

# Возможности современных пангенотипных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у больных, получающих лечение гемодиализом

**М.Л. Зубкин<sup>1,2,10</sup>, О.В. Балкарова<sup>3</sup>, П.О. Богомолов<sup>4</sup>, Р.Б. Гольбрайх<sup>5</sup>, Р.Р. Нуриахметов<sup>6</sup>, А.Д. Орлова<sup>7</sup>, О.М. Русейкина<sup>1,10</sup>, Е.А. Стребкова<sup>8</sup>, Т.А. Семенов<sup>9</sup>, Е.В. Крюков<sup>10</sup>**

<sup>1</sup> ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (филиал), 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «ГКБ 24 Департамента здравоохранения г. Москвы», 127015, Москва, ул. Писцовая, д. 10, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614000, Пермь, ул. Пушкина, д. 96, Россия

<sup>6</sup> ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова», 450005, Уфа, ул. Достоевского, д. 132, Россия

<sup>7</sup> ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Россия

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Россия

<sup>9</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18, Россия

<sup>10</sup> ФГБУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 105229, Москва, Госпитальная пл., д. 3, Россия

## Possibilities of modern pangentotypic antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis

**M. Zubkin<sup>1,2,10</sup>, O. Balkarova<sup>3</sup>, P. Bogomolov<sup>4</sup>, R. Golbraikh<sup>5</sup>, R. Nuriakhmetov<sup>6</sup>, A. Orlova<sup>7</sup>, E. Strebkova<sup>8</sup>, O. Ruseykina<sup>1,10</sup>, T. Semenenko<sup>9</sup>, E. Kryukov<sup>10</sup>**

<sup>1</sup> G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russia

<sup>2</sup> Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya str, Moscow, 107392, Russia

<sup>3</sup> City Hospital №24, 10 Piscovaya str., Moscow, 127015, Russia

<sup>4</sup> M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia

<sup>5</sup> Clinical Infectious Hospital of Perm' Region, 96 Pushkin str., Perm', 614014, Russia

<sup>6</sup> G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, 132 Dostoevsky str., Ufa, 450005, Russia

<sup>7</sup> City Hospital №52, Moscow, 2/3 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russia

<sup>8</sup> Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099, Samara, Russia

<sup>9</sup> N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya str., 123098, Moscow, Russia

<sup>10</sup> N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospital'naya sq., 105229, Moscow, Russia

Адрес для переписки: Зубкин Михаил Леонидович  
e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Corresponding author: Zubkin Mikhail L.  
e-mail: m-zubkin@yandex.ru

**Ключевые слова:** *хронический гепатит С, препараты прямого противовирусного действия, гемодиализ*

### *Резюме*

Больные, получающие лечение гемодиализом (ГД), являются одной из наиболее перспективных групп для реализации программы ВОЗ по элиминации HCV-инфекции. До недавнего времени основным препятствием к этому являлось отсутствие противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С (ХГС) у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрацией, инфицированных 2 и 3 генотипами вируса. Новые возможности открывает внедрение в клиническую практику комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) глекапревира и пибрентасвира (GLE/PIB).

Восемнадцать диализных пациентов с ХГС (средний возраст  $49,4 \pm 12,4$  года, продолжительность ГД  $100,9 \pm 70,1$  мес.) получали лечение GLE/PIB. У 13 (72,2%) из них определялся 3 генотип вируса, у 4 (22,2%) – генотип 2 (один с рекомбинантным вариантом 2k/1b) и у 1 (5,6%) – генотип 1b. Устойчивый вирусологический ответ на 12-й и 24-й неделях после окончания лечения был достигнут у всех пациентов при ограниченном количестве нежелательных явлений. У 17 из 18 больных после окончания противовирусной терапии отмечалась положительная динамика показателей транзитной эластографии печени, выраженность которой наблюдалась в большей степени у больных с исходно повышенной активностью аланиновой аминотрансферазы. Таким образом, применение пангенотипной комбинации GLE/PIB оказалось высокоэффективным и безопасным у пациентов на гемодиализе со 2-м или 3-м генотипами вируса гепатита С (HCV), включая химерный вариант 2k/1b. Для уточнения возможности и степени уменьшения выраженности фиброза после снижения активности воспаления в печени требуется дальнейший анализ на большей выборке больных с более длительным сроком наблюдения.

### *Abstract*

Patients receiving hemodialysis (HD) treatment are one of the most promising groups for implementing the WHO HCV Infection Elimination Program. Until recently an obstacle to its elimination was the lack of antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C in HCV genotypes 2 and 3 patients with low glomerular filtration rate. New opportunities have emerged with the introduction into clinical practice of direct antiviral drugs combination – glecaprevir and pibrentasvir (GLE/PIB).

Eighteen dialysis patients with HCV (average age  $49.4 \pm 12.4$  years, HD duration  $100.9 \pm 70.1$  months) were treated with GLE/PIB. Thirteen (72.2%) of them had genotype 3 HCV, 4 (22.2%) had genotype 2, (one with the recombinant 2k/1b subtype) and 1 (5.6%) had genotype 1b. A sustained virological response was achieved at 12 and 24 weeks in all patients with a limited number of adverse events. In 17 of 18 patients after completion of antiviral therapy, there was a positive dynamics of transient liver elastography indicators, expressed to a greater extent in patients with initially increased activity of alanine aminotransferase. Thus, the use of the GLE/PIB pangentype combination proved to be highly effective and safe in hemodialysis patients with HCV 2 or 3 genotypes, including the 2K/1b chimeric variant. Further analysis on a larger sample of patients with a longer follow-up period is required to clarify the possibility and degree of reduction of fibrosis severity after decreased inflammation activity in the liver.

**Key words:** *chronic hepatitis C, direct acting antiviral agents, hemodialysis*

Хронический гепатит С (ХГС) и хроническая болезнь почек (ХБП) являются актуальными проблемами общественного здравоохранения во всех странах: по оценке ВОЗ в мире 71 миллион человек имеют хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита С (HCV), а уровень ХБП среди взрослого населения в промышленно развитых странах составляет около 10-15% [1, 2]. Больные с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ) гемодиализом (ГД), были и остаются в зоне риска инфицирования HCV. Несмотря на существенное снижение частоты заражения вирусом за последние десятилетия, превалентность этой инфекции в центрах диализа, по-прежнему, превышает тако-

ую в общей популяции, о чем свидетельствуют данные отечественных и зарубежных исследователей [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Важно отметить, что при относительно более мягком характере течения ХГС у больных на ГД по сравнению с пациентами, имеющими сохранную почечную функцию [6, 11, 12, 13, 14], прогноз у инфицированных HCV диализных больных оказался хуже, чем у неинфицированных [15, 16].

Проблема лечения ХГС всегда была актуальной для больных, получающих ЗПТ. Интерферонотерапия, составлявшая основу противовирусного лечения до 2014 года, отличалась менее благоприятной переносимостью у пациентов на ГД по сравнению с лицами без повреждения функции почек, а исполь-

зование рибавирина было ограничено наличием анемии, типичной для тХБП.

В 2018 году было обновлено руководство по профилактике, диагностике и лечению HCV-инфекции у пациентов с ХБП (Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline on hepatitis C in chronic kidney disease), в котором зафиксировано радикальное изменение тактики ведения данной категории больных [17]. Это произошло после появления нового поколения противовирусных препаратов и последующей демонстрации их высокой эффективности для лечения ХГС у больных тХБП. Возможность элиминации HCV с помощью ПППД повлияла на все аспекты руководства KDIGO, включая вопросы диагностики, профилактики и лечения как диализных пациентов, так и реципиентов почечного трансплантата [17].

Использование в клинической практике ПППД позволяет добиться не только высокого уровня эффективности терапии хронической HCV-инфекции, но и отличается благоприятным профилем безопасности, в том числе у больных на ГД. Обновленное руководство ВОЗ 2018 г. рекомендует противовирусную терапию (ПВТ) на основе пангенотипных препаратов, что позволяет вылечить подавляющее большинство HCV-инфицированных пациентов. При этом предполагаемый курс лечения составляет 8-12 недель в зависимости от отсутствия или наличия цирроза печени (ЦП) [18].

Установлено, что частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 недель после окончания курса противовирусной терапии (ПВТ) ХГС у пациентов с тХБП приближалась к 100% [19, 20, 21] при условии ее применения у больных с 1 или 4 генотипами HCV. Более того, на результаты лечения не влияло наличие ЦП или отсутствие ответа на предшествующую неэффективную интерферонотерапию [22]. В то же время, применение софосбувир-содержащих режимов ПППД, до недавнего времени безальтернативно использовавшихся для лечения хронической HCV-инфекции 2 и 3 генотипов, оказалось ограничено у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрацией.

Регулярный мониторинг HCV-инфекции в центрах гемодиализа в сочетании с высокой эффективностью современной ПВТ позволили обсуждать возможность полной элиминации HCV у данной категории больных. Однако решению этой задачи препятствовали ограничения в использовании у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации софосбувир-содержащих режимов ПППД, которые до недавнего времени безальтернативно применялись для лечения хронической HCV-инфекции 2 и 3 генотипов.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности и безопасности применения относительно недавно зарегистрированной пангенотипной комбинации GLE/PIB для лечения больных,

получающих лечение программным гемодиализом с хронической HCV-инфекцией, в т.ч. 2-го и 3-го генотипов.

## Материалы и методы

Открытое проспективное исследование проводили в 7 диализных центрах Российской Федерации с ноября 2016 года до февраля 2020 года. Под наблюдением находились 18 пациентов с ХГС, получавших лечение ГД. Возраст больных составил  $49,4 \pm 12,4$  лет; среди них преобладали мужчины. Большинство пациентов (66,7%) было инфицировано до начала лечения ГД. Продолжительность лечения гемодиализом к началу лечения ПППД составила  $100,9 \pm 70,1$  мес. Длительность HCV-инфекции от момента ее диагностики составила  $122,3 \pm 64,3$  мес. (табл. 1).

Таблица 1 | Table 1

Характеристика исследованной группы больных	
Characteristics of the studied group of patients	
Число больных, n	18
Пол, м/ж (%)	13/5 (72,2/27,8)
Возраст, годы	$49,4 \pm 12,4$
Длительность терминальной стадии ХБП, мес.	$136,3 \pm 81,2$
Продолжительность лечения ГД, мес.	$100,9 \pm 70,1$
Инфицирование HCV (до/после начала лечения ГД)	12/6
Длительность инфицирования HCV (от момента выявления HCV), мес.	$122,3 \pm 64,3$

Наиболее частой причиной терминальной стадии (тХБП) являлся хронический гломерулонефрит (табл. 2).

Таблица 2 | Table 2

Структура причин ХБП	
The structure of the causes of CKD	
Хронический гломерулонефрит	9
Аномалия развития мочевой системы	4
Поликистоз почек	2
Синдром Альпорта	1
Подагрическая нефропатия	1
Нефропатия неясного генеза	1

Семнадцать из 18 включенных в исследование пациентов ранее не получали ПВТ. Критериями исключения были ко-инфекция HBV, ВИЧ, а также декомпенсированный цирроз печени (класс В и С по Чайлд-Пью) и гепатоцеллюлярная карцинома. Для коррекции нефрогенной анемии проводилось лечение рекомбинантным эритропоэтином.

Всем пациентам были назначены GLE/PIB в дозе 300/120 мг/сутки; продолжительность лечения зависела от степени выраженности фиброза и истории противовирусного лечения. Эффективность ПВТ оценивали по отсутствию виремии через 12 и 24 недели после окончания приема препаратов – УВО12

и 24, а также по динамике клинико-лабораторных показателей и выраженности фиброза печени.

Забор крови проводили до начала гемодиализа, на 4, 8 или 12 неделе лечения, а также через 12 и 24 недели после окончания ПВТ. О клинической активности ХГС судили по степени повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови. Определение уровня РНК HCV в плазме крови и генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, используя анализатор COBAS® TaqMan®. В случаях выявления генотипа 2 HCV выполняли углубленное исследование для исключения химерного варианта 2k/1b.

О выраженности фиброза печени судили по результатам транзитной эластографии (ЭГ), полученным на фиброскане Tusch 506. Градация стадий фиброза выполнялась согласно рекомендациям фирмы изготовителя [23].

**Статистический анализ.** Непрерывные переменные представлены в виде средних/медианы значений; их сравнение выполняли с помощью Т-критерия или непараметрических тестов. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для статистической обработки данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

### Результаты исследования

Среди пациентов, включенных в исследуемую группу, более половины имели вирусную нагрузку  $4,0 \times 10^5$  МЕ/мл и более; тогда как минимальный уровень РНК HCV в сыворотке крови составлял  $4,4 \times 10^3$  МЕ/мл. Высокие показатели вирусной нагрузки ( $> 8,0 \times 10^5$  МЕ/мл) определяли более, чем у четверти (27,8%) больных (табл. 3). Преобладали пациенты с 3 генотипом HCV (72,2%); у 1 пациента был диагностирован химерный вариант 2k/1b.

Через 4 недели после начала ПВТ с использованием комбинации GLE/PIV у 16 из 18 больных была достигнута авиремия. У одного пациента с ЦП к этому сроку уровень РНК HCV уменьшился более чем на  $10^3$  МЕ/мл, а через 8 недель произошла элиминация вируса. В 1 случае вирусная нагрузка к этому сроку не исследовалась. У всех пациентов были констатированы УВО12 и УВО24.

До начала ПВТ в исследуемой группе в целом отмечалась незначительно повышенная активность АЛТ и близкие к верхней границе нормы уровни АСТ и ГГТ. Низкая активность АЛТ ( $< 100$  Ед/л) наблюдалась у 16 (88,9%) больных, тогда как умеренная ( $\geq 100$ , но  $< 400$  Ед/л) – только у 2-х (11,1%) пациентов. После окончания лечения параметры активности печеночных ферментов нормализовались у всех, за исключением одного больного

с уровнем АЛТ, превышающим в 1,5 раза верхнюю границу нормальных значений (табл. 4).

На момент начала терапии у 7 из 18 (41,2%) больных была выявлена умеренная или выраженная стадия фиброза (F2 и F3-F4 по шкале METAVIR), у 4-х человек (23,5%) был диагностирован ЦП (F4 по шкале METAVIR). Плотность ткани печени в среднем составила  $12,3 \pm 7,1$  кПа. Корреляции выраженности фиброза с длительностью ХГС, уровнем вирусной нагрузки и клинической активностью заболевания установить не удалось ( $p < 0,3$ ,  $p < 0,6$  и  $p < 0,9$ , соответственно).

Продолжительность наблюдения за пациентами после окончания ПВТ варьировала в диапазоне от 24 до 72 недель. Повторная эластография печени была выполнена у 15 из 18 больных исследуемой группы. В указанные сроки показатель, характеризующий плотность ткани печени, улучшился у 14 из 15 больных, снизившись до уровня  $9,2 \pm 6,0$  кПа ( $p < 0,01$ ). Более того, у 7 пациентов с продвинутым фиброзом это привело к позитивному изменению стадии ХГС (табл. 5). У 3-х больных выраженность фиброза уменьшилась с F3 до стадии F0-F1, у одного – до стадии F1-F2 и у одного – до стадии F2-F3 по шкале METAVIR. Еще в 2 наблюдениях отмечалась положительная динамика: стадия F3-F4 трансформировалась в F3, а стадия F4 – в F3. Наконец, у больного с легким фиброзом (F1-F2) стадия улучшилась до F0-F1. Лишь у 3-х пациентов с фиброзом F3 или F4 не удалось добиться положительной динамики стадии ХГС после окончания ПВТ. У одного из них с ЦП показатель плотности паренхимы печени за время наблюдения даже незначительно ухудшился. Поскольку у данного больного, наряду с ХГС, также имелась аутосомно-доминантная кистозная болезнь почек и печени, результаты транзитной эластографии не могут быть признаны достоверными

Таблица 3 | Table 3

Вирусологические показатели			
Virological indicators			
А. Вирусная нагрузка		Б. Генотип HCV	
МЕ/мл	n	-	n
$< 4 \times 10^5$	7	1b	1
$4-8 \times 10^5$	6	2	3
$> 8 \times 10^5$	5	2k/1b	1
Медиана $7,0 \times 10^5$ ( $1,6 \times 10^5$ ; $1,2 \times 10^6$ )		3	13

Таблица 4 | Table 4

Динамика биохимических показателей					
Dynamics of biochemical parameters					
	Общий билирубин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	ГГТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л
до ПВТ	$13,1 \pm 5,5$	$58,3 \pm 48,8$	$38,4 \pm 30,5$	$48,8 \pm 32,0$	$183,1 \pm 174,3$
после ПВТ	$12,2 \pm 6,6$	$19,3 \pm 13,7$	$21,3 \pm 8,9$	$35,2 \pm 24,2$	$109,0 \pm 59,5$
<i>p</i>	0,85	$< 0,01$	$< 0,02$	$< 0,04$	$< 0,05$



Таблица 5 | Table 5

Динамика лабораторных и инструментальных показателей  
Dynamics of laboratory and instrumental indicators

№ п/п	АЛТ, ЕД/л		Плотность печени, кПа		Стадия фиброза	
	до ПВТ	после ПВТ	до ПВТ	после ПВТ	до ПВТ	после ПВТ
1	62	25	11,8	6,3	F3	F0-F1
2	201	8	9,5	6,8	F3	F0-F1
3	62	6	11,8	6,4	F3	F0-F1
4	61	9	10,1	7,2	F3	F1-F2
5	158	18	20,9	11,7	F4	F3
6	20	10	8,9	6,8	F1-F2	F0-F1
7	31	19	10,2	9,4	F3	F2-F3
8	62	17	12	10,2	F3-F4	F3
9	26	10	6,5	4,3	F0-F1	F0-F1
10	21	12	5,7	5,4	F0-F1	F0-F1
11	77	57	5,1	4,4	F0-F1	F0-F1
12	19	7	4,9	4,5	F0-F1	F0-F1
13	58	39	11,6	10,2	F3	F3
14	52	27	24,6	27	F4	F4
15	15	15	30,7	16,8	F4	F4
16	47	8,6	8,8	-	F2	-
17	21	15	16	-	F4	-
18	56	31	-	-	-	-

в условиях кистозного поражения органов. У 4-х больных стадия фиброза не изменилась, оставаясь в градации F0-F1.

Для оценки влияния клинической активности гепатита на результаты ЭГ печени проанализировали связь динамики уровня АЛТ со степенью улучшения показателей плотности паренхимы печени в результате ПВТ. При этом значимыми считали изменения стадии фиброза на одну и более градации. Установлено, что у всех 5 больных с существенной позитивной динамикой показателей ЭГ исходно была повышена активность АЛТ, тогда как при отсутствии такой динамики базовый уровень АЛТ был увеличен только у 3-х из 6 пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что улучшение результатов ЭГ после ПВТ может быть обусловлено не столько уменьшением выраженности фиброза, сколько снижением активности воспалительных изменений в печени после элиминации вируса.

Необходимо отметить высокую степень безопасности комбинации GLE/PIB у больных, получавших лечение гемодиализом. Серьезное нежелательное явление в исследуемой группе наблюдалось лишь у одного пациента, страдавшего, IgA-васкулитом и имевшего в прошлом негативный опыт монотерапии интерфероном. На фоне лечения на теле появились красноватые высыпания с элементами геморрагий, которые были расценены как проявления обострения васкулита. ПВТ, запланированная продолжительностью в 16 недель, была прервана через 12 недель после ее начала. На момент окончания лечения сохранялась минимальная вирусемия. В течение

нескольких недель кожные высыпания регрессировали, а через 12 недель после отмены терапии был констатирован УВО. Еще у 4 пациентов (22,2%) был отмечен кожный зуд умеренной интенсивности. Уровень гемоглобина во время лечения оставался стабильным; увеличения дозы эритропоэтина не требовалось.

### Обсуждение

В течение трех последних десятилетий во всем мире предпринимались энергичные усилия по снижению частоты инфицирования HCV в диализной популяции, однако проблема по-прежнему сохраняет свою актуальность, особенно в странах с невысоким уровнем социально-экономического развития. Учитывая серьезность прогноза хронической HCV-инфекции в группе больных, получающих лечение ГД, элиминация вируса является важным фактором существенного улучшения результатов ЗПТ. Новая пангенотипная комбинация GLE/PIB показала свою высокую эффективность при лечении всех генотипов HCV при отсутствии противопоказаний к применению у больных с тяжелой почечной дисфункцией. В то же время, опыт использования этих препаратов у пациентов, получающих лечение ГД, является незначительным, а в России практически отсутствует.

У 16 из 18 наблюдавшихся нами больных через 4 недели после начала ПВТ была установлена авиремия. УВО12 и УВО24 были достигнуты во всех случаях, в том числе у больного с субтипом вируса 2k/1b, а также у пациента с негативным опытом предшествующей противовирусной терапии. Более того у этого больного элиминация вируса произошла, несмотря на более короткий курс (через 12 вместо 16 недель лечения).

О высокой эффективности 12-недельного курса GLE/PIB у пациентов с тяжелой почечной дисфункцией, из которых 82% получали лечение ГД, также сообщали Gane E. et al. [24]. В их группе были представлены все генотипы HCV с преобладанием 1 и 4. Частота УВО составила 98%.

В трех японских исследованиях у больных, инфицированных 1 и 2 генотипами HCV и получавших данную комбинацию в течение 8 или 12 недель в зависимости от выявления ЦП, была подтверждена высокая эффективность такой терапии. По данным Kumada H. и соавт (2018) и Hotta N. (2019), так же, как и в исследуемой нами группе, УВО12 достигал 100% [25, 26], а в публикации Tanaka Y. (2018) – 94,4% [27].

В работах отечественных и зарубежных авторов практически отсутствуют результаты лечения GLE/PIB диализных больных, инфицированных

рекомбинантным генотипом 2k/1b HCV. Исключением является наше сообщение от 2019 года [28]. Химерный вариант HCV 2k/1b впервые был обнаружен в образцах крови пациентов с ХГС в Санкт-Петербурге в начале XXI века [29, 30]. Частота его выявления составляет 7,5% от общего числа инфицированных и 6,3% среди гемодиализных больных с HCV-инфекцией [31]. В целом по России доля генотипа 2k/1b HCV составляет почти 4% от числа всех случаев ХГС и 40% от пациентов со 2 генотипом вируса [32]. Группа немецких авторов также установила высокую частоту выявления генотипа 2k/1b HCV у больных, инфицированных 2 генотипом вируса в Германии (13%) и особенно в Израиле (25%) – государствах с высокой долей эмигрантов из республик бывшего Советского Союза. В отличие от этих стран в Италии подтип 2k/1b встречается редко, по-видимому, в связи с меньшим числом таких приезжих [33]. В связи с высокой распространенностью рекомбинантного варианта в России при обнаружении 2 генотипа HCV, как правило, проводится более детальное секвенирование генома, что и позволило обнаружить подтип 2k/1b у одного из наших пациентов.

Известно, что комбинация софосбувира и рибавирина, ранее применявшаяся при 2-м и 3-м генотипах HCV, оказалась малоэффективной при этом химерном варианте [33]. Пангенотипные ПППД (софосбувир/даклатасвир, софосбувир/велпатасвир), а также комбинации препаратов, рекомендованные для лечения 1 генотипа HCV (софосбувир/ледипасвир и, так называемая, “3D”-терапия) были эффективны у больных с генотипом 2k/1b как при их первичном назначении ( $n=9$ ), так и в случаях неудачного предшествующего лечения SOF/RBV ( $n=13$ ). УВО12 составил 95,5% [33]. Назначение софосбувира нашему пациенту с генотипом 2k/1b не представлялось возможным в связи с низкой скоростью клубочковой фильтрации, поэтому мы предпочли использовать пангенотипную комбинацию GLE/PIB.

У 15 из 18 больных в разные сроки после окончания ПВТ была выполнена повторная транзитная эластография печени. При этом в 93,3% случаев отмечено уменьшение плотности паренхимы печени. В группе пациентов с разной степенью выраженности фиброза существенная положительная динамика показателей ЭГ (уменьшение стадии на одну и более градаций) была достигнута у всех больных с изначально повышенной активностью АЛТ, тогда как при менее выраженном улучшении результатов ЭГ активность АЛТ выше нормальных значений на момент начала лечения была выявлена только в половине случаев. Это позволяет высказать предположение о том, что повышение эластичности печеночной паренхимы после лечения может быть связано не только с уменьшением выраженности фиброза печени, но и со снижением воспалительной активности заболевания.

У наблюдавшихся нами больных значения АЛТ, как правило, не были высокими. Однако необходимо напомнить, что по мнению многих авторов активность трансаминаз у пациентов, получающих лечение ГД, в силу разных причин существенно снижена по сравнению с лицами, имеющими нормальную почечную функцию [34, 35].

Следует отметить в целом хорошую переносимость терапии GLE/PIB у гемодиализных больных. Лишь у одного пациента лечение было прервано в связи с рецидивом системного васкулита. При этом связь обострения заболевания с приемом противовирусных препаратов представляется неопределенной. В то же время, такой незавершенный курс ПВТ оказался достаточным для достижения УВО. Другие нежелательные явления в нашей группе проявлялись, главным образом, кожным зудом у небольшой части больных, что полностью соответствует данным, представленным Hotta N. 2018, а также Tanaka Y. и соавт. 2018 [26, 27].

Таким образом, применение пангенотипной комбинации GLE/PIB оказалось высокоэффективным и безопасным у пациентов на гемодиализе со 2-м или 3-м генотипами HCV, включая химерный вариант 2k/1b. Открывшиеся перспективы в лечении диализных больных, инфицированных этими генотипами вируса, позволяют реализовать задачи по полной элиминации HCV-инфекции в данной популяции. Возможность обратимости печеночного фиброза и роль уменьшения воспалительной активности в улучшении результатов ЭГ после эффективного противовирусного лечения требует дальнейшей оценки на большей выборке больных с более длительным сроком наблюдения.

*Конфликт интересов: М.Л. Зубкин является лектором компании AbbVie*

*The conflict of interest: prof. Zubkin M.L. is a lecturer for AbbVie company*

### Список литературы

1. Glasscock R., D. Warnock, P. Delanave. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13(2): 104-114. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>.
2. Fabrizi F., Donato F., Messa P. Association between hepatitis C virus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2018; 17(3): 364-391 <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0011.7382>.
3. Зубкин М.А., Селиванов Н.А., Стаханова В.М. и соавт. Распространенность и особенности инфицирования вирусами гепатитов В и С в условиях лечения гемодиализом. *Вопросы вирусологии.* 2000; 45(1): 10-14.  
*Zubkin M.L., Selivanov N.A., Stabanova V.M. i soavt. Rasprostranennost' i osobennosti inficirovaniya virusami gepatitov B i C v usloviyah lecheniya gemodializom. Voprosy viruso-*

logii. 2000; 45(1): 10-14.

4. *Зубкин М.А.* HBV- и HCV-инфекции у больных, получающих лечение программным гемодиализом; алгоритм вакцинопрофилактики гепатита В при хронической почечной недостаточности. Автореф. Диссертации на соискание уч. степени докт. мед. наук. 2004. М. 42 с.

*Zubkin M.L.* HBV- i HCV-infekcii u bol'nyh, poluchayushchih lechenie programmnyum gemodializom; algoritm vakcino-profilaktiki gepatita B pri hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti. Avtoref. dissertacii na soiskanie uch. stepeni dokt. med. nauk. 2004. M. 42 s.

5. *Ярош А.В., Семенов Т.А., Никитина Г.Ю. и соавт.* Распространенность маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С в отделениях гемодиализа. Нефрология и диализ. 2013; 15(4): 293-298.

*Yarosh L.V., Semenenko T.A., Nikitina G.YU. i soavt.* Rasprostranennost' markerov inficirovaniya virusami gepatitov B i C v otdeleniyah gemodializa. Nefrologiya i dializ. 2013; 15(4): 293-298.

6. *Зубкин М.А., Червинко В.И., Крюков Е.В. и соавт.* Хроническая HCV-инфекция в условиях заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ. 2016; 18(4): 374-386.

*Zubkin M.L., Chervinko V.I., Kryukov E.V. i soavt.* Hronicheskaya HCV-infekciya v usloviyah zamestitel'noj pochechnoj terapii. Nefrologiya i dializ. 2016; 18(4): 374-386.

7. *Акалаев Р.Н., Арипходжаева Г.З., Рашидова С.А. и соавт.* Клинико-эпидемиологические и патогенетические особенности вирусного гепатита С в отделениях гемодиализа. Трансплантология. 2019; 11(4): 282-289. doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-4-282-289.

*Akalaev R.N., Ariphodzhaeva G.Z., Rashidova S.A. i soavt.* Kliniko-epidemiologicheskie i patogeneticheskie osobennosti virusnogo gepatita C v otdeleniyah gemodializa. Transplantologiya. 2019; 11(4): 282-289. doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-4-282-289.

8. *Jadoul M., Bieber B.A., Martin P., et al.* Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2019; 95(4): 939-947. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.038.

9. *Fabrizi F., Lampertico P., Messa P.* Direct-acting antiviral agents, hepatitis C and dialysis: an update. *G Ital Nefrol.* 2018; 35(5).

10. *Amjad U., Ahmad S.Q., Mir S., Ayub M.* Association of anti-HCV sero-prevalence with blood transfusion and practice of haemodialysis from multiple centres in patients on maintenance haemodialysis. *Pak J Med Sci.* 2020; 36(2): 286-289. doi: 10.12669/pjms.36.2.1343.

11. *Furusyo N., Hayashi J., Ariyama I. et al.* Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95 (2): 490-449. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01773.x.

12. *Isbida H., Agishi T., Koyama I., et al.* Hemodialysis paradox: survey on the incidence rate of hepatocellular carcinoma in antihepatitis virus C-antibody-positive chronic hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2001; 25(1): 58-60. doi: 10.1046/j.1525-1594.2001.025001058.x.

13. *Aslania F.M., Wasan S.K., Mindikoglu A.L. et al.* End-stage renal disease and African American race are independent predictors of mild liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat.* 2012; 19(5): 371-376. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01565.x.

14. *Зубкин М.А., Червинко В.И., Овчинников Ю.В., и соавт.* Хроническая HCV-инфекция; взгляд интерниста (II Часть). Терапевтический архив. 2016; 88(11): 141-151. doi: 10.17116/terarkh20168811138-148.

*Zubkin M.L., Chervinko V.I., Ovchinnikov YU.V., i soavt.* Hronicheskaya HCV-infekciya; vzlyad internista (II Chast'). Terapevticheskij arhiv. 2016; 88(11): 141-151. doi: 10.17116/terarkh20168811138-148.

15. *Fabrizi F., Martin P., Dixit V. et al.* Meta-analysis: effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(11-12):1271-1277. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02290.

16. *Scott D., Wong J.K.W., Spicer T.S. 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(11):1165-1171. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f92548.

17. *Gordon C.E., Balk E.M., Francis J.M.* Summary of the 2018 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline on hepatitis C in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2019; 32(2): 187-195. doi: 10.1111/sdi.12768.

18. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization. 2018.

19. *Toyoda H., Kumada T., Tada T. et al.* Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol.* 2016; 51(7): 741-747. doi: 10.1007/s00535-016-1174-4.

20. *Roth D., Nelson D.R., Bruchfeld A. et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet.* 2015; 386(10003): 1537-1545. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9.

21. *Pockeros P.J., Reddy K.R., Mantry P.S. 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(7): 1590-1598. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078.

22. *Ponziani F.R., Siciliano M., Lionetti R. et al.* Effectiveness of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection and advanced liver fibrosis: case reports. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70(2): 297-300. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.037.

23. *De Ledingham V. and Vergniol J.* Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterologie Clin Bio.* 2008; 32, 58-67. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0.

24. *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(15): 1448-1455. doi: 10.1056/NEJMoa1704053

25. *Kumada H., Watanabe T., Suzuki F. et al.* Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in hcv-infected japanese pa-

tients with prior daa experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol.* 2018; 53(4): 566-575. doi: 10.1007/s00535-017-1396-0.

26. *Hotta N.* Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in combination therapy in chronic hemodialysis patients with genotype 2 hepatitis c virus infection. *Open Journal of Gastroenterology.* 2019; 9: 1-6. doi.org/10.4236/ojgas.2019.91001.

27. *Tanaka Y., Masaki T., Uojima H. et al.* Glecaprevir and pibrentasvir combination therapy for hepatitis C virus-infected Japanese patients on hemodialysis. *Renal Replacement Therapy.* 2018 4(51): 2-7. doi.org/10.1186/s41100-018-0193-4.

28. *Zubkin M.L., Shchepetkova G.S., Balkarova O.V. et al.* Successful Hepatitis C Virus Eradication in a Hemodialysis Patient With 2k/1b Chimera Genotype: A Case Report and Literature Review. *Gastroenterology Res.* 2019; 12(3): 176-180. doi: 10.14740/gr1171.

29. *Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnus L.O.* A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J Virol* 2002; 76(8): 4034-4043 doi: 10.1128/JVI.76.8.4034-4043.2002.

30. *Raghwan J., Thomas X.V., Koekkoek S.M. et al.* Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J Virol.* 2012; 86(4): 2212-2220. doi: 10.1128/JVI.06184-11.

31. *Калинина О.В.* Организация генома и географическое распределение природного межгенотипического рекомбинанта вируса гепатита С RF1\_2k/1b. *Инфекция и иммунитет.* 2012; 4: 677-686. doi.org/10.15789/2220-7619-2012-4-677-686.

*Kalinina O.V.* Organizaciya genoma i geograficheskoe raspredelenie prirodnogo mezhgenotipicheskogo rekombinanta virusa gepatita C RF1\_2k/1b. *Infekciya i immunitet.* 2012; 4: 677-686. doi.org/10.15789/2220-7619-2012-4-677-686.

32. *Карандашова И.В., Булатова К.В., Чуланов В.П.* Распространенность рекомбинантной формы RF1\_2k/1b вируса гепатита С в России. Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017; 1: 56-57.

*Karandashova I.V., Bulatova K.V., Chulanov V.P.* Rasprostranennost' rekombinantnoj formy RF1\_2k/1b virusa gepatita C v Rossii. *Molekulyarnaya diagnostika* 2017. *Cbornik trudov IX Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem.* 2017; 1: 56-57.

33. *Susser S., Dietz J., Schlevogt B. et al.* Origin, prevalence and response to therapy of hepatitis C virus genotype 2k/1b chimeras. *J Hepatol.* 2017; 67(4): 680-686. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.027.

34. *Espinosa M., Martin-Malo A., Alvarez de Lara M.A. et al.* High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol.* 2000. 54: 151-156.

35. *Gub J.Y., Lai Y., Yang C.Y. et al.* Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron.* 1995. 69: 459-465. doi: 10.1159/000188520.

Дата получения статьи: 19.07.2020

Дата принятия к печати: 29.09.2020

Submitted: 19.07.2020

Accepted: 29.09.2020