  
Жи-Хонг Ли  
Магдалена Мадеро  
Зияд Масси

Икеши Октеши  
Брайан Перейра  
Рукшана Шрофф  
Пол Стивенс  
Марчелло Тонелли  
Сюзанна Уотник  
Анжела Вебстер  
Кристина Уайатт

## Штат KDIGO

Джон Дэвис, исполнительный руководитель  
Даниэлла Грин, исполнительный директор  
Майкл Чонг, главный научный сотрудник  
Таня Грин, директор по связям с общественностью  
Мелисса Томпсон, директор по внедрению

## Ключевые обозначения

### НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как **уровень 1**, **уровень 2** или «**нет степени**»; качество доказательной базы обозначено как **A**, **B**, **C** и **D**.

Степень <sup>a</sup>	Вывод		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
<b>Уровень 1</b> «Мы рекомендуем»	Большинство людей в вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями и только меньшинство – не согласятся.	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение.	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества.
<b>Уровень 2</b> «Мы предлагаем»	Большинство людей в вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся.	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции.

<sup>a</sup> Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

Степень	Качество доказательности	Значение
<b>A</b>	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к ожидаемому эффекту
<b>B</b>	Среднее	Истинный эффект, вероятно, близок к ожидаемому эффекту, но может и существенно отличаться.
<b>C</b>	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от ожидаемого эффекта.
<b>D</b>	Очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного.

## СОВРЕМЕННАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые существуют >3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), категории СКФ (GFR C1–C5) и категории Альбуминурии (Albuminuria A1–A3) – классификация ПСА (CGA).

### Прогноз ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии: KDIGO 2012				Категории персистирующей альбуминурии		
				Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена <30 мг/г <3 мг/ммоль	Умеренно повышена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Резко повышена >300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая ≥90	Зеленый	Желтый	Оранжевый	
	C2	Незначительно снижена 60-89	Зеленый	Желтый	Оранжевый	
	C3a	Умеренно снижена 45-59	Желтый	Оранжевый	Красный	
	C3b	Существенно снижена 30-44	Оранжевый	Красный	Красный	
	C4	Резко снижена 15-29	Красный	Красный	Красный	
	C5	Почечная недостаточность <15	Красный	Красный	Красный	

Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.



### КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕВОДА ЕДИНИЦ ИЗМЕНЕНИЯ ИЗ МЕТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕЖДУНАРОДНУЮ СИСТЕМУ ЕДИНИЦ (СИ)

	Метрические единицы	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Креатинин	мг/дл	88,4	мкмоль/л

Примечание: метрическая единица × коэффициент перевода = единица СИ.

### КАТЕГОРИИ АЛЬБУМИНУРИИ ПРИ ХБП

Категория	АЭ (мг/24 ч)	Ал/Кр (примерный эквивалент)		Определение
		(мг/ммоль)	(мг/г)	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенная <sup>а</sup>
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенная <sup>б</sup>

Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; ЭА – экскреция альбумина с мочой; ХБП – хроническая болезнь почек.

<sup>а</sup> По сравнению с уровнем у лиц молодого возраста.

<sup>б</sup> Включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно > 2200 мг/24 ч [Ал/Кр > 2200 мг/г; > 220 мг/ммоль]).

### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ВГС

Анти-ВГС	ВГС ТНК	Интерпретация
+	+	Острая или хроническая инфекция (в зависимости от клинических данных)
+	–	Разрешение ВГС-инфекции (в результате успешной противовирусной терапии или самопроизвольно)
–	+	Ранняя стадия острой ВГС-инфекции; хроническая ВГС-инфекция у пациентов с иммуносупрессией; ложноотрицательный результат исследования анти-ВГС или ложноположительный результат ВГС ТНК
–	–	ВГС-инфекция отсутствует Absence of HCV infection

Анти-ВГС – антитела к ВГС; ВГС – вирус гепатита С; ТНК – тестирование нуклеиновых кислот.

## Аббревиатуры и сокращения

АЛТ	Аланинаминотрансфераза	УВО	Устойчивый вирусологические ответ (недели)
Анти-ВГС	Антитела к вирусу гепатита С	ХБП	Хроническая болезнь почек
ВГА	Вирус гепатита А	ХПБ С4	Хроническая болезнь почек 4 стадии
ВГВ	Вирус гепатита В	ХБП С5	Хроническая болезнь почек 5 стадии
ВГС	Вирус гепатита С	ЭСА	Эритропоз-стимулирующие агенты
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека	AASLD	Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases)
ГН	Гломерулонефрит	ASN	Американское общество нефрологов (American Society of Nephrology)
ГСАД	Группа по сбору и анализу доказательств	AUC	Площадь под кривой «концентрация-время»
ГТ	Генотип	CDC	Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention)
ГЦК	Гепатоцеллюлярная карцинома	CKD-EPI	Сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
ДИ	Доверительный интервал	DOPPS	Исследование исходов диализа и сложившейся практики (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)
ИК	Инфекция кровотока	EASL	Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver)
ИОАТ	Индекс отношения аспаргатаминотрансфераза/количество тромбоцитов	FDA	Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration)
ИФН	Интерферон	GRADE	Система оценка, разработки и изучения рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
КлКр	Клиренс креатинина	HBcAb	Антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
КНИ	Ингибиторы кальциневрина	HBsAb	Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
КПР	Клинические практические рекомендации	HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
МЕ	Международная единица	KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
ММФ	Микофенолата мофетил	NS5A	Неструктурный белок 5А
МН	Мембранозная нефропатия	NS5B	Неструктурный белок 5В
МПГН	Мембранопротролиферативный гломерулонефрит	PrOD	Паритапревир/ритонавир/омбитасвир и дасабувир
ОР	Отношение рисков		
ОтР	Относительный риск		
ОШ	Отношение шансов		
ПППА	Противовирусные препараты прямого действия		
РБВ	Рибавирин		
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование		
РНК	Рибонуклеиновая кислота		
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации		
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации		
США	Соединенные Штаты Америки		
ТНК	Тестирование нуклеиновых кислот		
тХПН	Терминальная почечная недостаточность		

## Примечания

### РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В основу Клинических практических рекомендаций легла информация, полученная в результате систематического поиска литературы, завершено в мае 2017 г., и дополненная данными, поступившими к июлю 2018 г. Цель Рекомендаций – помочь в принятии решения в конкретной клинической ситуации. Их не следует рассматривать в качестве стандартов лечения, и при выборе лечебной тактики они не должны толковаться как единственно возможное руководство к действию. Отклонения в повседневной клинической практике неизбежны, поскольку клиницисты должны принимать во внимание нужды отдельного больного, доступные ресурсы и ограничения, имеющиеся в конкретном лечебном учреждении. Каждый врач, использующий данные рекомендации, несет ответственность за их применение в конкретной клинической ситуации.

### РАЗДЕЛ II: КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) прикладывает все усилия для того, что бы избежать каких-либо реальных или потенциально возможных конфликтов интересов, которые могут возникать в результате внешних связей, профессиональных или бизнес-интересов членов Рабочей Группы. Все члены Рабочей Группы заполнили и подписали специальную аттестационную форму, в которой описали все свои взаимоотношения, которые могли бы быть причиной конфликта интересов при работе над данными Рекомендациями. Этот документ ежегодно обновляется, и в него вносились соответствующие коррективы. Вся информация, касающаяся возможного возникновения конфликтов интересов членов Рабочей Группы, полностью опубликована в конце текста данных Рекомендаций, в разделе «Биографические данные и уведомление о конфликте интересов членов Рабочей группы» и, кроме того, содержится в архивах KDIGO.

Отказ от ответственности: изложенные в этом документе выводы и заключения представляют собой мнение авторов и не обязательно отражают официальную позицию Центров по контролю и профилактике заболеваний США.

Copyright © 2018, KDIGO. Опубликовано издательством Elsevier от имени Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology). Эта статья находится в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Отдельные копии могут быть сделаны для личного пользования в соответствии с национальными законами об авторском праве. Особые условия предоставляются учебным учреждениям, которые хотят сделать копии для некоммерческого использования в образовательных целях. Никакая часть этой публикации не может быть воспроизведена, исправлена или передана в любой форме или любым способом, электронным, механическим, включая фотокопирование, запись или любую систему хранения и поиска информации без предварительного письменного разрешения KDIGO. Сведения о том, как получить разрешение на воспроизведение или перевод, а также дополнительную информацию о разрешительной политике KDIGO можно получить у исполнительного директора KDIGO Даниэлы Грин, обратившись по адресу [danielle.green@kdigo.org](mailto:danielle.green@kdigo.org)

В соответствии с законом, ни KDIGO, ни *Kidney International Supplements*, ни авторы, ни иные лица, внесшие вклад в формирование рекомендаций, ни редакторы не принимают на себя никакой ответственности за любое причинение вреда здоровью или собственности, связанное с качеством выпускаемой продукции, допущенной небрежностью или иным, а также с любым применением или использованием любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в представленном материале.

## Предисловие

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, основной миссией которой является «повышение качества оказания помощи и улучшение исходов у пациентов с заболеваниями почек во всем мире за счет содействия координации, сотрудничеству и интеграции инициатив по разработке и внедрению клинических практических рекомендаций», была создана в 2003 г. Основным побудительным мотивом создания KDIGO было растущее признание хронической болезни почек (ХБП) как общемировой проблемы.

Высокая распространенность вируса гепатита С (ВГС) у больных с ХБП и инфицирование ВГС пациентов в диализных отделениях были выявлены в начале 1990-х годов, вскоре после внедрения диагностических тестов. В дальнейшем в популяции пациентов с ХБП были обнаружены неблагоприятные последствия, связанные с ВГС-инфекцией, и отмечено ее неблагоприятное влияние на исходы трансплантации почки – как для пациентов, так и для трансплантатов. По мере того, как скрининг компонентов крови на наличие ВГС привел к снижению передачи возбудителя при переливании крови, стали очевидными уникальные аспекты эпидемиологии ВГС в популяции пациентов с ХБП. Была установлена высокая частота передачи инфекции пациентам, получающим диализную терапию, и показано, что это главным образом обусловлено недостаточным вниманием к соблюдению мер предосторожности в отношении биологических жидкостей. Отсутствие отклонений в результатах печеночных тестов у большинства инфицированных ВГС пациентов, находящихся на лечении гемодиализом, затрудняло диагностику и признание клинической значимости ВГС, что, в свою очередь, не позволяло осуществлять адекватное ведение ВГС-инфекции в популяции пациентов с ХБП. Дополнительной проблемой являлось отсутствие эффективных и хорошо переносимых противовирусных препаратов для лечения пациентов с ХБП, поскольку применение интерферона (особенно в сочетании с рибавирином) сопровождалось выраженной токсичностью. Более того, интерферон вызывал дисфункцию трансплантированной почки у реципиентов почечного трансплантата.

Десять лет назад по инициативе KDIGO была создана рабочая группа, целью которой стала разработка рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению ВГС при ХБП. Эти рекомендации, ставшие самими первыми рекомендациями KDIGO, были опубликованы в 2008 г. С тех пор достигнуты значительные успехи в ведении ВГС-

инфекции, особенно в области противовирусной терапии. В результате большая часть сомнений относительно выбора схем терапии и возможностей последующей трансплантации почки у инфицированных ВГС пациентов с ХБП в настоящее время разрешилась. Кроме того, возможности диагностики хронических заболеваний печени усовершенствовались настолько, что в настоящее время фиброз печени можно оценивать с помощью неинвазивных методов, например, методом эластографии сдвиговой волной. С учетом этих достижений в области диагностики и лечения ВГС было признано целесообразным проведение всестороннего обзора данных и пересмотра рекомендаций KDIGO по ВГС у пациентов с заболеваниями почек. Принципом работы KDIGO является разработка рекомендаций, основанных на доказательствах наиболее высокого качества, без непосредственного учета экономической составляющей, которая широко варьирует в разных странах. Недавно Комиссия Ланцет по основным лекарственным средствам (Lancet Commission on Essential Medicines) подчеркнула значение и осветила проблемы обеспечения доступа к безопасным, эффективным и недорогим основным препаратам, включая средства для лечения ВГС [1]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения опубликовала свой первый отчет о предпринятых практических шагах по расширению доступа к таким препаратам [2].

Мы благодарим Мишеля Жадуля и Пола Мартина, возглавивших эту важную инициативу, и выражаем особую признательность членам Рабочей группы, посвятившим свое время и знания созданию данных Рекомендаций. Кроме того, членам Рабочей группы активно помогали коллеги из независимой Группы по сбору и анализу доказательств, во главе с Этаном Балком, Крейгом Гордоном, Эми Эрли и Менгянг Ди, которые сделали возможным создание этих Рекомендаций.

В соответствии с политикой KDIGO по обеспечению прозрачности и строгого общественного контроля, в процессе разработки Рекомендаций их общие положения и проект были распространены для открытого обсуждения. Полученные отзывы были тщательно проанализированы членами Рабочей группы, которые критически оценили общественное мнение и внесли соответствующие изменения в окончательный вариант Рекомендаций, предназначенный для публикации.

Сопредседатели KDIGO –  
Дэвид Уилер  
Вольфганг Винкельмайер

## Члены Рабочей группы

### СОПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Мишель Жадуль,  
Университетские клиники Святого Луки  
Левенский католический университет  
Брюссель, Бельгия

Пол Мартин,  
Миллеровская школа медицины  
Университет Майами  
Майами, шт. Флорида, США

### РАБОЧАЯ ГРУППА

Марина Беренгер,  
Университетская больница, IIS La Fe  
Университет Валенсии  
Валенсия, Испания

Бертрам Казиске,  
Медицинский центр округа Хеннепин  
Миннеаполис, шт. Миннесота, США

Вахид Досс,  
Национальный научно-исследовательский институт  
гепатологии и тропической медицины  
Каир, Египет

Чинг-Ланг Лай,  
Университет Гонконга  
China Гонконг, Китай

Фабрицио Фиабрици,  
Больница Маджоре и Фонд IRCCS  
Милан, Италия

Хосе Моралес,  
Университетская больница 12 октября  
Мадрид, Испания

Жак Изопэ,  
Центр физиопатологии Тулуз-Пурпан  
Тулуза, Франция

Прити Патель,  
Центры по контролю и профилактике  
заболеваний  
Атланта, шт. Джорджия, США

Вивекананд Джа,  
Институт Всемирной охраны здоровья Джорджа  
Нью-Дели, Индия

Станислас Пол,  
Больница Кочин  
Париж, Франция

Нассим Камар,  
Университетский госпитальный центре Рангёй  
Тулуза, Франция

Марсело Сильва,  
Университетская больница Аустраль  
Пилар, Аргентина

### ГРУППА ПО СБОРУ И АНАЛИЗУ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

**Центр по обобщению доказательств в области здравоохранения,  
Школа общественного здравоохранения университета Брауна,  
Провиденс, Род-Айленд, США**

Этан Балк, руководитель проекта, руководитель разработки рекомендаций

Крейг Гордон, помощник руководителя проекта, заместитель руководителя разработки рекомендаций

Эми Эрли, научный сотрудник

Менгянг Ди, врач, научный сотрудник

## Резюме

Клинические практические рекомендации KDIGO 2018 по профилактике, диагностике, обследованию и лечению гепатита С при хронической болезни почек представляют собой полностью обновленный вариант предыдущих рекомендаций, опубликованных в 2008 г. Данное руководство предназначено для оказания помощи в практическим врачам при лечении пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) и страдающих хронической болезнью почек (ХБП), включая и пациентов, получающих лечение хроническим диализом и реципиентов почечного трансплантата. Основные специфические вопросы, освещаемые в новых рекомендациях, включают выявление и оценку ВГС у пациентов с ХБП, лечение ВГС-инфекции у пациентов с ХБП, лечение инфицированных ВГС пациентов до и после трансплантации почки, профилактику передачи ВГС в отделениях гемодиализа, а также диагностику и лечение заболеваний почек, ассоциированных с ВГС. Разработка данных рекомендаций проводилась в строгом соответствии с процессом рассмотрения и оценки доказательств. Подходы к лечению и положения рекомендаций основаны на систематическом обзоре соответствующих исследований, а оценка качества доказательств и силы рекомендаций проводилась в соответствии с системой оценки, разработки и изучения рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Обсуждаются случаи ограничения доказательности результатов, а также представлены рекомендации по будущим исследованиям.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; криоглобулинемия; диализ; препараты прямого противовирусного действия; гломерулярные заболевания; гемодиализ; вирус гепатита С; контроль над инфекциями; рекомендации; KDIGO; трансплантация почки; печеночные пробы; внутрибольничная передача инфекции; скрининг; систематический обзор

## ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа должен быть соблюден следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2018;8:91-165.

## Краткое изложение основных положений рекомендаций

### Глава 1: Выявление и оценка ВГС при ХБП

#### 1.1 Скрининг пациентов с ХБП на наличие инфекции ВГС

- 1.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам при первом обследовании по поводу ХБП (1С).
  - 1.1.1.1: Мы рекомендуем использовать иммуноферментный анализ с последующим амплификационным тестированием нуклеиновых кислот (ТНК) при положительном результате иммуноферментного анализа (1А).
- 1.1.2: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала гемодиализа в любом диализном центре, а также при переводе пациента из другого диализного центра или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной терапии (1А).
  - 1.1.2.1: Мы рекомендуем использовать либо только ТНК, либо иммуноферментный анализ с последующим ТНК при положительном результате иммуноферментного анализа (1А).
- 1.1.3: Мы предлагаем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала перитонеального диализа или домашнего гемодиализа (2D).
- 1.1.4: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам, проходящим обследование перед трансплантацией почки (1А).

#### 1.2 Последующий скрининг на инфицирование ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом в диализных центрах

- 1.2.1: Пациентам, получающим гемодиализ в диализных центрах, мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС каждые 6 месяцев с помощью иммуноферментного анализа или ТНК (1В).
  - 1.2.1.1: О каждом новом случае инфицирования ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом, следует сообщать в соответствующие органы здравоохранения (Нет степени).
  - 1.2.1.2: При выявлении в отделении нового случая инфицирования ВГС мы рекомендуем обследовать на наличие инфекции ВГС всех пациентов отделения и увеличить частоту последующих обследований на ВГС (1А).
  - 1.2.1.3: После излечения от ВГС мы рекомендуем обследовать пациентов, получающих лечение гемодиализом, каждые 6 месяцев с помощью ТНК для выявления возможной реинфекции (1В).
- 1.2.2: Мы предлагаем определять уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на момент начала лечения гемодиализом в любом диализном отделении или при переводе из другого центра (2В).
  - 1.2.2.1: Мы предлагаем контролировать уровни АЛТ у пациентов на гемодиализе ежемесячно (2В).

#### 1.3 Оценка состояния печени у пациентов с ХБП, инфицированных ВГС

- 1.3.1: Мы рекомендуем обследовать пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, на наличие фиброза печени (1А).
- 1.3.2: Мы рекомендуем на первом этапе использовать неинвазивные методы диагностики фиброза печени (1В).
- 1.3.3: При неустановленной причине заболевания печени или противоречивых результатах неинвазивного обследования следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени (Нет степени).
- 1.3.4: При подозрении на наличие выраженного фиброза печени (F3–F4) у пациентов с ХБП мы рекомендуем проводить оценку портальной гипертензии (1А).

## 1.4 Другие исследования у пациентов, инфицированных ВГС

- 1.4.1: При выявлении инфицирования ВГС мы рекомендуем всех пациентов обследовать на наличие заболевания почек (1A).
  - 1.4.1.1: Скрининг на заболевания почек включает анализ мочи и оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (Нет степени).
- 1.4.2: Если при первом обследовании данных за наличие заболевания почек не получено, пациентам, остающимся ТНК-позитивными, следует проводить скрининг на заболевание почек повторно (Нет степени).
- 1.4.3: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП и ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивных, так и ТНК-негативных) регулярно осуществлять оценку прогрессирования ХБП (1A).
- 1.4.4: Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивным, так и ТНК-негативным) проводить скрининг и при необходимости – вакцинацию против вируса гепатита А (ВГА) и вируса гепатита В (ВГВ), а также скрининг на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (1A).

## Глава 2: Лечение ВГС у пациентов с ХБП

2.1: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, оценивать возможность проведения противовирусной терапии (1A).

- 2.1.1: Мы рекомендуем использовать безинтерфероновые схемы терапии (1A).
- 2.1.2: Мы рекомендуем выбирать схему терапии с учетом генотипа (и подтипа) ВГС, вирусной нагрузки, предшествующей терапии, взаимодействий лекарственных средств, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), стадии фиброза печени, перспектив трансплантации почки и печени и сопутствующих заболеваний (1A).
- 2.1.3: Лечение кандидатов на трансплантацию почки должно осуществляться совместно с центром трансплантации, чтобы оптимизировать сроки терапии (Нет степени).

2.2: Мы рекомендуем для лечения пациентов с СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП С1–С3б) использовать схемы терапии, включающие любые одобренные к применению противовирусные препараты прямого действия (ПППД) (1A).

2.3: Пациенты с СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП С4–С5) должны получать лечение по схемам на основе ПППД без применения рибавирина (см. Рисунок 1).

2.4: Мы рекомендуем оценивать возможность проведения терапии у всех реципиентов почечного трансплантата, инфицированных ВГС (1A).

- 2.4.1: Мы рекомендуем для лечения использовать режим на основе ПППД (см. Рисунок 1) (1A).
- 2.4.2: Мы рекомендуем выбирать режим терапии с учетом генотипа (и подтипа) ВГС, вирусной нагрузки, предшествующей терапии, взаимодействий лекарственных средств, СКФ, стадии фиброза печени, перспективах трансплантации печени и сопутствующих заболеваний (1A).
- 2.4.3: Мы рекомендуем избегать режимов, включающих интерферон (1A).
- 2.4.4: У реципиентов почечного трансплантата мы рекомендуем перед началом терапии оценить возможные лекарственные взаимодействия между ПППД и другими сопутствующими препаратами, в том числе иммунодепрессантами (1A).
  - 2.4.4.1: Мы рекомендуем мониторировать концентрацию ингибиторов кальциневрина во время и после завершения терапии ПППД (1B).

2.5: Всех кандидатов на лечение перед началом терапии следует обследовать на инфицирование ВГВ (Нет степени).

- 2.5.1: При выявлении у пациента поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) следует оценить возможность проведения терапии по поводу ВГВ (Нет степени).



**2.5.2: Если HbsAg отсутствует, но выявляются маркеры перенесенной ВГВ-инфекции (положительные HbсAb как в сочетании с HbсAb, так и без), во время терапии ПППД необходимо проводить мониторинг реактивации ВГВ с помощью повторных исследований ДНК ВГВ и печеночных тестов (Нет степени).**

Функция почек	Генотип ВГС	Рекомендованный режим(ы)	Сила доказательств	Альтернативный режим(ы)	Сила доказательств
ХБП С4–С5 (СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) включая ГД и РПТ <sup>b</sup>	1a	Гразопревир/элбасвир	1B	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир (PrOD или 3D режим) с рибавирином	2D
		Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	1b	Гразопревир/элбасвир	1B	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир (PrOD или 3D режим)	2D
		Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	2, 3	Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	4	Гразопревир/элбасвир	2D		
		Глекапревир/пибрентасвир	1B		
5, 6	Глекапревир/пибрентасвир	2D			
ХБП С5 на ПД	н/д (рационально следовать режимам, предложенным для ГД)				
РПТ (СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	1a	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1B	Софосбувир/рибавирин	2D
		Глекапревир/пибрентасвир <sup>c</sup>	1C		
	1b	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1B		
		Глекапревир/пибрентасвир <sup>c</sup>	1C		
	2, 3, 5, 6	Глекапревир/пибрентасвир <sup>c</sup>	1D	Софосбувир/даклатасвир/рибавирин <sup>d</sup>	2D
	4	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1D		
Глекапревир/пибрентасвир <sup>c</sup>		1D			

**Рисунок 1 | Рекомендованные режимы применения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) стадии 4–5 С и реципиентов почечного трансплантата (РПТ) в зависимости от генотипа вируса гепатита С (ВГС)<sup>a</sup>.** Длительность терапии для всех режимов обычно составляет 12 недель, но читателям рекомендуется обратиться к руководствам Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) или European Association for the Study of the Liver для получения самых последних рекомендаций. <sup>a</sup> Мы рекомендуем проводить лечение пациентам с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП стадии 1СТ–3СТ) любыми лицензированными препаратами. <sup>b</sup> Опубликованная доказательная база, касающаяся режимов лечения у РПТ с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 4СТ–5СТ), очень скудна. Режимы терапии для РПТ должны выбираться так, чтобы избегать лекарственных взаимодействий, особенно с ингибиторами кальциневрина. <sup>c</sup> Базируется на данных Reau *et al.* [3] <sup>d</sup> Согласно рекомендациям AASLD (<http://www.hcvguidelines.org>). ХБП С, хроническая болезнь почек (категория СКФ); ГД, гемодиализ; н/д, нет данных или доступных доказательств; ПД, перитонеальный диализ.

### Глава 3: Профилактика передачи ВГС в отделениях гемодиализа

**3.1: Мы рекомендуем в отделениях гемодиализа придерживаться стандартных процедур по обеспечению контроля над инфекциями, включая гигиенические меры предосторожности, которые эффективно предотвращают контакт пациентов с кровью и загрязненными кровью жидкостями, препятствуя переносу возбудителей, передающихся с кровью (см. Таблицу 1) (1A).**

**Таблица 1 | Практические мероприятия по контролю над инфекциями («гигиенические предосторожности»), которые имеют наибольшее значение для профилактики передачи ВГС**

- Надлежащая гигиена рук и замена перчаток, особенно при переходе от одного пациента к другому, перед инвазивными процедурами, а также после контакта с кровью и потенциально загрязненными кровью поверхностями и материалами
- Надлежащая подготовка препаратов для инъекций с соблюдением методов асептики и в соответствующей «чистой» зоне, соблюдение правил выполнения инъекций лекарственных препаратов
- Тщательная обработка и дезинфекция всех поверхностей диализного места, особенно тех, к которым постоянно прикасаются
- Надлежащее отделение «чистых» материалов от загрязненных материалов и оборудования

- 3.1.1: Мы рекомендуем регулярно проводить наблюдательные проверки качества мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями в отделениях гемодиализа (1C).
  - 3.1.2: Мы рекомендуем не использовать отдельные аппараты для гемодиализа у пациентов, инфицированных ВГС (1D).
  - 3.1.3: Мы предлагаем не изолировать пациентов, инфицированных ВГС, и получающих лечение гемодиализом (2C).
  - 3.1.4: Мы предлагаем при соблюдении стандартных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями повторно использовать диализаторы, применявшиеся у пациентов, инфицированных ВГС (2D).
- 3.2: Мы рекомендуем центрам гемодиализа проверять и отслеживать результаты всех исследований на ВГС с целью выявления новых случаев инфицирования ВГС у своих пациентов (1B).
- 3.2.1: Мы рекомендуем проведение активных мероприятий по повышению качества гигиены рук (и правильному использованию перчаток), безопасности инъекций, уборки и дезинфекции помещений, если окажется, что новый случай инфицирования ВГС может быть связан с процедурой диализа (1A).
- 3.3: В стратегии по профилактике передачи ВГС в отделениях гемодиализа приоритет следует отдавать соблюдению стандартных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями; не следует полагаться лишь на лечение пациентов, инфицированных ВГС (Нет степени).

#### Глава 4: Тактика ведения пациентов, инфицированных ВГС, до и после трансплантации почки

##### 4.1 Оценка и ведение кандидатов на трансплантацию почки с учетом инфицирования ВГС

- 4.1.1: В качестве оптимального метода лечения пациентов с ХБП 5 стадии мы рекомендуем проведение трансплантации почки независимо от наличия ВГС-инфекции (1A).
- 4.1.2: Мы предлагаем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, оценивать тяжесть заболевания печени и наличие портальной гипертензии (при наличии показаний) перед принятием решения о трансплантации (2D).
  - 4.1.2.1: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентами с компенсированным циррозом печени (без портальной гипертензии) выполнять только трансплантацию почки (1B).
  - 4.1.2.2: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентами с декомпенсированным циррозом печени проводить комбинированную трансплантацию печени и почки (1B) и сразу после трансплантации начинать лечение ВГС-инфекции (1D).
- 4.1.3: При выборе сроков начала лечения ВГС-инфекции по отношению ко времени трансплантации почки (до или после) следует учитывать тип донора (живой или трупный), длительность пребывания в листе ожидания в зависимости от типа донора, политику центра, регулиющую использование почек от инфицированных ВГС трупных доноров, генотип ВГС, и тяжесть фиброза печени (Нет степени).
  - 4.1.3.1: Мы рекомендуем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, рассматривать возможность проведения терапииПППД (до или после трансплантации) (1A).
  - 4.1.3.2: У инфицированных ВГС кандидатов на трансплантацию почки от живого донора мы предлагаем обсуждать возможность проведения терапии (до или после трансплантации) с учетом генотипа ВГС и ожидаемого времени до трансплантации (2B).
  - 4.1.3.3: В случаях, когда получение почки от ВГС-позитивного донора повышает шансы на трансплантацию, мы предлагаем трансплантировать почки от ВГС-позитивных доноров ВГС ТНК-позитивным пациентам и после трансплантации проводить лечение инфекции ВГС (2B).

## 4.2 Использование почек от ВГС-инфицированных доноров

4.2.1: Мы рекомендуем всем донорам почки проводить скрининг на наличие ВГС-инфекции с помощью иммуноферментного анализа и ТНК (при доступности ТНК) (1A).

4.2.2: Мы рекомендуем трансплантировать почки, полученные от ВГС ТНК-позитивных доноров ТНК-позитивным реципиентам (1A).

4.2.3: После оценки степени фиброза, при отсутствии цирроза печени, потенциальным донорам, инфицированным ВГС, следует провести лечение ВГС-инфекции до забора органа; донорство возможно при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) при условии соответствия другим необходимым для донорства критериям (Нет степени).

## 4.3 Применение режимов поддерживающей иммуносупрессивной терапии

4.3.1: Мы предлагаем у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата использовать любые стандартные режимы индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии (2C).

## 4.4 Лечение осложнений, связанных с ВГС, у реципиентов трансплантата почки

4.4.1: У пациентов, ранее инфицированных ВГС и перед трансплантацией достигших УВО, мы рекомендуем провести ТНК через 3 месяца после трансплантации или при появлении признаков нарушения функции печени (1D).

4.4.2: Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), не получавшие лечения ВГС-позитивные реципиенты почечного трансплантата должны проходить такое же обследование, как и ВГС-позитивные пациенты, не подвергавшиеся трансплантации (Нет степени).

4.4.3: Реципиенты почечного трансплантата, инфицированные ВГС, должны каждые 6 месяцев проходить обследование для выявления протеинурии (Нет степени).

4.4.3.1: У пациентов с впервые выявленной протеинурией (отношение белок/креатинин в моче >1 г/г или суточная протеинурия >1 г при двух и более исследованиях) мы предлагаем проводить биопсию трансплантата с иммунофлюоресцентным исследованием и электронной микроскопией (2D).

4.4.4: Мы рекомендуем проводить лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом трансплантата с использованием ПППД (1D).

## Глава 5: Диагностика и лечение заболеваний почек, ассоциированных с ВГС-инфекцией

5.1: Мы рекомендуем проводить биопсию почки пациентам с ВГС-инфекцией и признаками гломерулярного заболевания (Нет степени).

5.2: Мы рекомендуем проводить лечение ВГС-инфекции у пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом (1A).

5.2.1: Мы рекомендуем начинать лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом со стабильной функцией почек без нефротического синдрома с применения ПППД (1C).

5.2.2: Пациентам с криоглобулинемией, нефротическим синдромом или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, помимо терапии ПППД, мы рекомендуем проводить также иммуносупрессивную терапию в сочетании с плазмаферезом или без него (1C).

5.2.3: Мы рекомендуем проводить иммуносупрессивную терапию пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом и морфологическими признаками активности, которые не отвечают на противовирусную терапию, в особенности пациентам с криоглобулинемическим поражением почек (1B).

5.2.3.1: В качестве иммуносупрессивной терапии первой линии мы рекомендуем использовать ритуксимаб (1C).

## Глава 1: Выявление и оценка ВГС у пациентов с ХБП

### 1.1 Скрининг пациентов с ХБП на наличие инфекции ВГС

У пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, и в подгруппах пациентов с ХБП, еще не получающих диализную терапию, наблюдается высокая распространенность ВГС-инфекции. Обследование пациентов с ХБП на инфицирование ВГС дает возможности для раннего выявления и лечения ВГС-инфекции, диагностики причины ХБП, обнаружения проблем контроля над инфекциями в отделениях гемодиализа, и служит основанием для принятия решений, связанных с проведением трансплантации почки.

**1.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам при первом обследовании по поводу ХБП (1С).**

**1.1.1.1: Мы рекомендуем использовать иммуноферментный анализ с последующим амплификационным тестированием нуклеиновых кислот (ТНК) при положительном результате иммуноферментного анализа (1А).**

**1.1.2: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала гемодиализа в любом диализном центре, а также при переводе пациента из другого диализного центра или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной терапии (1А).**

**1.1.2.1: Мы рекомендуем использовать либо только ТНК, либо иммуноферментный анализ с последующим ТНК при положительном результате иммуноферментного анализа (1А).**

**1.1.3: Мы предлагаем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала перитонеального диализа или домашнего гемодиализа (2D).**

**1.1.4: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам, проходящим обследование перед трансплантацией почки (1А).**

### Обоснование

**1.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам при первом обследовании по поводу ХБП (1С).**

**1.1.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала гемодиализа в любом диализном центре, а также при переводе пациента из другого диализного центра или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной терапии (1А).**

Необходимо обследовать всех пациентов с ХБП, у которых имеются факторы риска инфицирования ВГС [4]. Более того, скрининг на инфицирование ВГС в рамках обследования при ХБП целесообразен, поскольку i) распространенность инфекции, вызванной ВГС, у пациентов с ХБП, даже не получающих диализную терапию, выше, чем в общей популяции [5, 6]; ii) инфицированность ВГС увеличивает риск развития ХБП [7]; iii) инфицирование ВГС может способствовать прогрессированию ХБП [8-10].

Диагноз ВГС-инфекции базируется на результатах нескольких исследований [11, 12]. Серологические исследования, с помощью которых выявляют антитела к ВГС (анти-ВГС), основаны на иммуноферментном или хемолюминисцентном анализе. Тесты на анти-ВГС не позволяют дифференцировать ранее перенесенную и текущую ВГС-инфекцию. Выявление виремии ВГС основано на технологии тестирования нуклеиновых кислот (ТНК). Доступны методы качественной и количественной оценки РНК ВГС со сходными пределами выявления (10-20 международных единиц [МЕ]/мл). Тесты на антигены ВГС, которые выявляют либо ядерный антиген HCV, либо ядерный антиген в сочетании с другими белками ВГС, потенциально дешевле, чем ТНК, но их предел выявления намного выше (соответствует приблизительно 150-3000 МЕ/мл) [11, 13-15].

Наиболее распространенный подход к диагностике ВГС-инфекции заключается в первичном скрининге с использованием недорогого серологического анализа и при положительном результате – последующим ТНК исследованием. Однако в условиях высокой распространенности ВГС или в группах очень высокого риска оправдано выполнение ТНК уже на этапе первичного скрининга.

**1.1.2: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам**

*на момент начала гемодиализа в любом диализном центре, а также при переводе пациента из другого диализного центра или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной терапии (1A).*

**1.1.2.1: Мы рекомендуем использовать либо только ТНК, либо иммуноферментный анализ с последующим ТНК при положительном результате иммуноферментного анализа (1A).**

Среди пациентов, получающих лечение гемодиализом (ХБП С5А), распространенность ВГС-инфекции выше, чем в общей популяции [16, 17], она ассоциирована с длительностью пребывания на диализе. Передача ВГС от пациента к пациенту в центрах амбулаторного гемодиализа происходит постоянно, несмотря на широкое информирование о риске такой передачи и на наличие опубликованных рекомендаций по профилактике. При выявлении случаев заражения ВГС в диализном отделении следует незамедлительно проверить степень соблюдения мер по контролю над инфекциями и наметить соответствующие мероприятия по коррекции нарушений (см. Глава 2) [18-22]. У большинства пациентов ВГС-инфекция протекает бессимптомно, что делает обязательным скрининг на инфицирование ВГС в популяциях высокого риска, в частности у пациентов на гемодиализе, у которых симптоматика острой ВГС-инфекции распознается редко. Скрининг на инфицирование ВГС пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе, рекомендован Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (United States US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) и Рабочей группой профилактической службы США (US Preventive Services Task Force) [23, 24]. Цель скрининга в этой популяции – раннее выявление инфицирования ВГС, лечение инфекции и выявление случаев передачи во время процедур диализа. Скрининг на инфицирование ВГС показан всем пациентам, начинающим лечение хроническим гемодиализом в диализных центрах, а также при переводе пациентов из одного диализного центра в другой или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной почечной терапии. В диализных отделениях, в которых отмечается высокая распространенность ВГС, обследование следует сразу начинать с ТНК. Отсутствие анти-ВГС при выявлении РНК ВГС (т.е. ТНК-позитивность) с высокой степенью вероятности свидетельствует в пользу острой ВГС-инфекции.

Пробы для анализа на РНК ВГС с помощью ТНК следует забирать перед процедурой диализа, поскольку во время сеанса гемодиализа уровень вирусемии снижается (механизм этого феномена пока не установлен) [25].

**1.1.3: Мы предлагаем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам**

*на момент начала перитонеального диализа или домашнего гемодиализа (2D).*

Передача ВГС наблюдается в основном в отделениях гемодиализа, где этому могут способствовать контаминация кровью рук медицинского персонала, препаратов, расходных материалов и оборудования. В настоящее время количественная оценка риска инфицирования ВГС пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или домашнем гемодиализе, отсутствует. Поскольку многим из этих пациентов в определенный момент времени может потребоваться лечение в условиях отделения гемодиализа, где они могут столкнуться с риском инфицирования ВГС, перед началом перитонеального диализа или домашнего гемодиализа необходимо провести скрининг для документального подтверждения статуса по инфицированию ВГС. Если этим пациентам временно требуется проведение гемодиализа в условиях диализного центра, они должны пройти скрининг на инфицирование ВГС в соответствии с рекомендациями для пациентов диализных центров, в том числе с продолжением скрининга до 6 месяцев после завершения лечения в данном центре (и при переходе на другой вид заместительной терапии).

**1.1.4: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам, проходящим обследование перед трансплантацией почки (1A).**

Кандидатов на трансплантацию почки необходимо обследовать на инфицирование ВГС при проведении оценки возможности трансплантации. Определение статуса реципиентов по инфицированию ВГС необходимо для выбора оптимальной тактики ведения и, потенциально, для оценки возможности трансплантации почки от доноров, инфицированных ВГС (см. Главу 4).

## **1.2 Последующий скрининг на инфицирование ВГС пациентов, получающих лечение гемодиализом в диализных центрах**

**1.2.1: Пациентам, получающим гемодиализ в диализных центрах, мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС каждые 6 месяцев с помощью иммуноферментного анализа или ТНК (1B).**

**1.2.1.1: О каждом новом случае инфицирования ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом, следует сообщать в соответствующие органы здравоохранения (Нет степени).**

**1.2.1.2: При выявлении в отделении нового случая инфицирования ВГС мы рекомендуем обследовать на наличие инфекции ВГС всех пациентов от-**

деления и увеличить частоту последующих обследований на ВГС (1А).

**1.2.1.3:** После излечения от ВГС мы рекомендуем обследовать пациентов, получающих лечение гемодиализом, каждые 6 месяцев с помощью ТНК для выявления возможной реинфекции (1В).

**1.2.2:** Мы предлагаем определять уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на момент начала лечения гемодиализом в любом диализном отделении или при переводе из другого центра (2В).

**1.2.2.1:** Мы предлагаем контролировать уровни АЛТ у пациентов на гемодиализе ежемесячно (2В).

#### Обоснование

**1.2.1:** Пациентам, получающим гемодиализ в диализных центрах, мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС каждые 6 месяцев с помощью иммуноферментного анализа или ТНК (1В).

**1.2.1.1:** О каждом новом случае инфицирования ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом, следует сообщать в соответствующие органы здравоохранения (Нет степени).

**1.2.1.2:** При выявлении в отделении нового случая инфицирования ВГС мы рекомендуем обследовать на наличие инфекции ВГС всех пациентов отделения и увеличить частоту последующих обследований на ВГС (1А).

**1.2.1.3:** После излечения от ВГС мы рекомендуем обследовать пациентов, получающих лечение гемодиализом, каждые 6 месяцев с помощью ТНК для выявления возможной реинфекции (1В).

Пациентам, не инфицированным ВГС, скрининг на наличие инфекции следует проводить каждые 6 месяцев [23]. Эта рекомендация относится как к анти-ВГС-негативным, так и к анти-ВГС-позитивным но ВГС РНК-негативным пациентам, первоначально скринированным с помощью иммуноферментного метода, а также к РНК ВГС-негативным пациентам, скринированным первоначально методом ТНК. Анти-ВГС-позитивные пациенты при отсутствии у них РНК ВГС (т.е. ТНК-негативные) считаются излечившимися, но остаются в группе риска реинфекции при повторном контакте с возбудителем [26], и, следовательно, должны подвергаться повторному скринингу. Анти-

ВГС-позитивные ВГС ТНК-негативные пациенты на диализе подлежат скринингу каждые 6 месяцев с использованием метода ТНК в предмет повторного инфицирования ВГС.

Цель повторного скрининга – выявить новые случаи инфицирования (то есть, вновь приобретенные инфекции), которые могут свидетельствовать о передаче возбудителя в диализном центре. У всех пациентов с положительными результатами скрининга на ВГС необходимо проанализировать результаты первичного обследования на ВГС, чтобы определить, изменился ли статус по инфицированности ВГС (что свидетельствует о вновь приобретенной инфекции); о результатах следует сообщить пациенту. Любой пациент с ВГС-инфекцией (вновь приобретенной или уже существующей) должен находиться под наблюдением и рассматриваться как кандидат на противовирусную терапию.

Обо всех случаях острой ВГС-инфекции у пациентов, получающих лечение гемодиализом, необходимо сообщать в соответствующие органы здравоохранения. Порядок отчетности может быть предписан законом. Так, например, в США, обо всех случаях выявления положительного результата анализа на ВГС в течение 12 месяцев после документально подтвержденного отрицательного результата исследования анти-ВГС или ТНК (сероконверсия) следует сообщать в органы здравоохранения [27]. Случаи развития острой ВГС-инфекции у пациентов на гемодиализе должны расследоваться и считаться связанными с медицинским вмешательством пока не будет доказано обратное [28]. Наряду с диализом и вмешательствами, не связанными с диализом, органы здравоохранения должны оценивать и факторы риска, обусловленные образом жизни и поведением пациентов. Для установления источника инфекции может быть использовано молекулярное секвенирование РНК ВГС других пациентов, получающих лечение в данном диализном центре [22, 29-31].

При выявлении острой ВГС-инфекции нужно незамедлительно обследовать всех остальных пациентов в отделении, чтобы выявить другие случаи инфицирования. Следует проанализировать статус всех пациентов на момент выявления нового случая инфекции и всех пациентов, ранее считавшихся не инфицированными, необходимо обследовать повторно. Кроме того, необходимо на какое-то время увеличить частоту повторного скрининга: например, 1 раз в месяц в течение первых 3 месяцев, далее – 1 раз в 3 месяца, а затем, если не выявлено новых случаев инфекции, возобновить проведение скрининга каждые 6 месяцев [20, 23]. Такой подход может помочь выявить случаи отсроченной сероконверсии у пациентов, инфицированных в то же время, что и индексный случай или обнаружить другие случаи, обусловленные повторными нарушениями. Использование этой стратегии позволило выявить новые

случаи инфицирования при нескольких вспышках инфекции, вызванной ВГС [22, 23].

У анти-ВГС-позитивных пациентов с хронической ВГС-инфекцией, у которых на фоне противовирусной терапии был достигнут отрицательный результат ВГС ТНК с устойчивым вирусологическим ответом (УВО), следует начинать скрининг с помощью ТНК через 6 месяцев после документального подтверждения УВО. УВО определяется на основании результатов ТНК, выполненного через  $\geq 12$  недель после завершения терапии.

При спонтанном разрешении острой ВГС-инфекции, подтвержденном отрицательным результатом исследования на РНК ВГС через  $\geq 6$  месяцев после ее начала, скрининг с использованием ТНК следует начинать через 6 месяцев после документально подтвержденного выздоровления.

**1.2.2: Мы предлагаем определять уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на момент начала лечения гемодиализом в любом диализном отделении или при переводе из другого центра (2В).**

**1.2.2.1: Мы предлагаем контролировать уровни АЛТ у пациентов на гемодиализе ежемесячно (2В).**

У пациентов на гемодиализе рекомендуется определять активность АЛТ в сыворотке крови исходно, а затем в динамике 1 раз в месяц – с целью раннего выявления новых случаев инфицирования ВГС у больных, находящихся в группе риска [23]. У впервые инфицированных пациентов повышение уровня АЛТ может предшествовать сероконверсии, и должно послужить стимулом к немедленному дополнительному обследованию. При выявлении необъяснимого повышения уровня АЛТ (превышающего верхнюю границу нормы) необходимо обследование для исключения ВГС-инфекции. Прогностическое значение скрининга АЛТ для выявления инфицирования ВГС изучено только в одном исследовании и расценено как умеренное [33]. Вместе с тем, мониторинг уровня АЛТ – недорогой метод, позволяющий оценивать возможность инфицирования пациентов на гемодиализе в интервалах между регулярными скринингами, проводимыми с помощью серологических тестов или ТНК. Поскольку лишь немногие гемодиализные пациенты с острой инфекцией ВГС предъявляют жалобы на соответствующие симптомы, отраженные в медицинских картах, уровни АЛТ также часто используют для ретроспективного установления периода возможного инфицирования пациентов с приобретенной инфекцией. Таким образом, ежемесячное определение уровней АЛТ имеет большое значение, помогая сузить временной период поиска наиболее вероятного воздействия и его источника. Значение ежемесячного мониторинга активности АЛТ у пациентов с разрешившейся ВГС-инфекцией не изучалось.

### 1.3 Оценка состояния печени у пациентов с ХБП, инфицированных ВГС

**1.3.1: Мы рекомендуем обследовать пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, на наличие фиброза печени (1А).**

**1.3.2: Мы рекомендуем на первом этапе использовать неинвазивные методы диагностики фиброза печени (1В).**

**1.3.3: При неустановленной причине заболевания печени или противоречивых результатах неинвазивного обследования следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени (Нет степени).**

**1.3.4: При подозрении на наличие выраженного фиброза печени (F3–F4) у пациентов с ХБП мы рекомендуем проводить оценку портальной гипертензии (1А).**

#### Обоснование

**Обследование пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, на наличие фиброза печени.** В предыдущих Клинических практических рекомендациях KDIGO по ВГС, опубликованных в 2008 г. [34], биопсия печени рассматривалась в качестве «золотого стандарта» для оценки выраженности фиброза печени у пациентов с ХБП, включая кандидатов на трансплантацию и реципиентов почечного трансплантата. Основной целью биопсии печени у пациентов с поздними стадиями ХБП была диагностика цирроза печени. Из-за обусловленного поражением печени риска смерти после трансплантации цирроз печени считался противопоказанием к изолированной трансплантации почки и требовал обсуждения вопроса о комбинированной трансплантации печени и почки.

Современные доказательные данные демонстрируют, что неинвазивные биохимические маркеры (Фибротест/ФиброМетр, индекс отношения аспартат-аминотрансфераза/количество тромбоцитов – ИОАТ, индекс Forns или FIB-4), а также методы оценки состояния ткани (жесткость печени при эластографии) сопоставимы по точности при определении степени выраженности фиброза печени как у пациентов с ХБП С4–5, так и в общей популяции [35]. Метод эластографии вполне надежен в диагностике выраженного фиброза и/или цирроза печени (F3–F4) [36, 37], другие неинвазивные методы дают менее точные результаты (см. Таблицы S1 и S2 в Приложении). Более того, несмотря на то, что при биопсии печени серьезные осложнения наблюдаются редко, пациенты часто отказываются от этой процедуры; и кроме этого, достоверность исследования также может снижаться вследствие ошибок, связанных с забором материала и интерпретацией результатов. В целом частота выполнения биопсии

печени у пациентов, инфицированных ВГС, снизилась.

Поскольку в настоящее время у подавляющего числа пациентов, получающих лечение по поводу ВГС, можно ожидать достижения УВО, подходы к ведению кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС (даже при наличии у них цирроза печени) существенно изменились. УВО ассоциирован со стойким и продолжительным подавлением некротического воспалительного ответа и даже может привести к регрессу цирроза печени, что, в свою очередь, может снизить частоту связанных с заболеванием осложнений и повысить выживаемость [38]. Если у пациентов нет серьезных осложнений портальной гипертензии, то даже в отсутствие регресса цирроза печени возможно проведение изолированной трансплантации почки, как это делается у пациентов с циррозом печени в исходе вирусного гепатита В (ВГВ) [39].

Учитывая высокую частоту УВО, достигаемую при использовании современных режимов терапииПППД, роль биопсии печени в оценке выраженности фиброза у инфицированных ВГС пациентов с ХБП С4-5 будет изменяться. Определение тяжести цирроза печени включает оценку выраженности клинически значимой портальной гипертензии (градиент давления в печеночных венах  $\geq 10$  мм рт.ст.) [40]. Оценка тяжести портальной гипертензии может проводиться с помощью эзофагогастродуоденоскопии, неинвазивных методов лучевой диагностики или при непосредственном измерении давления в воротной вене. Согласно материалам консенсуса Baveno VI [41], при компенсированном циррозе печени, плотности печени по результатам эластометрии  $< 20$  кПа и количестве тромбоцитов  $> 150000/\text{мм}^3$  наличие портальной гипертензии маловероятно (и, следовательно, можно избежать проведения эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ с 90% надежностью результатов). Адекватность этого подхода у пациентов, находящихся на гемодиализе, не оценивалась и остается неизвестной.

Таким образом, обследование с использованием неинвазивных методов, основанных на определении биохимических показателей и/или состояния ткани печени показано всем инфицированным ВГС пациентам с почечной недостаточностью для установления стадии фиброза, оценки возможностей противовирусной терапии (см. Главу 2) и осуществления выбора между изолированной трансплантацией почки или комбинированной трансплантации почки и печени при наличии цирроза. Выполнение биопсии печени следует предложить в случаях расхождения результатов биохимических тестов и эластографии или при подозрении на наличие сопутствующего заболевания печени иной природы, чем ВГС [42].

## 1.4 Другие исследования у пациентов, инфицированных ВГС

Несмотря на то, что при ВГС-инфекции преимущественно поражается печень, с ВГС также ассоциирован ряд внепеченочных проявлений, в том числе поражение почек [43]. Показано, что ВГС поражает как гепатоциты, так и лимфоциты, следовательно, существует связь между ВГС-инфекцией и лимфолиферативными заболеваниями, например, лимфомой и смешанной криоглобулинемией [44]. ВГС способен вызывать нарушение функции ряда других органов и систем – сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, скелетно-мышечной, дыхательной и мочевыводящей систем, а также глаз и кожи. Кроме того, ВГС может отрицательно влиять на психосоциальный статус [45].

Между инфекцией, вызванной ВГС, и ХБП существует сложная взаимосвязь. Как ВГС-инфекция, так и ХБП широко распространены в популяции и взаимотяготеают друг-друга: у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, повышен риск инфицирования ВГС, а ВГС, в свою очередь, провоцирует развитие некоторых заболеваний почек. Традиционные факторы риска развития ХБП, такие как старение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и метаболический синдром не объясняют в полной мере частоту ХБП у взрослого населения развитых стран. В последние десять лет получены данные, свидетельствующие, что помимо этих факторов, в развитии заболеваний почек этиологическую роль играет ВГС. Коинфекция ВГС также рассматривается как фактор риска ХБП у ВИЧ-инфицированных пациентов [46]. Мета-анализ [7] наблюдательных исследований [47-55] продемонстрировал взаимосвязь между наличием анти-ВГС и увеличением заболеваемости ХБП во взрослой популяции (скорректированное отношение рисков [ОР] 1,43, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,23-1,63). Принимая во внимание имеющуюся информацию, пациентов, инфицированных ВГС, следует рассматривать как лиц с повышенным риском развития ХБП независимо от наличия у них традиционных факторов риска развития заболеваний почек.

**1.4.1: При выявлении инфицирования ВГС мы рекомендуем всех пациентов обследовать на наличие заболевания почек (1A).**

**1.4.1.1: Скрининг на заболевания почек включает анализ мочи и оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (Нет степени).**

**1.4.2: Если при первом обследовании данных за наличие заболевания почек не получено, пациентам, остающимся ТНК-позитивными, следует проводить скрининг на заболевание почек повторно (Нет степени).**



**1.4.3: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП и ВГС в анамнезе (как ТНК-положительных, так и ТНК-негативных) регулярно осуществлять оценку прогрессирования ХБП (1A).**

**1.4.4: Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП ВГС в анамнезе (как ТНК-положительным, так и ТНК-негативным) проводить скрининг и, при необходимости, вакцинацию против вируса гепатита А (ВГА) и вируса гепатита В (ВГВ), а также скрининг на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (1A).**

#### Обоснование

**1.4.1: При выявлении инфицирования ВГС мы рекомендуем всех пациентов обследовать на наличие заболевания почек (1A).**

**1.4.1.1: Скрининг на заболевания почек включает анализ мочи и оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (Нет степени).**

Согласно многочисленным популяционным исследованиям, среди взрослого населения распространенность ХБП (определяемой по снижению СКФ и/или повышению экскреции альбумина с мочой) [56], превышает 10%. Частота выявления изолированного снижения СКФ составляет от 5% до 6%, но с возрастом резко увеличивается. Обследование инфицированных ВГС пациентов на наличие ХБП представляется обоснованным, поскольку многие авторы предполагают потенциальную этиологическую роль инфекции, вызванной ВГС, в развитии ХБП. Однако эпидемиологические исследования по оценке распространенности ХБП у пациентов, инфицированных ВГС, до недавнего времени были ограниченными, кроме того, в них использовались различные критерии диагностики ХБП, а также отличались демографические/клинические характеристики репрезентативной популяции пациентов. По данным проведенных в США исследований [47, 52, 55], у анти-ВГС-положительных пациентов среднего возраста нескорректированная распространенность снижения СКФ ( $<60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) исходно варьировала от 5,1% до 8,0%. Нескорректированная распространенность почечной недостаточности (концентрация креатинина в сыворотке крови  $>1,5$  мг/дл [ $>133$  мкмоль/л]) в одном крупном исследовании, включавшем анти-ВГС-положительных ветеранов США, составила 4,8% [57]. В другой крупной когорте ВГС-положительных и ВИЧ-положительных пациентов из Северной Америки нескорректированная частота выявления снижения СКФ ( $<60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) исходно варьировала от 3,7% до 4,0% [58].

Поражение почек при ВГС-инфекции было впервые описано более двух десятилетий назад, однако

взаимосвязь между ВГС и ХБП (снижением СКФ или наличием протеинурии) во взрослой популяции еще несколько лет назад рассматривалась как неоднозначная. Накопленные к настоящему времени доказательства свидетельствуют об отрицательном влиянии инфицирования ВГС на риск развития ХБП (Таблицы S3 и S4 в Приложении). По данным одного мета-анализа [7], относительный риск заболеваемости ХБП при серопозитивности по ВГС составил 1,43 (95% ДИ 1,23-1,63), тогда как другое недавно проведенное исследование [59] продемонстрировало, что у пациентов, инфицированных ВГС, риск развития ХБП оказался на 27% выше по сравнению с пациентами без ВГС. В этом исследовании у инфицированных ВГС пациентов риск развития мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН) был выше в 2 раза, а риск криоглобулинемии – в 17 раз. Показано, что эффективная противовирусная терапия снижает риск развития ХБП на 30%. Когортные исследования, проведенные у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС [10], больных сахарным диабетом [8, 60] и пациентов с морфологически верифицированным хроническим гломерулонефритом (ГН) [9], подтвердили статистически значимую взаимосвязь между наличием анти-ВГС антител и ускоренным прогрессированием ХБП. Частота выявления анти-ВГС антител в сыворотке крови была статистически значимо выше у пациентов с ХБП (до развития тХПН и начала диализной терапии) по сравнению с здоровой популяцией [5, 6]. Среди инфицированных ВГС реципиентов трансплантата печени с ХБП 2 стадии (СКФ 60-89 мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>), констатированной до начала противовирусной терапии, достижение УВО способствовало повышению СКФ [61]. Коинфекция ВГС служит причиной увеличения расходов на медицинскую помощь ВИЧ-инфицированными пациентами в США. С помощью многомерной модели Пуассона было продемонстрировано, что коинфекция ВГС ассоциирована с более высокой частотой обращений в отделения неотложной помощи: скорректированный относительный риск (ОР) составил 2,07 (95% ДИ 1,49-2,89). В частности, пациенты с коинфекцией обращались в отделения неотложной помощи по поводу заболеваний почек гораздо чаще, чем пациенты, инфицированные только ВИЧ (37% и 10% соответственно) [62]. Другой мета-анализ наблюдательных исследований [63] продемонстрировал взаимосвязь между положительным по анти-ВГС серологическим статусом и повышенным риском снижения СКФ у ВИЧ-инфицированных лиц (скорректированный ОР 1,64 [95% ДИ 1,28-2,0]) по сравнению с лицами, инфицированными только ВИЧ.

**1.4.2: Если при первом обследовании данных за наличие заболевания почек не получено, пациентам, остающимся ТНК-положительными, следует проводить скрининг на заболевание почек повторно (Нет степени).**

Рекомендации по повторному исследованию протеинурии или СКФ у анти-ВГС-позитивных, ВГС ТНК-позитивных пациентов основаны на данных эпидемиологических исследований. В одном исследовании оценивались результаты повторных измерений рСКФ и протеинурии в крупной когорте жителей мегаполиса в США. Распространенность ХБП оказалась выше у анти-ВГС-позитивных, ВГС ТНК-позитивных пациентов по сравнению с сопоставимым анти-ВГС-негативным контролем (9,1% по сравнению с 5,1%,  $P=0,04$ ) [64]. Кроме того, по данным III Национального исследования здоровья и питания населения (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III), у пациентов, инфицированных ВГС, как минимум в двух исследованиях был выявлен повышенный риск альбуминурии [65, 66]. Инфекция ВГС является классическим предрасполагающим фактором развития криоглобулинемического МПГН, однако у лиц, инфицированных ВГС, также существует риск поражения почек, обусловленного декомпенсированным циррозом печени, применением наркотиков, коинфекцией ВИЧ или ВГВ. К настоящему времени многочисленные исследования (обобщенные результаты которых представлены в недавно проведенном мета-анализе) [7] показали, что ВГС-инфекция ассоциирована с увеличением риска развития ХБП. Возможно, дополнительный вклад в повышение риска заболеваний почек у инфицированных ВГС пациентов вносит также и ускоренное развитие атеросклероза [67].

**1.4.3: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП и ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивных, так и ТНК-негативных) регулярно осуществлять оценку прогрессирования ХБП (1А).**

Несмотря на гетерогенность исследований и неоднозначность из результатов [68], в целом у лиц, инфицированных ВГС, по-видимому, повышен риск развития и прогрессирования заболеваний почек, и они нуждаются в мониторинге в соответствии с положениями Клинических практических рекомендаций KDIGO по ХБП [56]. В исследовании WINS (Women's Interagency HIV study – Межведомственное исследование ВИЧ-инфицированных женщин) наличие анти-ВГС само по себе оказалось ассоциировано с суммарным снижением рСКФ примерно на 5% в год (95% ДИ 3,2-7,2) по сравнению с динамикой рСКФ у серонегативных пациенток [69].

Следует отметить, что противовирусная терапия по поводу ВГС статистически значимо улучшает печеночные и внепеченочные исходы как в общей популяции [70, 71], так и у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС [72]. В шести исследованиях изучали влияние режимов противовирусной терапии на основе интерферона (ИФН) на прогрессирование ХБП [64, 73-77]. Данные пяти исследований с многофакторным анализом [64, 73-76] продемон-

стрировали, что лечение инфекции, вызванной ВГС, само по себе способно улучшить почечную выживаемость. В национальном когортном исследовании на Тайване у пациентов, получавших противовирусную терапию (пегилированный ИФН в сочетании с рибавирином [РБВ]), расчетная 8-летняя частота развития тХПН составила 0,15% по сравнению с 1,32% у нелеченных больных ( $P<0,001$ ) [75]. С помощью скорректированной по многим факторам регрессионной модели Кокса была продемонстрирована ассоциация противовирусной терапии с более низким риском развития тХПН (ОР 0,15; 95% ДИ 0,07-0,31). Кроме того, на фоне противовирусной терапии скорректированный ОР развития острого коронарного синдрома составил 0,77 (95% ДИ 0,62-0,97), а ишемического инсульта – 0,62 (95% ДИ 0,46-0,83) [75]. Подобные благоприятные ассоциации отсутствовали у пациентов, получавших терапию менее 16 недель, что позволяет предполагать неадекватность коротких курсов данного вида терапии.

В исследовании с участием 650 японских пациентов с циррозом печени [73] многофакторный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса показал, что отсутствие достижения УВО являлось предиктором развития ХБП (скорректированное ОР 2,67; 95% ДИ 1,34-5,32). В проведенном на базе стационаров в США исследовании, включавшем 552 пациентов, инфицированных ВГС, за 7 лет наблюдения терапию ИФН получили 159 больных. При использовании множественной логистической регрессии терапия ИФН в анамнезе оказалась статистически значимым независимым отрицательным предиктором развития ХБП (отношение шансов [ОШ] 0,18; 95% ДИ 0,06-0,56) [64]. Наконец, недавно проведенный мета-анализ контролируемых и неконтролируемых исследований (11 исследований; 225 пациентов), в котором изучалась эффективность и безопасность противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулярных заболеваниях, показал, что после проведения терапии на основе ИФН- $\alpha$  среднее снижение уровня сывороточного креатинина составило 0,23 мг/дл (20 мкмоль/л) (95% ДИ 0,02-0,44) [78].

**1.4.4: Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП и ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивным, так и ТНК-негативным) проводить скрининг и, при необходимости, вакцинацию против вируса гепатита А (ВГА) и вируса гепатита В (ВГВ), а также скрининг на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (1А).**

ВГС – возбудитель, передающийся с кровью и имеющий общие пути передачи с ВГВ и ВИЧ. Несмотря на легкое течение вирусного гепатита А (ВГА) у здоровых лиц, суперинфекция ВГА и ВГВ у пациентов с заболеваниями печени (в том числе хроническим ВГС) может привести к серьезным ос-

ложнениям и смертности [79]. Таким образом, поскольку развитие инфекций, вызванных ВГА [80] и ВГВ [81], можно предотвратить с помощью вакцинации, необходимо поощрять соответствующую вакцинацию даже несмотря на то, что у пациентов с поздними стадиями ХБП частота ответа на введение вакцины снижена.

#### **Рекомендации по проведению исследований**

- Необходимы исследования по изучению роли определения антигенов ВГС как альтернативы ТНК при диагностике ВГС вирусемии.
- Необходимо установить клиническую значимость определения антигенов ВГС с помощью иммуноферментного анализа и комбинированных анализов на антигены и антитела.
- Необходимо изучить прогностическое значение различных уровней АЛТ для выявления инфицирования ВГС, дополнительный вклад скрининга АЛТ при использовании иммуноферментных анализов и ТНК нового поколения. Данные должны быть предоставлены диализным службам, которые проводят рутинный скрининг своих пациентов. Необходимо изучить пользу определения уровней АЛТ после разрешения ВГС-инфекции.
- Учитывая доступность эффективных методов лечения ВГС, необходимо изучить роль ПППД в профилактике и замедлении прогрессирования ХБП у лиц, инфицированных ВГС.

## Глава 2: Лечение ВГС у пациентов с ХБП

Ниже представлены рекомендации с учетом уровня СКФ. СКФ может быть измеренной или рассчитанной. Для расчета СКФ мы предлагаем использовать формулу СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), основанную на уровне креатинина, или формулу СКД-ЕРІ, основанную на уровнях креатинина и цистатина [82].

Поскольку многочисленные исследования, проведенные в общей популяции, продемонстрировали мощную корреляцию между смертностью и УВО [83], регуляторные органы, например, FDA (US Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами), в целом одобрили использование УВО в качестве суррогатной конечной точки в исследованиях, проводимых с целью регистрации лекарственных препаратов [84]. Недавно FDA заменило УВО через 24 недели после завершения терапии (УВО24) на УВО через 12 недель (УВО12). Несмотря на отсутствие доказательств того, что УВО12 снижает смертность при ХБП, в мета-анализе было продемонстрировано, что УВО24 являлся предиктором смертности не только в общей популяции, но и у больных с циррозом печени, а также у пациентов с коинфекцией ВИЧ [85]. На данный момент продолжительность терапии с использованием ПППД составляет, как правило, 12 недель, но в будущем возможны изменения.

Как и в общей популяции, у большинства пациентов с ХБП потенциальные преимущества противовирусной терапии превосходят потенциальный вред [86]. Однако у некоторых пациентов ожидаемая продолжительность жизни может быть недостаточной для достижения преимуществ терапии (например, у больных с метастатическим раком). Рабочая группа воздержалась от указания срока минимальной продолжительности жизни, при котором лечение было бы оправданным, принимая во внимание неточность прогнозов и необходимость индивидуализации такого решения. Тем не менее, как упоминается в рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени/Американского общества специалистов по инфекционным болезням (Association for the Study of Liver Diseases/ Infectious Diseases Society of America, AASLD/ IDSA), доказательства в поддержку начала терапии ВГС у пациентов с ограниченной продолжительностью жизни (<12 месяцев) малочисленны [87].

ИФН часто плохо переносятся пациентами с поздними стадиями ХБП (ХБП С4–С5), у которых продолжительность воздействия препарата увеличивается в результате снижения почечного клиренса. Применение РБВ также ассоциировано с развитием

нежелательных явлений. Индуцируемая РБВ гемолитическая анемия особенно часто наблюдается у пациентов с ХБП С3б–5 и может быть тяжелой. У пациентов с поздними стадиями ХБП необходимо снижать дозы РБВ, но расчеты снижения дозы носят приблизительный характер. Обычно начальная доза составляет 200 мг/сут, но и это не предупреждает развитие анемии, несмотря на начало применения или увеличение дозы эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА). Поскольку ПППД эффективны, хорошо переносятся и в большинстве своем не требуют снижения дозы у пациентов с ХБП, в настоящее время желательно полностью отказаться от использования ИФН у всех пациентов и свести к минимуму применение РБВ у пациентов с поздними стадиями ХБП.

**2.1: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, оценивать возможность проведения противовирусной терапии (1А).**

**2.1.1: Мы рекомендуем использовать безинтерфероновые схемы терапии (1А).**

**2.1.2: Мы рекомендуем выбирать схему терапии с учетом генотипа (и подтипа) ВГС, вирусной нагрузки, предшествующей терапии, взаимодействий лекарственных средств, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), стадии фиброза печени, перспектив трансплантации почки и печени и сопутствующих заболеваний (1А).**

**2.1.3: Лечение кандидатов на трансплантацию почки должно осуществляться совместно с центром трансплантации, чтобы оптимизировать сроки терапии (Нет степени).**

**2.2: Мы рекомендуем для лечения пациентов с СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП С1–С3б) использовать схемы терапии, включающие любые одобренные к применению противовирусные препараты прямого действия (ПППД) (1А).**

**2.3: Пациенты с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП С4–С5) должны получать лечение по схемам на основе ПППД, без применения рибавирина (см. Рисунок 1).**

**2.4: Мы рекомендуем оценивать возможность проведения терапии у всех реципиентов почечного трансплантата, инфицированных ВГС (1А).**

Функция почек	Генотип ВГС	Рекомендованный режим(ы)	Сила доказательств	Альтернативный режим(ы)	Сила доказательств
ХБП С4–С5 (СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) включая ГД и РПТ <sup>b</sup>	1a	Гразопревир/элбасвир	1B	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир (PrOD или 3D режим) с рибавирином	2D
		Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	1b	Гразопревир/элбасвир	1B	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир (PrOD или 3D режим)	2D
		Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	2, 3	Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	4	Гразопревир/элбасвир	2D		
		Глекапревир/пибрентасвир	1B		
5, 6	Глекапревир/пибрентасвир	2D			
ХБП С5 на ПД	н/д (рационально следовать режимам, предложенным для ГД)				
РПТ (СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	1a	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1B	Софосбувир/рибавирин	2D
		Глекапревир/пибрентасвир <sup>c</sup>	1C		
	1b	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1B		
		Глекапревир/пибрентасвир <sup>c</sup>	1C		
	2, 3, 5, 6	Глекапревир/пибрентасвир <sup>c</sup>	1D	Софосбувир/даклатасвир/рибавирин <sup>d</sup>	2D
	4	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1D		
Глекапревир/пибрентасвир <sup>c</sup>		1D			

**Рисунок 1 | Рекомендованные режимы применения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) стадии 4–5 С и реципиентов почечного трансплантата (РПТ) в зависимости от генотипа вируса гепатита С (ВГС)<sup>a</sup>.** Длительность терапии для всех режимов обычно составляет 12 недель, но читателям рекомендуется обратиться к руководствам Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) или European Association for the Study of the Liver для получения самых последних рекомендаций. <sup>a</sup> Мы рекомендуем проводить лечение пациентам с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП стадии 1СТ–3БСТ) любыми лицензированными препаратами. <sup>b</sup> Опубликованная доказательная база, касающаяся режимов лечения у РПТ с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 4СТ–5СТ), очень скудна. Режимы терапии для РПТ должны выбираться так, чтобы избегать лекарственных взаимодействий, особенно с ингибиторами кальциневрина. <sup>c</sup> Базируется на данных Reau *et al.* [3] <sup>d</sup> Согласно рекомендациям AASLD (<http://www.hcvguidelines.org>). ХБП С, хроническая болезнь почек (категория СКФ); ГД, гемодиализ; н/д, нет данных или доступных доказательств; ПД, перитонеальный диализ.

2.4.1: Мы рекомендуем для лечения использовать режим на основе ПППД (см. Рисунок 1) (1A).

2.4.2: Мы рекомендуем выбирать режим терапии с учетом генотипа (и подтипа) ВГС, вирусной нагрузки, предшествующей терапии, взаимодействий лекарственных средств, СКФ, стадии фиброза печени, перспективах трансплантации печени и сопутствующих заболеваний (1A).

2.4.3: Мы рекомендуем избегать режимов, включающих интерферон (1A).

2.4.4: У реципиентов почечного трансплантата мы рекомендуем перед началом терапии оценить возможные лекарственные взаимодействия между ПППД и другими сопутствующими препаратами, в том числе иммунодепрессантами (1A).

2.4.4.1: Мы рекомендуем мониторировать концентрацию ингибиторов кальциневрина во время и после завершения терапии ПППД (1B).

2.5: Всех кандидатов на лечение перед началом терапии следует обследовать на инфицирование ВГВ (Нет степени).

2.5.1: При выявлении у пациента поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) следует оценить возможность проведения терапии по поводу ВГВ (Нет степени).

2.5.2: Если HbsAg отсутствует, но выявляются маркеры перенесенной ВГВ-инфекции (положительные HbSAb как в сочетании с HBsAb, так и без), во время терапии ПППД необходимо проводить мониторинг реактивации ВГВ с помощью

## повторных исследований ДНК ВГВ и печеночных тестов (*Нет степени*).

### Обоснование

**ХБП С1–С3б стадии (СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).** При незначительном или умеренно выраженном снижении функции почек пациенты с ХБП обычно могут получать лечение в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями для общей популяции. В настоящее время в США руководства AASLD/IDSA рекомендуют несколько режимов дозирования для лиц с незначительным или умеренно выраженным снижением СКФ. При ХБП С1–С3б стадии (СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не требуется коррекции дозы при использовании даклатавира (60 мг); комбинированного препарата с фиксированными суточными дозами элбасвира (50 мг) и гразопревира (100 мг); комбинированного препарата с фиксированными суточными дозами глекапревира (300 мг) и пибрентасвира (120 мг); комбинированного препарата с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) и либо ледипасвира (90 мг), либо велпатасвира (100 мг); симепревира (150 мг); комбинированного препарата с фиксированными дозами софосбувира (400 мг), велпатасвира (100 мг) и воксилепревира (100 мг); а также софосбувира (400 мг). Однако на момент выхода рекомендаций в некоторых странах режимы терапии, включающие велпатасвир, не были официально одобрены к применению у пациентов с ХБП С1–С3 стадии.

В Руководстве Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2018 г. [42] также рекомендуется не изменять дозы ПППД при ХБП С1–С3 стадии, но обеспечить тщательное наблюдение за пациентами.

Таким образом, у пациентов с ХБП С1–С3 стадии выбор ПППД не ограничен. Однако необходимо подчеркнуть, что рекомендованные препараты и дозы постоянно меняются, поэтому врачи должны сверяться с последними рекомендациями AASLD (<https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/renal-impairment>) или EASL (<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>) для получения наиболее актуальной информации о терапии.

**ХБП С4–С5 и С5Д стадии (поздние стадии ХБП: лица с СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или получающие диализную терапию).** Почечный клиренс ПППД различен, следовательно, при достижении пациентами поздних стадий ХБП большое значение имеет выбор препарата. До недавнего времени возможности лечения ВГС у пациентов с поздними стадиями ХБП были ограничены. Важно отметить, что софосбувир, который является основой большинства схем терапии с использованием ПППД, выводится пре-

имущественно почками (80%) и одобрен к применению только у лиц с СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП С1–С3 стадии).

Режим, включающий комбинированное применение элбасвира (ингибитора неструктурного белка 5А (NS5А), препятствующего образованию комплекса репликации) и гразопревира (ингибитора протеазы неструктурного белка NS3/4А нового поколения), одобрен к применению у пациентов, инфицированных генотипами (ГТ) ВГС 1 и 4, на основании данных по безопасности и эффективности, полученных у пациентов с поздними стадиями ХБП. Оба препарата метаболизируются при участии CYP3А и выделяются преимущественно через кишечник ( $> 90\%$ ), их почечный клиренс минимален ( $< 1\%$ ). Несмотря на то, что по данным фармакокинетического анализа площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) выше у пациентов с поздними стадиями ХБП, нуждающихся в проведении гемодиализа (почти на 46% по сравнению с лицами с нормальной функцией почек), эти изменения воздействия препаратов не считаются клинически значимыми [88]. Обращают на себя внимание данные Reddy и соавт. [89] которые обнаружили, что 32 пациента с ХБП С3а–С3б стадии были включены в исследования гразопревира и элбасвира, и доказательств ухудшения функции почек у этих больных в результате применения указанных препаратов не выявили.

Гразопревир представляет собой субстрат OATP1В1/3, поэтому его одновременное назначение с препаратами, ингибирующими OATP1В1/3 (такими как эналаприл, статины, дигоксин, некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина), может привести к повышению концентрации гразопревира и развитию клинически значимой гипербилирубинемии. Элбасвир и гразопревир являются субстратами CYP3А, следовательно, их одновременное назначение с мощными индукторами CYP3А (например, рифампицином, фенитоином и препаратами зверобоя продырявленного) противопоказано, поскольку в результате могут снизиться концентрации в плазме крови и противовирусная активность обоих препаратов. Для оценки риска и получения рекомендаций по взаимодействию лекарственных препаратов следует воспользоваться интернет-сайтом Hepatitis Drug Interactions Ливерпульского университета (<http://www.hep-druginteractions.org>) или другим надежным авторитетным источником.

В отличие от софосбувира, такие лекарственные препараты как гразопревир+элбасвир, паритапревир+ритонавир+омбитасвир в сочетании с дасабувиром или без, симепревир, даклатавир, а также глекапревир/пибрентасвир могут безопасно применяться у пациентов с ХБП С4–С5 стадии (Таблицы S5 и S6 в Приложении). Опубликованы результаты исследования нескольких режимов терапии у пациентов с поздними стадиями ХБП (С4–С5). В исследовании

C-SURFER (плацебо-контролируемое, рандомизированное, многоцентровое исследование 3 фазы) оценивали применение grazoprevira и elbasvir в течение 12 недель у инфицированных ВГС ГТ1 пациентов с поздними стадиями ХБП (81% пациентов с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [ХБП С5] и 76% пациентов на гемодиализе [ХБП 5Д], в том числе 6% пациентов с циррозом печени) [90]. Большинство пациентов были инфицированы ВГС ГТ1а (52%), и 80% ранее не получали лечения. УВО12 был достигнут у 99% пациентов (95% ДИ 95,3-100,0; у 115 из 116), зарегистрирован 1 рецидив через 12 недель после завершения терапии, при этом отсутствовали статистически значимые различия как между пациентами с ГТ1а и ГТ1b, так и между пациентами, находящимися на гемодиализе и больными с ХБП, не получающими диализную терапию. Наблюдалась очень хорошая переносимость терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями (частота  $\geq 10\%$ ) были головная боль, тошнота и утомляемость, но частота их была сопоставима в группах терапии и контроля. Частота снижения уровня гемоглобина до <8,5 г/дл (<85 г/л) также была сопоставима у леченных и нелеченных больных (4,5% и 4,4%, соответственно), процент пациентов, которым потребовалось назначение ЭСА, был одинаковым в обеих группах. Нежелательные явления со стороны почек, такие как повышение уровня креатинина и/или азота мочевины в сыворотке крови, изменение СКФ и потребность в начале лечения гемодиализом, также были сопоставимы в обеих группах [90, 91]. Результаты этого РКИ недавно подтвердились в когортном исследовании, проведенном во Франции в условиях реальной клинической практики [92]. Комбинированное применение паритапревира, усиленного ритонавиrom, в сочетании с омбитасвиром и дасабувиром (схема «PrOD» или «3D») изучавшееся в небольшом неконтролируемом исследовании а также в наблюдательном когортном исследовании, продемонстрировало высокую эффективность у инфицированных ВГС ГТ1 пациентов с ХБП С4 и С5 стадии [93]. У пациентов, инфицированных ВГС ГТ1а, при лечении по схеме «PrOD» может потребоваться применение РБВ. Однако даже начальной дозе РБВ до 200 мг/сут у половины пациентов потребовалось дальнейшее снижение дозы препарата, несмотря на применение ЭСА [94].

К факторам со стороны ВГС, потенциально влияющим на чувствительность к противовирусной терапии (особенно у пациентов инфицированных ВГС ГТ1а), относятся в первую очередь генетические варианты, ассоциированных с резистентностью [95]. В некоторых центрах тестирование резистентности может быть недоступно, и если применение РБВ не представляется возможным из-за исходной анемии, то у пациентов с ВГС ГТ1а следует обсуждать продление терапии grazoprevиром/элбасвиром до 16 недель. У пациентов с ВГС ГТ1а и высокой

вирусной нагрузкой (>800 000 МЕ/мл) предлагается увеличить продолжительность терапии до 16 недель и по возможности применять РБВ во избежание снижения частоты достижения УВО (с 99% на фоне приема РБВ до 88% без РБВ, по данным одного исследования) [96].

В исследовании RUBY II, представленном на Ежегодной конференции AASLD в 2016 г., диализные пациенты с ВГС ГТ1а получали терапию паритапревиром, усиленным ритонавиром, омбитасвиром и дасабувиром, а пациентам, инфицированным ГТ4, назначались первые два препарата без дасабувира. Схема терапии не включала РБВ. Из 13 пролеченных пациентов 12 достигли УВО (92%). Одному пациенту, досрочно прекратившему противовирусную терапию, была проведена трансплантация почки [97]. Все препараты, применяемые в составе комбинированной терапии, которая включает омбитасвир, паритапревир и ритонавир в сочетании с дасабувиром (при ГТ1) или без (при ГТ4), выводятся в основном кишечником, таким образом, на поздних стадиях ХБП (С4–С5) их фармакокинетика существенно не меняется и коррекция дозы не требуется. В неконтролируемом многоцентровом исследовании, включавшем ранее 20 нелеченных пациентов, инфицированных ВГС ГТ1 (без цирроза печени, с ХБП С4 или С5 стадии), лечение по этой схеме проводилось в течение 12 недель. Пациенты с ВГС ГТ1а дополнительно получали РБВ ( $n=13$ ), а лица с ГТ1b – не получали ( $n=7$ ). Из 20 пациентов 18 достигли УВО12 (90%, 95% ДИ 69,9-97,2), при этом в одном случае отсутствие эффекта лечения не было связано с вирусом (смерть после окончания лечения по причине, не связанной с терапией). Единственный случай рецидива наблюдался у инфицированного ВГС ГТ1 пациента с выраженным фиброзом печени, получающего лечение гемодиализом. Серьезных нежелательных явлений не отмечено, случаев преждевременного прекращения терапии из-за нежелательных явлений не было. У 9 пациентов терапия РБВ была прекращена из-за развития анемии; 4 пациента получали ЭСА. Переливания компонентов крови не потребовалось [94].

Как и другие ингибиторы протеаз (симепревир и паритапревир), grazoprevир противопоказан пациентам с декомпенсированным циррозом печени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью) из-за снижения метаболизма в печени и риска развития нежелательных явлений, в частности – гепатотоксичности.

На практике, при назначении ингибиторов NS5A (например, даклатавира) и ингибиторов протеазы (например, симепревира) коррекция дозы с учетом функции почек не нужна.

До появления несколько лет назад комбинации глекапревира и пибрентасвира режим терапии на основе софосбувира был единственным мето-

дом лечения пациентов с ХБП С4 или С5 стадии, инфицированных ВГС ГТ 2, 3, 4 и 6, особенно тех, у кого имелся цирроз печени и тех, кто не ответил на ИФН-содержащие схемы терапии. Схема терапии, включающая комбинацию глекапревира и пибрентасвира, является пангенотипической и не требует уменьшения дозы при снижении СКФ. В исследовании EXPEDITION-4, включавшем 104 пациента с ХБП С4–С5 стадии, инфицированных ВГС ГТ 1-6 (82% больных находились на лечении гемодиализом) [98], использовалась комбинация глекапревира (ингибитора протеазы) и пибрентасвира (ингибитора NS5A) в течение 12 недель. У 42% пациентов терапия проводилась ранее (в том числе двое больных получали терапию по схеме на основе софосбувира), у 19% пациентов был компенсированный цирроз печени. УВО зарегистрирован у 98% пациентов; из двух пациентов, не достигших УВО, у одного длительность терапии составила только 4 недели, а другой умер от не связанной с лечением причины сразу после окончания терапии. Обнаружение ассоциированных с резистентностью вариантов (у 29% пациентов) не повлияло на УВО, хотя следует отметить, что пациенты с ВГС ГТ3, не ответившие на предшествующую терапию, в исследование не включались.

Мы признаем, что в некоторых странах и регионах предпочтительные для пациентов с ХБП С4–С5Д стадии режимы терапии (например, комбинации grazoprevira и elbasvir или glecaprevira и pibrentasvir) могут быть недоступны, и что единственным возможным методом лечения могут оказаться схемы на основе софосбувира, хотя этот препарат и не одобрен к применению у пациентов с ХБП С4–С5Д стадии. Софосбувир интенсивно метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного нуклеотидного аналога уридинтрифосфата (SOF-007TP), который после дефосфорилирования превращается в основной неактивный метаболит софосбувира – GS-331007 (SOF-007). SOF-007 выводится преимущественно почками; после 4-часового сеанса гемодиализа его клиренс составляет примерно 53% [99]. При клиренсе креатинина (КлКр) <30 мл/мин фармакокинетические данные демонстрировали значительное увеличение экспозиции софосбувира (повышение AUC<sub>0-IFN</sub> на 171%) и в особенности SOF-007 (повышение AUC<sub>0-IFN</sub> на 451%) в плазме крови после однократного введения препарата в дозе 400 мг по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [100].

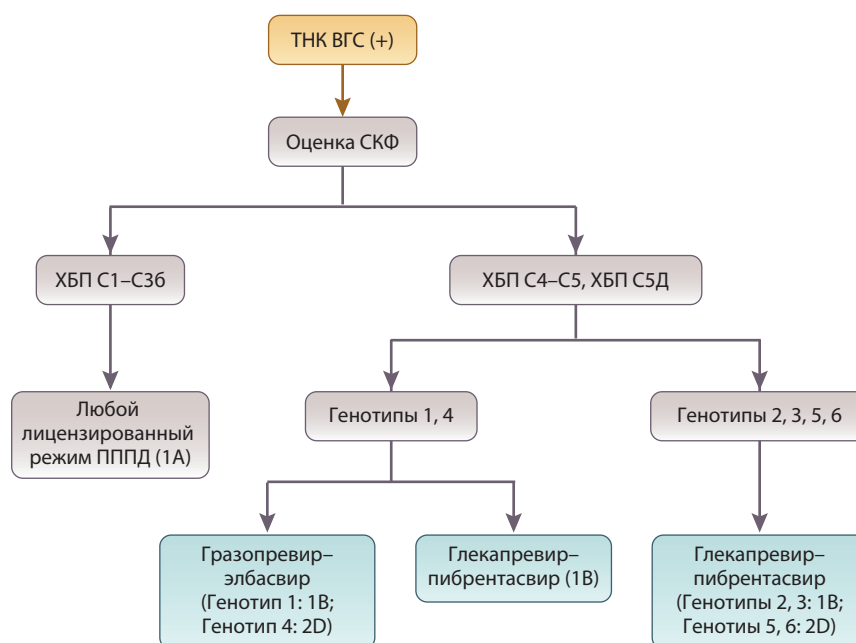
Несмотря на результаты этих фармакокинетических исследований, получены предварительные данные об использовании схем терапии на основе софосбувира у пациентов с ХБП, свидетельствующие, что применение софосбувира ежедневно или 3 раза в неделю было безопасным и хорошо переносилось инфицированными ВГС пациентами

на гемодиализе, у большинства из которых был цирроз печени [100-107]. В недавно проведенном проспективном исследовании сравнивали два режима дозирования: софосбувир в полной дозе (400 мг ежедневно,  $n=7$ ) или 3 раза в неделю ( $n=5$ ) после сеанса гемодиализа в сочетании с симепревиrom, даклатасвиrom, ледипасвиrom или РБВ [105]. Несмотря на то, что в обеих группах отмечались более высокие концентрации SOF-007 в плазме крови, чем те, о которых ранее сообщалось у пациентов с нормальной функцией почек, софосбувир и его неактивный метаболит SOF-007 не накапливались в плазме крови ни в режиме приема препарата между сеансами гемодиализа, ни при ежедневном приеме.

Дополнительный опыт применения софосбувира в сниженной дозе (200 мг/сут или 400 мг 2 раза в неделю) свидетельствует о том, что при очень хорошей переносимости использование таких субоптимальных доз снижает частоту достижения УВО. Gane и соавт. в своей работе представили результаты лечения 10 пациентов с тяжелой ХБП (9 пациентов с ВГС ГТ1, и 1 пациент с ВГС ГТ3, у всех КлКр <30 мл/мин), получавших софосбувир (200 мг/сут) в сочетании с РБВ (200 мг/сут) [100]. На фоне такой схемы терапии у пациентов с ВГС ГТ1 наблюдалось 6 рецидивов. Perumpail и соавт. представили описание двух случаев успешного лечения пациентов, перенесших трансплантацию печени и находящихся на гемодиализе, которым проводилась терапия софосбувиrom (200 мг/сут и 400 мг/сут соответственно) в сочетании с симепревиrom в стандартной дозе [103, 104]. Bhamidimarri и соавт. [106] оценили две разные схемы терапии у 15 пациентов с поздними стадиями ХБП ( $n=3$ ) или нуждавшихся в лечении гемодиализом ( $n=12$ ). 11 пациентов получали софосбувир в дозе 200 мг/сут, а 4 пациента в дозе 400 мг 3 раза в неделю; всем назначалась стандартная доза симепревира. Всего наблюдалось 2 рецидива: по одному в каждой группе. Наконец, предварительные результаты анализа другой серии из 11 пациентов, нуждавшихся в лечении гемодиализом и получавших софосбувир (400 мг/сут) и симепревиr, демонстрируют отсутствие рецидивов [102]. Совсем недавно более крупное исследование также показало, что противовирусная терапия с использованием сниженной дозы софосбувира является достаточно безопасной и эффективной у инфицированных ВГС пациентов с тХПН, в том числе у пациентов на гемодиализе [108].

Сообщалось о применении полной дозы софосбувира (использование препарата вне зарегистрированных показаний) у инфицированных ВГС пациентов, получающих диализную терапию, и у пациентов с высоким риском неэффективности терапии, например, пациентов с циррозом печени, ранее леченных или не ответивших на лечение, а также пациентов, инфицированных ВГС ГТ3. Такие пациенты нуждаются в тщательном монитори-





**Алгоритм 1 | Схема лечения при хронической болезни почек (ХБП) С1–С5Д.** Оценка качества доказательств и уровня рекомендаций дана для каждого специфического режима лечения и генотипа вируса гепатита С (ВГС). ХБП С – хроническая болезнь почек, категория СКФ; ПППД – препараты прямого противовирусного действия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТНК – тестирование нуклеиновых кислот.

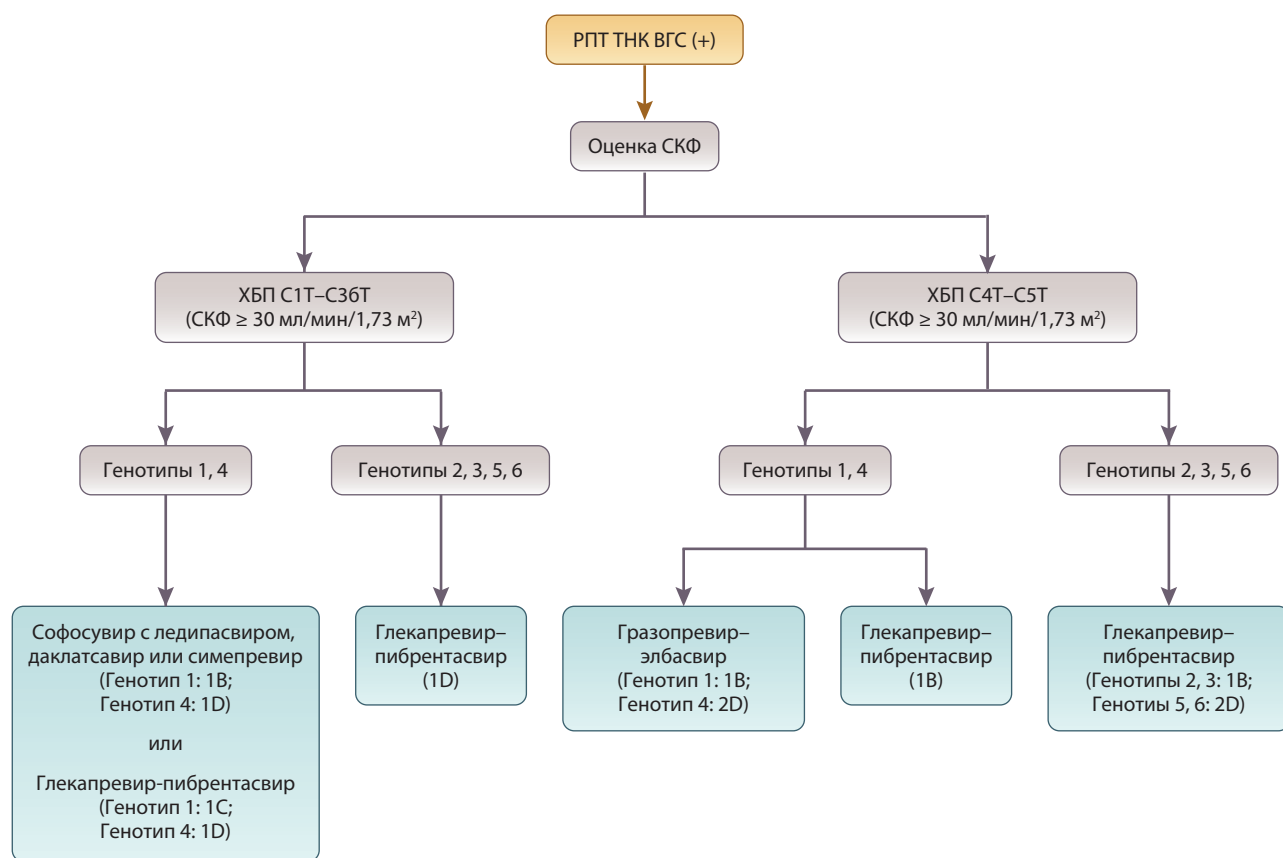
ровании клинических и биологических показателей и состояния сердца [109].

Остается нерешенным вопрос, может ли использование софосбувира у пациентов с поздними стадиями ХБП ускорить ее прогрессирование. Большинство исследований, посвященных изучению этой проблемы, включали пациентов с умеренным снижением СКФ. Gonzalez-Parra и соавт. [110] обнаружили статистически значимое снижение СКФ (на 9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у 35 пациентов с исходной СКФ в пределах от 30 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, получавших терапию по схеме, включавшей софосбувир, тогда как у 8 пациентов, получавших лечение по схеме PrOD, значимое снижение СКФ отмечено не было. Rosenblatt и соавт. [111] также сообщили, что в серии наблюдений у 90 пациентов исходный уровень КлКр <60 мл/мин был предиктором снижения функции почек на фоне применения софосбувира. В работе Saxena и соавт. у 73 пациентов с исходной рСКФ ≤45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, получавших софосбувир, также наблюдалось снижение функции почек [107]. Mallet и соавт. [112] в ретроспективном исследовании, включавшем 814 пациентов с ВГС, у большинства из которых исходная рСКФ была ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сообщили о среднем снижении рСКФ соответственно на 2,6 и 1,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на протяжении максимум 37 месяцев у больных, которые получали терапию с включением и без включения софосбувира. Напротив, Sise и соавт. [113] недавно показали, что у пациентов с ХБП С3а–С3б стадии, которым назначался софосбувир, излече-

ние ВГС было ассоциировано с повышением рСКФ на 9,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 6-месячного периода наблюдения после окончания терапии. Если, несмотря на столь противоречивые результаты, выбирается схема на основе софосбувира, необходимо проводить мониторинг функции почек с повторным определением концентрации креатинина в сыворотке крови в период терапии, хотя показаны ли редукции дозы или отмена препарата при дальнейшем снижении СКФ, неизвестно.

Алгоритм 1 представляет собой рекомендации по выбору ПППД в зависимости от функции почек и генотипа ВГС. Рабочая группа признает, что не все предпочтительные схемы терапии доступны во всех странах, поэтому также рекомендует альтернативные режимы лечения, чтобы предоставить информацию о других возможных вариантах терапии. Доказательства в поддержку определенных режимов назначения ПППД у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, отсутствуют, целесообразно следовать рекомендациями для пациентов, получающих лечение гемодиализом.

Таким образом, мы рекомендуем для лечения пациентов с ХБП С4–С5 и С5Д стадии использовать схемы терапии ПППД без применения РБВ. Комбинация глекапревилер и пибрентасвир характеризуется пангенотипической эффективностью, в том числе у пациентов, ранее получавших софосбувир и имеющих цирроз печени. Схемы гразопревилер + элбасвир и PrOD также одобрены к применению у пациентов с ХБП С4–С5 стадии, инфицированных ВГС ГТ 1



**Алгоритм 2 | Схема лечения для реципиентов почечного трансплантата (РПТ).** Оценка качества доказательств и уровня рекомендаций дана для каждого специфического режима лечения и генотипа вируса гепатита С (ВГС). ХБП С – хроническая болезнь почек, категория СКФ (Т – означает реципиент трансплантата); ТНК – тестирование нуклеиновых кислот.

и 4. Несмотря на данные некоторых исследований с использованием софосбувира у пациентов с ХБП С4–С5Д стадии, в странах, где доступны другие хорошо переносимые режимы терапии (например, комбинация гразопревира и элбасвира или глекапревира и пибрентасвира), применение софосбувира не рекомендуется, учитывая ограниченную информацию о безопасности препарата в данной популяции. Наши рекомендации в целом согласуются с рекомендациями AASLD (<https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/renal-impairment>) и EASL (<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>), однако с учетом того, что рекомендуемые препараты и дозы постоянно изменяются, врачи должны сверяться с этими источниками для получения самой последней информации о лечении.

**Реципиенты почечного трансплантата: ХБП С1Т–С5Т стадии (см. Главу 4).** Несмотря на то, что опубликованные данные о применении ПППД у реципиентов почечного трансплантата почки не столь многочисленны [115], результаты исследований представляются столь же удовлетворительными, как и у реципиентов трансплантата печени (Таблицы S7

и S8 в Приложении). В недавно проведенном сравнительном исследовании применения софосбувира и ледипасвира в течение 12 и 24 недель у 114 реципиентов почечного трансплантата, инфицированных ВГС ГТ 1 и 4 (96% ГТ1), с рСКФ  $\geq 40$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (медиана рСКФ 56 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), терапия очень хорошо переносилась, а частота достижения УВО приближалась к 100% при отсутствии различий между группами, свидетельствуя, что у реципиентов почечного трансплантата также применим 12-недельный курс лечения [116]. В менее крупных когортных исследованиях также были продемонстрированы превосходные результаты применения схем с использованием софосбувира у реципиентов почечного трансплантата [117–119]. Показано, что комбинация софосбувир/велпатасвир также высоко эффективна и хорошо переносится реципиентами трансплантата печени, инфицированными ВГС ГТ 1–4, и, несмотря на отсутствие в настоящее время данных по эффективности и безопасности препаратов в этой группе больных, может в будущем рассматриваться и для применения у реципиентов почечного трансплантата [120]. Reau и соавт. [3] недавно сообщили о высокой частоте УВО и очень хорошей переносимости комбинации глекапревир/

пибрентасвир у 100 реципиентов донорских органов (20 из них – реципиенты почечного трансплантата).

У реципиентов донорских органов межлекарственные взаимодействия ПППД с иммуносупрессантами могут привести к увеличению или снижению концентрации последних в плазме крови и, соответственно, способствовать риску развития токсичности или риску отторжения трансплантата. Например, одновременное применение комбинации элбасвир/гразопревир и циклоспорина не рекомендуется, поскольку при этом АУС гразопревира увеличивается в 15 раз, а АУС элбасвира – в 2 раза. Комбинация элбасвир/гразопревир увеличивает концентрацию такролимуса на 43%, в связи с чем показан строгий мониторинг концентрации и может потребоваться снижение дозы такролимуса. Другие ингибиторы протеаз (например симепревир и паритапревир) взаимодействуют с циклоспорином, такролимусом и эверолимусом аналогичным образом. Для микофенолата мофетила (ММФ) лекарственные взаимодействия с этими ингибиторами протеаз не обнаружено. Значимого взаимодействия между ингибиторами NS5A и полимеразы (например, софосбувиром) и ингибиторами кальциневрина (КНИ) не описано, но обязательно строгое мониторирование концентраций иммунодепрессантов, поскольку изменения метаболизма в печени, сопутствующие эрадикации ВГС, могут потребовать изменения доз иммуносупрессивных препаратов.

В целом межлекарственные взаимодействия являются важным фактором при выборе режима терапии ПППД. Для ингибиторов протеаз существует значительный риск межлекарственных взаимодействий, в частности у пациентов, получающих такие иммуносупрессивные препараты как КНИ или ингибиторы mTOR [93, 121]. Ингибиторы неструктурного белка 5B (NS5B) (например, софосбувир) или ингибиторы NS5A (например, ледипасвир и даклатасвир) характеризуются низким риском взаимодействия с КНИ и ингибиторами mTOR, но могут взаимодействовать с другими сопутствующими препаратами. Для оценки риска и получения рекомендаций по взаимодействию лекарственных препаратов следует воспользоваться интернет-сайтом Hepatitis Drug Interactions Ливерпульского университета (<http://www.hep-druginteractions.org>) или другим надежным авторитетным источником.

Во многих странах период ожидания трансплантата почки от умершего донора очень продолжителен, и многие кандидаты на трансплантацию умирают, находясь в листе ожидания трупной почки (см. Главу 4). Выживаемость после трансплантации, как правило, выше выживаемости на диализе, в том числе у пациентов, инфицированных ВГС. При наличии в арсенале ПППД может оказаться выгоднее получить трансплантат почки от донора, инфицированного ВГС, чем столкнуться с необходимостью длительного ожидания почки от донора без ВГС.

Высказывалось предложение, чтобы инфицированные ВГС кандидаты на трансплантацию воздерживались от противовирусной терапии до трансплантации с целью сохранения возможности получения трансплантата от ВГС-позитивного трупного донора. По мнению Kucirka и соавт. [122], принятие такой стратегии позволит расширить пул органов от трупных доноров, а также сократить время пребывания пациентов в листе ожидания.

Если у ВГС-негативного кандидата на трансплантацию имеется потенциальный ВГС ТНК-позитивный живой донор, то представляется целесообразным провести донору противовирусную терапию и после достижения УВО изъять почку. Поскольку вероятность достижения УВО очень высока, а необходимое для этого время составляет всего 12 недель, такая стратегия представляется интуитивно правильной даже при отсутствии доказательств в ее поддержку. Потенциального донора необходимо тщательно обследовать, чтобы оценить тяжесть поражения печени. Кроме того, следует обсуждать возможность трансплантации почки от ВГС ТНК-позитивного донора ВГС-негативному реципиенту, с последующим лечением реципиента ПППД сразу после трансплантации, об этом перспективном методе недавно сообщалось в описаниях двух небольших сериях случаев, представленных Goldberg и соавт. [123] и Durand и соавт. [124]. Однако прежде, чем такой подход будет одобрен, его необходимо всесторонне изучить.

Таким образом, у реципиентов почечного трансплантата с СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП С1Т–С3БТ), инфицированных ВГС ГТ 1 и 4, могут применяться режимы терапии на основе софосбувира и комбинации глекапревир/пибрентасвир. У пациентов ВГС ГТ 2, 3, 5 и 6 мы рекомендуем использовать глекапревир/пибрентасвир. У реципиентов почечного трансплантата с СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП С4Т–С5Т) применяются те же схемы, что и схемы, предложенные для пациентов с ХБП С4–С5Д (т.е. гразопревир/элбасвир для пациентов с ГТ 1 и 4 и глекапревир/пибрентасвир для всех генотипов). Наши рекомендации в целом согласуются с рекомендациями, предложенными AASLD (<https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/kidney-transplant>) и EASL (<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>), но принимая во внимание, что рекомендуемые препараты и их дозы постоянно меняются, врачи должны сверяться с этими источниками для получения самой последней информации о лечении. Алгоритм 2 представляет собой рекомендации по выбору ПППД у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от функции почек и генотипа ВГС.

**Реактивация инфекции ВГВ после терапии ПППД.** Недавно появился ряд сообщений, в которых опи-

сывались случаи реактивации ВГВ-инфекции после успешного излечения ВГС-инфекции с помощью ПППД [125, 126]. Это повлекло за собой предупреждение FDA [127]. У пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, при обследовании перед проведением противовирусной терапии необходимо исследовать сывороточные маркеры ВГВ-инфекции (например, поверхностный антиген [HBsAg]) и ДНК ВГВ. Если в результате обследования, проведенного перед началом терапии по поводу ВГС-инфекции или в период наблюдения после ее окончания, выявлены показания к началу лечения ВГВ, то следует начать терапию пероральными препаратами, подавляющим ВГВ. Если HBsAg исходно отсутствует, но выявлены маркеры перенесенной ВГВ-инфекции (антитела к ядерному антигену [HBcAb-позитивность] в сочетании с антителами к поверхностному антигену ВГВ [HBsAb]), следует проводить мониторинг по выявлению реактивации ВГВ с помощью повторных определений ДНК ВГВ и печеночных тестов на фоне терапии ПППД (также см. <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/monitoring>).

#### **Рекомендации по проведению исследований**

- Необходимы дальнейшие исследования по изучению потребности применения РБВ после трансплантации почки в отдельных группах, например, у пациентов с ВГС ГТ1а, ранее не ответивших на лечение. Кроме того, следует изучить методы лечения резистентных к NS5A вариантов ВГС у пациентов, перенесших трансплантацию почки.
- Необходимо определить оптимальные сроки проведения противовирусной терапии (до или после трансплантации) у кандидатов на трансплантацию почки. Поскольку время ожидания трансплантации почки от трупного донора непредсказуемо, отдаление начала терапии сопряжено высоким риском развития сосудистых, метаболических и злокачественных заболеваний, а также риском межлекарственных взаимодействий ПППД и КНИ после трансплантации. Таким образом, может оказаться, что целесообразнее проводить противовирусную терапию до трансплантации. Тем не менее, в регионах с большим количеством доноров, инфицированных ВГС, следует рассматривать возможность проведения противовирусной терапии после трансплантации почки.
- Требуется дальнейшего изучения возможности трансплантации органов от ВГС-позитивных доноров ВГС-негативным реципиентам с последующей терапией ПППД.
- Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния лечения ВГС-инфекции на прогрессирование ХБП.

## Глава 3: Профилактика передачи ВГС в отделениях гемодиализа

**3.1: Мы рекомендуем в отделениях гемодиализа придерживаться стандартных процедур по обеспечению контроля над инфекциями, включая гигиенические меры предосторожности, которые эффективно предотвращают контакт пациентов с кровью и загрязненными кровью жидкостями, препятствуя переносу возбудителей, передающихся с кровью (см. Таблицу 1) (1A).**

**3.1.1: Мы рекомендуем регулярно проводить наблюдательные проверки качества мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями в отделениях гемодиализа (1C).**

**3.1.2: Мы рекомендуем не использовать отдельные аппараты для гемодиализа у пациентов, инфицированных ВГС (1D).**

**3.1.3: Мы предлагаем не изолировать пациентов, инфицированных ВГС, и получающих лечение гемодиализом (2C).**

**3.1.4: Мы предлагаем при соблюдении стандартных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями повторно использовать диализаторы, применявшиеся у пациентов, инфицированных ВГС (2D).**

**3.2: Мы рекомендуем центрам гемодиализа проверять и отслеживать результаты всех исследований на ВГС с целью выявления новых случаев инфицирования ВГС у своих пациентов (1B).**

**3.2.1: Мы рекомендуем проведение активных мероприятий по повышению качества гигиены рук (и правильному использованию перчаток), безопасности инъекций, уборки и дезинфекции помещений, если окажется, что новый случай инфицирования ВГС может быть связан с процедурой диализа (1A).**

**3.3: В стратегии по профилактике передачи ВГС в отделениях гемодиализа приоритет следует отдавать соблюдению стандартных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями; не следует полагаться лишь на лечение пациентов, инфицированных ВГС (Нет степени).**

### Обоснование

Распространенность ВГС-инфекции у пациентов на гемодиализе, как правило, выше, чем в общей популяции [128]. В большинстве стран с высоким уровнем дохода распространенность ВГС варьирует от 4% до 9%, но оказывается значительно выше в других регионах, в частности в странах Ближнего Востока, Северной и Тропической Африки, Азии и Восточной Европы [16, 129, 130, 131] (Таблица 2). Этот показатель также изменяется в период социальных кризисов, войн или экономического спада [123-134]. Согласно результатам недавнего систематического обзора исследований, проведенных у больных на гемодиализе в период до 2006 г., глобальный общий показатель заболеваемости ВГС-инфекцией составил 1,47 на 100 пациенто-лет; 4,44 на 100 пациенто-лет в странах с низким и средним уровнем дохода и 0,9 на 100 пациенто-лет в странах с высоким уровнем дохода [135].

ВГС легко передается парентерально, в первую очередь – при контакте кожи с кровью. После введения скрининга доноров крови на ВГС и снижения потребности в переливаниях крови при внедрении ЭСА [136] заболеваемость ВГС резко снизилась, и нозокомиальная передача осталась основным способом распространения ВГС в диализных центрах. Несколько исследований с использованием эпидемиологических и филогенетических данных, полученных при секвенировании РНК вируса, подтвердили нозокомиальный путь передачи инфекции в отделениях диализа [21, 34, 137-140]. Эти результаты также подтверждаются снижением частоты заболеваемости ВГС после внедрения в рутинную практику мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями и вирусологического контроля, направленного на выявление анти-ВГС с помощью чувствительных и специфичных серологических тестов нового поколения [17, 141]. Многоцентровое наблюдательное исследование продемонстрировало постепенное снижение частоты выявления анти-ВГС-позитивности в бельгийской когорте гемодиализных пациентов ( $n=1710$ ): с 13,5% в 1991 г. до 6,8% в 2000 г. В том же исследовании обнаружено существенное снижение этого показателя и в других европейских странах, в том числе во Франции (с 42% до 30%), Италии (с 28% до 16%) и Швеции (с 16% до 9%) [141]. В таблице 2 представлена обобщенная информация о распространенности ВГС-инфекции у больных на гемодиализе по данным ряда последних исследований.

**Таблица 1 | Практические мероприятия по контролю над инфекциями («гигиенические предосторожности»), которые имеют наибольшее значение для профилактики передачи ВГС**

- Надлежащая гигиена рук и замена перчаток, особенно при переходе от одного пациента к другому, перед инвазивными процедурами, а также после контакта с кровью и потенциально загрязненными кровью поверхностями и материалами
- Надлежащая подготовка препаратов для инъекций с соблюдением методов асептики и в соответствующей «чистой» зоне, соблюдение правил выполнения инъекций лекарственных препаратов
- Тщательная обработка и дезинфекция всех поверхностей диализного места, особенно тех, к которым постоянно прикасаются
- Надлежащее отделение «чистых» материалов от загрязненных материалов и оборудования

Тем не менее более 50% всех вспышек ВГС-инфекции, связанных с оказанием медицинской помощи и зарегистрированных Центром по контролю и профилактике заболеваний за период с 2008 г. по 2015 г., наблюдались именно в отделениях гемодиализа [142]. В результате Центр по контролю и профилактике заболеваний недавно выпустил рекомендации по улучшению методов контроля над инфекциями с целью предупреждения передачи ВГС в диализных центрах [143].

**Контроль над инфекциями.** Недостаточный контроль над инфекциями, являющийся причиной передачи ВГС, способствует распространению и других возбудителей, поэтому внедрение мер по улучшению контроля может оказать благоприятное воздействие не только в отношении распространения ВГС. И, что особенно важно, распространение ВГС можно эффективно предотвратить путем соблюдения современных рекомендаций по обеспечению контроля над инфекциями. В отделениях, где применялись все меры по обеспечению контроля над инфекциями, случаев передачи ВГС не зарегистрировано. Маловероятно, что этот факт объясняется только систематической ошибкой, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов. Кроме того, по опыту ряда авторов, в центрах, где после выявления случаев передачи ВГС были усилены мероприятия по обеспечению контроля над инфекциями, в дальнейшем инфекция не распространялась. Это наблюдение относится к неопубликованным данным о вспышках заболевания и случаях передачи инфекции.

Изучению причин передачи ВГС в отделениях гемодиализа посвящено три систематических обзора [34, 140, 144]. Анализ основных причин подтвержденных вспышек внутрибольничной инфекции [22, 29, 31, 145, 146] выявил недостатки мероприятий по контролю над инфекциями, приведшие к передаче ВГС между пациентами в диализных центрах. Ретроспективный анализ данных с целью установления точного источника инфицирования ВГС во время лечения диализом является сложной задачей по нескольким причинам, в том числе из-за длительного латентного периода ВГС-инфекции, множественных процедур диализа, проведенных в период возможного инфицирования пациента (исходя из нескольких процедур

в неделю), а также отсутствия достаточно подробной медицинской документации о проводимой терапии. В редких случаях точную причину можно установить с помощью эпидемиологических данных и молекулярного вирусологического исследования. Чаще случаи передачи регистрируют у пациентов одного и того же лечебного учреждения если у них отсутствуют другие частые причины и/или факторы риска инфицирования, а в самом учреждении обнаруживаются недостатки мер по контролю над инфекциями, которые могли способствовать передаче инфекции (Таблица 3). Прежде чем сделать вывод о том, что инфицирование произошло в диализном отделении, следует рассмотреть и исключить другие возможные причины инфицирования, например, проведение диализа во время путешествий в развивающиеся страны или медицинские вмешательства, не связанные с непосредственно диализом (например, проведение вмешательств в хирургических центрах сосудистого доступа, обслуживающих несколько центров).

Часто причиной инфицирования оказывается неправильное обращение с лекарственными препаратами для парентерального применения. ВГС может контаминировать флаконы с препаратами при повторном использовании игл или шприцев, а также при контакте крышек флаконов с окружающей средой или руками медицинского персонала. Проводимая Центром по контролю и профилактике заболеваний в США кампания «One & Only» по безопасной практике выполнения инъекций (<http://www.oneandonlycampaign.org/>) может помочь решить первую проблему за счет популяризации использования одноразовых шприцев. Вторая проблема, касающаяся контаминации, чаще возникает при хранении или приготовлении лекарственных препаратов на загрязненных поверхностях или в непосредственной близости от мест обработки загрязненных кровью предметов. Использование многодозовых флаконов с гепарином или другими препаратами, или пружинных ланцетов для забора крови при мониторинговании уровня глюкозы, может привести к заражению. Недостаточное очищение и дезинфекция поверхностей общего пользования также увеличивает риск передачи инфекции. Сюда входит недостаточное очищение и дезинфекция наружных поверхностей аппаратов для гемодиализа, диализных кресел и других поверхностей

**Таблица 2 | Современные данные о распространенности ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом**

Страна	N	Год исследования	Распространенность ВГС (%)	Источник
Австралия/Новая Зеландия	393	2012	3,8	DOPPS 5 [147]
Бельгия	485	2012	4,0	DOPPS 5 [147]
Бразилия	798	2011	8,4	Rodrigues de Freitas [148]
Канада	457	2012	4,1	DOPPS 5 [147]
Китай	1189	2012	9,9	DOPPS 5 [147]
Куба	274	2009	76	Santana [149]
Египет	–	2007-2016	50	Ashkani-Esfahan [149a]
Франция	501	2012	6,9	DOPPS 4 [147]
Германия	584	2012	4,5	DOPPS 5 [147]
Совет сотрудничества государств Персидского залива	910	2012	19,3	DOPPS 5 [147]
Индия	216	2012	16	NephroPlus
	1050	2013	11	
	3068	2014	8	
Иран	–	2006-2015	12	Ashkani-Esfahan [149a]
Ирак	–	2008-2015	20	Ashkani-Esfahan [149a]
	7122	2015	10	
	7673	2016	9	
Италия	485	2012	11,5	DOPPS 5 [147]
Япония	1609	2012	11,0	DOPPS 5 [147]
Иордания	–	2007-2015	35	Ashkani-Esfahan [149a]
Леван	3769	2010-2012	4,7	Abou Rached [150]
Ливия	2382	2009-2010	31,1	Alashek [151]
Нигерия	100	2014	15	Ummate [152]
Палестина	–	2010-2016	18	Ashkani-Esfahan [149a]
Румыния	600	2010	27,3	Schiller [153]
Россия	486	2012	14,0	DOPPS 5 [147]
Саудовская Аравия	–	2007	19	Ashkani-Esfahan [149a]
Сенегал	106	2011	5,6	Seck [154]
Сирия	–	2009	54	Ashkani-Esfahan [149a]
Испания	613	2012	8,9	DOPPS 5 [147]
Швеция	426	2012	6,0	DOPPS 5 [147]
Турция	383	2012	7,0	DOPPS 5 [147]
Великобритания	397	2012	4,6	DOPPS 5 [147]
США	2977	2012	7,3	DOPPS 5 [147]

DOPPS – Исследование исходов диализа и сложившейся практики (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study); ВГС – вирус гепатита С.

в месте проведения лечения, а также недостаточное удаление следов крови.

Необходимо подчеркнуть, что поверхности кресел и оборудование, как непосредственно на диализном месте, так и за его пределами, могут быть загрязнены кровью даже при отсутствии ее видимых следов. РНК ВГС обнаруживалась на наружных поверхностях аппаратов для гемодиализа, коннекторах диализата, общих тележках для отходов и в смывах с рук персонала диализного отделения [155-161]. Кровь, как видимая, так и не видимая невооруженным глазом (о чем свидетельствовали результаты химического анализа), также была обнаружена на поверхностях диализного места и оборудования, которые подверглись рутинной обработке после вспышки

НСV-инфекции [21]. ВГС может сохранять свои свойства при комнатной температуре на поверхности окружающей среды в течение как минимум 16 часов (а потенциально намного дольше) [160, 162]. Гигиена рук также играет важную роль в профилактике внутрибольничного заражения [163]. При нескольких проверках было зарегистрировано несоблюдение стандартных мер, таких как мытье рук, использование и смена перчаток. При большинстве вспышек ВГС-инфекции в отделениях гемодиализа в США, о которых сообщалось в Центры по контролю и профилактике заболеваний, были выявлены нарушения мер по обеспечению контроля над инфекциями, в том числе – гигиены рук и использования перчаток, приготовления лекарственных препаратов

**Таблица 3 | Факторы и ошибки, связанные с практическими мероприятиями по контролю над инфекциями и ассоциированные с передачей ВГС в диализных отделениях**

- Подготовка инъекций в контаминированной среде (в том числе на диализном месте)
- Повторное использование емкостей с препаратом для одноразового применения более чем у одного пациента
- Использование мобильной тележки для транспортировки материалов или лекарственных препаратов к пациентам
- Недостаточная обработка и дезинфекция поверхностей в общем пространстве между пациентами
- Отсутствие разделения на «чистые» и «загрязненные» зоны
- Отсутствие замены перчаток и гигиены рук при переходе к выполнению другой задачи или к другому пациенту
- Укорочение времени между диализными сменами
- Низкое соотношение между количеством персонала и числом пациентов

ВГС – вирус гепатита С.

для инъекций и дезинфекции окружающих поверхностей [142].

Petrosillo и соавт. [164] провели многоцентровое исследование на базе 58 центров гемодиализа в Италии и обнаружили, что скорректированный риск заражения коррелировал с лечением в отделениях с исходно большим количеством пациентов, инфицированных ВГС, и низким соотношением количества персонала к числу пациентов. В исследовании с участием 87 центров гемодиализа в США также было продемонстрировано, что исходная распространенность ВГС, превышающая 10%, низкое соотношение количества персонала к числу пациентов и продолжительность лечения в отделении  $\geq 2$  лет были независимо ассоциированы с частотой случаев ВГС-инфекции, вероятно приобретенной в центре [165].

Контроль над инфекциями может быть достигнут путем внедрения ряда основанных на доказательствах мероприятий (например, рекомендованных Центром по контролю и профилактике заболеваний) и регулярной оценке и укреплению приверженности их соблюдению за счет внешнего аудита. Мероприятия в рамках контроля над инфекциями, которые могут иметь ключевое значение для его улучшения (на основании анализа нарушений при вспышках, во время которых, по-видимому, происходило инфицирование ВГС), представлены в Таблице 1. В Центре по контролю и профилактике заболеваний имеются контрольные листы и инструменты аудита, призванные помочь отделениям при внедрении и оценке многих из этих мероприятий [166].

**Изоляция.** Изоляция пациентов, инфицированных ВГС (или ожидающих результата скрининга на ВГС), во время процедуры гемодиализа подразумевает их физическое отделение от других пациентов с целью ограничения возможности пря-

мой или опосредованной передачи ВГС. Традиционно под контактной изоляцией понимаются меры, предпринимаемые в отделениях гемодиализа в отношении ВГВ-инфекции (например, использование специально выделенной палаты, аппарата, оборудования, халатов и персонала). Понятие «изоляции» в отношении контроля за ВГС-инфекцией, включает множество разных подходов и методов, в том числе – выделение отдельного диализного аппарата, персонала, палаты или смены, а также использование других барьерных методов профилактики (например, фартуков, халатов или перчаток) медицинскими работниками, оказывающими помощь этим пациентам.

В то время, как полная изоляция пациентов с ВГВ-инфекцией (отдельные палаты, включая специально выделенные аппараты для гемодиализа, оборудование и персонал) сыграла неоценимую роль в предотвращении внутрибольничного распространения ВГВ в отделениях гемодиализа [167], существует множество причин, по которым не рекомендуется изолировать пациентов, инфицированных ВГС [168]:

- Изоляция только по поводу ВГС не повлияет на заражение другими инфекциями. Разобщение пациентов может создать ложное чувство успокоенности принятыми мерами и в результате привести к возникновению инфекций кровотока (ИК) или передаче возбудителей со множественной лекарственной резистентностью, а также других передающихся с кровью патогенных микроорганизмов.
- Изоляция пациентов в зависимости от наличия ВГВ и ВГС может привести к формированию четырех отдельных когорт, что создаст значительные проблемы с логистикой. Лечение ВГС-инфекции у диализных больных приведет к дополнительным затруднениям в логистике (неясно, к какой когорте относить пациентов, получающих противовирусную терапию).
- Изоляция только статусу ВГС-инфекции может привести к заражению изолированного пациента другим генотипом ВГС.
- У недавно инфицированных больных на гемодиализе сероконверсия ВГС может быть отсрочена на несколько месяцев, а серологическое исследование не позволяет исключить недавнее инфицирование [169].
- Начало и дальнейшее обеспечение изоляции, вероятно, потребует еще больших затрат на и без того дорогостоящие программы диализной терапии.

Доказательства в поддержку изоляции пациентов с ВГС-инфекцией во время процедуры гемодиализа недостаточно сильны и основаны на данных очень низкого качества (Таблицы S9 и S10 в Приложении). В Руководстве KDIGO 2008 по ВГС-инфекции [34] предлагалось внедрять и соблюдать строгие меры по обеспечению контроля над инфекциями в отделе-



ниях гемодиализа для предотвращения распространения возбудителей, передающихся парентеральным путем (в том числе ВГС). При этом не рекомендовалось использовать изоляцию пациентов, инфицированных ВГС, в качестве альтернативы строгому соблюдению мер по контролю за инфекциями (за исключением повторных случаев инфицирования при оказании медицинской помощи, когда могут быть признаны необходимыми меры по локальной изоляции).

В недавно проведенном Кокрановском обзоре [170] изучалось влияние изоляции как стратегии по контролю распространения ВГС-инфекции в отделениях гемодиализа. Среди 123 публикаций, обнаруженных в результате поиска полнотекстовых статей, авторы смогли найти только одно РКИ [171]. Данное кластерное РКИ включало 12 центров гемодиализа (593 пациента), в одних из которых пациентам с ВГС-инфекцией выделялись отдельные аппараты для гемодиализа, а в других нет. В исследовании было два периода наблюдения, продолжительность каждого составила 9 мес. Персонал прошел обучение стандартным мерам по обеспечению контроля над инфекциями. В оригинальной статье сообщалось о статистически значимом снижении процента новых случаев инфицирования во втором периоде наблюдения в отделениях, использовавших специально выделенные аппараты, по сравнению с отделениями, в которых отдельные аппараты не выделялись (рассчитано с использованием критерия хи-квадрат,  $\chi^2$ ). Однако в Кокрановском обзоре на основании результатов более стандартного анализа отношения рисков не было найдено различий в отношении снижения заболеваемости ВГС-инфекцией при выделении отдельных аппаратов для гемодиализа пациентам, инфицированным ВГС, по сравнению с использованием общих аппаратов в период наблюдения. Кроме того, из-за ряда методологических погрешностей качество доказательств было оценено как «очень низкое».

В других исследованиях, изучавших изоляцию как способ снижения частоты передачи ВГС, сообщалось об уменьшении частоты инфицирования, но эти исследования были наблюдательными и с очень низким качеством доказательств из-за методологических проблем [172-174]. Изученные варианты изоляции включали изоляцию или предоставление группе инфицированных пациентов отдельного помещения, использование индивидуальных аппаратов или специально выделенных аппаратов, помещения и персонала. В большинстве исследований применялся дизайн типа «до и после» и полученные результаты сравнивались с собственным историческим контролем [175-178]. Таким образом, неясно, было ли достигнутое улучшение следствием именно изоляции, а не одновременного увеличения информированности персонала и более активного соблюдения гигиенических мер предосторожности.

Более того, в некоторых исследованиях могли вносить вклад другие факторы, например, изменения исходной распространенности ВГС, а также усиление мер по безопасности инъекций и соблюдению гигиены с течением времени.

В отличие от этих исследований, многоцентровое исследование DOPPS (Исследование исходного диализа и сложившейся практики/Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) и многоцентровое исследование, проведенное в Италии, показали, что изоляция не защищает пациентов на гемодиализе от инфицирования ВГС [16, 164], а в ряде проспективных наблюдательных исследований отмечалось снижение частоты инфицирования после внедрения универсальных профилактических мероприятий [179]. По данным проспективного наблюдательного исследования, после усиления основных гигиенических мер предосторожности (без изоляции) ежегодная частота сероконверсии ВГС снизилась с 1,4% до 0% [180].

В руководствах по профилактике инфекции, опубликованных Центром по контролю и профилактике заболеваний США, изолировать инфицированных ВГС пациентов не рекомендуется [23]. Ассоциация нефрологов Великобритании (UK Renal Association) также утверждает, что необходимости проведения диализа пациентам с ВГС-инфекцией в отдельном помещении нет, однако рекомендует привлекать для проведения процедур диализа более опытный персонал. Вместе с тем, при повторных случаях инфицирования, возникающих несмотря на усиление мероприятий по безопасности и внедрение контроля, изоляция все же может потребоваться [181]. Европейская Рабочая группа по наилучшей практике (European Best Practice Work Group) считает стандартом оказания помощи внедрение универсальных гигиенических мероприятий [182].

Наконец, ряд экспертов и руководств признают, что поскольку передачу инфекции можно эффективно предотвратить путем соблюдения современных рекомендаций, сам факт обсуждения изоляции серопозитивных пациентов свидетельствует о невозможности следовать современным стандартам и может негативно повлиять на внедрение и усиление основных гигиенических мероприятий в отделении в целом.

**Отдельные аппараты для гемодиализа.** Не имеется доказательств передачи ВГС через внутренние контуры современных проточных диализных машин [34]. Для того, чтобы произошло инфицирование, вирус должен проникнуть через неповрежденную мембрану диализатора, переместиться из дренажной трубки в контур со свежим диализирующим раствором и затем проникнуть через мембрану диализатора другого пациента. Однако вирус не проникает через неповрежденную мембрану, и даже в случае утечки крови для инфицирования потребовалось бы

проникновение ВГС в свежий диализирующий раствор, используемый у следующего пациента, и затем в «контур крови» этого пациента путем обратной фильтрации через диализную мембрану, что крайне маловероятно. Практически все исследования, вошедшие в различные систематические обзоры, окончательно исключили возможность передачи инфекции через внутренний контур диализатора. В некоторых случаях исключить роль контура диализатора было невозможно, но в передачу вируса наиболее вероятно вносило вклад загрязнение окружающих поверхностей [21].

Установлено, что фактором риска передачи ВГС является не столько использование одного аппарата для гемодиализа, сколько проведение процедур диализа по соседству с пациентом, инфицированным ВГС [183]. При расследовании вспышек инфекции с филогенетическим анализом последовательности генома вируса в некоторых случаях регистрировалась передача вируса от инфицированного пациента следующему пациенту, получающему лечение на том же диализном месте в другую смену, а также от инфицированного пациента больным на соседних диализных местах в ту же или следующую смену. Все это свидетельствует о том, что передача не зависела от аппарата для гемодиализа. При таких вспышках инфекции часто выявляли случаи поспешной и неполной дезинфекции наружных поверхностей аппарата для гемодиализа и других поверхностей оснащения диализного места (например, прикроватного столика, диализного кресла, манжеты для измерения артериального давления или контейнера для первичных отходов). В нескольких исследованиях, включенных в систематические обзоры, посвященные передаче ВГС, регистрировались случаи внутрибольничного распространения инфекции, несмотря на внедрение политики использования отдельных аппаратов для гемодиализа. Совокупность этих данных подтверждает, что контаминация частей аппарата для гемодиализа не может быть единственным фактором, способствующим передаче инфекции и, по-видимому, практически не имеет значения для распространения ВГС. Несмотря на то, что загрязнение наружных поверхностей аппаратов для гемодиализа может способствовать передаче ВГС, другие поверхности оснащения диализного места, вероятно, будут вносить такой же вклад, снижая предполагаемую ценность использования отдельных аппаратов для гемодиализа. Как и в случае опасений по поводу рисков изоляции диализных пациентов, инфицированных ВГС, следует подчеркнуть, что использование отдельных диализных машин может создать ложное ощущение, что риска внутрибольничной передачи ВГС в таком случае нет, и тем самым снизить внимание, уделяемое персоналом отделения гемодиализа мерам предосторожности в отношении обращения с биологическими жидкостями.

**Повторное использование диализаторов.** Передача возбудителя от пациента к пациенту при повторном использовании диализатора может происходить, если диализаторы или заглушки портов крови переходят от пациента к пациенту и недостаточно стерилизуются, а также при контаминации остатками крови или при совместной транспортировке повторно используемых диализаторов. Возникновение подобных ситуаций можно предотвратить путем соблюдения стандартных гигиенических мер предосторожности и использования соответствующей маркировки. В двух крупных исследованиях повторное использование диализаторов не было признано фактором риска передачи ВГС [180, 184], в то время как в другом исследовании наблюдалась слабая ассоциация, возможно, обусловленная влиянием неучтенных дополнительных факторов.

**Тактика в отношении утечки крови вследствие дефектов диализных мембран.** Поскольку ВГС передается при контакте кожи с кровью инфицированного человека, эффективное внедрение мер предосторожности во время процедуры диализа, рекомендованных руководством KDIGO 2008 по ВГС [34] и Центром контроля и профилактики заболеваний, должно предупредить внутрибольничное распространение инфекции. Риск того, что вирус, покинув диализатор, может попасть в коннектор для диализного порта (Hansen connector/коннектор Хэнсена) и проникнуть в контур со свежим диализирующим раствором через случайное неправильное соединение ничтожно мал, поэтому Центр по контролю и профилактике заболеваний не рекомендует проводить дезинфекцию прямоточных аппаратов для гемодиализа между процедурами гемодиализа в один и тот же день даже при утечке крови [23]. Однако в руководстве KDIGO 2008 по ВГС рекомендуется провести дезинфекцию внутреннего контура и соединения Хэнсена перед лечением следующего пациента, если произошла значительная утечка крови. Обоснованием этой рекомендации служит редкость такого рода событий [34] (Таблица 4). Мы подтверждаем нашу предыдущую рекомендацию.

**Аудиты.** Аудиты и использование данных эпидемиологического наблюдения при внедрении последовательных мер по профилактике имеют решающее значение для любой программы контроля над инфекциями. Плановые наблюдательные аудиты практического применения различных методов контроля над инфекциями, в сочетании с информированием клинического персонала о результатах проверок позволяют регулярно оценивать фактические меры и выявлять недостатки в их соблюдении. Результаты аудита могут упростить осуществление безотлагательных мероприятий по коррекции текущей практики и предоставить информацию, необходимую для осуществления расширенных усилий

**Таблица 4 | Гигиенические предосторожности, касающиеся гемодиализа (диализная аппаратура)****Определения**

- Защитный фильтр датчика представляет собой фильтр (обычно гидрофобный, с размером пор 0,2 мкм), расположенный между отводом для датчика давления экстракорпорального контура и портом датчика давления аппарата для гемодиализа. Фильтр позволяет воздуху свободно проходить к датчику давления, считывающему показания аппарата, но препятствует прохождению жидкости. Фильтр защищает пациента от микробной контаминации (так как система контроля давления не дезинфицируется) и аппарат от попадания крови и диализирующей жидкости. Внешний защитный фильтр, как правило, присоединен к каждому отводу для датчика давления в контуре крови. Дополнительный (внутренний) фильтр расположен внутри аппарата. Его замена происходит во время техобслуживания.
- «Прямоточные» аппараты для гемодиализа представляют собой аппараты, в которых диализирующий раствор пропускается через диализатор, а затем сливается. Как правило, в таких аппаратах раствор, проходящий через дренажную трубку, не смешивается со свежим диализатом (за исключением случаев дезинфекции). В аппаратах «рециркулирующего» типа часть раствора может быть пропущена через диализатор несколько раз.

**Защитные фильтры датчиков**

- Наружные защитные фильтры датчиков устанавливаются на отводе для датчика давления в экстракорпоральном контуре.
- Перед началом процедуры диализа персонал должен убедиться, что соединение между защитным фильтром и портом контроля давления герметично, поскольку утечка может привести к намоканию фильтра.
- Если фильтр намок, его следует заменить, поскольку намокший фильтр может стать причиной искажения показателей давления. Использование для удаления жидкости шприца может привести к повреждению фильтра и попаданию крови в аппарат для гемодиализа.
- Если намокание фильтра произошло после подключения пациента к аппарату, необходимо тщательно осмотреть линию, чтобы убедиться, что кровь не проникла через фильтр. Если со стороны аппарата обнаружена какая-либо жидкость, то после завершения процедуры аппарат следует вывести из эксплуатации и направить на сервис для замены внутреннего фильтра и дезинфекции корпуса.
- Некоторые комплекты кровопроводящих магистралей передают давление на аппарат для гемодиализа без интерфейса «кровь-воздух», устраняя за счет этого необходимость в использовании защитных фильтров

**Наружная обработка**

- После каждой процедуры наружную поверхность аппарата для гемодиализа и все поверхности в области диализного места следует обработать слабым дезинфицирующим раствором (при отсутствии видимых загрязнений). Особое внимание следует уделять часто используемым поверхностям, которые могли контактировать с пациентом (например, подлокотники кресел или манжеты аппаратов для измерения давления) или руками персонала (например, контрольные панели аппаратов).
- Дезинфекцию не следует начинать до тех пор, пока пациент не покинет диализное место. Полный (во всем отделении) перерыв между сменами позволяет провести более тщательную обработку и дезинфекцию отделения.
- При наличии следов загрязнения кровью наружные поверхности следует обработать любым коммерчески доступным дезинфицирующим средством с туберкулоцидной активностью или раствором, содержащим как минимум 500 миллионных долей гипохлорита (5% раствор хозяйственного отбеливателя в разведении 1:100), если это не повредит поверхность аппарата для гемодиализа. Производитель должен предоставить рекомендации по выбору подходящих дезинфицирующих средств, их концентрации и времени воздействия.
- Если возникло предположение о том, что кровь или жидкость проникли в недоступные части аппарата для гемодиализа (например, между модулями или за насос для нагнетания крови), аппарат нельзя использовать до тех пор, пока он не будет демонтирован и продезинфицирован.

**Дезинфекция внутренних контуров**

- В прямоточных аппаратах не обязательно дезинфицировать внутренний контур каждый раз перед началом следующей процедуры, даже при попадании в него крови. В некоторых отделениях по-прежнему могут предпочитать дезинфицировать коннекторы диализат-диализатор (соединения Хэнсена) перед подключением следующего пациента.
- Аппараты «рециркулирующего» типа необходимо дезинфицировать каждый раз после очередной процедуры гемодиализа

по повышению качества контроля над инфекциями, включая обучение и переподготовку всего персонала отделения. В США в большинстве диализных центров аудит контроля над инфекциями (включая его техническое обеспечение, разработанное Центром по контролю и профилактике заболеваний или компанией-поставщиком диализных услуг) используется в рамках непрерывного процесса повышения качества.

Несмотря на то, РКИ, посвященные влиянию аудитов на передачу ВГС в отделениях диализа не проводились, наблюдательные исследования, проведенные в рамках программ повышения качества контроля над инфекциями, продемонстрировали снижение частоты развития ИК после внедрения регулярных проверок и комплекса научно-обосно-

ванных вмешательств. В исследовании, проведенном в США, 17 центров ежемесячно сообщали сведения о количестве случаев инфицирования и численности группы риска в Национальную сеть безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety Network) и получали рекомендации от Центра по контролю и профилактике заболеваний. Ответная информация включала рекомендации по применению хлоргексидина для обработки места установки катетера, обучение персонала и оценку компетенций с упором на уход за катетером и методы асептики, проверку гигиены рук и ухода за сосудистым доступом, а также сообщения о частоте инфекции и уровне приверженности. Смоделированная частота снизилась на 32% ( $P < 0,01$ ) для ИК в целом и на 54% ( $P < 0,001$ ) для ИК, связанных с сосудистым доступом, в част-

ности [186]. По данным продленного исследования, снижение частоты ИК, связанных с сосудистым доступом, сохранялось в течение 4 лет после начала внедрения мероприятий [187]. Преимущественное включение в исследование диализных центров при стационарах и отсутствие контрольной группы ограничивают возможность генерализации этих данных. Тем не менее, продолжающееся упрощение инструментов аудита для облегчения отчетности в сочетании с использованием информационных технологий (как в этом исследовании) позволяет не включать в постоянный персонал центров диализа специалистов по контролю над инфекциями и не дает оснований отказаться от внедрения аудитов. Более того, область охвата таких проверок выходит за рамки оценки одного конкретного исхода (например, такого как передача ВГС) и позволяет более широко внедрять мероприятия по контролю над инфекциями.

Результаты аудитов в других диализных центрах, как правило, демонстрируют недостаточную приверженность соблюдению гигиенических мероприятий. Проведенное в Испании исследование показало, что перчатки использовались только в 93% случаев, мытье рук занимало только 36% времени после контакта с пациентом и только 14% времени перед контактом с ним [188]. По данным опроса, проведенного в США в 2002 г., только 53% амбулаторных отделений, оказывающих помощь пациентам с тХПН, сообщили о подготовке инъекционных препаратов в специально выделенном помещении или месте, отделенном от места проведения диализа; в 25% отделений эти препараты подготавливали на тележке для лекарств или в другом месте, расположенном в диализной зоне, а в 4% отделений – непосредственно на диализном месте [184]. В опросе 420 медицинских работников из 45 диализных отделений оценивались методы гигиены рук и знания о риске инфицирования ВГС [189]. В этих отделениях 47% сотрудников сообщили, что они всегда моют руки и меняют перчатки при переходе от одного диализного места к другому, 55% сотрудников указали, что они всегда выполняют эти действия между внутривенным введением препаратов разным пациентам и 57% сотрудников отметили, что выполняют эти действия непосредственно перед началом процедуры диализа. В других исследованиях были получены аналогичные результаты.

Наблюдательные аудиты соблюдения гигиенических мер предосторожности, которые проводились при расследовании вспышек инфекции, выявили ряд проблем. Среди них главными были недостаточная элементарная гигиена рук, пренебрежение необходимостью смены перчаток после контакта с поверхностью аппарата для гемодиализа или после того, как срочно требовалось остановить кровотечение из фистулы, перенос через отделение неупакованных контаминированных кровью контуров, отсут-

ствии рутинной деконтаминации наружных поверхностей аппаратов и других поверхностей даже при попадании на них крови и несвоевременная замена внутреннего защитного фильтра датчика при потенциальном его загрязнении. С другой стороны, если соблюдение гигиенических мероприятий анализировалось с помощью опроса персонала после вспышки инфекции, а не по результатам наблюдения, очевидных нарушений в ходе процедур и не могло быть выявлено.

Частота, с которой следует проводить плановые проверки соблюдения мер по обеспечению контроля над инфекциями, будет зависеть от вида проверки, ротации кадров и их подготовки, а также от результатов предыдущих аудитов. Когда разрабатывается новая программа, аудиты следует проводить не реже чем раз в 6 месяцев, чтобы сотрудники могли приобрести опыт работы с ней и чтобы было можно убедиться в эффективности любых принятых мер по устранению недостатков. Центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендует проводить аудиты ежемесячно, чтобы внедрить и постоянно стимулировать соблюдение рекомендованных методов. Наблюдательные аудиты должны проводиться в разные дни недели и разные смены, чтобы охватить весь персонал и должны включать особенно напряженное время, например, «пересменок» между процедурами. Репрезентативность результатов будет определяться вышеуказанным порядком аудитов и количеством проверенных параметров (например, гигиены рук или применения инъекционных лекарственных средств).

На сайте Центра по контролю и профилактике заболеваний (<http://www.cdc.gov/dialysis/prevention-tools/audit-tools.html>) представлен ряд инструментов аудита и контрольных листов, предназначенных для внедрения рекомендованных этим Центром методов профилактики инфекций в отделениях гемодиализа. Инструментальные средства аудита и контрольные листы могут использоваться отдельными лицами при оценке опыта персонала. Они также могут применяться самим персоналом отделения для помощи в обучении. В некоторых центрах инструменты аудита были переданы пациентам, которым предлагалось оценить опыт персонала (как способ вовлечь пациентов в улучшение контроля за инфекциями в отделении и повысить культуру безопасности в отделениях) [190]. Пациентам должна быть предоставлена информация о соответствующих мероприятиях, и они должны иметь возможность указывать на нарушения, допущенные персоналом в отношении соблюдения гигиены рук или других мер.

Известно, что меры в отношении гигиены рук соблюдаются более тщательно, если участники исследования знают, что находятся под наблюдением. В одном исследовании было продемонстрировано, что видеонаблюдение за гигиеной рук (путем просмотра записей камер наблюдения) является более

надежным методом, чем непосредственное наблюдение [191]. Следует обсудить вопрос о видеонаблюдении за соблюдением гигиены рук и изучить другие инновационные подходы к мониторингу приверженности персонала соблюдению рекомендованных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями.

**Скрининг.** Скрининг на инфицирование ВГС имеет большое значение для выявления случаев передачи инфекции в отделениях гемодиализа. Центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендует проводить скрининг на наличие анти-ВГС и определять уровень АЛТ всем пациентам, получающим лечение хроническим гемодиализом, при поступлении в центр, а затем повторять исследование на анти-ВГС один раз в 6 месяцев, а уровня АЛТ один раз в месяц у пациентов из группы риска [192]. Это обсуждается в Главе 1. При выявлении сероконверсии следует провести тщательную оценку методов контроля над инфекциями для выявления недостатков и предотвращения новых случаев инфицирования (Таблица 5) [28]. Необходимо отметить, что скрининг на инфицирование ВГС не должен использоваться в качестве замены регулярных проверок соблюдения мер по обеспечению контроля над инфекциями.

**Требования к инфраструктуре.** Результаты аудита показывают, что существующие рекомендации по профилактике передачи инфекции в отделениях гемодиализа внедряются и используются недостаточно. В результате инфекционная заболеваемость, которую можно было бы предотвратить, остается высокой, и не только отрицательно влияет на клинические исходы, но и влечет за собой большие расходы на здравоохранение. Опыт, полученный при вмешательствах в области общественного здравоохранения, свидетельствует, что вмешательства, которые зависят от изменения поведения, требуют больших усилий, что может отрицательно сказаться на их результатах. Напротив, внедрение системных изменений, например, введение регулирующих правил и формирование среды, препятствующей нездоровому поведению, скорее всего окажет большее влияние. Это было наглядно продемонстрировано во многих областях, например, в ходе кампаний по борьбе с курением или по сдерживанию распространения ВИЧ-инфекции [193]. Примеры в области диализа включают поддержку Национальным форумом по качеству медицинской помощи в США (US National Quality Forum) мероприятий в отношении ИК, связанных с процедурой диализа, или внедрение Инициативы по улучшению качества программы «Medicare» (Medicare Quality Initiative). Рекомендации по унификации утвержденных мероприятий, таких как меры, используемые Национальной сетью безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety

Network), имеют решающее значение для сравнения результатов и содействия реализации вмешательств. Другие общесистемные изменения, которые могут оказать положительное влияние на профилактику и контроль над инфекциями, включают увеличение отношения количества персонала к числу пациентов и введение требований по обучению и подготовке персонала. Кроме того, могут быть полезны изменения материально-технической базы, например, установление требований к минимальному расстоянию между диализными местами, установление перегородок вокруг отдельных диализных мест для создания изолированных секций вместо больших пространств и использование перегородок для разделения «чистых» и «грязных» процедур (например, выделение отдельной комнаты для подготовки лекарственных препаратов). Эти возможности должны быть изучены наряду со стратегиями по усовершенствованию рабочего процесса и снижению числа необязательных действий персонала, увеличивающих и без того значительное число необходимых манипуляций (таких как замена перчаток и гигиеническая обработка рук при проведении диализа). Как таковые регуляторные и аккредитирующие органы должны выпускать и/или включать рекомендации по соблюдению основных мер контроля над инфекциями в диализных отделениях, а также прилагать усилия к тому, чтобы практика в отношении контроля над инфекциями вписывалась в наиболее простой и логичный подход к процессу оказания медицинской помощи (Таблица 6). В Таблице 7 кратко изложены основные гигиенические меры предосторожности, которым должны следовать сотрудники отделений гемодиализа.

**Лечение ВГС-инфекции как способ профилактики инфицирования.** Учитывая доступность ПППД, существует вероятность, что в диализных центрах могут прибегнуть к применению этих препаратов у пациентов, инфицированных ВГС, в надежде, что это приведет к излечению инфекции и предотвратит передачу ВГС неинфицированным больным. Несколько исследований продемонстрировали ассоциацию между распространенностью ВГС-инфекции в отделениях и частотой новых случаев инфицирования. Таким образом, имеются все основания полагать, что успешное излечение пациентов позволит снизить распространенность ВГС в диализных центрах. Тем не менее следует отметить, что передача инфекции может происходить даже в центрах с очень низкой распространенностью ВГС-инфекции [139]. Исследование, в котором моделировали инфицирование ВГС в отделениях гемодиализа, показало, что распространенность ВГС влияет на заболеваемость (как и отношение количества персонала к числу пациентов), но гораздо более значимым предиктором распространения инфекции оказался показатель приверженности ги-

**Таблица 5 | Меры по выявлению новых случаев ВГС-инфекции у пациентов на гемодиализе (приведено с изменениями из CDC Health Alert [28])**

- A. Сообщить о случаях инфицирования в соответствующие органы здравоохранения.
- Оценить факторы риска у инфицированного пациента с точки зрения общественного здравоохранения
- B. Определить статус по инфицированию ВГС у всех пациентов отделения гемодиализа.
- Обследовать на инфицирование ВГС всех пациентов, получающих лечение в диализном центре (Глава 1), если только нет данных о том, что у них уже имеется активная инфекция. Может быть целесообразным обследование пациентов, которые ранее получали лечение в данном центре, но в дальнейшем были выписаны или переведены в другой центр.
- C. Провести тщательный поиск основной причины инфекции и устранить недостатки мер по обеспечению контроля над инфекциями.
- Провести всестороннюю оценку соблюдения персоналом мер по обеспечению контроля за инфекциями и выявить недостатки. Это должно как минимум включать оценку гигиены рук и смены перчаток, подготовку препаратов для инъекций, их транспортировку и введение, а также методы обработки и дезинфекции поверхностей диализного места.
  - Информировать весь персонал о результатах и принять меры по исправлению недостатков. Может потребоваться обучение и переподготовка персонала.
  - Рассмотреть вопрос о найме консультанта, обладающего опытом профилактики инфекций, для разработки рекомендаций по улучшению методов и рабочего процесса и/или оказания помощи при внедрении мер по устранению выявленных недостатков.
  - Проводить регулярные проверки для достижения более высокой приверженности соблюдению рекомендованных методов.
  - Проверка адекватности обработки с применением таких средств как Glo Germ™ (Moab, UT) или люминол может помочь при обучении персонала.
- D. Открыто взаимодействовать с пациентами.
- Информировать всех пациентов о причинах дополнительного обследования на ВГС и его результатах.
  - При подозрении или подтверждении случая передачи инфекции в отделении, информировать об этом всех пациентов. Пациенты также должны быть информированы о предпринятых мерах, для оценки проводимых мероприятий и повышения их качества.

CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention); ВГС – вирус гепатита С.

**Таблица 6 | Стратегии поддержки приверженности к соблюдению мер по контролю над инфекциями в центрах гемодиализа**

- Важно, чтобы при проектировании диализных центров создавались условия, упрощающие осуществление мероприятий по контролю над инфекциями. Необходимо обеспечить соответствующие места (или помещения) для мытья рук, а аппараты для гемодиализа и общие пространства должны быть расположены таким образом, чтобы персоналу отделения было проще визуально контролировать отдельные диализные места. В некоторых странах установлены определенные требования к площади пространства вокруг аппарата для гемодиализа
- В отделениях должен быть обеспечен интервал между сменами, который позволит провести эффективную дезинфекцию наружных поверхностей аппаратов для гемодиализа и других общих поверхностей.
- Запасы перчаток должны быть размещены в стратегически важных местах отделения, чтобы в неотложной ситуации персонал не столкнулся с трудностями при поиске перчаток.
- При выборе нового оборудования следует принимать во внимание простоту дезинфекции.
- В литературе имеются указания на то, что при недостатке персонала возрастает частота случаев несоблюдения гигиенических мер предосторожности. Нехватка персонала была ассоциирована с вспышками инфекции, вызванной ВГС. В некоторых странах регламентируется определенное соотношение между числом медицинских сестер и пациентов (например, 1:4 во Франции). Все сотрудники отделения должны пройти обучение официально (например, в США техники непосредственно участвуют в проведении гемодиализа, но не проходят стандартного обучения). Отделения гемодиализа, в которых отношение между количеством персонала и числом пациентов изменяется или на работу принимают группу новых сотрудников, должны быть проанализированы последствия этих шагов для обеспечения контроля над инфекциями и требования к образованию.
- Проблемы с ресурсами должны решаться путем оценки рисков и разработки локальных процедур. Например, если возникло подозрение на проникновение крови в систему мониторинга давления, но непосредственное техническое обслуживание аппарата отсутствует и нет запасных аппаратов, между контуром крови и контаминированной системой может быть помещен дополнительный защитный фильтр, так, чтобы процедура могла продолжаться до тех пор, пока техник не решит проблему.

Ниже приведены полезные информационные ресурсы по улучшению гигиены рук, очистке и дезинфекции окружающего пространства и безопасности инъекций, предоставленные Центрами по контролю и профилактике заболеваний и ВОЗ:

- [http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Env\\_notes\\_Feb13.pdf](http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Env_notes_Feb13.pdf)
- [http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Env\\_checklist-508.pdf](http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Env_checklist-508.pdf)
- <http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/dialysis-Station-Disinfect-Tool-508.pdf>
- <http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Hemodialysis-Hand-Hygiene-Observations.pdf>
- <http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Hemodialysis-InjectionSafety-Checklist.pdf>
- <http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Hemodialysis-InjectionSafety-Observations.pdf>
- [http://www.who.int/gpsc/5may/hh\\_guide.pdf](http://www.who.int/gpsc/5may/hh_guide.pdf) (See Figure 9 of document and pp. 44-49)

CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention); США – Соединенные Штаты Америки; ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения.

гигиене рук и смене перчаток при переходе от одного пациента к другому [163]. Поэтому даже при низкой распространенности ВГС в отделениях необходимо неукоснительное соблюдение мер по контролю

над инфекциями. Программы профилактики ВГС, ориентированные только на лечение пациентов, по-видимому, скажутся негативно на соблюдении рутинных мер по обеспечению контроля над инфекциями,

**Таблица 7 | Основные гигиенические предосторожности для персонала отделений гемодиализа<sup>a</sup>**

#### **Определения**

- «Диализное место» представляет собой пространство и оборудование в диализном отделении, предназначенное для отдельного пациента. Это может быть отдельный отсек или палата, но обычно физические границы между диализными местами и диализными местами и общими пространствами отсутствуют.
- «Потенциально контаминированная/загрязненная» поверхность – это любая часть оборудования диализного места, на которую после последней дезинфекции могла попасть кровь или жидкость, содержащая кровь, даже если видимые признаки загрязнения отсутствуют.

#### **Обучение**

- Для персонала отделений гемодиализа должна быть разработана программа непрерывного образования, включающая изучение механизмов и методов предупреждения передачи внутрибольничной инфекции.
- Персонал отделения должен продемонстрировать компетентность в отношении мер по контролю над инфекциями при выполнении поставленных перед ними задач. Компетентность в отношении мер по контролю над инфекциями (например, соблюдение методов асептики) следует оценивать при приеме на работу и затем как минимум ежегодно.
- Соответствующая информация по контролю над инфекциями должна также быть предоставлена неклиническому персоналу, пациентам, лицам, осуществляющим уход, и посетителям. Следует поощрять пациентов высказывать свое мнение о мерах контроля над инфекциями, которые применяются по отношению к ним.

#### **Гигиена рук**

- Персонал должен мыть руки с мылом или антисептическим средством и водой до и после контакта с пациентом или оборудованием диализного места. В качестве альтернативы допускается обработка рук спиртосодержащими антисептическими средствами при отсутствии на руках видимых следов загрязнения.
- В дополнение к мытью рук персонал также должен пользоваться одноразовыми перчатками при контактах с пациентами или любыми потенциально загрязненными поверхностями диализного места. Перчатки следует всегда снимать после того, как сотрудник отошел от диализного места.
- Пациенты также должны мыть руки с мылом и водой или использовать спиртосодержащие антисептики или дезинфицирующие средство по прибытии на диализное место и при его покидании.

#### **Безопасность инъекций**

- Подготовку лекарственных препаратов следует проводить в специально отведенных «чистых» зонах.
- Все препараты из флаконов следует набирать новой иглой и новым шприцом, которые следует выбрасывать в месте использования.
- Препараты должны вводиться с соблюдением мер асептики, после надевания одноразовых перчаток и обработки антисептиком порта для инъекций.
- Обработка рук должна производиться до и после выполнения инъекции.
- Все одноразовые ампулы следует выбрасывать, а флаконы для многократного использования (если применяются) не должны храниться или вскрываться в непосредственной близости от диализного места.

#### **Обработка оборудования (требования к обработке аппаратов для гемодиализа см. в Таблице 4)**

- Одноразовые предметы, необходимые для проведения процедуры диализа, должны утилизироваться после использования у одного пациента.
- Предметы многократного использования следует дезинфицировать после каждого пациента. Предметы, которые нельзя продезинфицировать (например, пластырь или кровоостанавливающие жгуты) должны использоваться одним пациентом и затем выбрасываться.
- Риски, ассоциированные с оборудованием, используемым для мониторинга физиологических показателей у нескольких пациентов (например, мониторы артериального давления, весы и мониторы скорости кровотока в доступе), должны быть оценены и сведены к минимуму. Манжеты для тонометров должны принадлежать одному пациенту или быть изготовлены из светлого моющегося материала.
- Лекарственные препараты и другие принадлежности не должны передаваться от пациента к пациенту (например, на тележках или другим способом). Препараты во флаконах для многократного применения или требующие разведения с помощью растворителя во флаконах для многократного применения, следует приготавливать в специально отведенном месте и отдельно для каждого пациента. Предметы, принесенные на диализное место, не должны возвращаться на место приготовления.
- После каждой процедуры диализа все потенциально загрязненные поверхности диализного места следует обрабатывать слабым дезинфицирующим раствором (если отсутствуют видимые признаки загрязнения). Поверхности с видимым загрязнением кровью или жидкостями, содержащими кровь, должны быть обработаны коммерчески доступными дезинфицирующими средствами с туберкулоцидной активностью или раствором, содержащим 500 миллионных долей гипохлорита (5% раствор хозяйственного отбеливателя в разведении 1:100).

#### **Обработка отходов и проб**

- Иглы должны быть собраны в специальные закрытые контейнеры из небьющегося материала; нельзя допускать их переполнения. При выбрасывании иглы в контейнер следует использовать бесконтактный метод, поскольку поверхность контейнера может быть контаминирована. Если конструкция контейнера не позволяет этого, то персонал сначала должен завершить действия с пациентом и только потом выбросить иглу в контейнер.
- Обработка крови и других биологических жидкостей должна происходить вдали от выделенных «чистых» зон, лекарственных препаратов и «чистых» материалов.
- Использованные экстракорпоральные контуры перед транспортировкой их за пределы диализного места должны быть как можно надежнее упакованы в герметичные пакеты для отходов или герметичные контейнеры для утилизации. Не допускайте вытекания содержимого или манипуляций с использованным контуром. Если необходимо слить содержимое контура в соответствии с местными нормативными требованиями или для удаления каких-либо компонентов перед переработкой, это следует делать в специально отведенном месте вдали от мест лечения и подготовки.

<sup>a</sup> В дополнение к стандартным требованиям.

что приведет к парадоксальному увеличению риска инфицирования. Более того, расчет на то, что лечение ВГС-инфекции предотвратит распространение ВГС, противоречит принципам, согласно которым лечить больных следует в первую очередь для их собственного блага. Использование только терапии ВГС как способа контроля над инфекциями может привести к увеличению риска инфицирования ВГС и другими гемоконтактными инфекциями из иных источников.

**Проблемы внедрения.** Несмотря на надежные доказательства в пользу рекомендованных методов, приверженность их соблюдению остается недостаточной, зачастую из-за ошибочных представлений персонала диализных отделений. Опрос 420 сотрудников 45 отделений гемодиализа показал, что только 35% персонала твердо уверены в том, что в отделениях гемодиализа пациенты подвергаются риску инфицирования ВГС. Напротив, 46% были столь же твердо убеждены в том, что они сами подвержены риску инфицирования при выполнении профессиональных обязанностей [189]. Сотрудники отделений с гораздо большей вероятностью демонстрировали знания, касающиеся мер собственной защиты от инфекций, передающихся через кровь, чем способов защиты своих пациентов. На основании результатов наблюдения, продемонстрировавших высокую приверженность использованию перчаток (93%) при плохом соблюдении гигиены рук (36%), Arenas и соавт. [188] пришли к аналогичному заключению о том, что персонал диализных отделений больше беспокоился относительно передачи инфекции от пациента персоналу и не осознавал свою роль в передаче инфекции пациентам. Эти данные подтверждают необходимость профессиональной подготовки и обучения для восполнения пробелов в знаниях, а также внедрения других инициатив, направленных на оптимизацию соблюдения рекомендуемых методов контроля над инфекциями (Таблица 7). Как упоминалось выше, внедрение рекомендаций более вероятно, если они сопровождаются изменениями нормативно-правовой базы.

#### Рекомендации по проведению исследований

- Необходимы дальнейшие наблюдательные исследования, чтобы установить основные особенности отделений, в которых отсутствовали случаи заражения (штатное расписание, планировка помещений, принципы и методы работы и исходная распространенность ВГС).
- Необходимы многоцентровые долгосрочные РКИ хорошего качества для получения ответа на вопросы, касающиеся преимуществ и недостатков изоляции ВГС-позитивных пациентов,

получающих лечение гемодиализом. В идеале в этих исследованиях должны оцениваться затраты, восприятие пациентов и осложнения, ассоциированные с изоляцией. В этих исследованиях должны обеспечиваться либо физическое разделение центров или помещений, либо выделение отдельных смен; эти программы должны использовать строгий подход к изоляции на местах, включая и персонал. При проведении исследований диализные центры должны быть рандомизированы либо в группу соблюдения стандарта оказания медицинской помощи (например, усилиям по соблюдению рекомендованных методов контроля над инфекциями), либо в группу соблюдения стандарта оказания медицинской помощи в сочетании с изоляцией; исследования должны содержать описание методов контроля над инфекциями и степени приверженности в центрах обеих групп и обеспечить заслепление данных для экспертов, проводящих оценку. Предлагаемые выше исследования по-прежнему представляют интерес, поскольку лечение ВГС может не быть одинаково доступным, дешевым или приоритетным для всех популяций пациентов, получающих лечение гемодиализом. В частности, необходимы инновационные, эффективные стратегии по улучшению контроля над инфекциями, и по-прежнему большое значение имеет преодоление препятствий на пути к выявлению и лечению всех инфицированных пациентов (таких как расходы и возмещение затрат на скрининг и лечение) в отделениях гемодиализа; это имеет значение для усовершенствования мероприятий по контролю над инфекциями при других эндемических и инфекционных заболеваниях, даже если в популяции больных на гемодиализе ВГС будет ликвидирован.

- Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния изоляции ВГС-позитивных пациентов на частоту передачи ВГС или других инфекций.
- Необходимо оценить затраты на улучшение подхода к комплектации персонала отделений (в том числе обеспечение более высокого отношения между количеством сотрудников и числом пациентов) и влияние такого подхода на передачу ВГС.
- Необходимы дальнейшие исследования по изучению стандартных мероприятий по выявлению ВГС-инфекции, ассоциированной с диализом, которые не требуют секвенирования генома вируса и филогенетического анализа.
- Необходимы дальнейшие исследования для разработки инновационных подходов, позволяющих точно оценивать мероприятия по контролю над инфекциями при приемлемых затратах.



## Глава 4: Тактика ведения пациентов, инфицированных ВГС, до и после трансплантации почки

У пациентов с ХБП С5 стадии распространенность ВГС-инфекции выше, чем в общей популяции. Сама по себе ВГС-инфекция может явиться причиной развития ВГС-ассоциированного гломерулярного заболевания с исходом в ХБП С5Д (тХПН) [128, 194] и, кроме того, кандидаты на трансплантацию почки могут быть инфицированы ВГС в отделении гемодиализа [195] или при предшествующей трансплантации, а также при переливаниях крови и ее компонентов в период до внедрения систематического скрининга на ВГС [194, 196, 197]. Принимая во внимание неблагоприятные эффекты ВГС-инфекции у диализных больных и реципиентов почечного трансплантата, оценка тяжести заболевания и необходимости проведения противовирусной терапии имеет решающее значение [198-204]. Скрининг кандидатов на трансплантацию почки на инфицирование ВГС рассматривается в Главе 1.

### 4.1 Оценка и ведение кандидатов на трансплантацию почки с учетом инфицирования ВГС

**4.1.1:** В качестве оптимального метода лечения пациентов с ХБП 5 стадии мы рекомендуем проведение трансплантации почки независимо от наличия ВГС-инфекции (1A).

**4.1.2:** Мы предлагаем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, оценивать тяжесть заболевания печени и наличие портальной гипертензии (при наличии показаний) перед принятием решения о трансплантации (2D).

**4.1.2.1:** Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентами с компенсированным циррозом печени (без портальной гипертензии) выполнять только трансплантацию почки (1B).

**4.1.2.2:** Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентами с декомпенсированным циррозом печени проводить комбинированную трансплантацию печени и почки (1B) и сразу после трансплантации начинать лечение ВГС-инфекции (1D).

**4.1.3:** При выборе сроков начала лечения ВГС-инфекции по отношению ко времени трансплантации почки (до или

после) следует учитывать тип донора (живой или трупный), длительность пребывания в листе ожидания в зависимости от типа донора, политику центра, регулиющую использование почек от инфицированных ВГС трупных доноров, генотип ВГС и тяжесть фиброза печени (Нет степени).

**4.1.3.1:** Мы рекомендуем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, рассматривать возможность проведения терапии ПППД (до или после трансплантации) (1A).

**4.1.3.2:** У инфицированных ВГС кандидатов на трансплантацию почки от живого донора мы предлагаем обсуждать возможность проведения терапии (до или после трансплантации) с учетом генотипа ВГС и ожидаемого времени до трансплантации (2B).

**4.1.3.3:** В случаях, когда получение почки от ВГС-положительного донора повышает шансы на трансплантацию, мы предлагаем трансплантировать почки от ВГС-положительных доноров ВГС ТНК-положительным пациентам и после трансплантации проводить лечение инфекции ВГС (2B).

### Обоснование

**4.1.1:** В качестве оптимального метода лечения пациентов с ХБП 5 стадии мы рекомендуем проведение трансплантации почки независимо от наличия ВГС-инфекции (1A).

Несколько исследований показали, что оптимальным методом лечения пациентов с тХПН является трансплантация почки (Таблицы S11 и S12 в Приложении). Выживаемость пациентов с ХБП С5, перенесших трансплантацию почки (независимо от возраста реципиента и/или наличия сопутствующих заболеваний), статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов, оставшихся в листах ожидания [205, 206]. Как и в неинфицированной популяции, в популяции пациентов с ВГС-инфекцией однозначно продемонстрировано,

что выживаемость значительно ниже у диализных больных, чем у реципиентов почечного трансплантата [198, 207, 208]. Таким образом, у пациентов, которым возможно выполнение трансплантации почки, необходимо рассматривать вопрос о трансплантации, независимо от их статуса по инфицированности ВГС. Кроме того, применение ПППД для лечения ВГС-инфекции у больных на диализе и у реципиентов почечного трансплантата (см. Главу 2) позволяет добиться эрадикации ВГС практически у всех пациентов как до, так и после трансплантации. У пациентов, перед трансплантацией достигших УВО, после трансплантации рецидивы отсутствуют, несмотря на применение мощных иммунодепрессантов [209, 210].

Выживаемость пациентов, у которых после трансплантации сохраняется репликация ВГС, ниже, чем у ВГС-негативных реципиентов почечного трансплантата [200, 201, 204], тем не менее она все равно выше той, которая была бы у них, останься они на диализе [198, 207, 208]. Выживаемость почечного трансплантата у ВГС-позитивных реципиентов также значительно ниже, чем у ВГС-негативных (Таблицы S13 и S14 в Приложении) [200-202, 204, 211, 212]. Данные о прогрессировании фиброза печени у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата неоднозначны, но имеются сообщения о случаях развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [213-216]. Поскольку ГЦК, как правило, развивается только у ВГС-инфицированных пациентов с фиброзом печени 3 или 4 стадии, при наличии выраженного фиброза следует проводить мониторинг для выявления ГЦК.

**4.1.2: Мы предлагаем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, оценивать тяжесть заболевания печени и наличие портальной гипертензии (при наличии показаний) перед принятием решения о трансплантации (2D).**

**4.1.2.1: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентам с компенсированным циррозом печени (без портальной гипертензии) выполнять только трансплантацию почки (1B).**

**4.1.2.2: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентам с декомпенсированным циррозом печени проводить комбинированную трансплантацию печени и почки (1B) и сразу после трансплантации начинать лечение ВГС-инфекции (1D).**

ВГС-инфицированных кандидатов на трансплантацию почки необходимо обследовать на наличие цирроза печени либо с помощью неинвазивных методов оценки выраженности фиброза, либо (в редких случаях) – с помощью биопсии печени. Выбор

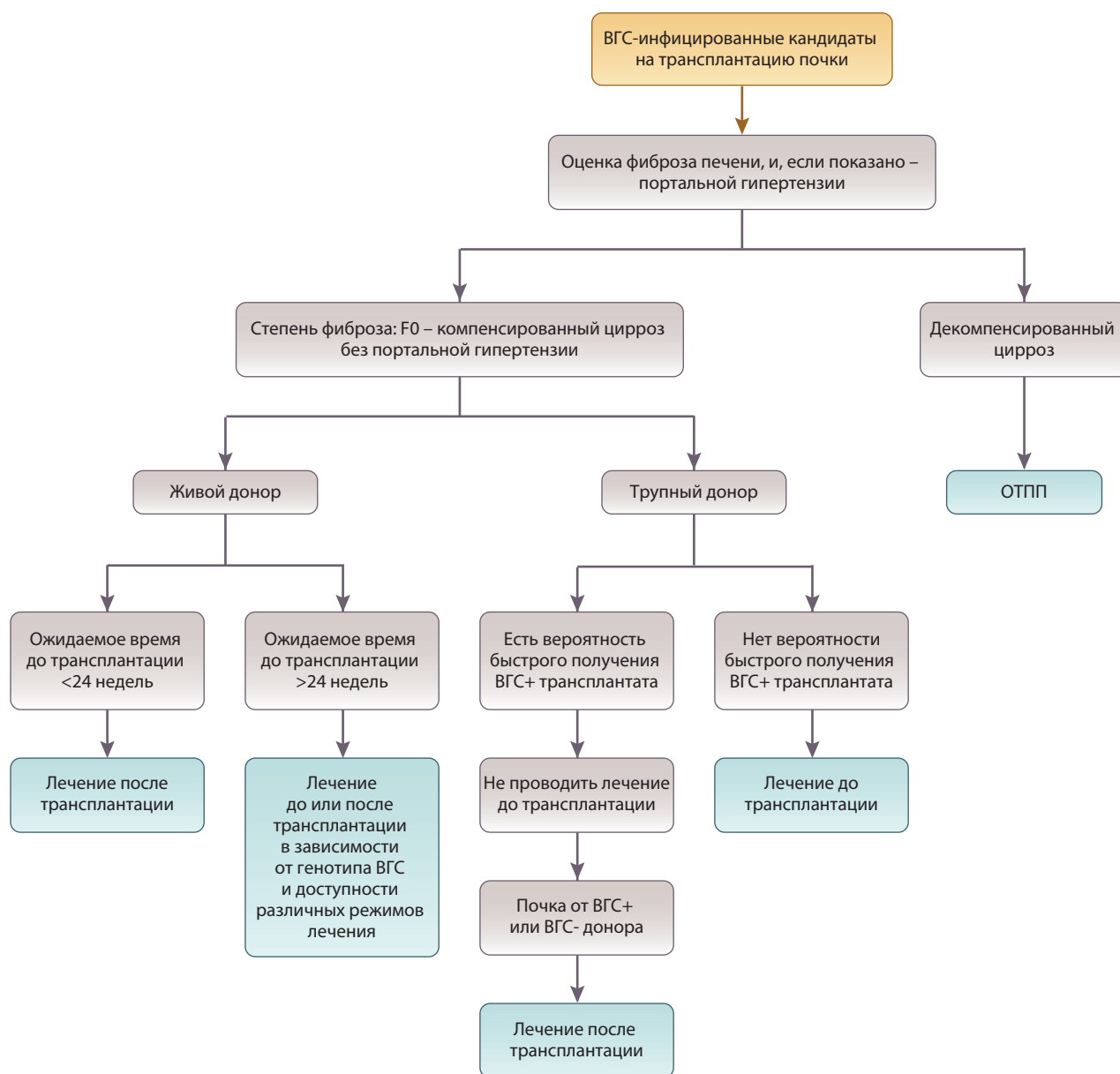
метода обсуждается в Главе 1. Кроме того, при принятии решения относительно проведения изолированной трансплантации почки или комбинированной трансплантации печени и почки целесообразно измерение градиента давления в печеночных венах. Отсутствие варикозно расширенных вен при эндоскопическом исследовании и значение градиента давления в печеночных венах <10 мм рт.ст. свидетельствует о компенсированном циррозе печени.

У пациентов с компенсированным циррозом печени (без портальной гипертензии) рекомендуется выполнять только трансплантацию почки. Эрадикация ВГС тормозит прогрессирование заболевания печени и даже может привести к регрессу фиброза [217]. На Консенсусной конференции Рабочей группы по одновременной трансплантации печени и почки было предложено пациентам с декомпенсированным циррозом печени и/или тяжелой портальной гипертензией проводить комбинированную трансплантацию печени и почки [218]. Тяжелая портальная гипертензия диагностируется при градиенте давления в печеночных венах  $\geq 10$  мм рт.ст. [40]. Согласно мнению Объединенной Рабочей группы по портальной гипертензии (Portal Hypertension Collaborative Group), градиент давления в печеночных венах является предиктором клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени [219]. У пациентов с циррозом, у которых, несмотря на достижение УВО, имеются серьезные осложнения со стороны печени (такие как асцит, печеночная энцефалопатия или прогрессирующая печеночно-клеточная недостаточность), следует обсуждать проведение комбинированной трансплантации печени и почки.

**4.1.3: При выборе сроков начала лечения ВГС-инфекции по отношению ко времени трансплантации почки (до или после) следует учитывать тип донора (живой или трупный), длительность пребывания в листе ожидания в зависимости от типа донора, политику центра, регулиующую использование почек от инфицированных ВГС трупных доноров, генотип ВГС и тяжесть фиброза печени (Нет степени).**

**4.1.3.1: Мы рекомендуем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, рассматривать возможность проведения терапии ПППД (до или после трансплантации) (1A).**

**4.1.3.2: У инфицированных ВГС кандидатов на трансплантацию почки от живого донора мы предлагаем обсуждать возможность проведения терапии (до или после трансплантации) с учетом генотипа ВГС и ожидаемого времени до трансплантации (2B).**



**Алгоритм 3 | Предлагаемый подход к ведению инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) кандидатов на трансплантацию почки.**  
 ОТПП – одномоментная трансплантация почки и печени.

**4.1.3.3:** В случаях, когда получение почки от ВГС-положительного донора повышает шансы на трансплантацию, мы предлагаем трансплантировать почки от ВГС-положительных доноров ВГС-ТНК-положительным пациентам и после трансплантации проводить лечение инфекции ВГС (2В).

До недавнего времени для лечения ВГС-инфекции были доступны только схемы на основе ИФН. После трансплантации почки применение ИФН противопоказано (за исключением случаев фи-

брозирующего холестатического гепатита) из-за его иммуностимулирующего эффекта, увеличивающего риск отторжения трансплантата [220]. В связи с этим терапию ИФН рекомендовалось проводить перед трансплантацией почки [34]. Внедрение ПППД полностью изменило эту ситуацию, поскольку позволяет достичь эрадикации ВГС у большинства пациентов как до, так и после трансплантации почки (см. Главу 2). Актуальной проблемой остаются сроки проведения противовирусной терапии по отношению ко времени трансплантации. Факторы, учитываемые при планировании терапии, включают тип донора (живой или трупный), длительность пребывания в листе ожидания в зависимости от типа

донора, политику центра по использованию органов от ВГС-положительных трупных доноров, специфический генотип ВГС и тяжесть фиброза печени (см. Алгоритм 3). Кроме того, при выборе времени проведения терапии следует учитывать и другие факторы, например, потенциальную сенсбилизацию и предпочтения пациента.

Если потенциальному реципиенту с компенсированным циррозом печени без портальной гипертензии в скором времени планируется трансплантация почки от живого донора, лечение ВГС может быть отложено на посттрансплантационный период. Если трансплантация почки от живого донора скорее всего будет отложена более чем на 24 недели (что обеспечит 12 недель терапии и 12 недель наблюдения для подтверждения УВО), терапию можно проводить до или после трансплантации в зависимости от генотипа ВГС и предложенной схемы лечения.

У потенциальных реципиентов с компенсированным циррозом печени без портальной гипертензии, включенных в лист ожидания трансплантации от трупного донора в центре, где есть вероятность получения трансплантата от ВГС-положительного донора минуя длительный период ожидания, можно отложить проведение противовирусной терапии, чтобы сохранить возможность получения органа от ВГС-положительного донора [221]. Однако пациент должен подписать информированное согласие на использование данного подхода. Напротив, когда трансплантатов от ВГС-положительных доноров нет или их нельзя использовать из-за политики конкретного центра, а также при слишком длительном времени ожидания почки от HCV-негативного донора, пациенту следует предложить проведение терапии до трансплантации.

Пациенты с циррозом печени дважды в год должны проходить обследование на наличие ГЦК. Кроме того, показан эндоскопический контроль наличия варикозно расширенных вен пищевода. Обследование на выявление осложнений цирроза печени показано независимо от того, получает пациент противовирусную терапию или нет.

Генотип ВГС также может влиять на сроки проведения противовирусной терапии в зависимости от наличия определенных препаратов в некоторых странах. Если доступна пангенотипическая комбинация (глекапревир + пибрентасвир), ГТ не будет влиять на время начала терапии ПППД. Если комбинация глекапревир + пибрентасвир недоступна (как обсуждалось в Главе 2), то следует иметь в виду, что ПППД, одобренные к применению для лечения ВГС-инфекции у пациентов с ХБП С4–5 (гразопревир + элбасвир, даклатасавир + асунапревир или схема 3D), эффективны в лишь отношении ГТ 1 и 4. Для других ГТ может быть предложена только терапия на основе софосбувира. Сообщалось о применении софосбувира вне зарегистрированных показаний в уменьшенных дозах у пациентов с ХБП С4–5, инфицированных ГТ 2, 3, 5 или 6, несмотря на то, что он не одобрен к применению у пациентов с СКФ

<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. Главу 2). Следовательно, у пациентов с ГТ 2, 3, 5 или 6 лечение, по возможности, следует отложить на посттрансплантационный период.

## 4.2 Использование почек от доноров, инфицированных ВГС

**4.2.1: Мы рекомендуем всем донорам почки проводить скрининг на наличие ВГС-инфекции с помощью иммуноферментного анализа и ТНК (при доступности ТНК) (1A).**

**4.2.2: Мы рекомендуем трансплантировать почки, полученные от ВГС ТНК-положительных доноров ТНК-положительным реципиентам (1A).**

**4.2.3: После оценки степени фиброза, при отсутствии цирроза печени, потенциальным донорам, инфицированным ВГС, следует провести лечение ВГС-инфекции до забора органа; донорство возможно при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) при условии соответствия другим необходимым для донорства критериям (Нет степени).**

### Обоснование

**4.2.1: Мы рекомендуем всем донорам почки проводить скрининг на наличие ВГС-инфекции с помощью иммуноферментного анализа и ТНК (при доступности ТНК) (1A).**

В 1991 г. Pereira и соавт. продемонстрировали, что ВГС передается при трансплантации органов. Накопленные вскоре после публикации первого описания трансплантации почки от ВГС РНК-положительных доноров данные однозначно подтвердили передачу ВГС при трансплантации органов [222]. По этой причине организации по забору органов и международные руководства настоятельно рекомендовали обследовать всех доноров органов на наличие ВГС-инфекции [34, 223].

Диагноз ВГС-инфекции устанавливается на основании выявления анти-ВГС с помощью иммуноферментного твердофазного анализа [34, 223]. У большинства пациентов, серопозитивных по анти-ВГС, в сыворотке крови также выявляется РНК ВГС. Выполнение ТНК в рамках экстренного обследования потенциального трупного донора является оптимальным, но не широкодоступным из-за временных ограничений [34, 223]; таким образом, во многих случаях у потенциальных доноров органов перед трансплантацией определяют только анти-ВГС.

#### **4.2.2: Мы рекомендуем трансплантировать почки, полученные от ВГС ТНК-позитивных доноров, ТНК-позитивным реципиентам (1А).**

Достигнут консенсус относительно того, что почки, полученные от ВГС ТНК-позитивных доноров, не следует трансплантировать анти-ВГС-негативным реципиентам. Почки, полученные от ВГС ТНК-негативных доноров, у которых определяются анти-ВГС, обычно могут быть безопасно трансплантированы анти-ВГС-негативным пациентам. Nowak и соавт. недавно представили серию случаев с использованием 21 почки от 20 ВГС ТНК-негативных доноров с положительными анти-ВГС. Ни в одном из случаев это не привело к развитию ВГС-инфекции de novo у ВГС-негативных реципиентов [224]. Тем не менее, наблюдались единичные случаи передачи ВГС от авиремичных (т.е. ВГС ТНК-негативных анти-ВГС-позитивных) доноров, о которых было сообщено Консультативному комитету по передаче заболеваний (Disease Transmission Advisory Committee, DTAC); данные случаи в настоящее время расследуются, но риск передачи, по-видимому, очень низкий [224]. Проблема была и остается в том, что потребность в трансплантации почки значительно превышает возможности ее проведения, и в странах с высокой распространенностью ВГС-инфекции это вызывает особую озабоченность [34]. Повсеместное выбраковывание почек от ВГС-позитивных доноров может привести к потере приблизительно 4,2% органов [226]. В недавно проведенном ретроспективном исследовании, включавшем 9290 доноров, у которых имелись результаты определения и анти-ВГС и ТНК, было подсчитано, что включение анти-ВГС-позитивных ТНК-негативных доноров так же часто, как и анти-ВГС-негативных ТНК-негативных доноров дало возможность использовать дополнительно 48 доноров почек. Таким образом, существует потенциал для расширения пула доноров за счет использования органов, полученных от тщательно отобранных ТНК-негативных доноров с положительными анти-ВГС [227].

В связи с этим возникает вопрос, можно ли безопасно трансплантировать органы, полученные от ВГС ТНК-позитивных доноров ТНК-позитивным реципиентам [222]. Представлены первые выводы по опыту трансплантации почек от ВГС-серопозитивных доноров ВГС-позитивным реципиентам в Испании [228, 229]. При ретроспективном определении РНК ВГС в сыворотке крови у доноров и реципиентов (с помощью ТНК) было установлено, что некоторые ВГС-позитивные реципиенты, которые были ВГС ТНК-негативными, получили органы от ВГС ТНК-позитивных доноров [229]. Принимая во внимание эти результаты, группа испанских исследователей изменила свою политику, ограничив использование почек от ВГС-позитивных доноров только ВГС ТНК-позитивным реципиентами. Эта

стратегия была поддержана международными рекомендациями [34, 223]. Таким образом, статус донора по ВГС РНК (т.е., ТНК) имеет решающее значение для оптимального распределения органов, полученных от ВГС-позитивных доноров.

Несколько исследований в США (данные регистров или стационаров) продемонстрировали, что трансплантация почек от ВГС-позитивных доноров ВГС-позитивным реципиентам снижает время ожидания трансплантации [230-236], но ассоциирована с небольшим увеличением риска смерти, потери трансплантата и тяжелой болезни печени по сравнению с реципиентами, получившими почку от ВГС-негативных доноров [235]. Примечательно, что несмотря на такое увеличение риска, выживаемость ВГС-позитивных реципиентов, получивших почки от ВГС-позитивных доноров, выше, чем у ВГС-позитивных пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации [232].

Отдаленные результаты трансплантации органов от ВГС-позитивных доноров ВГС-позитивным реципиентам продемонстрировали, что наличие у доноров анти-ВГС не являлось независимым фактором, определяющим выживаемость пациента, риск потери трансплантата и развития заболевания печени [237]. Эти результаты были сопоставимы с опытом одного центра в США, свидетельствующим, что у ВГС-позитивных реципиентов статус донора по инфицированию ВГС не влиял ни на выживаемость трансплантата и пациента, ни на рСКФ [238]. Недавно полученные в США данные подтвердили эти результаты и снова продемонстрировали, что инфицированные ВГС пациенты, получившие почки от ВГС-позитивных доноров, проводят меньше времени в листе ожидания, что, по-видимому, вносит вклад в улучшение выживаемости трансплантатов, скорректированной по смертности больных (по сравнению с ВГС-позитивными реципиентами органов ВГС-негативных доноров) [239]. Опыт США по использованию почек от ВГС-позитивных доноров показал, что преимущества трансплантации относятся к ВГС-позитивным реципиентам в возрасте старше 50 лет (Таблица S15 в Приложении) [240]. Недавно было продемонстрировано, что может обсуждаться трансплантация почек от анти-ВГС-позитивных доноров ВГС-инфицированным реципиентам с последующим применением ПППД в раннем посттрансплантационном периоде [241].

Иногда наблюдается суперинфекция другим генотипом ВГС, следовательно, подбор донора и реципиента с учетом ВГС ГТ может быть следующим шагом по увеличению безопасности такого подхода [242]. Тем не менее, при доступности в настоящее время высоко эффективных схем терапии ПППД учет совместимости по генотипам может стать менее серьезной проблемой [226].

Несмотря на международные рекомендации [34, 223], в настоящее время органы от ВГС-позитивных доноров используются недостаточно. Тому имеется целый ряд причин, включая опасения

относительно возможности передачи ВГС, страх перед юридической ответственностью, отказ от использования почек от ВГС-позитивных доноров из других центров, и, в некоторых случаях, особенности реципиентов (например, длительный анамнез заболевания почек и высокий иммунологический риск). По данным Kucirka и соавт., полученные от ВГС-позитивных доноров почки отторгались в 2,6 раз чаще, чем почки доноров без ВГС-инфекции [122].

Таким образом, трансплантация почек от ВГС ТНК-позитивных доноров ВГС ТНК-позитивным реципиентам (ограничение риска передачи без потери органов из донорского пула) является приемлемым подходом. Возможность применения ПППД сразу после трансплантации должна обеспечить безопасное использование этих органов. Трансплантация почек от ВГС ТНК-позитивных доноров ВГС ТНК-позитивным реципиентам была включена в алгоритмы с тем, чтобы определить принципы терапии ПППД до и после трансплантации [243, 244].

**4.2.3: После оценки степени фиброза (при отсутствии цирроза печени) потенциальным донорам, инфицированным ВГС, следует провести лечение ВГС-инфекции до забора органа; донорство возможно при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) при условии соответствия другим необходимым для донорства критериям (Нет степени).**

Инфицированные ВГС потенциальные доноры подлежат такой же терапии, как и пациенты с ВГС в общей популяции. В первую очередь следует оценить степень выраженности фиброза печени, а затем (при отсутствии данных за цирроз), возможно назначение ПППД с учетом генотипа (см. Главу 2).

УВО можно будет оценить через 12 недель; во время и после терапии ПППД следует мониторить функцию почек и уровень протеинурии. При отсутствии тяжелого фиброза печени возможна донация почки.

Дефицит донорских органов приводит к удлинению времени ожидания трансплантации почки [34]. Кроме того, индивидуальные особенности пациентов, например, высокая сенсibilизация, могут служить причиной задержки выполнения трансплантации. Увеличение времени пребывания на гемодиализе и в листе ожидания может выступать в качестве независимого фактора риска потери трансплантата и смертности после пересадки почки. В связи с этим возникает необходимость в трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями.

По результатам недавно проведенного анализа базы данных Сети по распределению донорских органов (Organ Procurement and Transplant Network) США за 2012 г., у ВГС-негативных реципиентов, получивших трансплантат от ВГС-позитивных доноров, исходы хуже чем, у тех, кто получил трансплан-

тат от ВГС-негативных доноров [245]. Такая практика была признана неприемлемой [34, 223]. Однако доступность ПППД для лечения ВГС-инфекции стала причиной пересмотра данного запрета.

Применение ПППД – общепризнанный метод лечения пациентов в общей популяции и реципиентов трансплантата печени [243]. Информация о применении ПППД в раннем периоде после трансплантации почки ограничена [241]. Предварительные данные об использовании ПППД у инфицированных ВГС пациентов с длительно функционирующим трансплантатом свидетельствуют об очень высокой частоте УВО (от 90% до 100%) [118, 119]. При трансплантации печени ПППД успешно применяется для лечения фиброзирующего холестатического гепатита [244]. Недавно в Филадельфии было начато клиническое исследование по трансплантации почек от ВГС-позитивных доноров ВГС-негативным реципиентам [123]. В этом пилотном исследовании (THINKER) 10 пациентам с отрицательными анти-HCV были трансплантированы почки от ВГС ТНК-позитивных доноров с ВГС ГТ1. На 3 день после трансплантации у всех пациентов определялась РНК ВГС, и всем была начата терапия комбинацией grazoprevira и elbasvira. УВО12 был достигнут у всех пациентов [123]. Эта новая стратегия порождает ряд вопросов относительно того, каков должен быть оптимальный процесс получения информированного согласия, каков потенциальный риск осложнений, связанных с вирусом, и каковы финансовые последствия применения ПППД после трансплантации [246]. Имеются также обнадеживающие данные другого исследования (EXPANDER-1) по оценке трансплантации почек от ВГС ТНК-позитивных доноров ВГС-негативным реципиентам [124], но до получения дополнительной информации о безопасности этого подхода в отдаленные сроки он может применяться только в рамках исследований.

### 4.3 Применение режимов поддерживающей иммуносупрессивной терапии

**4.3.1: Мы предлагаем у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата использовать любые стандартные режимы индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии (2С).**

#### Обоснование

У инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата почки вирусная нагрузка после трансплантации возрастает, поскольку иммуносупрессия способствует репликации вируса [34]. Roth и соавт. сообщили об увеличении смертности от инфекций у ВГС-позитивных пациентов в первые 6 месяцев после трансплантации почки (период максимального объема индукционной и высокодозной поддерживающей иммуносупрессивной терапии) [216].

Эти данные свидетельствуют о необходимости соблюдать максимальную осторожность при выборе протокола иммуносупрессивной терапии у таких пациентов [34], особенно с учетом частоты высокого иммунологического риска у ВГС-инфицированных реципиентов.

Индукция антителами, в частности антилимфоцитарными препаратами, ассоциирована с высоким риском поражения печени у ВГС-инфицированных реципиентов трансплантированных органов [196]. Тем не менее, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что индукция антителами не оказывает неблагоприятного влияния на выживаемость ВГС-позитивных пациентов с посттрансплантационными заболеваниями печени, в том числе и у афроамериканцев (Таблица 16S в Приложении) [247-250]. Более того, в исследовании, в котором применялась вышеупомянутая индукционная терапия, отношение рисков смерти снизилось с 2,51 (в первые 6 месяцев после трансплантации) до 0,32 (с 7 по 84 месяц после трансплантации) [216].

Имеются лишь ограниченные данные о влиянии глюкокортикостероидов (ГКС) у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата. В исследовании, проведенном в США, смертность пациентов, получавших ГКС в рамках протокола иммуносупрессивной терапии, не отличалась от смертности пациентов, которым ГКС не назначались [250]. При трансплантации печени отмена ГКС после операции была ассоциирована со снижением частоты посттрансплантационного сахарного диабета [251]. Таким образом, отдельным ВГС-инфицированным пациентам отмена ГКС после трансплантации почки, возможно, принесет пользу за счет снижения заболеваемости посттрансплантационным сахарным диабетом.

Что касается КНИ, то у инфицированных ВГС реципиентов донорских органов исходы терапии циклоспорином или такролимусом существенно не различаются [34]. Тем не менее следует отметить, что риск развития посттрансплантационного сахарного диабета выше у ВГС-позитивных пациентов, получавших такролимус [252], и что циклоспорин ингибирует репликацию ВГС в культуре гепатоцитов [253].

Имеются сообщения об увеличении концентрации РНК ВГС в сыворотке крови у пациентов, получавших ММФ вместо азатиоприна [254]. Тем не менее ММФ рассматривается как часть стандартной иммуносупрессивной терапии, назначаемой реципиентам почечного трансплантата, независимо от их статуса по инфицированности ВГС [216]. Опубликованные данные о клиническом применении ингибиторов mTOR (сиролимуса и эверолимуса) у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата ограничены, следовательно, влияние ингибиторов mTOR на выживаемость ВГС-позитивных пациентов после трансплантации почки не изучено.

Одной из важных проблем, касающейся применения новых ПППД для лечения ВГС-инфекции у реципиентов почечного трансплантата, является межлекарственное взаимодействие с иммуносупрессивными препаратами. Циклоспорин, такролимус, сиролимус и эверолимус метаболизируются в печени при участии цитохрома P450. Следовательно, у большинства ПППД может наблюдаться конкуренция за субстрат, что повлияет на их выведение. В связи с этим, Рабочая группа предлагает перед началом терапии ПППД изучить последние рекомендации по потенциальным межлекарственным взаимодействиям, размещенные на сайте Ливерпульского университета (<http://www.hep-druginteractions.org>).

#### 4.4 Лечение осложнений, связанных с ВГС, у реципиентов трансплантата почки

**4.4.1:** У пациентов, ранее инфицированных ВГС, и перед трансплантацией достигших УВО, мы рекомендуем провести ТНК через 3 месяца после трансплантации или при появлении признаков нарушения функции печени (1D).

**4.4.2:** Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), не получавшие лечения ВГС-позитивные реципиенты почечного трансплантата должны проходить такое же обследование, как и ВГС-позитивные пациенты, не подвергавшиеся трансплантации (Нет степени).

**4.4.3:** Реципиенты почечного трансплантата, инфицированные ВГС, должны каждые 6 месяцев проходить обследование для выявления протеинурии (Нет степени).

**4.4.3.1:** У пациентов с впервые выявленной протеинурией (отношение белок/креатинин в моче >1 г/г или суточная протеинурия >1 г при двух и более исследованиях) мы предлагаем проводить биопсию трансплантата с иммунофлюоресцентным исследованием и электронной микроскопией (2D).

**4.4.4:** Мы рекомендуем проводить лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом трансплантата с использованием ПППД (1D).

#### Обоснование

**4.4.1:** У пациентов, ранее инфицированных ВГС и перед трансплантацией достигших УВО, мы рекомендуем провести ТНК через 3 месяца после трансплантации

*или при появлении признаков нарушения функции печени (1D).*

Исходы трансплантации почек у пациентов с ВГС без выраженного фиброза печени, успешно пролеченных перед трансплантацией почки, должны быть эквивалентны исходам, наблюдаемым у неинфицированных реципиентов. При достижении УВО рецидив вируса маловероятен, однако реципиенты почечного трансплантата с необъяснимыми отклонениями печеночных тестов должны пройти обследование на наличие ВГС и ВГВ.

**4.4.2: Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), не получавшие лечения ВГС-позитивные реципиенты почечного трансплантата должны проходить такое же обследование, как и ВГС-позитивные пациенты, не подвергавшиеся трансплантации (Нет степени).**

Трансплантация почки пациентам с активной ВГС-инфекцией может привести к развитию заболевания печени и внепеченочных осложнений [194]. У таких пациентов снижается общая выживаемость и выживаемость трансплантата и увеличивается риск более тяжелого поражения печени по сравнению с ВГС-негативными реципиентами [34, 194, 223, 255]. В связи с этим, у пациентов с персистенцией РНК ВГС (не получавших лечения до трансплантации или при отсутствии эффекта от терапии, проведенной до или после трансплантации), необходимо обсуждать вопрос о повторном обследовании и лечении с использованием ПППД. Публикации предварительных результатов применения ПППД у реципиентов почечного трансплантата свидетельствуют о практически 100% УВО при отсутствии значимых побочных эффектов [118, 119]. Совсем недавно было проведено исследование, сравнивающее применение софосбувира и ледипасвира в течение 12 и 24 недель у 114 реципиентов трансплантата почки, инфицированных ВГС ГТ1 (96%) и ВГС ГТ4, с рСКФ  $\geq 40$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (медиана рСКФ 56 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Лечение хорошо переносилось, частота УВО приближалась к 100%, различия между группами терапии отсутствовали, свидетельствуя о том, что у реципиентов почечного трансплантата также может применяться 12-недельный курс терапии [116].

**4.4.3: Реципиенты почечного трансплантата, инфицированные ВГС, должны каждые 6 месяцев проходить обследование для выявления протеинурии (Нет степени).**

**4.4.3.1: У пациентов с впервые выявленной протеинурией (отношение белок/креатинин в моче >1 г/г или суточная протеинурия >1 г при двух**

**и более исследованиях) мы предлагаем проводить биопсию трансплантата с иммунофлуоресцентным исследованием и электронной микроскопией (2D).**

**4.4.4: Мы рекомендуем проводить лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломеруло-нефритом трансплантата с использованием ПППД (1D).**

Имеются сообщения, что наличие ВГС-инфекции может являться фактором риска развития протенинурии у реципиентов почечного трансплантата [256]. У ВГС РНК-позитивных пациентов, перенесших трансплантацию почки, описаны нескольких видов гломерулярного поражения, включая рецидив или развитие de novo МПГН (как криоглобулинемического, так и не ассоциированного с криоглобулинемией) [257], мембранозной нефропатии (МН) [258], острой трансплантационной гломерулопатии [194], тромботической микроангиопатии, ассоциированной с антикардиолипидными антителами [259], и хронической трансплантационной гломерулопатии [260]. МПГН и МН – наиболее частые типы гломерулопатии, ассоциированной с ВГС-инфекцией. Наиболее характерные клинические проявления – протенинурия (в сочетании с микрогематурией или без нее) или нефротический синдром. Патогенез МПГН и МН, по-видимому, связан с отложением содержащих РНК ВГС иммунных комплексов в клубочках [34].

ВГС ТНК-позитивным пациентам, перенесшим трансплантацию почки, необходимо проводить скрининг на наличие протенинурии и микрогематурии. Если отношение белок/креатинин в моче >1 г/г или суточная протеинурия превышает 1 г (при двух и более исследованиях) показано проведение биопсии трансплантата. Морфологическое исследование должно включать иммунофлуоресценцию и электронную микроскопию. Электронная микроскопия необходима для дифференциальной диагностики трансплантационной гломерулопатии с ВГС-ассоциированным МПГ [194, 260].

При гломерулопатиях, ассоциированных с ВГС, показана терапия с использованием ПППД [261-270]. При тяжелом ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом МПГН в дополнение к противовирусной терапии ПППД необходимо рассматривать назначение ритуксимаба и, в тяжелых случаях, плазмафереза [194]. Этот вопрос подробно обсуждается в Главе 5.

#### **Рекомендации по проведению исследований**

- Необходимы проспективные исследования по определению оптимальных сроков проведения терапии по поводу ВГС-инфекции у кандидатов на трансплантацию почки: до или после трансплантации.



- Необходимы исследования, чтобы оценить, позволит ли трансплантация почки от ВГС-позитивного донора сократить время ожидания трансплантации. Дальнейшие исследования должны проводиться в разных странах, поскольку распространенность ВГС-инфекции у доноров во всем мире существенно различается.
- Необходимы дальнейшие исследования чтобы оценить влияние отсроченного начала лечения ВГС на связанную с ВГС заболеваемость (например, на заболевание печени), а также на выживаемость ВГС-позитивных кандидатов на трансплантацию почки, которым терапия ПППД не проводилась с тем, чтобы они могли получить трансплантат почки от ВГС-позитивного донора.
- Необходимы проспективные крупномасштабные исследования с соответствующими протоколами для подтверждения обнадеживающих предварительных результатов, полученных при трансплантации почек от ВГС-позитивных доноров ВГС-негативным реципиентам с последующей терапией ПППД. Кроме того, требуется оценить экономическую эффективность данного подхода при использовании разных режимов терапии ПППД.
- Необходимо оценить достижение УВО в большой когорте ВГС-позитивных реципиентов, получивших трансплантат от серопозитивных доноров, и получавших ПППД после трансплантации. У этих пациентов необходимо также определить оптимальные сроки начала терапии ПППД.
- Следует оценить влияние ПППД на почечный трансплантат в больших группах пациентов с ВГС-ассоциированным поражением почек, развившимся после трансплантации.

## Глава 5: Диагностика и лечение заболеваний почек, ассоциированных с ВГС-инфекцией

Помимо хронической болезни печени, при ВГС-инфекции развиваются внепеченочные проявления, в том числе поражение почек и смешанная криоглобулинемия [271]. Наиболее частым вариантом поражения почек при ВГС является ВГС-ассоциированный гломерулонефрит, хотя по данным крупного исследования «случай-контроль» хроническая ВГС-инфекция оказалась также значимой причиной развития тубулоинтерстициального повреждения [272].

ВГС-индуцированный гломерулонефрит наиболее часто возникает при ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемии – системном васкулите, характеризующемся поражением сосудов мелкого и, реже, среднего калибра [273-277]. Смешанная криоглобулинемия составляет 60-75% всех случаев криоглобулинемии и наблюдается при заболеваниях соединительной ткани, инфекционных или лимфопролиферативных заболеваниях; все эти варианты обозначают общим термином «вторичная смешанная криоглобулинемия». С момента открытия ВГС было показано, что ВГС-инфекция является причиной 80-90% случаев идиопатической смешанной криоглобулинемии [273, 276]. Как правило, ВГС ассоциирован со смешанной криоглобулинемией II типа (криоглобулины образованы поликлональным IgG и моноклональным IgM с активностью ревматоидного фактора), хотя может наблюдаться и смешанная криоглобулинемия III типа (криоглобулины состоят из поликлонального IgG и поликлонального IgM). Лишь в тех случаях, когда этиологию установить не удалось (в настоящее время такие случаи составляют <10% от всех случаев смешанной криоглобулинемии), криоглобулинемический васкулит рассматривается как эссенциальный или идиопатический.

Иммунокомплексный гломерулонефрит, в частности МПГН, является наиболее частым заболеванием почек, ассоциированным с хронической ВГС-инфекцией [274, 275]. Заболеваемость ВГС-ассоциированным гломерулонефритом, по видимому, невысока, даже с учетом ограниченности доступных данных. Так, при оценке серии аутопсий 188 пациентов с ВГС-инфекцией частота МПГН составила 11%, МН – 2% и мезангиопролиферативного ГН – 17% [278].

El-Serag и соавт. в 1992-1999 гг. провели на базе стационаров в США крупное исследование типа «случай-контроль», включавшее мужчин-ветеранов, и идентифицировали 34204 пациентов, инфицированных ВГС (группа «случай»); группа «контроль» состояла из 136816 случайно выбранных пациентов

без ВГС-инфекции [279]. У пациентов, инфицированных ВГС, чаще чем в контрольной группе наблюдались поздняя кожная порфирия (0,77% vs. 0,06%,  $P < 0,0001$ ), витилиго (0,17% vs. 0,10%,  $P = 0,0002$ ), красный плоский лишай (0,30% vs. 0,13%,  $P < 0,0001$ ) и криоглобулинемия (0,57% vs. 0,05%,  $P < 0,0001$ ). У пациентов с ВГС-инфекцией наблюдалась более высокая частота МПГН (0,36% vs. 0,05%,  $P < 0,0001$ ), но не МН (0,33% vs. 0,19%,  $P = 0,86$ ). Согласно результатам проспективного исследования, проведенного в Норвегии, частота ХБП С5 стадии, обусловленной МПГН, составила 0,2% [280]. В дальнейшем было показано, что у пациентов с некриоглобулинемическим МПГН и МН серопозитивный статус по анти-ВГС наблюдался чаще (18-20%), чем в общей популяции в том же регионе с поправкой на возраст [281]. В крупном мета-анализе, включавшем 107356 пациентов [7], серопозитивность по анти-ВГС была независимым фактором риска развития протеинурии у взрослых в общей популяции (скорректированное ОШ 1,51 [95% ДИ 1,19-1,89]) [65, 66, 282-285]. Другой обобщенный анализ [63] продемонстрировал, что наличие анти-ВГС являлось независимым фактором риска развития протеинурии у ВГС-инфицированных пациентов, со скорректированной оценкой эффекта, равной 1,23 (95% ДИ 1,18-1,28) [286-291].

**5.1: Мы рекомендуем проводить биопсию почки пациентам с ВГС-инфекцией и признаками гломерулярного заболевания (*Нет степени*).**

**5.2: Мы рекомендуем проводить лечение ВГС-инфекции у пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом (*1A*).**

**5.2.1: Мы рекомендуем начинать лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом со стабильной функцией почек без нефротического синдрома с применением ПППД (*1C*).**

**5.2.2: Пациентам с криоглобулинемией, нефротическим синдромом или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, помимо терапии ПППД, мы рекомендуем проводить также иммуносупрессивную терапию в сочетании с плазмаферезом или без него (*1C*).**

**5.2.3: Мы рекомендуем проводить иммуносупрессивную терапию пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом**

**и морфологическими признаками активности, которые не отвечают на противовирусную терапию, в особенности пациентам с криоглобулинемическим поражением почек (1B).**

**5.2.3.1: В качестве иммуносупрессивной терапии первой линии мы рекомендуем использовать ритуксимаб (1C).**

**Обоснование**

**5.1: Мы рекомендуем проводить биопсию почки пациентам с ВГС-инфекцией и признаками гломерулярного заболевания (Нет степени).**

Основными клиническими проявлениями гломерулярного поражения у пациентов, инфицированных ВГС, являются протеинурия и микрогематурия при нормальной или сниженной СКФ. Почему поражение почек развивается только у незначительной части пациентов с ВГС-инфекцией, до сих пор неизвестно. Гломерулярные заболевания, ассоциированные с ВГС, описаны как при наличии, так и при отсутствии значимого заболевания печени, однако у всех пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом в сыворотке выявляется РНК ВГС [292, 293].

Основные показания к проведению биопсии почки у пациентов с ВГС-инфекцией и признаками гломерулярного повреждения практически не отличаются от стандартных показаний к биопсии почки при других гломерулярных заболеваниях [294]. Биопсия почки по-прежнему незаменима для установления точного морфологического диагноза и оценки причинно-следственной связи с ВГС-инфекцией. У пациентов, инфицированных ВГС, нередко выявляются другие гломерулярные заболевания (включая диабетическую нефропатию и др.) [295]. Кроме того, морфологическое исследование позволяет оценить выраженность активных и крайне активных изменений, требующих немедленного начала иммуносупрессивной терапии, а также хронических изменений, на которые иммуносупрессивная терапия скорее всего не повлияет. Следовательно, некоторые пациенты, у которых имеются тяжелые хронические изменения и отсутствуют внепочечные показания для иммуносупрессивной терапии, смогут ее избежать [294].

Наиболее частым типом ВГС-ассоциированного ГН является иммунокомплексный МПГН, развивающийся, как правило, при криоглобулинемии II типа. К отличительным признакам криоглобулинемического ГН, в особенности у пациентов с быстро прогрессирующим ухудшением функции почек, относятся интрагломерулярные депозиты, которые обычно локализуются субэндотелиально, иногда закупоривая просвет капилляра (интралюми-

нальные тромбы). В клубочках может наблюдаться выраженная гиперклеточность, обусловленная инфильтрацией капилляров клубочка мононуклеарами и полиморфно-ядерными лейкоцитами. Клубочки часто приобретают дольчатый вид, что сочетается с расширением мезангиального матрикса и увеличением числа мезангиоцитов, отеком эндотелия капилляров, расщеплением базальной мембраны и накоплением эозинофильного материала, представляющего собой отложения иммунных комплексов или криоглобулинов. Гломерулярная базальная мембрана часто приобретает двухконтурный вид за счет интерпозиции моноцитов между базальной мембраной и эндотелием. При электронной микроскопии определяются крупные субэндотелиальные депозиты. В 30% случаев имеются признаки васкулита мелких внутрипочечных артерий [296].

Следует отметить, что многочисленные интралюминальные тромбы и/или васкулит чаще наблюдаются у пациентов с остросептическим синдромом и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. Гистологические признаки экссудативного или лобулярного МПГН ассоциированы с наличием нефротического и/или остросептического синдромов, тогда как мезангиальная пролиферация наблюдается в основном при сохранной функции почек и изолированной протеинурии и/или микрогематурии [296].

Некоторые авторы сообщают о случаях ВГС-ассоциированного МПГН без криоглобулинемии [275]. У таких пациентов клиническая картина, гистологические изменения и лабораторные показатели неотличимы от таковых при «классическом» идиопатическом иммунокомплексном МПГН. При электронной микроскопии могут выявляться субэндотелиальные и мезангиальные отложения иммунных комплексов, как правило, без характерной субструктуры. При обоих вариантах ВГС-ассоциированного ГН при иммунофлюоресценции обычно обнаруживаются депозиты IgM, IgG и C3 в мезангии и стенках капилляров.

При хронической ВГС-инфекции также наблюдается МН [258]. Истинная ли это ассоциация или совпадение, неизвестно. Клинические проявления, исходы и морфологические изменения сходны с таковыми при идиопатической МН. При световой микроскопии характерной особенностью является диффузное и равномерное утолщение гломерулярной базальной мембраны при отсутствии мезангиальной или эндотелиальной пролиферации. При электронной микроскопии могут быть обнаружены диффузные субэпителиальные иммунные депозиты, при иммунофлюоресценции определяются диффузные и гранулярные депозиты IgG, IgA и C3.

К другим гломерулярным заболеваниям, изредка выявляемым у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, относятся острый пролиферативный ГН, фокально-сегментарный гломерулоскле-

роз [297], IgA-нефропатия [298], тромботическая микроангиопатия [259], быстро прогрессирующий нефрит [299], фибриллярный ГН и иммуноглюмерулопатия [300]. Однако они скорее представляют собой спорадические случаи, и их патогенетическая связь с ВГС остается даже более неопределенной, чем для МН.

Патогенез ВГС-ассоциированного гломерулонефрита окончательно не установлен. Предполагается, что ВГС связывается и проникает в клетки почечной паренхимы за счет взаимодействия с рецепторами CD81 и SR-B1.301 РНК ВГС обнаруживается в мезангиоцитах, в клетках канальцевого эпителия и в клетках эндотелия клубочковых и канальцевых капилляров. Отложение на базальной мембране клубочка иммунных комплексов, содержащих белки ВГС, упоминалось при описании патогенеза ВГС-ассоциированной МН [301]. Связанные с ВГС гранулярные белковые депозиты в мезангии наблюдались у пациентов с ВГС-ассоциированным МПГН; по-видимому, они обусловлены выраженной протеинурией [302]. Антигены вируса были обнаружены при иммунохимическом исследовании [303], гибридизации *in situ* [303] и лазерной захватывающей микродиссекции [304].

### **5.2: Мы рекомендуем проводить лечение ВГС-инфекции у пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом (1А).**

Принимая во внимание роль ВГС в патогенезе криоглобулинемического ГН, для эрадикации ВГС и уменьшения выраженности повреждения почек используется противовирусная терапия. РКИ по-прежнему крайне малочисленны; данные о влиянии противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулонефритах до недавнего времени были ограничены и представляли собой преимущественно отдельные сообщения и небольшие наблюдательные исследования (Таблицы S17 и S18 в Приложении). Первые сообщения касались монотерапии с использованием традиционного ИФН [305], однако в дальнейшем монотерапию вытеснили комбинированные режимы (пегилированный ИФН в сочетании с РБВ) [306]. Вышеупомянутые исследования [306-308] позволили получить ценную информацию об этиологической роли ВГС в патогенезе ГН, однако в настоящее время в связи с внедрениемПППД режимы терапии на основе ИФН считаются устаревшими.

Некоторые доказательства в поддержку проведения противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулонефритах был получен при мета-анализе исследований с разным дизайном, в которых сравнивались разные схемы противовирусной и иммуносупрессивной терапии ГН, индуцированных ВГС [309]. Однако при обобщении результатов этих исследований влияние ИФН (по сравнению с терапией ГКС) на снижение протеинурии оказалось довольно неопределенным: ОШ

1,92, 95% ДИ 0,39-9,57. При анализе чувствительности к смещениям, включавшем только контролируемые исследования с применением стандартных доз ИФН, ОШ составило 3,86 (95% ДИ 1,44-10,3). Следует отметить, что у всех пациентов, у которых наблюдалось снижение протеинурии, после окончания противовирусной терапии РНК ВГС не определялась [309].

В другом мета-анализе [78] противовирусная терапия на основе ИФН- $\alpha$  привела к снижению протеинурии у ВГС-позитивных пациентов с ХБП. К концу противовирусной терапии протеинурия снизилась в среднем на 2,71 г/сут (95% ДИ 1,38-4,04). Снижение протеинурии после противовирусной терапии было ассоциировано с исчезновением РНК ВГС. Статистически значимого снижения уровня креатинина в сыворотке крови не выявлено, однако наблюдалась его стабилизация. Независимо от генотипа ВГС, у пациентов, получавших комбинированную терапию (ИФН в сочетании с РБВ) частота УВО была выше, чем у пациентов, которым проводилась монотерапия ИФН.

Кроме того, опубликованы отдельные сообщения о противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулярных поражениях собственных почек у взрослых пациентов, при этом описаны разнообразные гистологические изменения [310]. Обновленный обзор включает 36 сообщений, в которых описано 47 пациентов [311-317]. У большинства из этих пациентов после исчезновения РНК ВГС наблюдалась положительная динамика изменений со стороны почек, что подтверждает роль вируса в патогенезе нефропатии. В одном из сообщений описана спонтанная ремиссия гломерулонефрита, спонтанные ремиссии не представляется возможным исключить и в ряде других случаев [318]. Кроме того, имеется (хотя и ограниченная) информация о противовирусной терапии при гломерулярных заболеваниях в популяции пациентов, перенесших трансплантацию почки [257], печени [319] и сочетанной трансплантации печени и почки [322], а также в отдельных случаях у детей. У некоторых пациентов с предрасполагающей гломерулопатией назначение рекомбинантного ИФН для лечения ВГС может приводить к нарастанию протеинурии [323].

Независимо от используемого режима (на основе ИФН илиПППД) применение противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулярных заболеваниях имеет ряд ограничений. Во-первых, до сих пор неизвестно влияние противовирусной терапии на отдаленные исходы заболевания почек. Во-вторых, клинические преимущества у пациентов, достигших УВО, могут быть преходящими, и/или может возникнуть диссоциация вирусологическим и почечным ответом [275, 324-326]. Два недавних долгосрочных исследования (продолжительностью 1 и 2 года) продемонстрировали высокую частоту существенного улучшения различных проявления криоглобулинемии после достижения УВО на фоне

ПППД, но подтвердили, что несмотря на достижение УВО, васкулит может рецидивировать [327, 328].

**5.2.1: Мы рекомендуем начинать лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом со стабильной функцией почек без нефротического синдрома с применения ПППД (1С).**

Поражение почек у пациентов со смешанной криоглобулинемией имеет особое значение, поскольку его развитие обуславливает неблагоприятный прогноз у таких пациентов [329-331]. Клинически ВГС-ассоциированная смешанная криоглобулинемия характеризуется классической триадой симптомов: пурпура, артралгии и слабость. Естественное течение ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемии может быть различным: у некоторых пациентов заболевание протекает латентно, тогда как у других развивается васкулит с поражением ряда органов, в том числе почек. Внепочечные проявления смешанной криоглобулинемии включают нейропатию, гепатомегалию, сухой синдром, а также поражение центральной нервной системы и кишечника. Изредка наблюдается поражение легких. Несмотря на то, что внепочечные проявления смешанной криоглобулинемии, как правило, предшествуют симптоматике со стороны почек (часто опережая ее на годы), в 29% случаев поражение почек и внепочечные проявления возникают одновременно [331]. Поражение почек наблюдается у 8-58% пациентов со смешанной криоглобулинемией и в небольшом числе случаев может быть первым проявлением заболевания. У пациентов с ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемией могут выявляться нефритический синдром, бессимптомная умеренная протеинурия или гематурия, и/или снижение СКФ. Остронефритический и нефротический отмечаются у 25% и 20% пациентов, соответственно. Артериальная гипертензия наблюдается часто (более чем у 50% больных на момент установления диагноза) и во многих случаях резистентна к антигипертензивной терапии; тяжесть артериальной гипертензии обычно отражает тяжесть поражения почек [330]. Примерно у 10% больных развивается олигурическая почечная недостаточность [330, 331].

Смешанная криоглобулинемия II типа чаще всего развивается на четвертом или пятом десятилетии жизни и, как правило, характеризуется чередованием периодов обострения и стихания внепочечных проявлений [332]. Обострение внепочечных симптомов часто ассоциировано с обострением заболевания почек, но может протекать независимо. Прогноз пациентов с криоглобулинемическим ГН неблагоприятный и обусловлен в основном высокой частотой инфекций и сердечно-сосудистых заболеваний, а также развитием терминальной стадии болезни печени [330, 331].

РКИ, которые могли бы лечь в основу доказательной базы для рекомендаций по лечению ВГС-

ассоциированных гломерулонефритов, не проводились. До тех пор, пока такие данные не будут получены, лечение ГН, ассоциированного с ВГС, по-видимому, должно назначаться с учетом тяжести протеинурии и почечной недостаточности.

Принимая во внимание сообщения о ремиссии гематурии, протеинурии и положительной динамике СКФ после стойкого исчезновения РНК ВГС в результате применения ПППД у пациентов с ВГС-ассоциированным ГН [261-270], противовирусную терапию на основе ПППД следует рассматривать как первую линию выбора у пациентов без нефротического синдрома и с относительно стабильной функцией почек (Таблицы S17 и S18 в Приложении). Кроме того, показано назначение антипротеинурических препаратов, например, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II. Для достижения целевых значений артериального давления, рекомендованных для пациентов с ХБП, следует назначать терапию, включающую диуретики и антигипертензивные препараты.

**5.2.2: Пациентам с криоглобулинемией, нефротическим синдромом или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, помимо терапии ПППД, мы рекомендуем проводить также иммуносупрессивную терапию в сочетании с плазмаферезом или без него (1С).**

Иммуносупрессивную терапию назначают при развитии серьезных, угрожающих жизни осложнений смешанной криоглобулинемии, например, МППН, тяжелой нейропатии или распространенного поражения кожи. Циклофосфамид назначают с целью воздействия на поражение почек путем подавления стимуляции В-лимфоцитов и синтеза криоглобулинов, «пульс» ГКС проводят для подавления гломерулярного воспаления, плазмаферез применяют, чтобы удалить из кровотока криоглобулины и уменьшить таким образом отложение иммунных комплексов в почках.

У пациентов с протеинурией нефротического уровня и/или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью и/или обострением криоглобулинемии еще до начала применения ПППД следует рассмотреть возможность назначения иммуносупрессивной терапии как в сочетании с плазмаферезом (3 л плазмы 3 раза в неделю в течение 2-3 недель), так без него. Возможные схемы включают ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю в течение 4 недель) с ГКС или без них (см. ниже), или циклофосфамид (2 мг/кг/сут в течение 2-4 месяцев) в сочетании с «пульс»-терапией метилпреднизолоном по 0,5-1 г/сут в течение 3 дней. Подходы к проведению инициальной терапии – только иммуносупрессивной терапией или иммуносупрессивной терапией в сочетании с ПППД оставляются на усмотрение клиницистов.

Еще несколько лет назад в ожидании ответа (если он последует) на противовирусную терапию применялась комбинированная терапия ГКС и иммунодепрессантами (например, последовательное назначение циклофосамида и азатиоприна). В одном ретроспективном исследовании у 105 пациентов с васкулитом на фоне эссенциальной смешанной криоглобулинемии и поражением почек оценивали клинические исходы на протяжении периода наблюдения, медиана которого составила 72 месяца после биопсии почки [330]. 85% пациентов были анти-ВГС-позитивными. Примерно 80% пациентов получали ГКС (внутри или в/в в виде «пульсов») и/или цитостатики, плазмаферез проводился 67% больным. Несмотря на такую агрессивную терапию, 10-летняя выживаемость пациентов с момента выполнения биопсии почки составила 49%, и только у 14% сохранялась длительная ремиссия заболевания почек [330]. При многофакторном анализе независимыми факторами риска смерти или потребности в диализной терапии оказались возраст >50 лет, наличие пурпуры, спленомегалия, уровень криокрита >10%, концентрация С3 в плазме крови <54 мг/дл и уровень сывороточного креатинина >1,5 мг/дл (>133 мкмоль/л) [330]. Отдельные описания случаев подтвердили положительную динамику после назначения комбинированной терапии ГКС и противовирусными препаратами (ИФН и РБВ) или трехкомпонентной схемы, включавшей плазмаферез, ГКС и ритуксимаб [333, 334].

**5.2.3: Мы рекомендуем проводить иммуносупрессивную терапию пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом и морфологическими признаками активности, которые не отвечают на противовирусную терапию, в особенности пациентам с криоглобулинемическим поражением почек (1В).**

**5.2.3.1: В качестве иммуносупрессивной терапии первой линии мы рекомендуем использовать ритуксимаб (1С).**

Имеющаяся к настоящему времени информация о применении ПППД у пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом весьма ограничена. В одном из исследований 9 пациентов с симптоматической смешанной криоглобулинемией (7 с МПГН) и ВГС ГТ1 получали трехкомпонентную противовирусную терапию – пегилированный ИФН, РБВ и боцепревир ( $n=2$ ) или телапревир ( $n=5$ ) или софосбувир ( $n=2$ ) [325, 335]. Все пациенты достигли УВО, но у трех из них в сыворотке крови по-прежнему присутствовали криоглобулины, кроме того, почечный ответ также был частичным. Ремиссия МПГН наступила у трех пациентов после дополнительной терапии ГКС или ГКС в сочетании с ритуксимабом.

Совсем недавно получены обнадеживающие результаты при использовании безинтерфероно-

вых схем с применением ПППД для лечения ВГС-ассоциированного гломерулонефрита; в небольшой группе, включавшей 7 пациентов с клиническими симптомами смешанной криоглобулинемии и ГН (у 5 больных диагноз МПГН подтвержден морфологически, у 2 ГН диагностирован на основании клинической картины), проводилась терапия на основе софосбувира (6 пациентов получали софосбувир и симепревир и 1 пациент – софосбувир и РБВ) [265]. Только один больной получал постоянную иммуносупрессивную терапию одновременно с противовирусной терапией. У всех пациентов наблюдалось повышение рСКФ и снижение протеинурии, особенно если протеинурия появилась недавно. Кроме того, у всех пациентов РНК ВГС не определялась уже через 4 недели и далее на протяжении всего курса терапии. УВО был достигнут у 6 из 7 пациентов.

В другой когорте из 44 последовательно включенных пациентов с ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемией поражение почек наблюдалось в 4 случаях [263]. Лечение ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемии с применением ПППД-терапии на основе софосбувира оказалось высокоэффективным (УВО12=100%) и безопасным, и сопровождалось некоторой положительной динамикой со стороны почек [262, 263]. Эти исследования свидетельствуют, что безинтерфероновые схемы терапии могут обеспечивать хороший вирусологический и клинический ответ при таком трудно поддающемся лечению состоянии как ВГС-ассоциированная смешанная криоглобулинемия с поражением почек. Фактически, частота УВО варьирует от 83% до 100%, что сопоставимо с частотой УВО12, наблюдаемой в реальной клинической практике при использовании аналогичных режимов в группах пациентов без криоглобулинемии. Тем не менее, для подтверждения этих результатов необходимы более крупные контролируемые исследования. Применение ПППД в сочетании с ритуксимабом и другими иммунодепрессантами может оказаться полезным при тяжелых или рефрактерных к лечению проявлениях криоглобулинемического васкулита.

Иммуносупрессивная терапия обычно назначается при тяжелых проявлениях ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемии, таких как прогрессирующее поражение почек. Помимо общепринятых иммуносупрессантов, которые воздействуют на воспаление на уровне клубочков, обнадеживающие результаты получены при использовании ритуксимаба – химерных моноклональных антител мыши/человека, которые связываются с антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов и селективно воздействуют на В-клетки [336–341]. Ритуксимаб влияет на синтез криоглобулинов, моноклонального IgM и отложение в почках иммунных комплексов. Важным патогенетическим механизмом смешанной криоглобулинемии (в том числе криоглобулинеми-

ческого ГН) при ВГС-инфекции является хроническая стимуляция В-лимфоцитов вирусом, индуцированное ВГС снижение порога активации В-клеток, и связанный с этим массивный синтез аутоантител.

В двух РКИ продемонстрированы преимущества монотерапии ритуксимабом по сравнению со стандартной иммуносупрессивной терапией (например, ГКС, азатиоприном, циклофосфамидом, метотрексатом и плазмаферезом) при лечении ВГС-ассоциированного криоглобулинемического васкулита у пациентов, у которых предшествующая терапия ИФН не позволила достичь ремиссии, или у пациентов, которые не соответствовали критериям назначения ИФН. Следует признать, что поражение почек наблюдалось лишь у небольшого числа включенных в исследование пациентов [339, 341]. Ритуксимаб хорошо переносился и был эффективен у 71,4–83% пациентов с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом. Однако после применения ритуксимаба часто возникают рецидивы, связанные с восстановлением пула В-лимфоцитов в периферической крови; кроме того, повторные инфузии ритуксимаба могут вызывать развитие оппортунистических инфекций.

В недавно проведенном проспективном одноцентровом исследовании 16 пациентов с криоглобулинемической нефропатией (диффузный МПГН и смешанная криоглобулинемия) получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в соответствии с протоколом «4+2» (день 1, 8, 15 и 22 плюс еще по одной дозе через 1 и 2 месяца) [337]. Другие иммунодепрессанты не применялись. Безопасность и эффективность ритуксимаба оценивали в ходе длительного периода наблюдения (в среднем – 72,5 месяца). Начиная со второго месяца после введения ритуксимаба, наблюдалась положительная динамика проявлений криоглобулинемического ГН (снижение сывороточного креатинина с 2,1±1,7 мг/дл [186±150 мкмоль/л] до 1,5±1,6 мг/дл [133±141 мкмоль/л], P<0,05 и суточной протеинурии с 2,3±2,1 до 0,9±1,9 г, P<0,05) [337]. Клинически значимые побочные эффекты отсутствовали. Ритуксимаб вводился повторно с положительным эффектом 9 пациентам, у которых развились рецидивы (в среднем через 31,1 месяца). Кроме того, полная ремиссия внепочечных проявлений наблюдалась во всех случаях пурпуры и незаживающих язв, связанных с васкулитом, а также в 80% случаев периферической нейропатии.

При использовании ритуксимаба важно соблюдать осторожность, поскольку применение этого препарата, избирательно воздействующего на В-лимфоциты, ассоциировано с тяжелыми инфекционными осложнениями, в том числе реактивацией ВГС [342] или, чаще, ВГВ. Риск реактивации ВГВ-инфекции был в 2013 г. добавлен FDA к уже существующим предупреждениям в инструкцию по применению ритуксимаба [343]. Возникновение после терапии ритуксимабом серьезных ин-

фекций наблюдалось у реципиентов почечного трансплантата, а также в случаях, не связанных с трансплантацией. Однако эти осложнения наблюдались в основном у пациентов, получавших несколько иммуносупрессивных препаратов. Эпизоды инфекции часто регистрировались в определенных подгруппах пациентов (возраст >70 лет, СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и одновременное применение высоких доз ГКС) и у некоторых пациентов приводили к летальному исходу [344]. Кроме того, сообщалось о развитии холестагического заболевания печени вследствие реактивации ВГС на фоне терапии ритуксимабом после трансплантации почки [342].

Помимо общепринятых или таргетных иммунодепрессантов, необходимо оценить роль других иммуносупрессивных препаратов, таких как ММФ. Предварительные данные свидетельствуют, что ММФ может эффективно поддерживать ремиссию криоглобулинемического ГН, ассоциированного с ВГС [345, 346].

Резюмирую вышеизложенное необходимо подчеркнуть, что пациентам с ВГС-инфекцией и клиническими признаками гломерулярного поражения следует выполнять биопсию почки. Пациентам с легкими или умеренно выраженными проявлениями ВГС-ассоциированного ГН, стабильной функцией почек и/или отсутствием нефротического синдрома следует начинать с лечения ПППД. При тяжелой криоглобулинемии или тяжелом гломерулярном поражении, индуцированном ВГС (например, протеинурия нефротического уровня или быстро прогрессирующая почечная недостаточность) в дополнение к ПППД следует назначать иммуносупрессивную терапию (обычно ритуксимаб как препарат первой линии) и/или плазмаферез. Пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом, которые не ответили на противовирусную терапию или не переносили противовирусные препараты, также должна проводиться иммуносупрессивная терапия. Во всех случаях следует тщательно мониторировать следующие параметры: достижение УВО после терапии ПППД, изменение функции почек, динамика протеинурии и побочные эффекты противовирусной терапии. Пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом следует назначать антипротеинурические препараты, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Для достижения целевых уровней артериального давления, рекомендованных для пациентов с ХБП, при необходимости следует применять диуретики и антигипертензивные препараты.

#### Рекомендации по проведению исследований

- Скрытая ВГС-инфекция (РНК ВГС, выявляемая в мононуклеарах периферической крови и/или после центрифугирования сыворотки крови) может вносить вклад в патогенез гломерулонеф-

рита у РНК ВГС-негативных пациентов [347]. Необходимы крупномасштабные исследования с применением соответствующих технологий для оценки взаимосвязи между скрытой ВГС-инфекцией и гломерулярным поражением.

- Необходимо оценить эффективность и безопасность применения ПППД и/или иммунодепрессантов при лечении ВГС-ассоциированного ГН в крупных, контролируемых клинических исследованиях с более длительным периодом наблюдения.
- Можно ожидать, что противовирусная составляющая лечения ВГС-ассоциированных гломерулонефритов будет более успешной при использовании схем, не включающих ИФН и РБВ. Однако некоторые из этих препаратов в настоящее время не одобрены к применению у пациентов со сниженной СКФ. Таким образом, оправдано проведение дальнейших исследований различных ПППД у пациентов с поздними стадиями ХБП/тХПН, развившейся в исходе ГН, ассоциированного с разными генотипами ВГС. Как правило, пациенты с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом получают больше сопутствующих препаратов, в том числе – цитостатиков. Потенциальные межлекарственные взаимодействия – другая проблема, с которой сталкиваются врачи при назначении ПППД для лечения ВГС-ассоциированного ГН.
- В свете быстрого достижения противовирусного ответа на фоне терапии с использованием ПППД требует уточнения роль иммунодепрессантов в лечении тяжелого гломерулярного поражения, ассоциированного с ВГС-инфекцией (например, нефротического синдрома и быстро прогрессирующего снижения СКФ).
- Остаются многочисленные вопросы, касающиеся применения ритуксимаба у пациентов с гломерулонефритом и ВГС-инфекцией, например, относительно оптимальных сроков начала терапии и дозировки ритуксимаба при повторном применении в связи с рецидивами. Требуется дальнейшего уточнения роль ритуксимаба как препарата первой линии или терапии «отчаяния».
- У пациентов старше 50 лет с заболеваниями почек, получающих высокие дозы ГКС одновременно с ритуксимабом, часто развиваются тяжелых инфекций. Будущие исследования должны определить наилучшие способы предотвращения инфекционных осложнений, связанных с режимами иммуносупрессивной терапии.



## Методы разработки рекомендаций

### Цель

Конечной целью этого проекта была разработка основанных на доказательствах клинических практических рекомендаций (КПР) по ведению пациентов с ХБП и ВГС-инфекцией. Руководство состоит из положений рекомендаций, текста с их обоснованием и краткого изложения систематически извлеченных доказательств по соответствующим предварительно заданным клиническим темам. Общая информация о методе разработки рекомендаций представлена ниже.

### Обзор процесса

Процесс разработки КПР KDIGO 2018 по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С при ХБП включал следующие этапы:

- Формирование Рабочей группы и Группы по сбору и анализу доказательств (ГСАД)
- Обсуждение процесса, методов и результатов
- Разработку и уточнение тем
- Определение популяций, вмешательств или предикторов, а также исходов, представляющих интерес
- Выбор тем для систематического обзора доказательств
- Стандартизацию методологии оценки качества
- Разработку и реализацию стратегии поиска литературы
- Отбор тезисов и извлечение полнотекстовых статей на основании предварительно определенных критериев отбора
- Создание форм для извлечения данных
- Извлечение данных и критическую оценку литературы
- Оценку методологии и результатов отдельных исследований
- Внесение данных отдельных исследований в сводные таблицы
- Оценку качества доказательств для каждого исхода в исследованиях и оценку общего качества доказательной для каждого исхода с помощью профилей доказательств
- Определение силы рекомендаций на основании качества доказательств и других подлежащих учету факторов
- Завершение подготовки рекомендаций и их обоснования
- Предоставление проекта рекомендаций для общественного обсуждения в феврале 2017 г.
- Редактирование рекомендаций
- Публикацию окончательного варианта рекомендаций

В целом процесс проведения систематических обзоров и разработки КПР соответствует междуна-

родным стандартам, в том числе стандартам Института Медицины (Institute of Medicine) [348, 349].

Сопредседатели Рабочей группы и ГСАД провели двухдневное совещание, на котором обсудили процесс разработки рекомендаций, темы для обзора доказательств и результаты систематических обзоров. После этого, Рабочая группа, ГСАД и сотрудники службы поддержки KDIGO провели два отдельных двухдневных совещания, чтобы окончательно определить темы обзоров, проанализировать имеющиеся данные, сформулировать положения рекомендаций, оценить качество доказательств и силу рекомендаций, обсудить обоснованность рекомендаций и выработать единое мнение.

**Утверждение Рабочей группы и ГСАД.** Сопредседатели KDIGO утвердили сопредседателей Рабочей группы, которые затем создали Рабочую группу из экспертов в различных областях, в том числе в области заболеваний почек у взрослых, трансплантации почки, гепатологии, вирусологии, контроля над инфекциями и общественного здравоохранения. В качестве ГСАД был выбран Центр по обобщению доказательств в области здравоохранения университета Брауна (Провиденс, Род-Айленд), с которым был заключен контракт на проведение систематического обзора доказательств и обеспечение методологического сопровождения процесса разработки рекомендаций. ГСАД состояла из врачей-методистов, имеющих знания в области нефрологии и опыт разработки основанных на доказательствах клинических практических рекомендаций, а также опытных научных сотрудников.

**Определение предметной области.** Сопредседатели Рабочей группы и ГСАД определили общую предметную область и разделы рекомендаций (в том числе, перечень критических и важных вмешательств и исходов), а затем составили предварительный список тем и ключевых клинических вопросов. В основу списка тем для исследований и рекомендаций легли темы, выделенные в первых Рекомендациях KDIGO по ВГС [34], в разработке которых также принимала участие ГСАД (в то время базировавшаяся в Медицинском центре Тафтса, Бостон, штат Массачусетс). Рабочая группа и ГСАД доработали и уточнили каждую тему, а также связанные с ней критерии отбора, стратегии поиска литературы и формы извлечения данных (Таблица 8).

**Организация процесса разработки рекомендаций.** ГСАД провела систематический поиск литературы и организовала отбор тезисов и статей. Кроме того, ГСАД координировала методологические и анали-

**Таблица 8 | Темы систематического обзора и критерии скрининга**

<b>Лечение гепатита С</b>	
Популяция	ХБП С3а–5 (включая пациентов на диализе или перенесших трансплантацию) или эквивалент; инфицирование ВГС
Вмешательство	ПППД (кроме препаратов 1-го поколения: телапревира, боцепревира), пегилированный интерферон±рибавирин; иммуносупрессия, включая индукционную терапию (в сочетании с ПППД или в рамках лечения ВГС-ассоциированного ГН)
Компаратор	Активный, или контроль, или отсутствует (несравнительные исследования)
Исходы	Категориальные: общая смертность; УВО (предпочтительнее через 24 недели); гепатоцеллюлярная карцинома; потеря трансплантата; диабет, впервые возникший после трансплантации; качество жизни (QoL); нежелательные явления (в том числе преждевременное прекращение терапии); фармакокинетика/фармакодинамика Непрерывные (только для ВГС-ассоциированного ГН): функция почек, протеинурия
Дизайн исследования	РКИ, нерандомизированные сравнительные исследования, несравнительные исследования, проспективные (для всех тем) или ретроспективные (только для иммуносупрессивной терапии или ГН). Применение интерферона у диализных больных: только РКИ.
Минимальная продолжительность исследования	Исследования терапии ВГС: 12-недельный период после окончания терапии; Другие темы: минимальная продолжительность не установлена
Минимальное число (N) участников	≥10; Исследования иммуносупрессивной терапии: любое, включая описания отдельных случаев
Даты публикаций	Все: ≥2008 г. (в том числе исследования, включенные в КПР KDIGO 2008); По терапии интерфероном и диализу: Кокрановский обзор [350] и ≥2012 г.
<b>Оценка состояния печени</b>	
Популяция	Обследование на наличие цирроза печени: ХБП (все стадии); Биопсия печени до выполнения трансплантации: ХБП С4–С5 перед трансплантацией (или эквивалент)
Вмешательство/компаратор	Неинвазивная оценка состояния печени, в том числе эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта (на наличие варикозно расширенных вен), биопсия печени
Исход	Характеристики неинвазивного теста, изменения в тактике ведения, смертность, потеря трансплантата
Дизайн	Любой
Минимальное число (N) участников	Неинвазивная оценка: N≥10; Биопсия перед трансплантацией: N≥5
Даты публикаций	Любые
<b>Изоляция во время процедуры гемодиализа</b>	
Популяция	Пациенты, получающие лечение гемодиализом или отделения гемодиализа
Вмешательство	Изоляция, карантин и т.д.
Компаратор	Изоляция отсутствует, менее строгий стандарт
Исход	Передача ВГС
Дизайн	Любой
Минимальная продолжительность наблюдения	Отсутствует
Минимальное число (N) участников	N≥30 пациентов
Даты публикаций	≥2008 г. (в том числе исследования, включенные в КПР KDIGO 2008)
<b>Сравнение ранней или поздней трансплантации</b>	
Популяция	Инфицированные ВГС кандидаты на трансплантацию
Вмешательство	Трансплантация («сейчас»)
Компаратор	Продолжение ожидания трансплантации (пребывание в листе ожидания), или ожидание достижения ВГС-негативного статуса
Исход	Смертность пациентов, потеря трансплантата
Дизайн	Любой, многофакторный анализ
Минимальная продолжительность наблюдения	Отсутствует
Минимальное число (N) участников	N≥100
Даты публикаций	≥2008 г. (в том числе исследования, включенные в КПР KDIGO 2008)

### Доноры, инфицированные ВГС

Популяция	Инфицированные ВГС реципиенты почечного трансплантата
Вмешательство	Доноры, инфицированные ВГС
Компаратор	Доноры, не инфицированные ВГС
Исход	Смертность пациентов, потеря трансплантата
Дизайн	Лонгитудинальные сравнительные, многофакторный анализ
Минимальная продолжительность наблюдения	Отсутствует
Минимальное число (N) участников	N ≥ 100
Даты публикаций	Любые

### Анализ предикторов

Популяция	Предикторы прогрессирования ХБП: любая (включая общую популяцию), за исключением пациентов с ХБП С5D (получающих диализную терапию); ВГС как предиктор: реципиенты почечного трансплантата
Предиктор	ВГС-инфекция (нелеченная), другие предикторы прогрессирования ХБП (при наличии ВГС-инфекции)
Исход	Прогрессирование ХБП (изменение СКФ, удвоение креатинина, тХПН), протеинурия, смертность, потеря трансплантата, отсроченная функция трансплантата, патология почек (ВГС-ассоциированный ГН)
Дизайн	Лонгитудинальные, многофакторный анализ; ВГС-ассоциированный ГН: любой (за исключение исследований аутопсии)
Минимальная продолжительность наблюдения	Любая
Минимальное число (N) участников	≥ 100
Даты публикаций	Предикторы прогрессирования ХБП: любые; ВГС как предиктор: ≥ 2008 г. (в том числе исследования, включенные в КПР KDIGO 2008)

КПР KDIGO 2008 – Клинические практические рекомендации KDIGO 2018 по хроническому гепатиту С [34]; ХБП – хроническая болезнь почек; ПППД – противовирусные препараты прямого действия; тХПН – терминальная стадия почечной недостаточности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГН – гломерулонефрит; ВГС – вирус гепатита С; QoL – качество жизни (quality of life); РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

Таблица 9 | Иерархия исходов

Иерархия	Исход
Решающее значение	Смертность, потеря трансплантата, тХПН
Большое значение	УВО, досрочное прекращение лечения из-за развития нежелательных явлений, серьезные нежелательные явления, частота развития ХБП, качество жизни, сероконверсия ВГС, работоспособность
Умеренное значение	Рецидив ВГС, функция почек, протеинурия, ВГС-позитивность, гепатоцеллюлярная карцинома

ХБП – хроническая болезнь почек; тХПН – терминальная стадия почечной недостаточности; ВГС – вирус гепатита В; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

тические процессы, а также определяла стратегию и стандартизировала методологию по выполнению поиска литературы, извлечению данных и обобщению доказательств. Рабочая группа возложила на себя первостепенную обязанность по написанию и обоснованию рекомендаций, а также основную ответственность за их содержание. Сопредседатели Рабочей группы и ГСАД подготовили первый проект содержания документа в виде серии вопросов открытого типа, которые рассматривались членами Рабочей группы.

**Формулирование вопросов, представляющих интерес.** Вопросы, представляющие интерес, были сформулированы в соответствии с критериями PICODD («population» – популяция, «intervention» – вмешательство, «comparator» – компаратор, «outcome» – исход, «study design» – дизайн исследования и «duration of

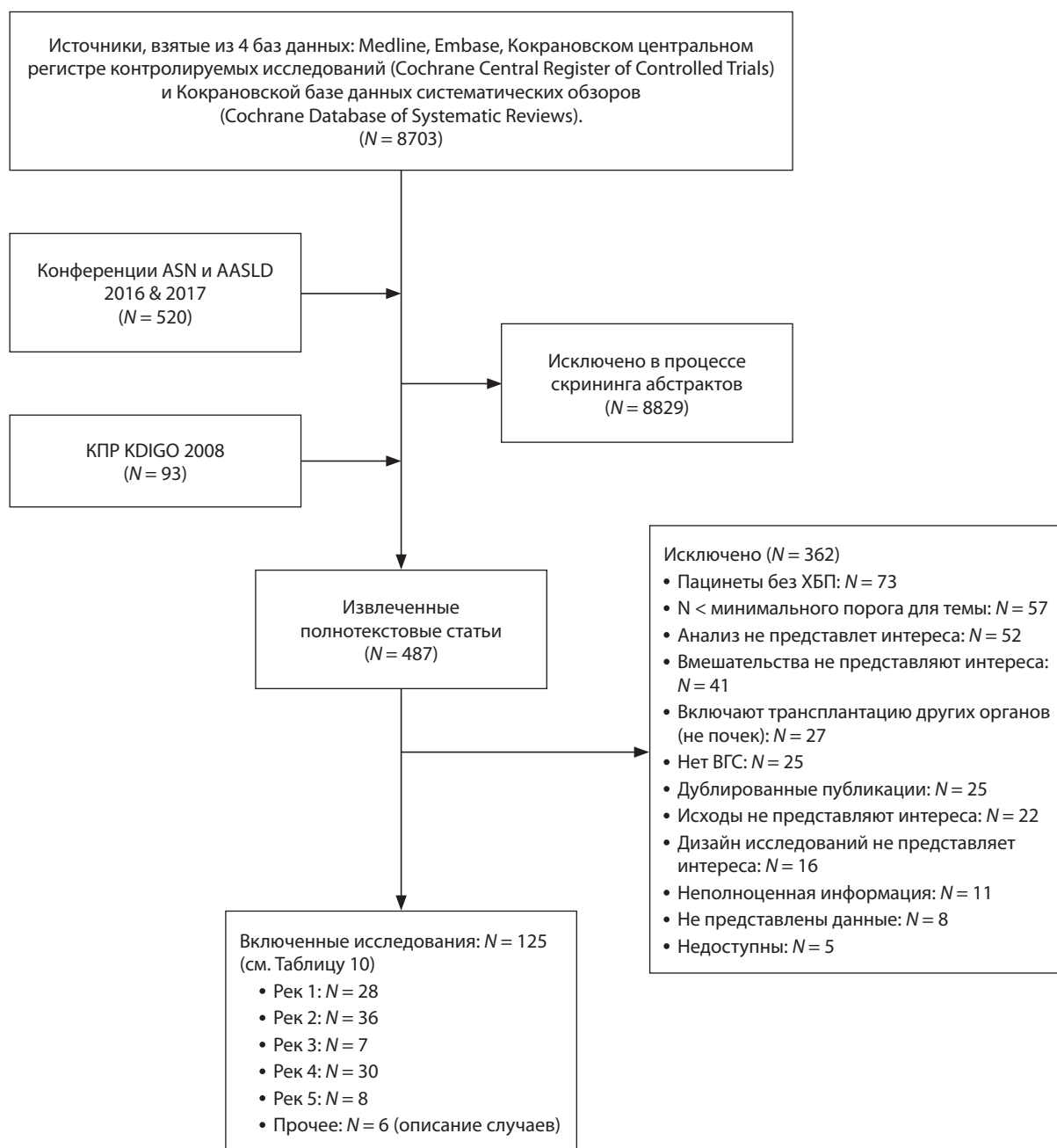
follow-up» – продолжительность наблюдения). Подробное описание критериев PICODD представлено в Таблице 8.

**Ранжирование исходов.** Рабочая группа ранжировала исходы, представляющие интерес, в зависимости от их значения для принятия клинического решения (Таблица 9).

**Поиск литературы и выбор публикаций.** ГСАД при содействии сопредседателей Рабочей группы разработала стратегии систематического поиска литературы. Были созданы модули по заболеваниям почек, ВГС и дизайну исследований. Поиск проводился в базах данных Medline, Embase, Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials) и Кокрановской базе данных систематических

обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews). Для тем, освещенных в КПР KDIGO 2008 по ВГС, поиск включал публикации 2008 г. и всех последующих лет с тем, чтобы собрать полученные новые данные и доказательства. Поиск по новым темам не ограничивался по датам публикации. Подробное описание стратегий поиска литературы представлено в дополнительном Приложении А. Кроме того, ГСАД выполнила поиск уже опубликованных

релевантных систематических обзоров. Последний поиск был проведен в мае 2017 г. Результаты поиска также были дополнены целенаправленным поиском по ПППД, тезисов конференций Американского общества нефрологов (American Society of Nephrology, ASN) и AASLD за период с 2016 г. по 2017 г. и публикациями, представленными членами Рабочей группы по июль 2018 г. включительно.



**Рисунок 2 | Результаты поиска.** AASLD – Американская ассоциация по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases); ASN – Американское общество нефрологии (American Society of Nephrology); ХБП – хроническая болезнь почек; Рек – рекомендация; ВГС – вирус гепатита С; КПР KDIGO ВГС – Клинические практические рекомендации Инициативы по улучшению глобальных исходов вируса гепатита С.

Таблица 10 | Рабочие документы, на основании которых разрабатывались рекомендации

Темы	Сводная таблица	Включенные исследования, n	Профиль доказательств
<b>1. Выявление ВГС</b>			
1.1 Идентификация пациентов с ХБП, которых следует обследовать на инфицирование ВГС	–	(не найдено)	
1.2 Выявление ВГС при ХБП	–	(не найдено)	
1.3 Сравнение неинвазивных и инвазивных методов диагностики цирроза печени у пациентов с ХБП	+	11	+
1.4 Инфицирование ВГС как предиктор прогрессирования ХБП	+	16	+
1.4 Другие предикторы прогрессирования ХБП	+	1	–
<b>2. Лечение ВГС-инфекции</b>			
2 Лечение ВГС-инфекции (ПППД, пациенты с ХБП, в т.ч. получающие лечение гемодиализом, которым не проводилась трансплантация почки)	+	11	+
2 Лечение ВГС-инфекции (пегинтерферон, пациенты на гемодиализе)	+	6	+
2 Лечение ВГС-инфекции (ПППД, реципиенты почечного трансплантата)	+	5	+
2 Лечение ВГС-инфекции (интерферон, реципиенты почечного трансплантата)	+	4	+
2 Дозирование ПППД	–	10 ФКИ	–
<b>3. Передача ВГС</b>			
3 Изоляция во время гемодиализа	+	7	+
<b>4. Трансплантация почки</b>			
4.1.1 Трансплантация по сравнению с пребыванием в листе ожидания	+	5	+
4.1.1 ВГС как предиктор, смертность пациентов	+	5	+
4.1.1 ВГС как предиктор, потеря трансплантата	+	7	+
4.1.2 Биопсия почки перед трансплантацией	–	1	–
4.1.3 Сроки проведения терапии по поводу ВГС-инфекции по отношению к трансплантации почки	–	(на основании Рек 2)	–
4.2 Сравнение ВГС-позитивных и ВГС-негативных доноров почки	+	8	–
4.3 Взаимодействие ПППД и иммунодепрессантов	+	4	–
4.4 Осложнения, связанные с ВГС	–	(поиск не проводился)	–
<b>5. ВГС-ассоциированный гломерулонефрит</b>			
5.1 Распространенность ВГС-ассоциированных заболеваний почек	+	5	–
5.2 Лечение ВГС-ассоциированного гломерулонефрита	+	13	+

ХБП – хроническая болезнь почек; ПППД – противовирусные препараты прямого действия; Рек – рекомендации; ВГС – вирус гепатита С; пег – пегилированный; ФКИ – фармакокинетические исследования.

<sup>a</sup> Плюс 6 описаний клинических случаев, касавшихся разных аспектов.

При отборе исследований все члены ГСАД проверяли тезисы в двух экземплярах с помощью имеющейся в открытом доступе online-программы Abstrackr (<http://abstrackr.cebm.brown.edu/>). Для обеспечения значимости и согласованности оценок, все члены команды рецензентов анализировали и согласовывали результаты на серии первых партий тезисов (по 100 тезисов в партии). В общей сложности скрининг включал 8703 ссылки из баз данных в дополнение к 520 тезисам конференций и 93 статьям, включенным в КПР KDIGO 2008 по ВГС (Рисунок 2). Статьи в журналах, содержащие оригинальные данные или систематические обзоры, были отобраны для анализа доказательств на основании априорных критериев соответствия доказательств. Из них 487 публикаций были отобраны для оценки соответствия критериям включения. Всего 125 исследований соответствовали критериям отбора для извлечения данных.

**Извлечение данных.** Извлечение данных проводилось научными сотрудниками ГСАД. Извлеченные из каждого исследования данные анализировались другим членом ГСАД для подтверждения их точности. ГСАД разработала формы для извлечения данных по дизайну, методологии, критериям отбора, характеристиками участников исследования, вмешательствам, компараторам, предикторам, исходам и результатам отдельных исследований. Методология и исходы также систематически оценивались на предмет риска систематических ошибок (см. ниже раздел по оценке риска систематических ошибок) и регистрировались во время процесса извлечения данных. Данные извлекались в online-репозиторий SRDR (Systematic Review Data Repository); для просмотра данных перейдите по ссылке: <http://sdr.ahrq.gov/>.

**Сводные таблицы.** Для каждой анализируемой темы были разработаны сводные таблицы. В свод-

ных таблицах обобщены исходы, представляющие интерес, соответствующие характеристики популяции, описание вмешательства и компаратора (или предиктора), результаты и оценка качества каждого исхода. Для категориальных и непрерывных показателей исходов созданы отдельные таблицы.

Члены Рабочей группы проанализировали и подтвердили все обобщенные в таблицах данные и оценки качества. Сводные таблицы представлены в виде дополнительного материала на сайте [www.kisupplements.org](http://www.kisupplements.org).

**Профили доказательств.** Для оценки качества и регистрации оценок качества и описаний воздействий (или ассоциаций) для каждого исхода исследования, а также оценки качества доказательств в целом и описания суммарного преимущества или вреда от применения вмешательства или компаратора для всех исходов были составлены профили доказательств. Цель разработки этих профилей – сделать процесс синтеза доказательств прозрачным. Решения в рамках профилей доказательств были основаны на данных первичных исследований, перечисленных в соответствующих сводных таблицах, и на мнении членов ГАСД и Рабочей группы. Если доказательная база для определенного сравнения, представляющего интерес, состояла из 2 исследований и менее, сводная таблица, представляющая последний этап синтеза и профиль доказательств, не формировалась. Каждый профиль доказательств исходно создавался ГАСД, а затем анализировался, редактировался и утверждался Рабочей группой. Результаты работы, подготовленные ГАСД для обобщения доказательной базы, перечислены в Таблице 10 с указанием числа включенных исследований.

**Оценка качества доказательств для результатов отдельных исследований.** Методологическое качество (внутренняя валидность) касается дизайна, проведения и отчета о результатах клинического исследования. Для оценки качества исследования в целом и качества всех соответствующих исходов в исследовании использовали ранее разработанную трехуровневую систему классификации оценки качества (Таблица 11). Оценка отдельных исследований проводилась одним исследователем, затем подтверждалась другим; расхождения обсуждались на совещании.

Мы устанавливали методологическое качество каждого исследования на основании предварительно разработанных критериев. Для РКИ и других сравнительных исследований ГАСД использовала Кокрановскую программу оценки риска систематических ошибок [351], которая определяет риск систематической ошибки (СО) отбора, СО, связанной с ходом исследования, СО, связанной с выявлением исхода, СО, связанной с выбыванием участников, СО сообщения информации пациентом и других потенциальных СО. Для наблюдательных исследований мы также использовали отдельные вопросы из Шкалы оценки качества исследований Ньюкасл-Оттава (Newcastle Ottawa Scale), касающиеся сопоставимости когорт, репрезентативности популяции и поправки на разную продолжительность наблюдения [352]. На основании этих характеристик формулировалась общая оценка качества исследования (хорошее, удовлетворительное или низкое) (Таблица 11).

Каждый описанный исход далее анализировался, и ему присваивалась отдельная оценка в зависимости от качества описания и методологических ограничений, специфичных для данного исхода. Тем не менее оценка качества отдельного исхода не могла превышать оценку качества исследования в целом.

**Оценка качества доказательств и силы рекомендаций.** Для оценки качества доказательств в целом и силы рекомендаций использовался структурированный подход, основанный на системе GRADE [353-355] и упрощенный за счет применения профилей доказательств. По каждой теме обсуждением оценки качества доказательств руководила ГАСД, а дискуссией относительно силы рекомендаций – сопредседатели Рабочей группы. Термин «сила рекомендации» обозначает степень уверенности в том, что выполнение рекомендации принесет больше пользы, чем вреда. Термин «качество доказательной базы» отражает степень уверенности в том, что оценка эффекта достаточна для поддержания конкретной рекомендации [354].

**Оценка качества доказательств для каждого исхода по всем исследованиям.** В соответствии с системой GRADE, качество доказательной базы, относящейся к конкретному исходу, представляющему интерес, исходно классифицировалось в зависимости от ди-

**Таблица 11 | Классификация качества исследований**

**Хорошее качество** Низкий риск систематических ошибок и отсутствие сообщений о явных ошибках; представление полных данных. Должны быть проспективными. Если оценивается вмешательство, исследования должны представлять собой РКИ.

**Среднее качество** Средний риск систематических ошибок, но проблемы с исследованием или публикацией вероятно не приведут к серьезным систематическим ошибкам. Если оценивается вмешательство, исследования должны представлять собой РКИ.

**Низкое качество** Высокий риск систематических ошибок или нельзя исключить возможность значимых систематических ошибок. Неадекватные методы, неполные данные, сообщения об ошибках.

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Таблица 12 | Применение системы GRADE для оценки качества доказательств

Шаг 1: исходная оценка качества доказательств на основании дизайна исследования	Шаг 2: снижение степени	Шаг 3: повышение степени	Окончательная оценка качества доказательств и определение
Рандомизированные исследования = высокая Наблюдательные исследования = низкая Все остальные доказательства = очень низкая	<i>Качество исследований</i> – 1 уровень при серьезных ограничениях, – 2 уровня при очень серьезных ограничениях <i>Последовательность</i> – 1 уровень при значительных противоречиях <i>Непосредственность</i> – 1 уровень при некоторой неопределенности – 2 уровня при значительной неопределенности <i>Другое</i> – 1 уровень при пропущенных или неточных данных <sup>c</sup> – 1 уровень при высокой вероятности систематических ошибок сообщения информации пациентом	<i>Сила ассоциации</i> +1 уровень при сильной ассоциации, <sup>a</sup> отсутствии достоверных вмешивающихся факторов +2 уровня при очень сильной ассоциации, <sup>b</sup> отсутствии серьезных угроз валидности <i>Другое</i> +1 уровень при наличии градиента дозозависимого эффекта +1 уровень, если бы все оставшиеся вероятные вмешивающиеся факторы могли снизить наблюдаемый эффект	<b>Высокое</b> = маловероятно, что дальнейшие исследования приведут к изменению степени достоверности оценки эффекта <b>Среднее</b> = дальнейшие исследования, вероятно, окажут значительное влияние на степень достоверности оценки эффекта и могут изменить оценку <b>Низкое</b> = дальнейшие исследования, весьма вероятно, окажут значительное влияние на степень достоверности оценки эффекта и могут изменить оценку <b>Очень низкое</b> = любая оценка эффекта очень условна

GRADE, Система оценка, разработки и изучения рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

<sup>a</sup> Сильное доказательство в пользу ассоциации определяется как «значимый относительный риск >2 (<0,5)» на основании соответствующих друг другу результатов двух и более наблюдательных исследований, в которых отсутствовали возможные вмешивающиеся факторы.

<sup>b</sup> Очень сильное доказательство в пользу ассоциации определяется как «значимый относительный риск >5 (<0,2)» на основании прямых доказательств (без каких-либо серьезных угроз достоверности).

<sup>c</sup> Немногочисленные доказательства – только одно исследование или *N* в общей сложности <500, неточные доказательства – низкая частота наступления событий (0 или 1) в любой из групп или доверительный интервал охватывает диапазон >1.

Приведено с изменениями с разрешения Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. [353].

Таблица 13 | Окончательная оценка качества доказательств в целом

Степень	Качество доказательств	Значение
<b>A</b>	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок с ожидаемому эффекту
<b>B</b>	Среднее	Истинный эффект, вероятно, близок к ожидаемому эффекту, но может и существенно отличаться.
<b>C</b>	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от ожидаемого эффекта.
<b>D</b>	Очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного.

зайна исследования. При оценке каждого исхода потенциальное качество доказательств для каждой пары «вмешательство-исход» оценивалось как «высокое», а затем исходная оценка снижалась, если имелись серьезные ограничения методологического качества совокупности исследований, наблюдалось значительное расхождение результатов исследования, существовала неопределенность в отношении точности информации, включая ограниченную применимость результатов к популяции, представляющей интерес, а также если данные были неточными (низкая частота наступления событий [нет или одно событие] в любой из групп или ДИ охватывает диапазон >1) или немногочисленными (только одно исследование или *N* в целом <500) или если считалось, что высока вероятность систематической ошибки. Окончательное качество доказательств для пары «вмешательство-исход» может соответствовать только одной из следующих четырех категорий: высокое, среднее, низкое и очень низкое (Таблица 12).

*Оценка качества доказательств в целом.* Далее оценивали качество доказательств в целом на основании качества оценок всех исходов, представляющих интерес, с учетом однозначных суждений об относительной значимости каждого исхода. В результате были получены 4 окончательные категории качества доказательств в целом: А, В, С и D (Таблица 13).

*Оценка суммарной пользы для здоровья всех клинически значимых исходов.* Суммарную пользу для здоровья определяли на основании ожидаемого соотношения «польза/вред» для всех клинически значимых исходов (Таблица 14). Оценка суммарной пользы также включала мнение членов Рабочей группы и ГАСД.

*Разработка рекомендаций.* Проект рекомендуемых положений был разработан при участии сопредседателей и всех членов Рабочей группы. При формулировании положений рекомендаций учитывали пользу для здоровья, побочные эффекты и риски, ассоциированные с выполнением каждой рекомен-

**Таблица 14 | Соотношение преимуществ и недостатков**

- При наличии доказательств, позволяющих оценить соотношения между пользой и риском вмешательства у пациентов, выводы классифицировали следующим образом:
- Статистически значимую пользу или риск регистрировали как «польза (или риск) вмешательства».
- Статистически не значимую пользу или риск регистрировали как «возможную пользу (или риск) вмешательства».
- Противоречивые результаты исследований регистрировали как «возможную пользу (или риск) вмешательства».
- Указывать «нет различий» можно только при отсутствии в исследовании случайных ошибок.
- «Недостаточно данных» указывается только, если имеется фактор случайных ошибок.

**Таблица 15 | Номенклатура KDIGO и описание оценки степени рекомендаций**

Степень <sup>a</sup>	Вывод		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
<b>Уровень 1</b> «Мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся.	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение.	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества.
<b>Уровень 2</b> «Мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся.	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции.

KDIGO – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

<sup>a</sup> Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

**Таблица 16 | Определение силы рекомендации**

Фактор	Комментарий
Соотношение между желательными и нежелательными эффектами	Чем больше разница между желательными и нежелательными эффектами, тем с большей вероятностью можно поручиться за силу рекомендации. Чем меньше эта разница, тем более вероятно принятие слабой рекомендации.
Качество доказательств	Чем выше качество доказательств, тем с большей вероятностью можно поручиться за силу рекомендации.
Достоинства и предпочтения	Чем больше различаются достоинства и предпочтения или чем более неопределенными они являются, тем выше вероятность принятия слабой рекомендации. Достоинства и предпочтения получены из данных литературы (где возможно) или оценивались на основании мнения членов Рабочей группы (при отсутствии убедительных доказательств).
Стоимость (распределение ресурсов)	Чем выше стоимость вмешательства (т.е., чем больше требуется затрат), тем меньше вероятность того, что рекомендация будет сильной.

дации, а также (при наличии) информацию о предпочтениях пациентов. Положения многократно дорабатывались во время личных встреч и переписки по электронной почте. Для достижения максимальной согласованности рекомендаций анализировали соответствующие рекомендации, включенные в руководства AASLD и EASL по лечению ВГС. Окончательный вариант был направлен на внешнюю общественную экспертизу. На основании полученных откликов сопредседатели и члены Рабочей группы внесли дополнительные правки. Все члены Рабочей группы представили отзывы на исходные и окончательные варианты положений рекоменда-

ций и текст руководства и одобрили окончательный вариант Рекомендаций.

**Оценка силы рекомендаций.** Сила рекомендаций оценивается как уровень 1 или уровень 2. В Таблице 15 представлена номенклатура KDIGO по оценке силы рекомендаций и применимость каждого уровня для пациентов, клиницистов и политиков. Рекомендации могут быть сформулированы в пользу каких-либо действий и против них. Для каждой рекомендации указана четкая связь между качеством доступных доказательств и силой этой рекомендации. Тем не менее, в Таблице 16 показано,



**Таблица 17 | Проверочный лист Конференции по стандартизации рекомендаций Conference on Guideline Standardization (COGS) для отчетности по клиническим практическим рекомендациям**

Раздел	Описание	Обсуждается в КПР KDIGO 2018 по ВГС при ХБП
1. Обзор материала	Предоставьте структурированное резюме, которое включает дату выхода рекомендаций, статус (первоначальный вариант, пересмотр, обновление), а также печатные и электронные источники	См. разделы <i>Резюме</i> и <i>Методы разработки рекомендаций</i> .
2. Объект	Опишите основное заболевание/состояние и вмешательство/услугу/технологии, которые рассматриваются в Рекомендациях. Укажите любые альтернативные профилактические, диагностические или терапевтические вмешательства, которые обсуждались в процессе разработки Рекомендаций.	Тактика в отношении ВГС: лечение, мониторинг и профилактика у взрослых пациентов с ХБП, в том числе получающих лечение диализом и перенесших трансплантацию почки.
3. Цель	Опишите цель, которую предполагается достичь при выполнении рекомендаций, в том числе обоснование разработки рекомендаций по этой теме.	Эти КПР предназначены для оказания помощи практическому врачу при оказании помощи инфицированным ВГС пациентам с ХБП, профилактике передачи, лечении инфекции, и предотвращении развития неблагоприятных исходов (таких как смерть, потеря трансплантата и прогрессирование почечной недостаточности), наряду с оптимизацией качества жизни пациентов.
4. Пользователи/Условия	Опишите предполагаемых пользователей данных Рекомендаций (т.е. типы поставщиков медицинских услуг, пациентов) и условия, в которых данные Рекомендации должны применяться	Целевая аудитория представляет собой практикующих нефрологов и других поставщиков медицинских услуг для взрослых пациентов с ХБП и ВГС-инфекцией.
5. Целевая популяция	Опишите популяцию пациентов, к которым могут быть применены данные рекомендации и перечислите все критерии исключения.	Взрослые пациенты с ХБП и ВГС-инфекцией; пациенты с ХБП, получающие лечение диализом.
6. Разработчик	Укажите организацию(-ии), отсутствующую(-ые) за разработку Рекомендаций, а также имена/полномочия/и потенциальные конфликты интересов лиц, участвующих в разработке Рекомендаций.	Организация: KDIGO. Имена/полномочия/и потенциальные конфликты интересов лиц, участвующих в разработке Рекомендаций, представлены в разделе <i>Биографии и конфликт интересов</i>
7. Источник финансирования/ спонсор	Укажите источник финансирования/спонсора и его роль в разработке и/или представлении рекомендаций. Раскройте информацию о потенциальном конфликте интересов.	Данные Рекомендации были созданы при поддержке KDIGO. Раскрытие информации о финансировании сленов Рабочей группы представлено в разделе Рекомендаций <i>Биографии и конфликт интересов</i> .
8. Сбор доказательств	Опишите методы, использованные для поиска научной литературы, в том числе укажите диапазоны дат и базы данных, по которым проводился поиск, а также критерии, применявшиеся при обработке полученных данных.	Публикации были разделены на следующие категории: 1) систематический обзор; 2) систематический обзор с описательным резюме и 3) описательное резюме. Поиск систематических обзоров проводился в базах данных PubMed, Embase, Кокрановском центральном регистре клинических исследований и Кокрановской базе данных систематических обзоров. Критерии для этой и других категорий изложены в разделе <i>Методы разработки рекомендаций</i> . Поиск был обновлен по состоянию на май 2017 г. и дополнен статьями, обнаруженными членами Рабочей группы к июлю 2018 г. Кроме того, мы проводили поиск уже опубликованных руководств и систематических обзоров по соответствующим темам.
9. Критерии оценки рекомендаций	Опишите критерии, применявшиеся для оценки качества доказательств в поддержку рекомендаций и систему описания силы рекомендаций. Сила рекомендации выражает важность соблюдения рекомендации и основана как на качестве доказательств, так и на величине ожидаемых преимуществ и рисков.	Качество отдельных исследований оценивалось по трехуровневой системе (см. Таблицу 11). Качество доказательств и силу рекомендации оценивали с помощью системы GRADE (Таблицы 12, 13 и 15). Рабочая группа могла формулировать общие рекомендации в форме положений «Нет степени».

<b>10. Метод синтеза доказательств</b>	Опишите, каким образом использовали доказательства при разработке рекомендаций, например, в виде таблиц данных, мета-анализа, анализа принятия решений.	Для тем систематических обзоров были созданы сводные таблицы и профили доказательств. Для рекомендаций по вмешательствам мы применяли шаги, описанные в системе GRADE.
<b>11. Предварительный анализ</b>	Опишите, как разработчик анализировал и/или проверял рекомендации перед публикацией.	Рекомендации были представлены на общественное обсуждение в феврале 2017 г. Полученные комментарии были обобщены и переданы Рабочей группе, которая учла их при редактировании текста Рекомендаций.
<b>12. План обновления</b>	Укажите, существует ли план по пересмотру рекомендаций и, если да, то дату окончания действия данного варианта Рекомендаций.	Потребность в обновлении будет периодически оцениваться начиная с даты публикации или ранее, если в ходе разработки появятся новые значимые данные. Такие данные могут, например, привести к изменению формулировки рекомендаций или информации о соотношении пользы и риска от определенного терапевтического вмешательства.
<b>13. Определения</b>	Дайте определение незнакомых терминов или терминов, которые имеют большое значение для правильного применения рекомендации, но могут быть неверно истолкованы.	См. раздел <i>Аббревиатуры и сокращения</i> .
<b>14. Рекомендации и обоснование</b>	Четко сформулируйте рекомендуемое действие и конкретные обстоятельства, при которых оно должно выполняться. Обоснуйте каждую рекомендацию путем описания связи между рекомендацией и доказательствами в ее поддержку. Укажите качество доказательств и силу рекомендации в соответствии с критериями, описанными в разделе 9 данной таблицы.	Каждый раздел Рекомендаций содержит рекомендации по лечению ВГС у пациентов с ХБП. Каждая рекомендация поддерживается обоснованием, в том числе таблицами доказательств (при их наличии). После каждой рекомендации в скобках указаны сила рекомендации и качество доказательств.
<b>15. Потенциальная польза и риск</b>	Опишите ожидаемые преимущества и потенциальные риски, ассоциированные с внедрением Рекомендаций.	Преимущества и недостатки для каждого сравниваемого вмешательства приведены в сводных таблицах и обобщены в профилях доказательств. При формулировании рекомендации учитывали расчетное соотношение между потенциальной пользой и риском.
<b>16. Предпочтения пациентов</b>	Опишите роль предпочтений пациента в случаях, когда в тексте рекомендации присутствует значительная составляющая, связанная с персональным выбором или иерархией ценностей.	Рекомендации уровня 2 (или «на усмотрение») указывают на большую необходимость предоставления помощи каждому отдельному пациенту в принятии решения относительно лечения с учетом с иерархии ценностей и предпочтений пациента.
<b>17. Алгоритм</b>	Предоставьте (при необходимости) графическое изображение описанных в Рекомендациях этапов и решений, принимаемых при оказании помощи.	В соответствующих случаях были разработаны алгоритмы (см. Главу 2 и 4).
<b>18. Рекомендации по внедрению</b>	Охарактеризуйте предполагаемые препятствия к внедрению рекомендаций. Предоставьте ссылку для поставщиков медицинских услуг и пациентов на любые дополнительные документы, которые могут помочь в реализации рекомендаций. Предложите критерии анализа для оценки изменений в оказании помощи после внедрения рекомендаций.	Данные рекомендации носят глобальный характер. Локальные версии Рекомендаций могут способствовать их внедрению и оказанию надлежащей помощи. Критерии анализа не были предложены, поскольку внедрение с установлением приоритетов и разработка критериев анализа должна осуществляться на местном уровне. Большинство рекомендаций предоставлены на усмотрение пользователей, и требуют всестороннего обсуждения заинтересованными сторонами, прежде чем их можно будет принять в качестве критериев анализа. Решение о конвертировании какой-либо рекомендации в критерий анализа будет различаться в разных странах. Для устранения пробелов в имеющейся в настоящее время доказательной базе также были сформулированы рекомендации по проведению исследований.

GRADE – система оценки, разработки и изучения рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); KDIGO – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes ВГС – вирус гепатита С); КЛР – Клинические практические рекомендации; ХБП – хроническая болезнь почек.

что сила рекомендации определяется не только качеством доказательств, но и другими, часто комплексными факторами, касающимися величины суммарного преимущества с медицинской точки зрения (сравнение потенциальных рисков и преимуществ), ценностей, предпочтений, а также стоимости. Анализ официальных решений, в том числе анализ затрат, не проводился.

*Положения, относящиеся к категории «Нет степени».*

Эта категория предназначена для того, чтобы Рабочая группа могла формулировать общие рекомендации. Обычно положение, относящееся к категории «Нет степени», соответствует следующим критериям: содержит рекомендации, основанные на здравом смысле; ссылается на очевидные факты; недостаточно специфично, чтобы использовать доказательную базу и, следовательно, не основано на систематическом обзоре доказательств. Как таковые, положения категории «Нет степени» могут рассцениваться как относительно сильные рекомендации; их не следует рассматривать как слабые рекомендации, основанные на ограниченных или слабых доказательствах. Типичными примерами являются рекомендации по частоте обследования, направлению к специалистам и рутинной медицинской помощи. Мы стремились свести к минимуму использование рекомендаций категории «Нет степени».

Система классификации, включающая два уровня для оценки силы рекомендаций и четыре уровня оценки качества доказательств, а также категорию «Нет степени» для общих рекомендаций, была принята Советом KDIGO в декабре 2008 г. Рабочая группа возложила на себя обязанность по написанию положений рекомендаций и их обоснованию и сохранила за собой окончательную ответственность за содержание положений рекомендаций и соответствующей описательной части. ГСАД проанализировала проект рекомендаций и оценки на соответствие выводам анализа/обзора доказательств.

*Формат Рекомендаций.* Каждая глава содержит одну или несколько рекомендаций. Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как уровень 1 или 2, а качество поддерживающих доказательств как А, В, С или D. После положений Рекомендаций следует текст обоснования, в котором кратко

излагаются основные аргументы доказательной базы и суждения в их поддержку. В соответствующих разделах также излагаются соображения, касающиеся международного аспекта применения рекомендации, и предлагаются критерии аудита (там, где это применимо). В конце каждой главы приводятся ключевые положения и рекомендации по проведению дальнейших исследований с целью получения ответов на нерешенные вопросы.

*Ограничения используемого подхода.*

Несмотря на то, что планировалось осуществить всесторонний поиск, он не был исчерпывающим. Поиск проводился по базам данных Medline, Embase и Cochrane, но не включал другие специализированные или региональные базы данных. Отсутствовал поиск публикаций вручную, не проводился систематический поиск обзорных статей и глав учебных руководств. Были включены тезисы последних конференций ASN и AASLD, однако тезисы более ранних или других конференций специально не отбирались. В обязанности членов Рабочей группы входило предоставление тезисов с последних конференций EASL. Тем не менее, все значимые исследования, известные экспертам в этой области, которые были пропущены при электронном поиске литературы, были добавлены к извлеченным статьям и проанализированы Рабочей группой.

*Обзор процесса разработки рекомендаций.*

Для оценки качества методологического процесса при выполнении систематического обзора и разработке рекомендаций был создан проверочный лист Конференции по стандартизации рекомендаций (Conference on Guideline Standardization, COGS) [356]. В Таблице 17 представлены критерии, которые соответствуют контрольному перечню COGS, и то, как каждый из них рассматривался в данном руководстве. Аналогично, в Приложении В представлен уровень соответствия этих рекомендаций стандартам Института Медицины по систематическим обзорам и рекомендациям [348, 349].

Биографические сведения о членах рабочей группы, раскрытие конфликта интересов и благодарности на русский язык не переведены. При желании их можно найти оригинальной публикации на английском языке [Kidney International (2018) 8, 91-165]

## Список литературы

1. Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet*. 2017;389:403-476.
2. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Access to HCV treatments: hurdles not barriers. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:1.
3. Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir treatment in liver or kidney transplant patients with hepatitis C virus infection [e-pub ahead of print]. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.30046>. Accessed July 25, 2018.
4. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. July 2018. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-cguidelines-2018/en/>. Accessed July 27, 2018.
5. Bergman S, Accortt N, Turner A, et al. Hepatitis C infection is acquired pre- ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:684-689.
6. Iwasa Y, Otsubo S, Sugi O, et al. Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12:53-57.
7. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, et al. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis. *Dig Dis Sci*. 2015;60:3801-3813.
8. Crook ED, Penumalee S, Gavini B, et al. Hepatitis C is a predictor of poorer renal survival in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28:2187-2191.
9. Noureddine LA, Usman SA, Yu Z, et al. Hepatitis C increases the risk of progression of chronic kidney disease in patients with glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 2010;32:311-316.
10. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, et al. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and metaanalysis. *AIDS*. 2008;22:1799-1807.
11. Easterbrook PJ. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection – 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. *J Hepatol*. 2016;65:S46-S66.
12. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, et al. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S43-S48.
13. Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, et al. Hepatitis C core antigen testing: a reliable, quick, and potentially cost-effective alternative to hepatitis C polymerase chain reaction in diagnosing acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2015;60:263-266.
14. Hu KQ, Cui W. A highly specific and sensitive hepatitis C virus antigen enzyme immunoassay for One-step diagnosis of viremic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016;64:415-424.
15. Miedouge M, Saune K, Kamar N, et al. Analytical evaluation of HCV core antigen and interest for HCV screening in haemodialysis patients. *J Clin Virol*. 2010;48:18-21.
16. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*. 2004;65:2335-2342.
17. Saune K, Kamar N, Miedouge M, et al. Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2309-2316.
18. Hmaied F, Ben Mamou M, Saune-Sandres K, et al. Hepatitis C virus infection among dialysis patients in Tunisia: incidence and molecular evidence for nosocomial transmission. *J Med Virol*. 2006;78:185-191.
19. Izopet J, Sandres-Saune K, Kamar N, et al. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol*. 2005;77:70-76.
20. Mbaeyi C, Thompson ND. Hepatitis C virus screening and management of seroconversions in hemodialysis facilities. *Semin Dial*. 2013;26:439-446.
21. Nguyen DB, Gutowski J, Ghiselli M, et al. A large outbreak of hepatitis C virus infections in a hemodialysis clinic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:125-133.
22. Savey A, Simon F, Izopet J, et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:752-760.
23. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50:1-43.
24. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:349-357.
25. Barril G, Bartolome J, Sanz P, et al. Effect of hemodialysis schedules and membranes on hepatocyte growth factor and hepatitis C virus RNA levels. *J Med Virol*. 2010;82:763-767.
26. Midgard H, Weir A, Palmateer N, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016;65:S33-S45.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C, Acute 2016: Case Definition. Available at: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/hepatitisc-acute/case-definition/2016/>. Accessed July 27, 2018.
28. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network. CDC urging dialysis providers and facilities to assess and improve infection control practices to stop hepatitis C transmission in patients undergoing hemodialysis. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/han00386.asp>. Accessed July 27, 2018.
29. Allander T, Medin C, Jacobson SH, et al. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol*. 1994;43:415-419.
30. Hmaied F, Ben Mamou M, Dubois M, et al. Determining the source of nosocomial transmission in hemodialysis units in Tunisia by sequencing NS5B and E2 sequences of HCV. *J Med Virol*. 2007;79:1089-1094.
31. Izopet J, Pasquier C, Sandres K, et al. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol*. 1999;58:139-144.
32. Kokubo S, Horii T, Yonekawa O, et al. A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat*. 2002;9:450-454.
33. Saab S, Martin P, Brezina M, et al. Serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:308-315.

34. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;S1–S99.
35. 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.
36. Jadoul M, Horsmans Y. Impact of liver fibrosis staging in hepatitis C virus (HCV) patients with kidney failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1108-1110.
37. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1–S155.
38. Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, et al. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Hum Pathol.* 2006;37:1519-1526.
39. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-185.
40. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017;65:310-335.
41. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743-752.
42. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69:461-511.
43. Zampino R, Marrone A, Restivo L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol.* 2013;5:528-540.
44. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3:3-14.
45. Goodkin D, Bieber B, Jadoul M, et al. Mortality, hospitalization, and quality of life among patients with hepatitis C infection on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:287-297.
46. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59:e96–e138.
47. Asrani SK, Buchanan P, Pinsky B, et al. Lack of association between hepatitis C infection and chronic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:79-84.
48. Butt AA, Wang X, Fried LF. HCV infection and the incidence of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:396-402.
49. Chen YC, Lin HY, Li CY, et al. A nationwide cohort study suggests that hepatitis C virus infection is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;85:1200-1207.
50. Hofmann JN, Torner A, Chow WH, et al. Risk of kidney cancer and chronic kidney disease in relation to hepatitis C virus infection: a nationwide register-based cohort study in Sweden. *Eur J Cancer Prev.* 2011;20:326-330.
51. Lee JJ, Lin MY, Chang JS, et al. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One.* 2014;9:e100790.
52. Moe SM, Pampalone AJ, Ofner S, et al. Association of hepatitis C virus infection with prevalence and development of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:885-892.
53. Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM, et al. Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. *Hepatology.* 2015;61:1495-1502.
54. Su FH, Su CT, Chang SN, et al. Association of hepatitis C virus infection with risk of ESRD: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:553-560.
55. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:1271-1276.
56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
57. Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J, et al. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:715-721.
58. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, et al. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis.* 2013;208:1240-1249.
59. Park H, Chen C, Wang W, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) increases the risk of chronic kidney disease (CKD) while effective HCV treatment decreases the incidence of CKD [e-pub ahead of print]. *Hepatology.* <https://doi.org/10.1002/hep.29505>.
60. Soma J, Saito T, Taguma Y, et al. High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:690-699.
61. Ble M, Aguilera V, Rubin A, et al. Improved renal function in liver transplant recipients treated for hepatitis C virus with a sustained virological response and mild chronic kidney disease. *Liver Transpl.* 2014;20:25-34.
62. Norton BL, Park L, McGrath LJ, et al. Health care utilization in HIV-infected patients: assessing the burden of hepatitis C virus coinfection. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26:541-545.
63. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and metaanalysis. *J Med Virol.* 2016;88:487-497.
64. Satapathy SK, Lingisetty CS, Williams S. Higher prevalence of chronic kidney disease and shorter renal survival in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2012;6:369-378.
65. Liangpunsakul S, Chalasani N. Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III. *Kidney Int.* 2005;67:285-290.
66. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1168-1174.
67. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol.* 2018;69:18-24.
68. Rogal SS, Yan P, Rimland D, et al. Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease After Hepatitis C

- Seroconversion: Results from ERCHIVES. *Dig Dis Sci*. 2016;61:930-936.
69. Tsui J, Vittinghoff E, Anastos K, et al. Hepatitis C seropositivity and kidney function decline among women with HIV: data from the Women's Interagency HIV Study. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:43-50.
  70. Hsu CS, Kao JH, Chao YC, et al. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:415-423.
  71. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol*. 2016;65:S95-S108.
  72. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012;55:728-736.
  73. Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. *Hepatol Res*. 2011;41:946-954.
  74. Chen YC, Hwang SJ, Li CY, et al. A Taiwanese nationwide cohort study shows interferon-based therapy for chronic hepatitis C reduces the risk of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1334.
  75. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015;64:495-503.
  76. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*. 2014;59:1293-1302.
  77. Leone S, Prosperi M, Costarelli S, et al. Incidence and predictors of cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes in HIV/HCV coinfecting patients who achieved sustained virological response. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:1511-1520.
  78. Feng B, Eknoyan G, Guo ZS, et al. Effect of interferon-alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:640-646.
  79. Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:715-727.
  80. Tung J, Carlisle E, Smieja M, et al. A randomized clinical trial of immunization with combined hepatitis A and B versus hepatitis B alone for hepatitis B seroprotection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:713-719.
  81. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Novel perspectives on the hepatitis B virus vaccine in the chronic kidney disease population. *Int J Artif Organs*. 2015;38:625-631.
  82. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-29.
  83. Simmons B, Saleem J, Hill A, et al. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:683-694.
  84. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Chronic hepatitis C virus infection: developing direct-acting antiviral drugs for treatment. Guidance for industry. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm225333.pdf>. Accessed March 23, 2018.
  85. Simmons B, Saleem J, Heath K, et al. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and metaanalysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis*. 2015;61:730-740.
  86. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166:637-648.
  87. AASLD-IDS. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed June 12, 2018.
  88. Gamal N, Andreone P. Grazoprevir/elbasvir fixed-dose combination for hepatitis C. *Drugs Today (Barc)*. 2016;52:377-385.
  89. Reddy KR, Roth D, Bruchfeld A, et al. Elbasvir/grazoprevir does not worsen renal function in patients with hepatitis C virus infection and pre-existing renal disease. *Hepatol Res*. 2017;47:1340-1345.
  90. 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 CSURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386:1537-1545.
  91. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:585-594.
  92. Alric L, Ollivier-Hourmand I, Berard E, et al. Grazoprevir plus elbasvir in HCV genotype-1 or -4 infected patients with stage 4/5 severe chronic kidney disease is safe and effective. *Kidney Int*. 2018;94:206-213.
  93. Munoz-Gomez R, Rincon D, Ahumada A, et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotype 1 and 4 hepatitis C virus infection (HCV) in patients with severe renal impairment: a multicenter experience. *J Viral Hepat*. 2017;24:464-471.
  94. 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;150:1590-1598.
  95. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol*. 2016;64:486-504.
  96. Jacobson IM, Asante-Appiah E, Wong P, et al. Prevalence and impact of baseline NS5A resistance associated variants (RAVs) on the efficacy of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) against GT1a infection [Abstract LB-22]. In: 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), November 13-17, 2015. San Francisco, CA; 2015.
  97. Gane EJ, Solà R, Cohen E, et al. RUBY-II: Efficacy and Safety of a Ribavirin-free Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir Regimen in Patients with Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease and HCV Genotypes 1a or 4 Infection. *Hepatology*. 2016;64(Suppl 1):470A.

98. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448-1455.
99. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:677-690. 1
100. Gane EJ, Robson RA, Bonacini, et al. Safety, anti-viral efficacy and pharmacokinetics (PK) of sofosbuvir (SOF) in patients with severe renal impairment. [Abstract 966]. *Hepatology*. 2014;60:667A.
101. Czul F, Schiff E, Peyton C, et al. First ribavirin-free sofosbuvir and simeprevir treatment of Hepatitis C genotype 1 patients with severe renal impairment (GFR <30 ml/min or dialysis). [Abstract P0878]. *J Hepatol*. 2015;62:S670-S671.
102. Nazario HE, Ndungu M, Modi A. Safety and efficacy of sofosbuvir + simeprevir without ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected patients with end-stage renal disease or GFR <30 ml/min. [Abstract P0802]. *J Hepatol*. 2015;62:S635.
103. Perumpail RB, Wong RJ, Pham EA, et al. A new standard of care? standard dose sofosbuvir in an HCV-infected liver transplant recipient undergoing hemodialysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61:39-41.
104. Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, et al. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:275-278.
105. 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;65:40-47.
106. 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;63:763-765.
107. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int*. 2016;36:807-816.
108. Dumortier J, Bailly F, Pageaux GP, et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in hepatitis C virus patients with severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:2065-2071.
109. Li T, Qu Y, Guo Y, et al. Efficacy and safety of direct-acting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis. *Liver Int*. 2017;37:974-981.
110. Gonzalez-Parra E, Soledad PS, et al. Renal function evolution in patients infected with HCV and basal estimated glomerular filtration rate (GFRE) between 30-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir (3D) vs regimens based on sofosbuvir (SOF). EASL Special Conference, September 23-24, 2016. Available at: <http://www.easloffice.eu/office/paris2016/mobile/index.html#p%4172>. Accessed February 25, 2018.
111. Rosenblatt R, Mehta A, Wagner M, Kumar S. Baseline creatinine clearance is a predictor of worsening renal function while on HCV treatment with sofosbuvir-ledipasvir. *J Hepatol*. 2016;64 Suppl:S819.
112. Mallet V, Parlati L, Dorval O, et al. Estimated glomerular filtration rate variations and direct acting antivirals treatment for chronic hepatitis C: a retrospective longitudinal study. *J Hepatol*. 2018;68:S22.
113. Sise ME, Backman E, Ortiz GA, et al. Effect of sofosbuvir-based hepatitis C virus therapy on kidney function in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1615-1623.
114. Stark JE, Cole J. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection in a patient receiving daily peritoneal dialysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74:1541-1544.
115. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, et al. Safety and efficacy of novel antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. [Abstract LP42]. *Journal of Hepatol*. 2015;62:S284-S285.
116. Colombo M, Aghemo A, Liu H, et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;166:109-117.
117. Fernandez I, Munoz-Gomez R, Pascasio JM, et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2017;66:718-723.
118. 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;16:1474-1479.
119. 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;16:1588-1595.
120. Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients [e-pub ahead of print]. *J Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.039>. Accessed July 28, 2018.
121. Morelle J, Goffin E, Wallemacq P, et al. Extended release tacrolimus and antiretroviral therapy in a renal transplant recipient: so extended! *Transpl Int*. 2010;23:1065-1067.
122. Kucirka LM, Singer AL, Ros RL, et al. Underutilization of hepatitis C-positive kidneys for hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1238-1246.
123. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, et al. Trial of transplantation of HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med*. 2017;376:2394-2395.
124. Durand CM, Bowring MG, Brown DM, et al. Direct-acting antiviral prophylaxis in kidney transplantation from hepatitis C virus-infected donors to noninfected recipients: an open-label nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2018;168:533-540.
125. Chen G, Wang C, Chen J, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:13-26.
126. Mucke MM, Backus LI, Mucke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:172-180.
127. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med*. 2017;166:792-798.

128. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Hepatitis C virus infection and kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:549-557.
129. Schneeberger PM, Keur I, van Loon AM, et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. *J Infect Dis.* 2000;182:1291-1299.
130. Vladutiu DS, Cosa A, Neamtu A, et al. Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries: yellow spots on a blank map? *J Viral Hepat.* 2000;7:313-319.
131. Sun J, Yu R, Zhu B, et al. Hepatitis C infection and related factors in hemodialysis patients in China: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2009;31:610-620.
132. Voiculescu M, Iliescu L, Ionescu C, et al. A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010;19:43-48.
133. Selm SB. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in a single center in Yemen. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21:1165-1168.
134. Ali I, Siddique L, Rehman LU, et al. Prevalence of HCV among the high risk groups in Khyber Pakhtunkhwa. *Viral J.* 2011;8:296.
135. Su Y, Norris JL, Zang C, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int.* 2013;17:532-541.
136. Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2948-2954.
137. Thompson ND, Novak RT, White-Comstock MB, et al. Patient-to-patient hepatitis C virus transmissions associated with infection control breaches in a hemodialysis unit. *J Nephrol Therapeutics.* 2012;S10:002.
138. Aho-Glele LS, Giraudon H, Astruc K, et al. Investigation of a case of genotype 5a hepatitis C virus transmission in a french hemodialysis unit using epidemiologic data and deep sequencing. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:134-139.
139. Thompson ND, Novak RT, Datta D, et al. Hepatitis C virus transmission in hemodialysis units: importance of infection control practices and aseptic technique. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:900-903.
140. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs.* 2015;38:471-480.
141. Jadoul M, Poinet JL, Geddes C, et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:904-909.
142. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated hepatitis B and C outbreaks reported to the Centers for Disease Control and Prevention, 2008-2015. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/healthcarehepoutbreaktable.htm>. Accessed July 27, 2018.
143. The Centers for Disease Control and Prevention. CDC urging dialysis providers and facilities to assess and improve infection control practices to stop hepatitis C virus transmission in patients undergoing hemodialysis. *Am J Transplant.* 2016;16:1633-1634.
144. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, et al. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med.* 2009;150:33-39.
145. de Lamballerie X, Olmer M, Bouchouareb D, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol.* 1996;49:296-302.
146. McLaughlin KJ, Cameron SO, Good T, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis centre. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:304-309.
147. Bieber B, Goodkin DA, Nwankwo C, et al. Hepatitis C prevalence and clinical outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Neph Dial Transpl.* 2015;30 Suppl 3:iii314.
148. de Jesus Rodrigues de Freitas M, Fecury AA, de Almeida MK, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and genotypes in patient with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *J Med Virol.* 2013;85:1741-1745.
149. Santana RR, Martínez Z, Martínez MT, Mato J. Hepatitis C virus present in hemodialysis units from Cuban western region. *Rev Cub Meda.* 2009;48:28-35.
- 149a. Ashkani-Esfahani S, Alavian SM, Salehi-Marzizharani M. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in the Middle-East: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23:151-166.
150. Abou Rached A, El Khoury L, El Imad T, et al. Incidence and prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in hemodialysis patients in Lebanon. *World J Nephrol.* 2016;5:101-107.
151. Alashek WA, McIntyre CW, Taal MW. Hepatitis B and C infection in haemodialysis patients in Libya: prevalence, incidence and risk factors. *BMC Infect Dis.* 2012;12:265.
152. Ummate I, Denué BA, Kida IM, et al. Risk factors for hepatitis C virus sero-positivity among haemodialysis patients receiving care at kidney centre in a tertiary health facility in Maiduguri, Nigeria. *Pan Afr Med J.* 2014;19:305.
153. Schiller A, Timar R, Siriopol D, et al. Hepatitis B and C virus infection in the hemodialysis population from three romanian regions. *Nephron.* 2015;129:202-208.
154. Seck SM, Dahaba M, Gueye S, et al. Trends in hepatitis C infection among hemodialysis patients in Senegal: results of a decade of prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25:1341-1345.
155. Alfurayh O, Sabeel A, Al Ahdal MN, et al. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2000;20:103-106.
156. Bergervoet PW, van Riessen N, Sebens FW, et al. Application of the forensic Luminol for blood in infection control. *J Hosp Infect.* 2008;68:329-333.
157. Caramelo C, de Sequera P, Lopez MD, et al. Hand-borne mechanisms of dissemination of hepatitis C virus in dialysis units: basis for new addenda to the present preventive strategies. *Clin Nephrol.* 1999;51:59-60.
158. Froio N, Nicastrì E, Comandini UV, et al. Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:546-550.
159. Girou E, Chevaliez S, Challine D, et al. Determinant roles of environmental contamination and noncompliance with standard precautions in the risk of hepatitis C virus transmission in a hemodialysis unit. *Clin Infect Dis.* 2008;47:627-633.
160. Kamili S, Krawczynski K, McCaustland K, et al. Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing



- at room temperature. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:519-524.
161. Patel PR, Thompson ND, Kallen AJ, et al. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:371-378.
  162. Paintsil E, Binka M, Patel A, et al. Hepatitis C virus maintains infectivity for weeks after drying on inanimate surfaces at room temperature: implications for risks of transmission. *J Infect Dis.* 2014;209:1205-1211.
  163. Laporte F, Tap G, Jaafar A, et al. Mathematical modeling of hepatitis C virus transmission in hemodialysis. *Am J Infect Control.* 2009;37:403-407.
  164. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:1004-1010.
  165. Shimokura G, Chai F, Weber DJ, et al. Patient-care practices associated with an increased prevalence of hepatitis C virus infection among chronic hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:415-424.
  166. Centers for Disease Control and Prevention. Dialysis safety audit tools and checklists. Available at: <http://www.cdc.gov/dialysis/prevention-tools/audittools.html>. Accessed July 27, 2018.
  167. Labriola L, Jadoul M. The decades-long fight against HBV transmission to dialysis patients: slow but definite progress. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2047-2049.
  168. Jadoul M. Should hemodialysis patients with hepatitis C virus antibodies be isolated? *Semin Dial.* 1995;8:1-3.
  169. Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A, et al. Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:334-343.
  170. Bravo Zuniga JI, Loza Munarriz C, Lopez-Alcalde J. Isolation as a strategy for controlling the transmission of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis units. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016:CD006420.
  171. Shamshirsaz AA, Kamgar M, Bekheirnia MR, et al. The role of hemodialysis machines dedication in reducing Hepatitis C transmission in the dialysis setting in Iran: a multicenter prospective interventional study. *BMC Nephrol.* 2004;5:13.
  172. Karkar A, Abdelrahman M, Ghacha R, et al. Prevention of viral transmission in HD units: the value of isolation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2006;17:183-188.
  173. Harmanakaya O, Cetin B, Erimez D, et al. Patient isolation prevents the transmission of hepatitis C virus infection in hemodialysis units. *Dialysis Transpl.* 2002;31:859-861.
  174. Dzekova-Vidimliski P, Pavleska-Kuzmanovska S, Trajceska L, et al. Decreasing prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: Following KDIGO guidelines. *Neph Dialysis Transpl.* 2012;27(Suppl 2):ii294.
  175. Agarwal SK, Dash SC, Gupta S, et al. Hepatitis C virus infection in haemodialysis: the 'no-isolation' policy should not be generalized. *Nephron Clin Pract.* 2009;111:c133-c140.
  176. Gallego E, Lopez A, Perez J, et al. Effect of isolation measures on the incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2006;104:c1-c6.
  177. Shebeb AM, Kotkat AM, Abd El Reheim SM, et al. An intervention study for prevention of HCV infection in some hemodialysis units in Alexandria. *J Egypt Public Health Assoc.* 2006;81:119-141.
  178. Yang CS, Chang HH, Chou CC, et al. Isolation effectively prevents the transmission of hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *J Formos Med Assoc.* 2003;102:79-85.
  179. Schvarcz R, Johansson B, Nystrom B, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *Infection.* 1997;25:74-77.
  180. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int.* 1998;53:1022-1025.
  181. Mactier R, Davies S, Dudley C, et al. Summary of the 5th edition of the Renal Association Clinical Practice Guidelines (2009-2012). *Nephron Clin Pract.* 2011;118 Suppl 1:c27-c70.
  182. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 7:72-87.
  183. Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 4:36-38.
  184. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial.* 2005;18:52-61.
  185. dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, et al. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:2017-2022.
  186. Patel PR, Yi SH, Booth S, et al. Bloodstream infection rates in outpatient hemodialysis facilities participating in a collaborative prevention effort: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:322-330.
  187. Yi SH, Kallen AJ, Hess S, et al. Sustained infection reduction in outpatient hemodialysis centers participating in a collaborative bloodstream infection prevention effort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:863-866.
  188. Arenas MD, Sanchez-Paya J, Barril G, et al. A multicentric survey of the practice of hand hygiene in haemodialysis units: factors affecting compliance. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1164-1171.
  189. Shimokura G, Weber DJ, Miller WC, et al. Factors associated with personal protection equipment use and hand hygiene among hemodialysis staff. *Am J Infect Control.* 2006;34:100-107.
  190. Ball LK, George CA, Duval L, et al. Reducing blood stream infection in patients on hemodialysis: Incorporating patient engagement into a quality improvement activity. *Hemodial Int.* 2016;20 Suppl 1:S7-S11.
  191. Sanchez-Carrillo LA, Rodriguez-Lopez JM, Galarza-Delgado DA, et al. Enhancement of hand hygiene compliance among health care workers from a hemodialysis unit using video-monitoring feedback. *Am J Infect Control.* 2016;44:868-872.
  192. CDC recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50:1-43.
  193. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health.* 2010;100:590-595.
  194. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:172-182.
  195. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients: a prospective study

- by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:647-654.
196. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325:454-460.
  197. Kamar N, Ribes D, Izopet J, et al. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation.* 2006;82:853-856.
  198. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, et al. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:608-614.
  199. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, et al. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:629-634.
  200. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65:667-670.
  201. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology.* 1999;29:257-263.
  202. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;78:745-750.
  203. 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.
  204. 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.
  205. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA.* 1993;270:1339-1343.
  206. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-1730.
  207. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int.* 1998;53:1374-1381.
  208. Bloom RD, Sayer G, Fa K, et al. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant.* 2005;5:139-144.
  209. Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2092-2098.
  210. Nicot F, Kamar N, Mariame B, et al. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA-negative kidney-transplant patients. *Transpl Int.* 2010;23:594-601.
  211. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, et al. Pre-transplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant.* 2003;3:357-360.
  212. Forman JP, Tolckoff-Rubin N, Pascual M, et al. Hepatitis C, acute humoral rejection, and renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3249-3255.
  213. Alric L, Di-Martino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2002;123:1494-1499.
  214. Fehr T, Riehle HM, Nigg L, et al. Evaluation of hepatitis B and hepatitis C virus-infected renal allograft recipients with liver biopsy and noninvasive parameters. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:193-201.
  215. Kamar N, Rostaing L, Selves J, et al. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:1704-1712.
  216. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1152-1160.
  217. Pol S, Carnot F, Nalpas B, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol.* 2004;35:107-112.
  218. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, et al. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant.* 2008;8:2243-2251.
  219. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133:481-488.
  220. Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59:1426-1431.
  221. Chascsa DM, Mousa OY, Pungpapong S, et al. Clinical outcomes of hepatitis C treatment before and after kidney transplantation and its impact on time to transplant: a multi-center study [e-pub ahead of print]. *Am J Transplant.* <https://doi.org/10.1111/ajt.14931>.
  222. Diethelm AG, Roth D, Ferguson RM, et al. Transmission of HCV by organ transplantation. *N Engl J Med.* 1992;326:410-411.
  223. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Section I: Evaluation, selection and preparation of the potential recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(suppl 7):3-38.
  224. Nowak KM, Witzke O, Sotiropoulos GC, et al. Transplantation of renal allografts from organ donors reactive for HCV antibodies to HCV-negative recipients: safety and clinical outcome. *Kidney Int Rep.* 2016;2:53-59.
  225. Wolfe CR, Michaels MG. Donor-derived hepatitis C transmission from NAT negative donors-Still an unexpected event! *Am J Transplant.* 2017;17:2989.
  226. Levitsky J, Formica RN, Bloom RD, et al. The American Society of Transplantation Consensus Conference on the Use of Hepatitis C Viremic Donors in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:2790-2802.
  227. Kling CE, Perkins JD, Landis CS, et al. Utilization of organs from donors according to hepatitis C antibody and nucleic acid testing status: time for change. *Am J Transplant.* 2017;17:2863-2868.
  228. Morales JM, Andres A, Campistol JM. Hepatitis C virus and organ transplantation. *N Engl J Med.* 1993;328:511-512.
  229. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pretransplantation anti-HCV. *Kidney Int.* 1995;47:236-240.
  230. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, et al. The impact of transplantation with deceased donor hepatitis C-positive kidneys on survival in wait-listed long-term dialysis patients. *Am J Transplant.* 2004;4:2032-2037.

231. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation*. 1998;66:1694-1697.
232. Bucci JR, Lentine KL, Agodoa LY, et al. Outcomes associated with recipient and donor hepatitis C serology status after kidney transplantation in the United States: analysis of the USRDS/UNOS database. *Clin Transpl*. 2004;51-61.
233. Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, et al. Donor hepatitis C seropositivity: clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2974-2982.
234. Maluf DG, Archer KJ, Mas VR. Kidney grafts from HCV-positive donors: advantages and disadvantages. *Transplant Proc*. 2010;42:2436-2446.
235. Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M, et al. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant*. 2000;14:391-396.
236. Singh N, Neidlinger N, Djamali A, et al. The impact of hepatitis C virus donor and recipient status on long-term kidney transplant outcomes: University of Wisconsin experience. *Clin Transplant*. 2012;26:684-693.
237. Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B, et al. Long-term experience with kidney transplantation from hepatitis C-positive donors into hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:2453-2462.
238. Jawa P, Knorr J, Torres E, et al. Donor hepatitis C status does not impact outcomes in hepatitis C positive kidney transplant recipients [abstract]. *Am J Transplant*. 2013;13(suppl 5):403.
239. 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;99:1192-1196.
240. Myint T, Wright A, Rose C, et al. The benefit of hepatitis C donor kidney transplantation is limited to hepatitis C positive patients over 50 years of age [abstract]. *Am J Transplant*. 2015;15(suppl 3). Available at: <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/the-benefit-of-hepatitis-c-donor-kidneytransplantation-is-limited-to-hepatitis-c-positive-patients-over-50-years-of-age/>. Accessed July 27, 2018.
241. Bhamidimarri KR, Ladino M, Pedraza F, et al. Transplantation of kidneys from hepatitis C-positive donors into hepatitis C virus-infected recipients followed by early initiation of direct acting antiviral therapy: a singlecenter retrospective study. *Transpl Int*. 2017;30:865-873.
242. Widell A, Mansson S, Persson NH, et al. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation*. 1995;60:642-647.
243. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C virus infection in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2238-2246.
244. Sawinski D, Bloom RD. Novel hepatitis C treatment and the impact on kidney transplantation. *Transplantation*. 2015;99:2458-2466.
245. Limkemann A, Ramanathan R, Benhke M, et al. Inferior outcomes in hepatitis C virus positive donors to hepatitis C virus negative kidney recipients: analysis from National data 2015 [abstract]. *Am J Transplant*. 2015;suppl 1:76.
246. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, et al. Transplanting hepatitis C-positive kidneys. *N Engl J Med*. 2015;373:303-305.
247. Cortijo C. Impacto de la terapia de induccion con agents biologicos en los resultados del trasplante renal en pacientes con infeccion por le virus de la hepatitis C. Doctoral Thesis, Universidad Europea de Madrid, Madrid (Spain) 2012.
248. Sureshkumar KK, Hussein SM, Thai NI, Marcus RJ. Kidney transplant outcomes in African American patients with hepatitis C: influence of induction agent [abstract]. *Am J Transplant*. 2012;suppl 3:320.
249. Linatoc Q, Ren M, Behnke, et al. Effect of induction therapy with thymoglobulin on outcome in hepatitis C infected kidney transplant recipients: a single center experience [abstract]. *Am J Transplant*. 2013;suppl 3:85.
250. Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation*. 2008;85:1601-1606.
251. Manuel O, Baid-Agrawal S, Moradpour D, et al. Immunosuppression in hepatitis C virus-infected patients after kidney transplantation. *Contrib Nephrol*. 2012;176:97-107.
252. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1374-1380.
253. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology*. 2003;38:1282-1288.
254. Rostaing L, Izopet J, Sandres K, et al. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2000;69:991-994.
255. Gentil Govantes MA, Esforzado N, Cruzado JM, et al. Harmful effects of viral replication in seropositive hepatitis C virus renal transplant recipients. *Transplantation*. 2012;94:1131-1137.
256. Hestín D, Guillemin F, Castin N, et al. Pretransplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65:741-744.
257. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Ercilla G, et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:2469-2475.
258. 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.
259. Baid S, Pascual M, Williams WW Jr, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:146-153.
260. 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.
261. Bonacci M, Lens S, Londono MC, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:575-583.
262. Gagnani L, Piluso A, Urraro T, et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary

- results of a prospective pilot study. *Curr Drug Targets*. 2017;18:772-785.
263. Gagnani L, Visentini M, Fognani E, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*. 2016;64:1473-1482.
  264. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1777-1782.
  265. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016;63:408-417.
  266. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, et al. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver Int*. 2017;37:1805-1813.
  267. Emery JS, Kuczynski M, La D, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1298-1308.
  268. Lauletta G, Russi S, Pavone F, et al. Direct-acting antiviral agents in the therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a single-centre experience. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:74.
  269. Mazzaro C, Dal Maso L, Quartuccio L, et al. Long-term effects of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy for HCV-related mixed cryoglobulinemia without renal involvement: a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 111:107-114.
  270. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology*. 2017;153:49-52.
  271. Gill K, Ghazian H, Manch R, et al. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int*. 2016;10:415-423.
  272. Kasuno K, Ono T, Matsumori A, et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:767-775.
  273. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327:1490-1495.
  274. Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, et al. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Semin Nephrol*. 2002;22:309-318.
  275. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, et al. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:623-637.
  276. Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1606-1610.
  277. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*. 2008;12:611-636.
  278. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med*. 1998;37:836-840.
  279. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology*. 2002;36:1439-1445.
  280. Kristiansen MG, Gutteberg TJ, Mortensen L, et al. Clinical outcomes in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in Northern Norway. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:746-751.
  281. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1991-1997.
  282. Huang JF, Chuang WL, Dai CY, et al. Viral hepatitis and proteinuria in an area endemic for hepatitis B and C infections: another chain of link? *J Intern Med*. 2006;260:255-262.
  283. Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, et al. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. *Hepatol Res*. 2008;38:775-783.
  284. Lee JJ, Lin MY, Yang YH, et al. Association of hepatitis C and B virus infection with CKD in an endemic area in Taiwan: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:23-31.
  285. Yanik EL, Lucas GM, Vlahov D, et al. HIV and proteinuria in an injection drug user population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1836-1843.
  286. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, et al. Urinary albumin excretion within the normal range is an independent risk for near-term development of kidney disease in HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3923-3929.
  287. Banerjee T, Scherzer R, Powe NR, et al. Race and other risk factors for incident proteinuria in a national cohort of HIV-infected veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67:145-152.
  288. Estrella MM, Wyatt CM, Pearce CL, et al. Host APOL1 genotype is independently associated with proteinuria in HIV infection. *Kidney Int*. 2013;84:834-840.
  289. Reynes J, Cournil A, Peyriere H, et al. Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate  $>1/4$  60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>. *AIDS*. 2013;27:1295-1302.
  290. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int*. 2002;61:195-202.
  291. Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, et al. Clinical characteristics of kidney disease in Japanese HIV-infected patients. *Nephron Clin Pract*. 2011;118: c285-c291.
  292. Morales JM, Morales E, Andres A, et al. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:205-211.
  293. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, et al. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:631-657.
  294. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139-274.
  295. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1337-1342.
  296. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1998;54:650-671.
  297. Stehman-Breen C, Alpers CE, Fleet WP, et al. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. *Nephron*. 1999;81:37-40.
  298. Dey AK, Bhattacharya A, Majumdar A. Hepatitis C as a potential cause of IgA nephropathy. *Indian J Nephrol*. 2013;23:143-145.
  299. Usalan C, Erdem Y, Altun B, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol*. 1998;49:129-131.

300. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB, et al. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:2244-2252.
301. Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury—facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1840-1848.
302. Wornle M, Schmid H, Banas B, et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 2006;168:370-385.
303. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology.* 1997;25:1237-1244.
304. Sansonno D, Lauletta G, Montrone M, et al. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin Exp Immunol.* 2005;140:498-506.
305. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int.* 1994;46:1700-1704.
306. Mazzaro C, Panarello G, Mauro E, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of hepatitis C virus-positive cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Dig Liver Dis.* 2015;47:613-616.
307. Mazzaro C, Monti G, Saccardo F, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for HCV-positive mixed cryoglobulinemia: a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:933-941.
308. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a longterm followup study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3696-3706.
309. Fabrizi F, Bruchfeld A, Mangano S, et al. Interferon therapy for HCV-associated glomerulonephritis: meta-analysis of controlled trials. *Int J Artif Organs.* 2007;30:212-219.
310. Fabrizi F, Martin P, Cacoub P, et al. Treatment of hepatitis C-related kidney disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1815-1827.
311. De Nicola S, Aghemo A, Campise MR, et al. Telaprevir in a patient with chronic hepatitis C and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Antivir Ther.* 2014;19:527-531.
312. Ennaifer R, Sabbah M, Hefaidh R, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus infection, cryoglobulinemic glomerulonephritis and low-grade malignant lymphoma: A challenge? *Tunis Med.* 2015;93:203-204.
313. Iliescu L, Herlea V, Toma L, et al. Association between chronic HCV hepatitis, membranoproliferative glomerulopathy and cutaneous sarcoidosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015;24:8.
314. Mauro E, Gattei V, Mazzaro C. Recombinant human erythropoietin (RHuEpo) and granular colony stimulating factor (G-CSF) in hepatitis C virus (HCV) related to mixed cryoglobulinaemia associated to membranoproliferative glomerulonephritis type I: a case report description. *Infez Med.* 2014;22:337-341.
315. Otsuka T, Sakai Y, Ohno D, et al. A case of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *J Nippon Med Sch.* 2015;82:193-201.
316. Wu H, Zou HB, Xu Y, et al. Hepatitis C virus-related heat-insoluble cryoglobulinemia and thrombotic microangiopathy. *Am J Med Sci.* 2013;346:345-348.
317. Zhao LJ, Chen F, Li JG, et al. Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemic endocapillary proliferative glomerulonephritis and B-cell non-Hodgkin lymphoma: a case report and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:3050-3055.
318. Dussol B, Moal V, Daniel L, et al. Spontaneous remission of HCV-induced cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:156-159.
319. Davis CL, Gretch DR, Perkins JD, et al. Hepatitis C-associated glomerular disease in liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg.* 1995;1:166-175.
320. Donato MF, Fabrizi F, Fogazzi GB, et al. Remission of HCV-associated glomerulonephritis with pegylated ifn and ribavirin therapy after liver transplantation: case report and literature review. *Int J Artif Organs.* 2013;36:63-68.
321. Francesca Donato M, Banfi G, Cresseri D, et al. Antiviral therapy of symptomatic HCV-mixed cryoglobulinemia after liver transplant: case report and literature review. *Int J Artif Organs.* 2013;36:367-372.
322. Montalbano M, Pasulo L, Sonzogni A, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin for hepatitis C virus-associated severe cryoglobulinemia in a liver/kidney transplant recipient. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:216-220.
323. Fabrizi F, Aghemo A, Fogazzi GB, et al. Acute tubular necrosis following interferon-based therapy for hepatitis C: case study with literature review. *Kidney Blood Press Res.* 2013;38:52-60.
324. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T, et al. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis following virus eradication after direct-acting antiviral therapy. *Hepatology.* 2017;65:1770-1771.
325. Cornella SL, Stine JG, Kelly V, et al. Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including directacting antiviral sofosbuvir: A case series. *Postgrad Med.* 2015;127:413-417.
326. Sollima S, Milazzo L, Peri AM, et al. Persistent mixed cryoglobulinaemia vasculitis despite hepatitis C virus eradication after interferon-free antiviral therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:2084-2085.
327. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, et al. Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis [e-pub ahead of print]. *Clin Gastroenterol Hepatol.* <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.021>.
328. Bonacci M, Lens S, Marino Z, et al. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure [e-pub ahead of print]. *Gastroenterology.* 2018;155:311-315.
329. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:355-374.
330. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995;47:618-623.
331. Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinaemia. Long-term follow-up of 44 patients. *Q J Med.* 1981;50:1-30.
332. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:25.
333. Ahmed MS, Wong CF, Shawki H, et al. Rapidly deteriorating renal function with membranoproliferative

- glomerulonephritis Type 1 associated with hepatitis C treated successfully with steroids and antiviral therapy: a case report and review of literature. *Clin Nephrol.* 2008;69:298-301.
334. Palombo SB, Wendel EC, Kidd LR, et al. MPGN and mixed cryoglobulinemia in a patient with hepatitis C – new treatment implications and renal outcomes. *Clin Nephrol Case Stud.* 2017;5:66-69.
  335. Humphries K, Darling JM, Barritt AS. Membranoproliferative glomerulonephritis, type II cryoglobulinemia and triple therapy for hepatitis C: a case series and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2014;59:2007-2012.
  336. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:111-117.
  337. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. Improved (4 plus 2) rituximab protocol for severe cases of mixed cryoglobulinemia: a 6-year observational study. *Am J Nephrol.* 2016;43:251-260.
  338. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferonalpha/ ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2010;116:326-334.
  339. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:843-853.
  340. Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, et al. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J Autoimmun.* 2015;63:88-93.
  341. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:835-842.
  342. Fabrizi F, Martin P, Elli A, et al. Hepatitis C virus infection and rituximab therapy after renal transplantation. *Int J Artif Organs.* 2007;30:445-449.
  343. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Boxed warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm366406.htm>. Accessed March 23, 2018.
  344. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1787-1795.
  345. Colucci G, Manno C, Grandaliano G, et al. Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis: beyond conventional therapy. *Clin Nephrol.* 2011;75:374-379.
  346. Reed MJ, Alexander GJ, Thiru S, et al. Hepatitis C-associated glomerulonephritis—a novel therapeutic approach. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:869-871.
  347. Castillo I, Martinez-Ara J, Olea T, et al. High prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies. *Kidney Int.* 2014;86:619-624.
  348. IOM (Institute of Medicine). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
  349. IOM (Institute of Medicine). *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews.* Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
  350. Prabhu RA, Nair S, Pai G, et al. Interventions for dialysis patients with hepatitis C virus (HCV) infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015: CD007003.
  351. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
  352. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Accessed July 27, 2018.
  353. Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;70:2058-2065.
  354. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336:1049-1051.
  355. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.
  356. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med.* 2003;139:493-498.

Дата получения статьи: 11.05.2019

Дата принятия к печати: 11.05.2019

Submitted: 11.05.2019

Accepted: 11.05.2019