

Российские регламентирующие документы и обновленные рекомендации KDIGO по гепатиту С: взгляд инфекциониста



Старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
доцент кафедры инфекционных болезней НМИЦ им. В.А. Алмазова

к.м.н. доцент Дунаева Наталья Викторовна

Рекомендации в РФ и мировой практике.

Доклад Дунаевой Н.В.

- Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С», 2021
- Клинические рекомендации «Острый гепатит С (ОГС) у детей», 2022
- EASL, 2020
- AASLD, IDSA, 2021
- KDIGO, 2022

Доклад Дунаевой Н.В.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

KDIGO, 2022

Руководство по клинической практике для
Профилактики, диагностики, оценки и лечения
гепатита С
при хронической болезни почек



Главы 1 и 3 остались неизменными по сравнению с руководством 2018 года.
Главы 2, 4 и 5 были обновлены и пересмотрены.

Глава 2: Лечение ВГС-инфекции у пациентов с ХБП;
Глава 4: Ведение пациентов, инфицированных ВГС, до и после трансплантации почки;
Глава 5: Диагностика и лечение заболеваний почек, связанных с инфекцией ВГС.

KDIGO, 2022

Интерпретация маркеров



НСVAb	ПЦР С	Интерпретация результата
пол	пол	Острая или хроническая инфекция ВГС в зависимости от клинического контекста
пол	отр	Разрешение ВГС-инфекции (т.е. успешное лечение или самопроизвольная элиминация вируса)
отр	пол	Ранняя острая инфекция ВГС; хронический гепатит С в условиях подавленного иммунитета; ложный НCVAb отрицательный анализ или ложный ПЦР С положительный анализ
отр	отр	Отсутствие ВГС-инфекции

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Глава 1. выявление и оценка ВГС при ХБП

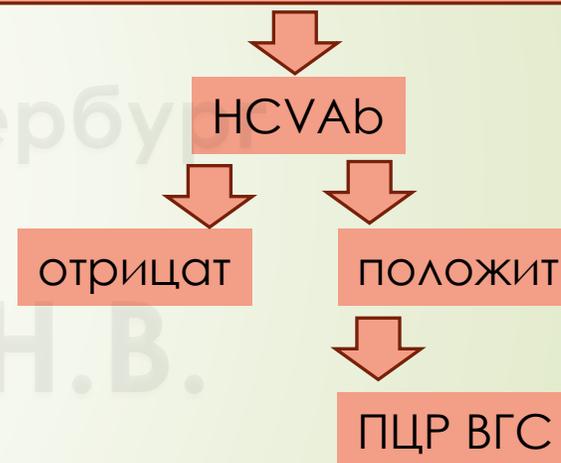


Обследуемые контингенты

ВСЕ пациенты:

- ▶ во время первоначальной оценки ХБП,
- ▶ при начале гемодиализа в центре или при переводе из другого учреждения или способа проведения диализа
- ▶ после начала перитонеального диализа или домашнего гемодиализа
- ▶ во время обследования для трансплантации почки

Порядок обследования



26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Глава 1. выявление и оценка ВГС при ХБП



Обследование на ВГС-инфекцию в динамике

Пациенты на гемодиализе



НСVAb или ПЦР С 1 раз в 6 мес +
ежемесячно АЛАТ

Пациенты на гемодиализе с
разрешившейся ВГС-инфекцией



ПЦР С 1 раз в 6 мес (для
выявления случаев повторного
заражения)

Пациенты в отделениях с вновь
выявленной ВГС-инфекцией



Пройти тестирование на ВГС и
увеличить частоту послед
тестирования на ВГС

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

N	Контингенты населения	Период обследования
1	Доноры крови (ее <u>компонентов</u>), <u>органов</u> и тканей, спермы	При каждой донации или каждом взятии донорского материала
2	Дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от инфицированных вирусом гепатита С матерей	В возрасте 4-6 месяцев
3	Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей	В возрасте 4-6 месяцев
4	Лица с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты на <u>гемодиализе</u> , пациенты, находящиеся на лечении <u>иммунодепрессантами</u> , и другие)	Согласно <u>приложению 17</u> к Санитарным правилам При поступлении и далее при необходимости по клинич и эпид показаниям
5	Лица, имеющие заболевание печени неясной этиологии	В процессе первичного клинико-лабораторного обследования
6	Пациенты отделений <u>гемодиализа</u> , <u>гематологии и трансплантации</u> , пребывающие в медицинской организации более 1 месяца	Не реже 1 раза в 3 месяца
7	<u>Контактные в очагах ОГС</u>	При выявлении очага и далее однократно через 30 календарных дней
8	<u>Контактные в очагах ХГС</u>	При выявлении очага

*альтернативным тестом РНК ВГС может быть тест ВГС core антиген. Также допустимо для этой категории пациентов выполнять скрининговый тест, одновременно выявляющим core ВГС антиген и антитела к ВГС.

Контингенты подлежащие обязательному обследованию на antiHCV- IgG и РНК ВГС

КР «Прижизненное донорство почки», 2023г

Б.1. План предварительного обследования потенциального родственного донора почки

4. Стандартные лабораторные исследования потенциального донора:

- Определение основных групп по системе АВ0, антигена D системы Резус
- Молекулярно-генетическое исследование крови на вирус гепатита В, вирус гепатита С, ВИЧ
- Определение антигена (*HbsAg*) вируса гепатита В, определение антител к вирусу гепатита С
- Определение антител IgM, IgG к ВИЧ1 и ВИЧ2);
- Определение АТ к бледной трепонеме (Сифилис, RW,);

Вопрос возможности пересадки почки от ВГС-инфицированного донора и вопросы ВГС-статуса реципиента не освещены в КР

Контингенты подлежащие обязательному обследованию на HCVAb

N	Контингенты населения	Период обследования
3	Реципиенты крови и ее компонентов, <u>органов и тканей</u>	При подозрении на заболевание гепатитом С; <u>в течение 6 месяцев после переливания крови и ее компонентов, пересадки органов и тканей</u>
6	Пациенты перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, <u>перед проведением химиотерапии</u>	Не ранее 30 календарных дней до поступления или начала терапии
7	<u>Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени</u>	В процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно - по показаниям
12	Контактные в очагах ХГС	Не реже 1 раза в год; через 6 месяцев после разобщения или выздоровления либо смерти больного ХГС
13	Лица, относящиеся к группам риска по заражению гепатитом С: - потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры; - лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры; - мужчины, практикующие секс с мужчинами; - лица с большим количеством случайных половых партнеров	При выявлении факторов риска

Глава 1. выявление и оценка ВГС при ХБП



- ВГС-инфицированным с ХБП необходимо оценить фиброз печени неинвазивным методом
- Если причина заболевания печени не ясна или результаты неинвазивного тестирования противоречивы, рассмотрите возможность биопсии печени
- Оценка портальной гипертензии у пациентов с ХБП с подозрением на прогрессирующий фиброз (F3–4)

Глава 1. выявление и оценка ВГС при ХБП



ВСЕ ВГС-инфицированные во время постановки диагноза ВГС



Скрининг заболевания почек:
Анализ мочи + рСКФ

Если нет признаков заболевания почек, но сохраняется вирусемия (ПЦР С+), необходимо пройти повторный скрининг заболевания почек (через какой период не указано)

ВСЕ пациенты с ХБП и ВГС-инфекцией в анамнезе (независимо от того ПЦР С пол или отр)



Регулярное наблюдение для оценки прогрессирования заболевания почек

- ▶ Всем пациентам с ХБП с инфекцией HCV в анамнезе, независимо от того, были ли они ПЦР С пол или нет, пройти скрининг и, при необходимости, вакцинироваться против вируса гепатита А и вируса гепатита В, а также пройти скрининг на ВИЧ.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Выполнено Да/нет
Этап постановки диагноза		
1.	Выполнено Определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	
2.	Выполнено определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование или определение Core-антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	
3.	Выполнено определение генотипа вируса гепатита С (Hepatitis C virus), в случае если планируется генотип-специфичная схема ПВТ	
4.	Выполнен общий развернутый (клинический) анализ крови	
5.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с оценкой АЛТ, АСТ, общего билирубина и его фракций (свободный и связанный билирубин) <u>креатинина</u>	
6.	Пациентам с ЦП выполнено определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	
7.	Пациентам с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3-F4 по METAVIR) определен уровень АФП	
8.	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное)	
9.	Выполнена оценка фиброза печени (эластометрия печени и/или расчетные индексы фиброза и/или биопсия печени)	
10.	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия (пациентам с ЦП)	

ХГС. Диспансерное наблюдение



1 раз в 6 мес: УЗИ бр. полости, АФП
1 раз в год: оценка фиброза, ФГДС (при ЦП)

Глава 2. Лечение ВГС-инфекции

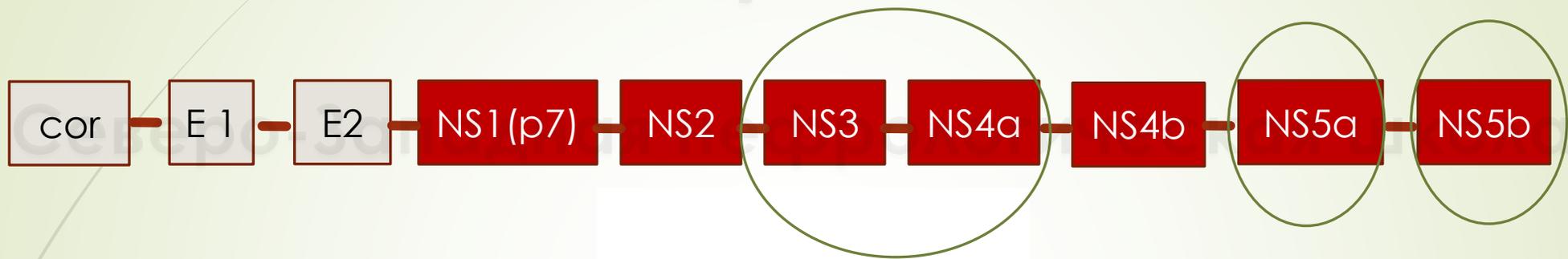


- Оценить возможность терапии **всех** пациентов:
 - с ХБП (G1-G5),
 - находящихся на диализе (G5D)
 - реципиентов трансплантата почки (G1T-G5T)

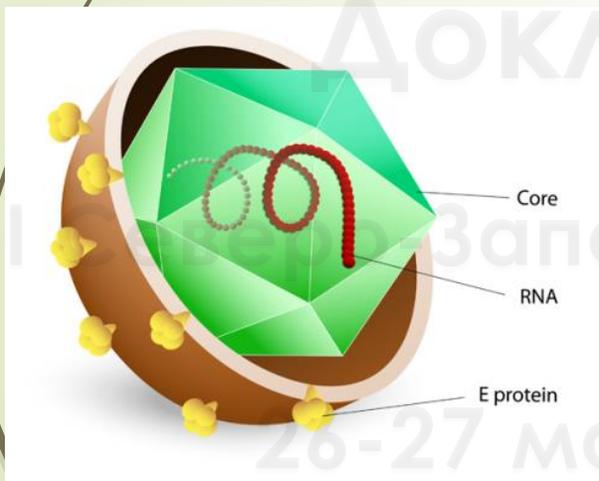
Выбор режима на основании: предшествующей истории лечения, межлекарственных взаимодействиях, СКФ, стадии фиброза печени, планируемой пересадки почек и печени и сопутствующих заболеваний.

Предпочтительны пангенотипические схемы

Современная противовирусная терапия вирусного гепатита С



С использованием схем без интерферона и без рибавирина



Ингибирующие NS3/4A	Ингибирующие NS5A	Ингибирующие NS5B
<ul style="list-style-type: none"> Глекапревир (ГЛЕ)^a Гразопревир (ГРА)^a Нарлапревир^{**} (НРВ^{**}) Паритапревир (ПТВ)^a 	<ul style="list-style-type: none"> Велпатасвир (ВЕЛ)^a Даклатасвир^{**} (ДАК^{**}) Ледипасвир (ЛЕД)^a Омбитасвир (ОБВ)^a Пибрентасвир (ПИБ)^a Элбасвир (ЭЛБ)^a 	<ul style="list-style-type: none"> Дасабувир (ДСВ)^a Софосбувир^{**} (СОФ^{**})

Хронический гепатит С. Лечение

- ▶ Этиотропная терапия (рекомендуется проводить всем пациентам с ХВГС, независимо от наличия ЦП, с целью излечения от инфекции (эрадикации ВГС))

Фиксированные схемы:

Велпатасвир + софосбувир (эпклюза)

Глекапревир + пибрентасвир (мавирет)

Гразопревир + элбасвир (зепатир)

Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир (викейра). **Компания сообщила о завершении производства и поставок в РФ**

Ледипасвир + софосбувир (гарвони)

Хронический гепатит С. Лечение

Доклад Дунаевой Н.В.

Безотлагательно терапию рекомендуется рассмотреть в первую очередь у пациентов:

- ▶ с ХВГС с исходом в ЦП (включая декомпенсированный ЦП);
- ▶ с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR);
- ▶ с клинически значимыми внепеченочными проявлениями;
- ▶ с рецидивом ХВГС после трансплантации печени;
- ▶ с риском быстрого развития заболевания печени по причине сопутствующих заболеваний (хронический вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др., после трансплантации других органов кроме печени);
- ▶ с высоким риском передачи инфекции

БЕРЕМЕННЫМ ПВТ не проводится!

Детям проводится глекапревиром/пибрентасвиром **в таблетках с 12 лет или массой > 45 кг или в форме саше с 3 лет**

и велпатасвиром/софосбувиром, ледипасвиром/софосбувиром с 12 лет

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Глава 2. Лечение ВГС-инфекции



Популяция	Режим терапии	Генотип	Качество доказательной базы (N)
ХБП 1-3b, без трансплантации	Любой лицензированный	все	Не оценено
ХБП С4-5 без диализа, включая трансплантацию	Софосбувир/даклатасвир, 12 или 24 нед Глекапревир/пибрентасвир, 8 нед Гразопревир/элбасвир, 12 нед Софосбувир/велпатасвир, 12 нед Софосбувир/ледипасвир, 12 нед	Все Все 1a, 1b, 4 Все все	Высокое (571) Высокое (132) Высокое (875) Низкое (99) Очень низкое (43)
ХБП С5, диализ	Софосбувир/велпатасвир, 12 нед Глекапревир/пибрентасвир, 8 нед Софосбувир/даклатасвир, 12 или 24 нед Софосбувир/ледипасвир, 12 нед Гразопревир/элбасвир, 12 нед ритонавир бустированный паритапревир и омбитасвир ± дасабувир, 12 нед Даклатасвир/асунапревир, 24 нед	Все Все Все Все 1a, 1b, 4 1a, 1b, 4 1b	Высокое (405) Умеренное (529) Умеренное (278) Умеренное (220) Умеренное (962) Умеренное (582) Низкое (341)
После трансплантации почки, ХБП С1-3b	Ледипасвир/софосбувир, 12 или 24 нед Софосбувир/даклатасвир, 12 или 24 нед элбасвир/гразопревир, 12 нед ритонавир бустированный паритапревир и омбитасвир ± дасабувир, 12 нед	Все Все 1a, 1b, 4 1a, 1b, 4	Высокое (300) Высокое (290) Очень низкое (21) Очень низкое (33)

Поскольку рекомендуемые препараты и дозировка могут измениться, врачам следует ознакомиться с последними рекомендациями AASLD /IDSA и EASL.

Клинические рекомендации. Трансплантация

	EASL, 2020	AASLD, IDSA, 2021	KDIGO, 2022
Реципиенты РНК+	лечение от ВГС-инфекции до или после трансплантации (A1).	Не акцентировано, подразумевается	лечение от ВГС-инфекции до или после трансплантации (A1)
Лечение реципиентов РНК+ до трансплантации	по общим рекомендациям (A1)	по общим рекомендациям	По общим рекомендациям
Пересадка от HCVAb+ РНК+ донора	Разрешена РНК+ реципиентам HCV (B1). РНК С «-» реципиентам возможна если это разрешено местными правилами, получено строгое информированное согласие и гарантируется быстрая посттрансплантационная терапия ПППД (B1).	Разрешена РНК-положительным реципиентам HCV; органы от доноров с ВГС-виремией могут быть рассмотрены для использования у реципиентов без ВГС-инфекции	Разрешена. При возможности живого ВГС+ донора пролечить и дождаться УВО до пересадки (B2). Рекомендуется рассматривать почки от ВГС+доноров независимо от статуса потенциальных реципиентов трансплантата почки. При пересадке почек от ВГС+доноров ВГС-реципиентам, центры трансплантации должны подтвердить наличие ПППД для начала лечения в ранний посттрансплантационный период

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Клинические рекомендации. Трансплантация

	EASL, 2020	AASLD, IDSA, 2021	KDIGO, 2022
Упреждающее лечение	начинается непосредственно перед трансплантацией, но необходимы дальнейшие исследования для определения идеального режима и продолжительности до и после трансплантации (C2).	Начинается перед трансплантацией или в день трансплантации или в 1ю неделю как только клиническое состояние позволит (B2)	Начинается перед трансплантацией (если время позволяет) или вскоре после трансплантации (в ранний посттрансплантационный период) (B2)
Лечение после трансплантации и реципиентов РНК+ и реципиентов, получивших орган от РНК+ донора	софосбувир + велпатасвир 12 недель (B1) глекапревир/пибрентасвир 12 недель с условием контроля и коррекции при необходимости иммунодепрессантов (B1)	софосбувир + велпатасвир 12 нед (C1) глекапревир/пибрентасвир 8 нед (C1)- если начало лечения откладывается более чем на первую неделю после трансплантации, лечение следует продолжать в течение 12 нед. Альтернативные режимы элбасвир/гразопревир (только генотип 1, необходимость тестирования на RAS) Ледипасвир/софосбувир (только генотип 1)	Ледипасвир/софосбувир 12 или 24 нед (все генотипы) Софосбувир/даклатасвир 12 или 24 нед (все генотипы) элбасвир/гразопревир 12 нед (1a, 1b, 4 генотип) ритонавир бустированный паритапревир и омбитасвир ± дасабувир 12 нед (1a, 1b, 4 генотип)

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Глава 2. Лечение ВГС-инфекции



Мониторирование показателей во время терапии

- ▶ контролировать уровни ингибитора кальциневрина во время и после лечения ПППД у реципиентов почечного трансплантата
- ▶ HBsAg+ пациенты перед терапией должен пройти обследование на предмет терапии HBV
- ▶ HBsAg отсутствует, но HBcAb+ необходимо мониторировать функциональные тесты, при ухудшении показателей исследовать ПЦР В.

Глава 3. Предотвращение передачи ВГС в отделениях гемодиализа



Тщательное соблюдение нормативной документации и **регулярный контроль** соблюдения:

- Надлежащая гигиена рук и смена перчаток, особенно между контактами с пациентами, перед инвазивными процедурами и после контакта с кровью и потенциально загрязненными кровью поверхностями/расходными материалами
- Надлежащая практика приготовления лекарств для инъекций с соблюдением асептических технологий и в соответствующем чистом помещении, а также надлежащая практика введения лекарств для инъекций
- Тщательная очистка и дезинфекция поверхностей на станции диализа, особенно поверхностей с высокой чувствительностью к прикосновению
- Надлежащее отделение чистых расходных материалов от загрязненных материалов и оборудования

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Глава 3. Предотвращение передачи ВГС в отделениях гемодиализа



- Не рекомендуется использовать специальные аппараты для диализа для пациентов, инфицированных ВГС
- Не изолировать пациентов, находящихся на гемодиализе с ВГС-инфекцией
- Диализаторы пациентов, инфицированных ВГС, можно использовать повторно при соблюдении стандартных процедур инфекционного контроля.
- Приоритет отдавать соблюдению стандартных методов инфекционного контроля, а не полагаться на лечение пациентов, инфицированных ВГС.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Глава 4. Ведение пациентов, инфицированных HCV, до и после трансплантации почки



- ▶ Мы рекомендуем трансплантацию почки в качестве наилучшего терапевтического варианта для пациентов с ХБП С5 независимо от наличия инфекции ВГС (1А).
- ▶ Все кандидаты на трансплантацию почки с ВГС д/б оценены на предмет тяжести заболевания печени и наличия портальной гипертензии до принятия на трансплантацию почки.
- ▶ Мы рекомендуем пациентам с ВГС, компенсированным циррозом печени и отсутствием портальной гипертензии изолированную трансплантацию почки, а **пациентам с декомпенсированным циррозом печени или клинически значимой портальной гипертензией** (т.е. градиентом венозного давления в печени более 10 мм рт. ст. или признаками портальной гипертензии при визуализации или обследовании) – **одновременную трансплантацию печени и почек** (1В).
- ▶ Респициенты трансплантата почки с циррозом наблюдаются согласно рекомендациям AASLD (в том же режиме как и пациенты без трансплантации, но с циррозом)

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Глава 4. Ведение пациентов, инфицированных HCV, до и после трансплантации почки



- В период терапии ПППД пациентов с ВГС-инфекцией после трансплантации мониторировать уровень иммуносупрессантов
- ВГС-инфицированные реципиенты должны проходить тестирование на протеинурию не реже одного раза в 6 месяцев.
- ВГС+ реципиентам с впервые развившейся протеинурией (соотношение белка мочи к креатинину > 1 г/г или содержание белка в моче в течение 24 часов > 1 г в 2 или более случаях) провести биопсию аллотрансплантата с включением ИФ и электронной микроскопии (2D).
- ВГС+ реципиентам, у которых развился посттрансплантационный ГН – терапия ПППД

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Показания для биопсии почки



Пациенты с ВГС и тяжелым гломерулонефритом (например: БПГН, нефротический синдром) пролеченные ПППД

ДА

НЕТ

Типичная презентация:

- Гематурия
- ↓ С4
- циркулирующие криоглобулины
- системные проявления криоглобулинемии
- Ревматоидный фактор

Количество факторов:



Типичная презентация

- Атипичная презентация;
- СКФ или протеинурия продолжают ухудшаться не смотря на УВО

Проверить СКФ и уровень протеинурии

стабильный

ухудшающийся

Не делать биопсию

Биопсия и рассмотреть назначение иммуносупрессивной терапии

ВГС+ пациентов с типичным проявлением иммунокомплексного пролиферативного ГН можно лечить без подтверждающей биопсии почки. **Однако при определенных клинических обстоятельствах может быть показана биопсия**

Глава 5. Диагностика и лечение заболеваний почек, связанных с ВГС-инфекцией



- ▶ пациентам с HCV-ассоциированным ГН получать ПВТ.
- ▶ пациентам с HCV-ассоциированным ГН, стабильной функцией почек и без нефротического синдрома принимать ПППД до начала других методов лечения.
- ▶ Пациентам с обострением криоглобулинемии или БПГН лечение ПППД + иммуносупрессивными препаратами с плазмообменом или без него.
- ▶ Решение о применении иммуносупрессивных средств у пациентов с нефротическим синдромом должно приниматься индивидуально.
- ▶ Иммуносупрессивную терапию пациентам с гистологически активным ГН, ассоциированным с ВГС, не реагирующим на ПВТ, особенно пациентам с криоглобулинемической болезнью почек.
- ▶ Ритуксимаб в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии (1С).

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



Доклад Дунаевой Н.В.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

Спасибо за внимание!

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Доклад Дунаевой Н.В.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург