

# *«Гепатит С у пациентов на диализе: лечить или не лечить»*

Мусатов В.Б.

X Региональная конференция  
Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа

«Актуальные вопросы  
заместительной почечной терапии»

Санкт-Петербург  
08 декабря 2018 г.

# Распространенность ВГС в мире и РФ

- Вирус гепатита С – является важнейшей этиологической причиной хронических заболеваний печени
- В мире по экспертным оценкам около 180 млн. человек инфицированы вирусом гепатита С (примерно 3% населения планеты). Большинство из них не знают о своем заболевании
- Примерно 7.3-8.8 млн. человек инфицированы ВГС по данным исследований, проведенных в 22 европейских странах
- В Российской Федерации показатель заболеваемости острым гепатитом С в 2015 г. по сравнению с уровнем 2000 г. снизился в 15,1 раза (показатели составляли 1,4 и 21,1 на 100 тыс. населения соответственно)
- При этом заболеваемость ХВГС продолжает увеличиваться (за 5 последних лет ) показатель составил 39,14- 39,26 на 100 тыс.населения. В абсолютных числах - 58 123 человек (2013 г)
- Распространенность ХГС В РФ может достигать 4,9 млн человек (оценочные данные). На 01.01.2017 на диспансерном учете - 591 830 больных ХВГС (в 2011 г. – 441 163 больных)

# Эпидемиология ВГС инфекции в России

Заболеваемость (частота регистрации впервые выявленного) ХГС на



О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. — 112 с., Пименов Н.Н. с соавт. Инфекционные болезни 2018, т.16, №3.с.37-45

# Хронические вирусные гепатиты В и С в Санкт-Петербурге (2017)

- **Хронический вирусный гепатит В**

- 34,4% (в структуре ХВГ)
- 46,2 на 100 тыс. населения (показатель заболеваемости)
  - в 4,8 раза выше чем в РФ

- **Хронический вирусный гепатит С**

- 64,5% (в структуре ХВГ)
- 86,5 на 100 тыс. населения (показатель заболеваемости)
  - в 2,5 раза выше чем в РФ

# Вирусные гепатиты в Санкт-Петербурге



**3%**



**132 308–165 400**



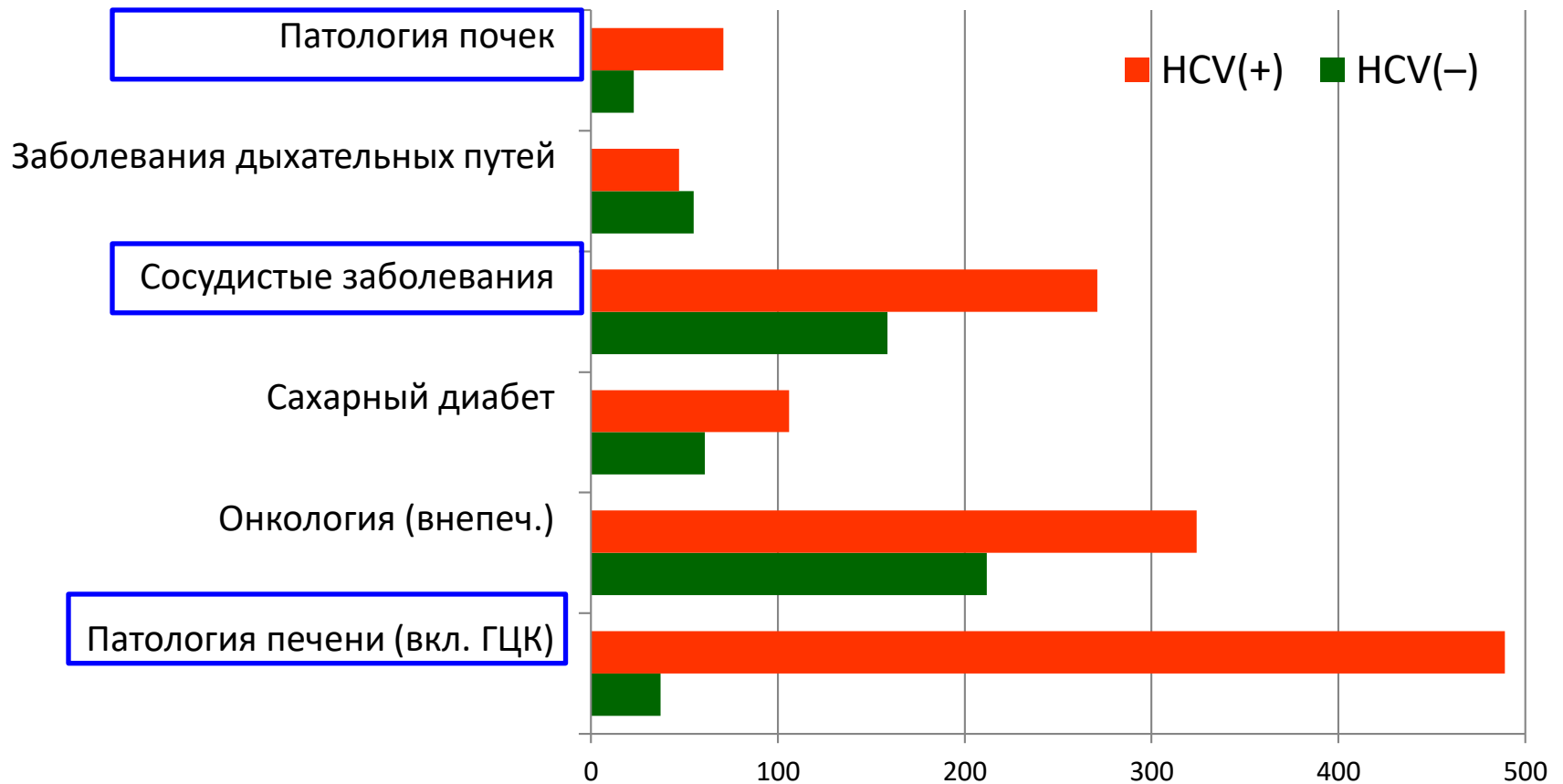
По расчетным данным в СПб

- 68 000–86 000 – ХВГС
- 32 000–35 000 - ХВГВ

- 3,0% пациентов, госпитализированных в стационар, имеют хронические вирусные гепатиты в качестве сопутствующего заболевания
- Выявляемость маркеров ГВ и ГС у беременных в СПб составила 2,93% и 2,96% в 2008 и 2009 гг.
- Расчетное число людей, имеющих хронический вирусный гепатит в СПб, составляет **132.308–165.400 человек**

# Уровень смертности в зависимости от наличия/отсутствия ХГС

R.E.V.E.A.L. – HCV Study Group

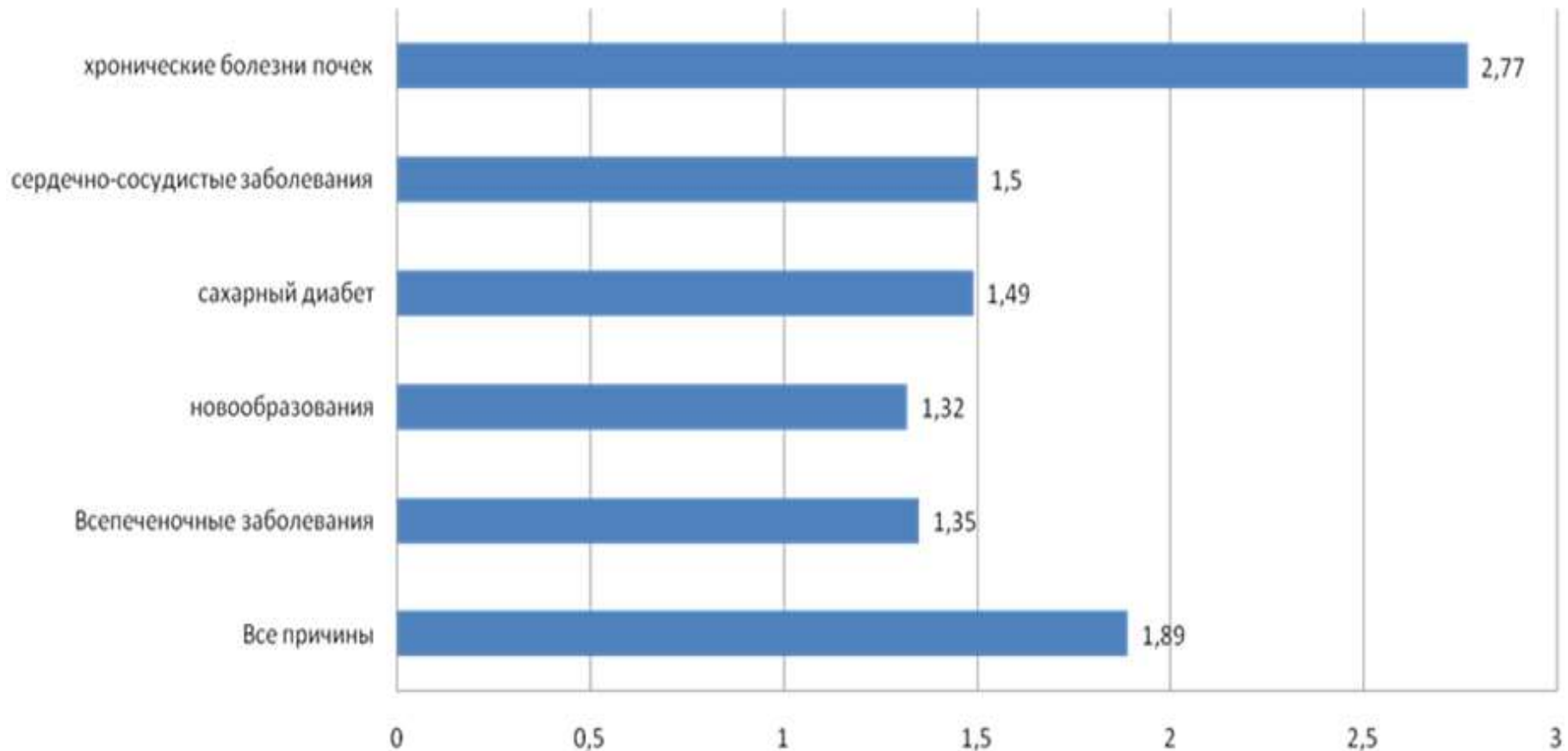


# Хроническая ВГС инфекция достоверно увеличивает риск смерти от соматических заболеваний

## R.E.V.E.A.L. – HCV Study Group

Когортное наблюдательное исследование (n=23 820)  
Средний период наблюдения – 16,2 лет

Повышение риска смерти при наличии HCV инфекции по сравнению с популяцией



# Маркеры вирусного гепатита С

- HCV Ab – доступный и информативный маркер контакта макроорганизма с вирусом
- Выявление активной репликации ВГС является важнейшей задачей после выявления HCV Ab
- Репликация ВГС оценивается на основании детекции нуклеиновой кислоты (РНК)
- Методы детекции – ПЦР в режиме реального времени, технология изотермической NASBA и другие
- ТОЛЬКО НАЛИЧИЕ нуклеиновой кислоты (ПЦР+) является подтверждением инфекционного заболевания
- Термин - «носительство антител ВГС» – не отражает характер процесса (активно текущий или выздоровление) и должен быть исключен



# Распространенность маркеров ВГС у больных на гемодиализе

- Япония (2017) – HCV Ab (+) 5,02%, из них РНК HCV 72,3%
- Бразилия (2013) – 798 б-х - HCV Ab (+) 8,4%, из них РНК HCV 89,3%
- Ближний Восток (2017) – мета-анализ 56 исследований – 25,3%
- Косово (2017)- все больные из всех 7 центров – HCV Ab (+) 53.0%, из них РНК HCV 91.2%
- В. Г. Акимкин(2000) - HCV Ab (+) до 50, от 50 до 200 и более 200 диализов, составили 10,8; 39,6 и 57,5 % соответственно

# Эволюция эффективности терапии ХГС

от монотерапии ИФН  
до безинтерфероновых режимов

[после 2013]

Симепревир

Софосбувир

Даклатасвир

Асунапревир

Ледипасвир

Паритапревир/  
ритонавир

Омбитасвир

Дасабувир

Велтапасвир

Гразопревир

Элбасвир

Нарлапревир

Более 95%  
в реальной  
клинической  
практике

40-50%  
[2001]  
пегИФН+RBV  
24-48 недель

До 25%  
[1995]  
ИФН+РБВ

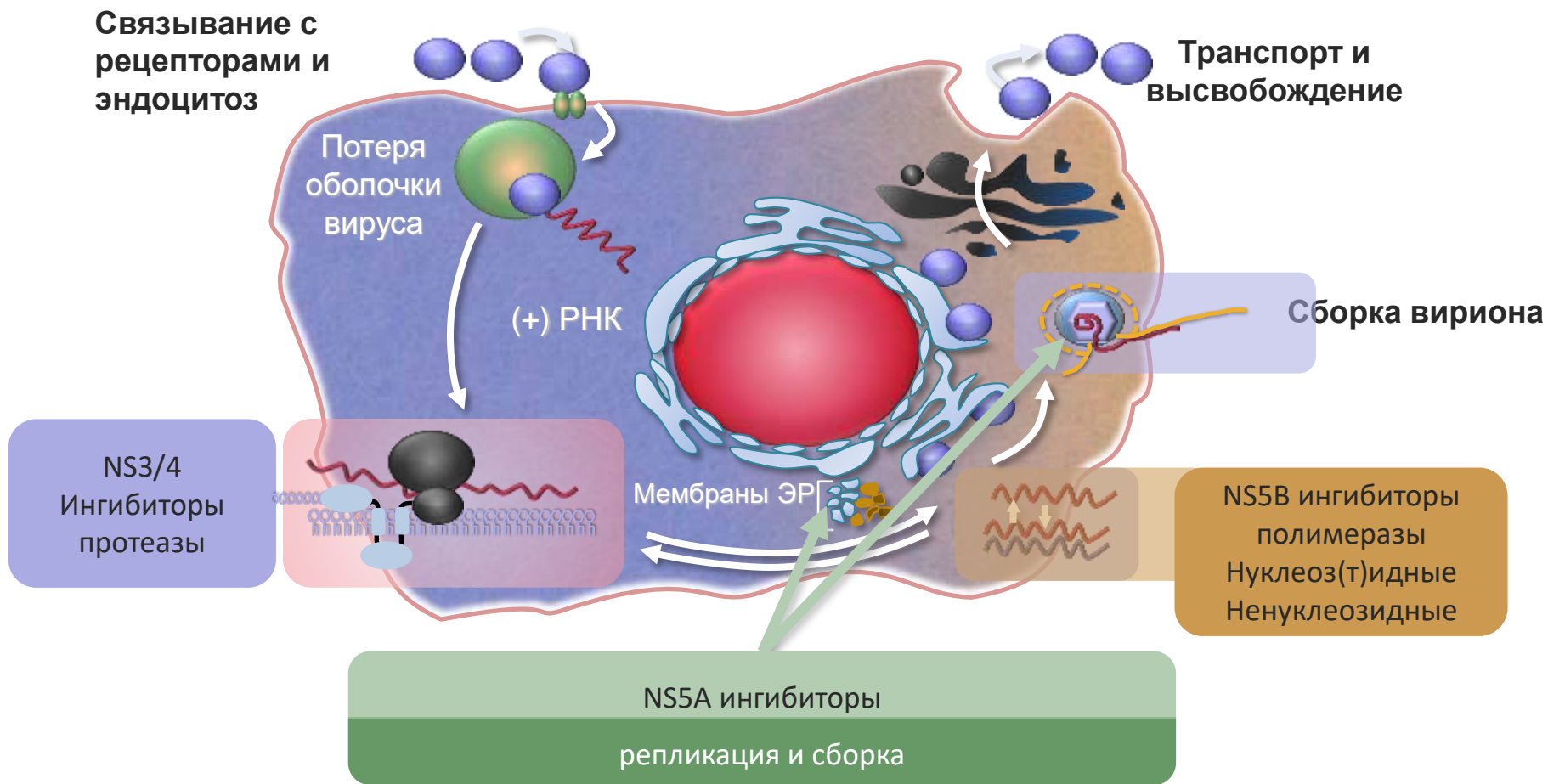
7-10%  
[1990-ые]  
интерферон



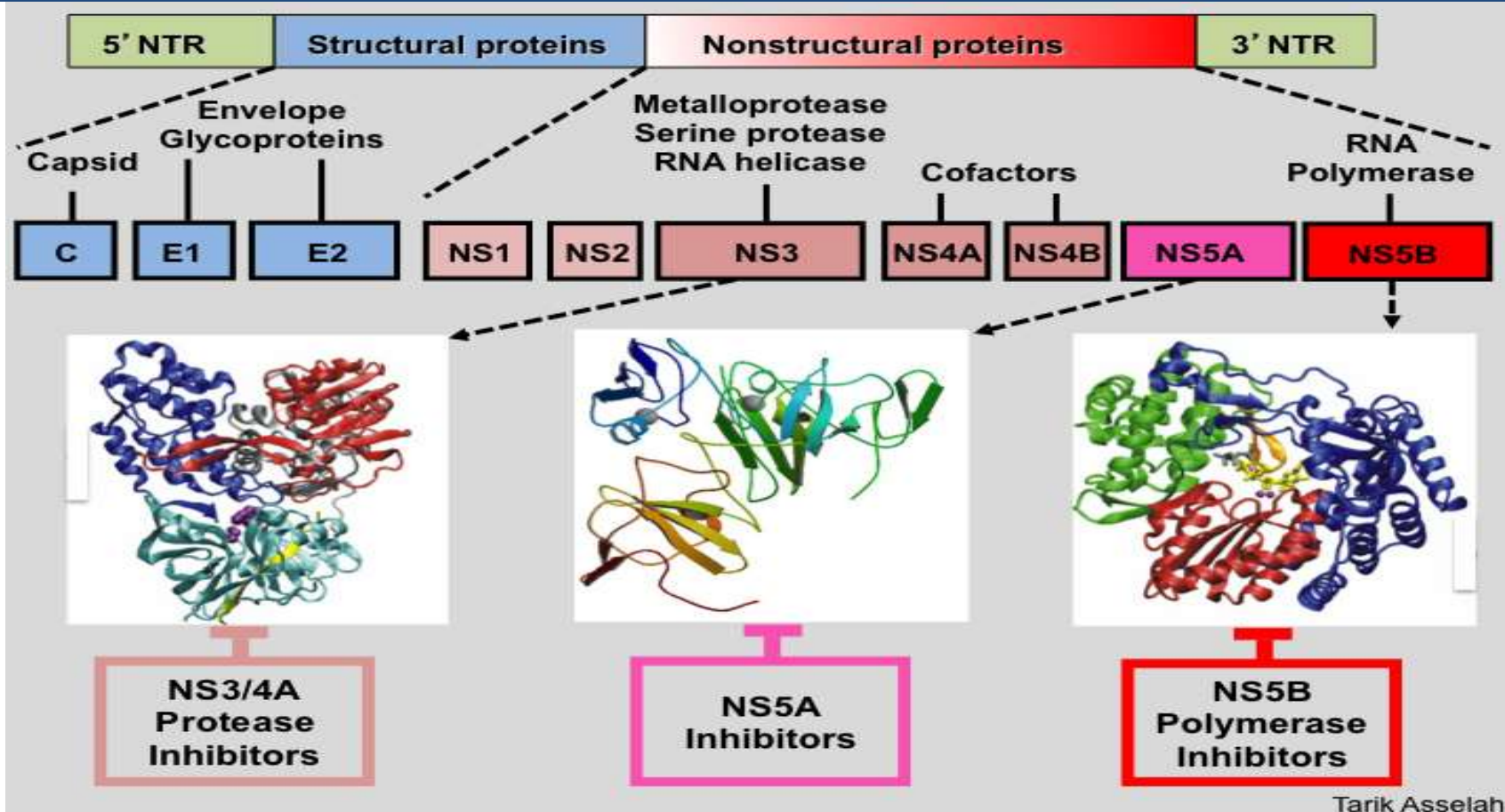
# Применение интерферон-содержащего режима с рибавирином у больных с заболеваниями почек, какие ограничения?

- **ПегИФН** – рекомендуется снижать дозу при терминальной почечной недостаточности (КК  $\leq$  10-30 мл/мин )
- **РБВ**
- КК  $\leq$  50, но  $>$  30 мл/мин - снижение дозы,  $<$  30 мл/мин – прекращение
- По данным мета-анализа уровень УВО после терапии ПегИФН+РБВ у больных ХВГС с ХБП 4-5 ст. составляет 40%, при этом терапия была отменена у каждого третьего больного (!)

# Жизненный цикл ВГС: Мишени для препаратов прямого действия



# Препараты прямого противовирусного действия (ПППД)



Tarik Asselah

ТЕЛАПРЕВИР  
 БОЦЕПРЕВИР  
 СИМЕПРЕВИР  
 АСУНАПРЕВИР  
 ВЕРУПРЕВИР  
 ГРАЗОПРЕВИР  
 ПАРИТАПРЕВИР

ДАКЛАТАСВИР  
 ЛЕДИПАСВИР  
 ОМБИТАСВИР  
 ЭЛБАСВИР

**НУКЛЕОЗИДНЫЕ**    **НУКЛЕОТИДНЫЕ**  
 СОФОСБУВИР        ДАСАБУВИР  
                               БЕКЛАБУВИР

# Применение ПППД у больных с заболеваниями почек, какие ограничения

- **Софосбувир** – при легкой и средней степени ПН коррекция дозы не требуется, при тяжелой ПН (КК <30 мл/мин) – прекращение
- **Даклатасвир** – коррекции не требуется
- **Асунапревир** – коррекции не требуется
- **Викейра-Пак** – коррекции не требуется
- **Гразопревир/элбасвир** – коррекции не требуется
- **Глекапревир/пибрентасвир** - коррекции не требуется

# Рекомендации по лечению ХВГС у моно и ко-инфицированных ВГС+ВИЧ больных без цирроза (EASL 2018)

Генотип	Опыт лечения	SOF\VEL	<u>GLE\PIB</u>	SOF\LDV	<u>GZR\EBR</u>	<u>OBV\PTV\r</u> <u>+DSV</u>
1a	naïve	12 нед	8 нед	8-12 нед	12 нед (ВН ВГС <800 000)	НЕТ
	леченные	12 нед	8 нед	НЕТ	12 нед (ВН ВГС <800 000)	НЕТ
1b	naïve	12 нед	8 нед	8-12 нед	8 нед (F0-F2) 12 нед (F3)	8 нед (F0-F2) 12 нед (F3)
	леченные	12 нед	8 нед	12 нед	12 нед	12 нед
3	naïve	12 нед	8 нед	НЕТ	НЕТ	НЕТ
	леченные	12 нед	8 нед	НЕТ	НЕТ	НЕТ

## УВО на фоне лечения ПППД у больных с тяжелыми заболеваниями почек

Авторы	Характеристика пациентов	Число больных	Схема	УВО 12	Комментарии
Roth D et al. Lancet. 2015;386:1537-1545	Генотип 1, 189 (80%) ранее не леченные, ХБП 4-5 ст	224 больных, в т.ч. 179 (76%) на гемодиализе	EBR/GZR	99% (95% CI 95.3-100.0; 115/116)	C-SURFER
Gomes et al. J Hepatology 2016; 64:S631-S832	Генотип 1	21	3D режим (OMB+PTV/r + DSV)	100%	Хорошая переносимость
Suda G et al. J Gastroenterology 2016;51:733-40 Miyazaki R et al. Ther Apher Dial 2016; 20:462-7	Генотип 1	31	DAC+ASV	>95%	СНЯ не описано
Gane EJ, et al. Hepatology 2016; 64(Suppl 1):1125A	1 гт – 54 2 гт – 17 3 гт – 11 другие – 22	104 больных, в т.ч. 85 на гемодиализе, 20 ЦП Child-Pugh«А»	GLE/PBR	99% (ITT) 100% (mITT)	Expedition-4
Kramer JR et al Hepatology 2017; 66:597A	1 генотип	781 ХБП 3 ст 747 ХБП 4 или 5 ст	EBR/GZR	97% у б-х ХБП 3 96% у б-х ХБП 4-5 ст	Реальная клиническая практика



# Рекомендации по лечению ХВГС больных с ХБП на гемодиализе (EASL 2018)

- Такие больные должны получать лечение силами специалистов мультидисциплинарной команды
- Больные на гемодиализе с любым генотипом ВГС должны получать лечение GLE\PIB 8-12 нед
- Больные на гемодиализе с 1a и 4 генотипами и вирусной нагрузкой ВГС < 800 000 МЕ/мл могут получать лечение GZR\EBR 12 нед
- Больные на гемодиализе с 1b генотипом могут получать лечение GZR\EBR 12 нед или OBV\PTV\r +DSV 12 нед



**KDIGO 2018 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE  
FOR THE PREVENTION, DIAGNOSIS, EVALUATION,  
AND TREATMENT OF HEPATITIS C  
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

# Рекомендации KDIGO по лечению ХГС у пациентов с ХБП (2018)

Рекомендовано использование полностью безинтерфероновых режимов терапии ХГС

При СКФ > 30 мл/мин на 1.73 м<sup>2</sup> возможно использование любого одобренного безинтерферонового режима

При СКФ < 30 30 мл/мин на 1.73 м<sup>2</sup> рекомендовано использование безинтерфероновых режимов без рибавирина (см. таблицу)

Kidney function	HCV genotype	Recommended regimen(s)	Strength of evidence	Alternate regimen(s)	Strength of evidence
CKD G4–G5 (GFR < 30 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> ) including HD, KTR <sup>b</sup>	1a	Grazoprevir/elbasvir	1B	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir, and dasabuvir (also known as ProD or 3D regimen) with ribavirin	2D
		Glecaprevir/pibrentasvir	1B	Daclatasvir/asunaprevir	2C
	1b	Grazoprevir/elbasvir	1B	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir, and dasabuvir (also known as ProD or 3D regimen)	2D
		Glecaprevir/pibrentasvir	1B	Daclatasvir/asunaprevir	2C
	2,3	Glecaprevir/pibrentasvir	1B		
	4	Grazoprevir/elbasvir	2D		
		Glecaprevir/pibrentasvir	1B		
	5,6	Glecaprevir/pibrentasvir	2D		
CKD G5 PD	n/a (reasonable to follow proposed regimens for HD)				

**Глекапревир/пибрентасвир - единственный пангенотипный режим рекомендованный на любой стадии ХБП**

# Заключение

- Вирус гепатита С является неблагоприятным фактором прогрессирования заболевания почек
- Современные схемы терапии на основе ПППД обеспечивают высокий уровень эрадикации вируса
- ПППД обеспечивают у больных с ХБП, включая больных с продвинутыми стадиями, достижение уровня УВО сходного с показателем у «обычных» пациентов

Мусатов Владимир Борисович

Клиническая инфекционная больница  
им.С.П.Боткина

Тел 717 77 61, 409 79 99

[doctormusatov@gmail.com](mailto:doctormusatov@gmail.com)

