

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАСАБУВИРА / ОМБИТАСВИРА / ПАРИТАПРЕВИРА / РИТОНАВИРА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ, С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ГЕПАТИТА С

ГАЛЕЕВА НЕЛЛИ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5080-6529, Author ID: 293975, SPIN-код: 8921-4689, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия, 420012, Казань, улица Бутлерова, д. 49, тел.: +7-919-640-16-6,; e-mail: nelli_04@mail.ru

ПОДРЯДНОВА ТАТЬЯНА ВАЛЕНТИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3386-8768, врач-инфекционист, ГАУЗ РКИБ им. А.Ф. Агафонова г. Казани, адрес: Россия, 423231, Казань, улица Проспект Победы, д.83, тел.: +7-903-342-77-65, e-mail: podryadnova@gmail.com

МАМЕДОВА АИДА ХАЛИД КЫЗЫ, ORCID ID: 0000-0001-9107-2998, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия 420012, Казань, улица Бутлерова, д. 49, тел.: +7-967-772-22-61, e-mail: osnebaa@mail.ru

НАФЕЕВА ДИНАРА НАИЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6852-1780, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия 420012, Казань, улица Бутлерова, д. 49, тел.: +7-962-635-38-67, e-mail: dnafeeva@mail.ru

Реферат. Введение. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, очень часто встречается у пациентов, находящихся на поддерживающем гемодиализе, что приводит к высокой заболеваемости и смертности. Сегодня новые противовирусные препараты прямого противовирусного действия приводят к излечению от вирусного гепатита С у большинства пациентов с очень хорошим профилем безопасности, что позволило применить их и в лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью. **Цель исследования.** Проанализировать практический опыт применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у больных хроническим гепатитом С на фоне хронической почечной недостаточности. **Материал и методы.** Было проведено лечение дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром 11 пациентов, находящихся на гемодиализе с хронической инфекцией гепатита С. Оценивали вирусологический ответ через 4, 8 недель (окончание лечения), а также устойчивый вирусологический ответ через 12, 24 недели после начала лечения. Проанализированы лабораторные показатели и нежелательные реакции в процессе лечения. **Результаты и их обсуждение.** Терапия дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром переносилась всеми пациентами удовлетворительно. Нежелательных явлений не было. У всех пациентов цикл лечения завершился со 100% быстрым вирусологическим ответом и 100% устойчивым вирусологическим ответом. При последующем наблюдении у одного из пациентов вновь был обнаружен вирус гепатита С, но уже другого генотипа. **Заключение.** Терапия паритапревиром / омбитасвиром / дасабувиром / ритонавиром эффективна для пациентов с хроническим гепатитом С первого генотипа вируса на фоне хронической почечной недостаточности с программным гемодиализом. Пациенты с хронической почечной недостаточностью являются группой высокого риска инфицирования парентеральными вирусными гепатитами.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусные препараты прямого действия, гемодиализ.

Для ссылки: Галеева Н.В., Подряднова Т.В., Мамедова А.Х., Нафеева Д.Н. Опыт применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у пациентов, находящихся на гемодиализе, с вирусной инфекцией гепатита С // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.16-21. DOI:10/20969/VSKM.2022.15(5).16-21.

EFFECTIVENESS OF DASABUVIR / OMBITASVIR / PARITAPREVIR / RITONAVIR IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION

GALEEVA NELLI V., ORCID ID: 0000-0001-5080-6529, SPIN-код: 8921-4689, Author ID: 293975, Assistant Professor, Infectious Diseases Department, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: nelli_04@mail.ru

PODRYADNOVA TAT'YANA V., ORCID ID: 0000-0002-3386-8768; Infectiologist, Republic Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, 423231, Russia, Kazan, Prospekt Pobedy Str., 83, e-mail: podryadnova@gmail.com

MAMEDOVA AIDA H., ORCID ID: 0000-0001-9107-2998 student of the Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: osnebaa@mail.ru

NAFEEVA DINARA N., ORCID ID: 0000-0002-6852-1780, student of the Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: dnafeeva@mail.ru

Abstract. Introduction. Hepatitis C virus is very common in patients on maintenance hemodialysis, resulting in high morbidity and mortality. Currently, new direct antiviral agents lead to a cure of Hepatitis C virus among most patients with a very good safety profile, which has allowed their use in the treatment of patients with Chronic Kidney Disease as well. **Aim.** To analyze the practical experience of using dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir in patients with chronic hepatitis C with history of chronic kidney disease. **Material and methods.** Treatment with dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir was carried out in 11 patients on hemodialysis with chronic hepatitis C. The virologic response was evaluated in 4 and 8 weeks at the end of the treatment, as well as sustained virologic response in 12 and 24 weeks after the start of treatment. Tolerability and safety of the drugs were also evaluated. Laboratory parameters and adverse reactions during treatment were analyzed. **Results and discussion.** Treatment using dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir was tolerated satisfactorily by all patients. There were no undesirable events. All patients completed the treatment cycle with a 100% rapid virologic response and 100% sustained virological response. No serious adverse reactions were registered. Upon follow-up, the hepatitis C virus was again detected in one patient, but of a different genotype. **Conclusion.** Treatment using dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir

is effective for patients with chronic hepatitis C of the first genotype of the virus on the background of chronic kidney disease with program hemodialysis. Patients with chronic kidney disease are at high risk of infection and reinfection with parenteral viral hepatitis.

Key words: chronic hepatitis C, direct-acting antivirals, hemodialysis.

For reference: Galeeva NV, Podryadnova TV, Mamedova AH, Nafeeva DN. Effectiveness of dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir / ritonavir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):16-21 **DOI:** 10/20969/VSKM. 2022.15(5).16-21.

Введение. Инфекция вируса гепатита С (ВГС) распространена среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию [1]. Регулярное парентеральное вмешательство у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), находящихся на гемодиализе, делает их уязвимой группой риска в плане инфицирования вирусными гепатитами В и С, оказывающих существенное влияние на исходы лечения и жизненный прогноз больных [1,2,3]. Персистенция вируса у таких больных приводит к развитию хронического гепатита с риском исхода в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, а также к быстрому прогрессированию терминальной стадии почечной недостаточности [4]. Смертность пациентов инфицированных ВГС на гемодиализе выше, чем не инфицированных данным вирусом [5]. Это связывают с наличием регулярных сдвигов в метаболическом гомеостазе, причина которых азотемия, нарушения белково-электролитного обмена, и действием на обменные процессы самого гемодиализа [5,6]. У этих пациентов уже на ранних сроках ХПН выявляются признаки иммунологической недостаточности [5].

Появление противовирусных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) произвело революцию в терапевтическом подходе. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигался у 99% пациентов, получивших ПППД. Благодаря высокой эффективности, низкой лекарственной устойчивости и высокой безопасности ПППД стали средством первой линии лечения хронического гепатита С (ХГС) [7,8,9]. Вирус гепатита С прямо или косвенно влиял на метаболические и почечные изменения. С помощью ПППД это можно изменить [10]. В нашей стране для лечения ХГС, вызванного генотипом 1 ВГС, в 2015 году зарегистрирована безинтерфероновая схема, состоящая из трех ПППД: паритапревир (ингибитор протеазы NS3/4A), омбитасвир (ингибитор NS5A) и дасабувир (ингибитор полимеразы NS5B) [11,12].

В проведенных ранее исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у пациентов с ХПН, показано, что эффект от терапии ПППД у пациентов с прогрессирующей ХПН и инфекцией ВГС сходен с таковым, который наблюдается у лиц без почечной недостаточности [13,14,15].

Цель исследования - проанализировать практический опыт применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у больных хроническим гепатитом С (ХГС) на фоне ХПН.

Материал и методы. Проведено лечение дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром 11 пациентов с ХГС и программным ге-

модиализом на базе ГАУЗ РКИБ им. А.Ф. Агафонова г. Казани в рамках ОМС. Противовирусная терапия (ПВТ) назначалась врачебной комиссией с письменного согласия пациента.

Хроническую вирусную инфекцию гепатита С определяли иммуноферментным анализом (обнаруживание антител к вирусу гепатита С) и полимеразно цепной реакцией (определение наличия генетического материала (РНК) вируса) с генотипированием. Все пациенты были с1b генотипом вируса гепатита С и получали паритапревир / ритонавир / омбитасвир (75/50/12,5 мг) по 2 таблетки 1 раз в сутки и дасабувир (250 мг) по 1 таблетке 2 раза в сутки на протяжении восьми недель. Пациенты продолжали сеансы диализа. Их приглашали для повторных посещений еженедельно при отсутствии дополнительных жалоб. Регистрировали РНК HCV в сыворотке, биохимический анализ крови, анализ крови и побочные эффекты. Эти оценки проводились через 4, 8 (конец лечения) и 12, 24 для оценки устойчивого вирусного ответа (УВО) недель. Образцы крови у всех пациентов были собраны перед гемодиализом. Пациенты не имели декомпенсированного цирроза, гепатита В, ВИЧ и новообразования.

Результаты обработаны с помощью программы STATISTICA 10. При нормальном распределении совокупности, использовали среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (σ) в формате $M \pm \sigma$. При отклонении от нормального указывали: число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили в формате Me (25% - 75%). Для оценки статистической значимости различий между изучаемыми сроками ПВТ применяли непараметрический критерий Вилкоксона, между двумя независимыми совокупностями - критерий Манна-Уитни.

Утверждение комитета по этике не требовалось, так как это было ретроспективное исследование.

Результаты. Обследовано 11 больных (8 мужчин / 3 женщины) на поддерживающем гемодиализе, осложненных гепатитом С. Медиана возраста составила 43,5 (33 - 56) года.

Средняя длительность терминальной стадии ХПН до терапии дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром составила $7,9 \pm 3,1$ лет, программного гемодиализа $6,9 \pm 2,7$ лет, инфицирования вирусом гепатита С (от момента выявления маркеров) $3,4 \pm 2,5$ года. Причем инфицирование произошло у 10 пациентов после начала процедуры гемодиализа. Уровень вирусной нагрузки $< 8 \times 10^5$ МЕ/мл до лечения был у 8 человек, $> 8 \times 10^5$ МЕ/мл у трех человек. Увеличение размеров печени до 1 см. было у 1 пациента, до 3 см у 2 человек. Выявленность фиброза ткани печени у пациентов соста-

вила F0-F2. Фиброз F0 ($\leq 5,8$) имели 4 человека, F1 (от 5,9 до 7) 2 человека, F2 (от 7,3 до 9,5) 5 человек.

Известно, что ХГС протекает в полиморбидности с иной патологией внутренних органов

и с внепеченочными проявлениями [16]. Не стали исключением и наши пациенты. Анализ коморбидных состояний у них представлен в таблице 1.

Таблица 1

Сопутствующая патология среди пациентов на терапии дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром

Table 1

Comorbidities among patients using dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

Клинические признаки	Больные n (%)
Желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический холецистит, панкреатит, ДЖВП, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки)	11 (100%)
Бронхолегочной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит)	1 (9,1%)
Сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, варикозная болезнь нижних конечностей, изменения на ЭКГ)	7 (63,6%)
ЛОР-органов (хронический синусит, хронический тонзиллит)	5 (45,5%)
Гипотериоз	5 (45,5%)
Заболевание органов зрения (ангиопатия сетчатки, гиперметропия, амблиопия, миопатия, факосклероз, миопия)	6 (54,5%)

Все 11 пациентов завершили запланированное лечение и хорошо перенесли его. Серьезных нежелательных явлений и прерывания терапии на фоне применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира не было. Среди нежелательных явлений отмечены – утомляемость 3 (12,5%), зуд 2 (8,3%) бессонница 1(4,2%).

Изменения лабораторных показателей в процессе лечения и наблюдения были следующими (табл.2). Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) был повышен у 4 пациентов в 1,2; 1,5; 1,9; 6 норм выше верхней границы диапазона нормальных референтных значений (нормы: мужчины 30 Ед/л, женщины 19 Ед/л).

Уже через четыре недели лечения получены в 100% случаев биохимический и вирусологический (определяемый как клиренс РНК ВГС) ответы на терапию. Было значимое снижение уровня трансаминаз. Уровень АЛТ снизился ($p=0,01$) относительно исходных данных к восьмой неделе терапии на 67,2%, АСТ на 32,4%. Интересна динамика показателей общего и прямой фракции билирубина. Хотя их значения не выходили за рамки общепринятых (до 20,5 мкмоль/л) норм, тем не менее наблюдалось статистически значимое снижение к 4-ой неделе ПВТ общего билирубина и его прямой фракции относительно данных до лечения соответственно: на 10% ($p=0,01$) и 6% ($p=0,04$).

Таблица 2

Изменения лабораторных показателей на фоне лечения

Table 2

Changes in laboratory parameters during treatment

Показатель	Здоровые	Базовый уровень	4 недели	8 недель	p-критерий Вилкоксона
		1	2	3	
АЛТ (Ед/л)	20,8 (17-29)	29,0 * (16,5-41,5)	12,5*** (8,0-15,0)	9,5 *** (19,0-10,5)	p1-2=0,011 p1-3=0,011 p2-3=0,108
АСТ (Ед/л)	19,2 (17-22)	17,0 * (13,5-26,0)	14,0 ** (9,0-19,0)	11,5*** (8,5-13,5)	p1-2=0,043 p1-3=0,011 p2-3=0,017
Общий билирубин (мкмоль/л)	11,9 (7-15)	7,50 (5,2-8,9)	6,75** (4,6-7,5)	7,90 (5,3-11,9)	p1-2=0,011 p1-3=0,888 p2-3=0,020
Прямая фракция билирубина (мкмоль/л)	3,3 (2,7-4,4)	3,02 (2,65-3,97)	2,84 * (2,29-3,31)	3,19 (2,18-4,86)	p1-2=0,042 p1-3=0,161 p2-3=0,068
Общий белок (г/л)	73,6 (69-76)	68,0 (64,0-74,0)	70,5 (64,5-76,0)	72,0 (65,0-77,0)	p1-2=0,401 p1-3=0,529 p2-3=0,398

Показатель	Здоровые	Базовый уровень	4 недели	8 недель	p-критерий Вилкоксона
		1	2	3	
Гемоглобин (г/л)	151 (140-160)	126 *** (120-134)	127*** (110-134)	121 *** (110-129)	p1-2=0,208 p1-3=0,017 p2-3=0,236
Гематокрит (%)	39,4 (37-43)	39,5 (28-47)	38,8 (24-44)	37,0 (22-42)	p1-2=0,345 p1-3=0,017 p2-3=0,236
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	291 (266-316)	192 *** (175-208)	197*** (141-219)	204 *** (132-206)	p1-2=0,236 p1-3=0,498 p2-3=0,865
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	7,3 (6,9-8,1)	5,7 (5,4-6,3)	5,8 *** (5,0-6,6)	6,8 (5,0-7,9)	p1-2=0,864 p1-3=0,865 p2-3=0,142
Эритроциты (x10 ¹² /л)	5,0 (4,77-5,37)	4,45*** (3,74-4,59)	3,96*** (3,68-4,58)	3,93*** (3,29-4,29)	p1-2=0,074 p1-3=0,017 p2-3=0,176
RDW (фемтолитр)	15,3 (14,5-16,0)	15,1 (14,9-15,3)	11,2*** (10,7-11,6)	16,4 (15,2-17,1)	p1-2=0,018 p1-3=0,034 p2-3=0,018
МСНС (фемтолитр)	379 (374-382)	328*** (319-333)	327*** (319-331)	328*** (314-331)	p1-2=0,499 p1-3=0,916 p2-3=0,463

Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 – уровень статистической значимости различий в сравнении со здоровыми лицами по критерию Манна-Уитни.

На фоне ПВТ было снижение (p=0,017) уровней гемоглобина на 4%, гематокрита на 6,3%, эритроцитов на 11,7% и повышение (p=0,034) RDW (степень разброса эритроцитов по объему) на 8,6% к концу 8-ой недели лечения. Повышение RDW одни из ранних признаков анемии. Показатели гемоглобина до начала терапии были у 5 мужчин ниже 130 г/л (Min 95, Max 126), что может указывать на возможность почечной анемии. Его базовый уровень и значения на 4-ой и 8-ой неделе терапии находились ниже показателей здоровых лиц (p<0,01). После восьминедельного курса лечения было снижение уровня гемоглобина на 4% (p=0,02) относительно исходных данных. Значимого изменения уровня тромбоцитов, лейкоцитов, общего белка, МСНС (показатель насыщения эритроцита гемоглобином) в процессе лечения не было. Значения тромбоцитов, эритроцитов и МСНС были ниже данных здоровых лиц. При этом, все ранее перечисленные выше показатели, как до ПВТ, так и после, находились в пределах допустимых референтных значений.

Через три месяца после окончания лечения УВО был достигнут в 100% случаев. Спустя шесть месяцев после завершения лечения у одного из пациентов вновь была обнаружена РНК - ВГС, но уже третьего генотипа вируса гепатита С.

Обсуждение. Пациенты с ХБП имеют более высокий уровень риска инфицирования ВГС из-за таких факторов, как переливание крови и программный гемодиализ [1,2,3,5,17]. Как дополнительный источник инфекции, ВГС у больных на гемодиализе увеличивает риск заражения других пациентов и медицинских работников, а также вызывает ухудше-

ние состояния почек и заболевание печени у самих пациентов, повышая смертность от всех причин. Действительно, смертность, связанная с заболеваниями печени, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, связанная с инфекцией, выше у пациентов на гемодиализе, инфицированных ВГС [17]. Поэтому противовирусное лечение необходимо своевременно назначать больным ХГС в сочетании с ХПН [18]. В Клинических рекомендациях по лечению гепатита С у пациентов с хронической болезнью почек, опубликованные организацией Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) в 2018 г., предлагается как можно раньше выявлять и лечить новые инфекции [19, 20].

Ранее наличие серьезных побочных эффектов лечения ВГС препаратами на основе интерферона ограничивали его применение у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Показано, что ПППД демонстрируют хорошую безопасность и эффективность у пациентов с почечной недостаточностью, инфицированных ВГС. [13,14,15,18,21]. Для пациентов с СКФ <30 мл/мин можно использовать дасабувир / омбитасвир / паритапревир / ритонавир без коррекции дозы [15]. Метаболизм этих препаратов происходит в печени, поэтому они используются у пациентов с ХПН. Препараты прямого противовирусного действия непосредственно воздействуют на протеазу и РНК-полимеразу ВГС, а также на другие важные медиаторы репликации вируса, эффективно ингибируя репликацию вируса.

Базовый уровень АЛТ у наблюдаемых пациентов был невысоким. Есть данные о том, что для

больных с ХПН характерно снижение активности фермента АЛТ. Причины снижения АЛТ у этих пациентов известны лишь частично, такие как снижение пиридоксаль-5-фосфата, витамина В12, кофермента АЛТ, подавление внутриклеточного синтеза АСТ и АЛТ, ингибирование высвобождения АСТ и АЛТ в кровотоке, а также возможность защиты печени фактором роста гепатоцита, который выше у больных с ХПН. [22,23,24,25]. На фоне ПВТ было значимое снижение уровня ферментов - АЛТ и АСТ, что говорит о положительном влиянии лечения на функцию печени.

Средние показатели периферической крови были у наблюдаемых пациентов в диапазоне референтных значений. Есть сообщения об улучшении состояния эритроцитов и уменьшения анемии, а также наличие более высоких уровней гематокрита и гемоглобина у пациентов с ХПН после инфицирования гепатитом С и получающих поддерживающий гемодиализ, по сравнению с HCV - негативными пациентами [14,25]. Предполагают, что печень обладает потенциалом для производства эритропоэтина помимо почек [24,25]. Объясняя патогенез на молекулярном уровне, было сделано предположение, что увеличение продукции эритропоэтина в печени связано с регенерацией печени во время гепатита и пропорционально повышению уровня интерлейкина-6 и других цитокинов. Поэтому большое внимание уделяется влиянию иммуномодулирующих цитокинов на эритропоэз [25,26,27].

Таким образом, получен свой положительный практический опыт применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у пациентов с ХГС первого (1b) генотипа вируса на фоне ХПН с программным гемодиализом. Терапия была эффективна, с хорошим уровнем вирусного ответа 100% (как быстрого на 4-ой неделе ПВТ, так и устойчивого на 12-ой и 24-ой неделях после окончания лечения), отсутствием явных побочных реакций и не приводила к гематологическим нарушениям.

Основным ограничением настоящего исследования является количество пациентов.

Заключение. Восемнедельный курс лечения дасабувиrom / омбитасвиrom / паритапревиrom / ритонавиrom пациентов с ХГС, 1b генотипа вируса на фоне ХПН с программным гемодиализом хорошо переносился, с высоким показателем УВО. Пациенты с ХПН являются группой высокого риска инфицирования / реинфицирования парентеральными вирусными гепатитами.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература / References.

1. Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11 (4):36-38. DOI: 10.1093/ndt/11.suppl 4.36
2. Collier S, Davenport A. Reducing the risk of infection in end-stage kidney failure patients treated by dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 (12): 2158-2161. DOI: 10.1093/ndt/gfu321
3. Нечаев В.В., Команденко М.С., Радченко В.Г., Ряснянский В.Ю. Вирусные гепатиты у больных, подвергающихся диализу: руководство для врачей // Санкт-Петербург: СпецЛит, 2011. – 159 с. [Nechaev VV, Komandenko MS, Radchenko VG, Rysnyanskiy VYU. Virusnye gepatity u bol'nyh, podvergayushchihsya dializu: rukovodstvo dlya vrachej [Viral hepatitis in patients undergoing dialysis: a guide for doctors]. Sankt-Peterburg: SpecLit. [Saint Petersburg: SpecLit]. 2011; 159 p. (In Russ.)].
4. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association Between Hepatitis C Virus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2018; 17 (3):364-391. DOI: 10/5604 / 01/3001/0011/7382
5. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2013. – Т. 24, вып. 1. – С. 46-50. [Mihajlov MI, Mamedov MK, Dadasheva AE. Harakteristika infekcij, vyzvannyh virusami gepatitov V i S u bol'nyh hronicheskoj pochechnoj nedostatochnost'yu, nahodyashchihsya na programmnom gemodialize [Harakteristika infekcij, vyzvannyh virusami gepatitov V i S u bol'nyh hronicheskoj pochechnoj nedostatochnost'yu, nahodyashchihsya or programmnom gemodialize]. Vestnik RUDN, seriya Medicina [Bulletin of the RUDN, Medicine series]. 2013; 24 (1): 46-50. (In Russ.)].
6. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ: монография // Санкт-Петербург: Фолиант, 2004. – 252 с. [Chuprasov VB. Programmnyj gemodializ [Programmatic hemodialysis]. Sankt-Peterburg: Foliant [St. Petersburg: Folio]. 2004: 252p. (In Russ.)].
7. Frisk P, Aggefors K, Cars T, et al. Introduction of the second-generation direct-acting antivirals (DAAs) in chronic hepatitis C: a register-based study in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74 (7): 971-978. DOI: 10/1007/ s00228-018-2456
8. Iliescu EL, Mercan-Stanciu A, Toma L. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1): 21. DOI: 10/1186/s12882-020-1687-1
9. Suda G, Furusyo N, Toyoda H, et al. Daclatasvir and asunaprevir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection: a nationwide retrospective study in Japan. *J Gastroenterol*. 2018; 53(1):119-128. DOI: 10.1007/ s00535-017-1353
10. Nevola R, Rinaldi L, Zeni L, et al. Metabolic and renal changes in patients with chronic hepatitis C infection after hepatitis C virus clearance by direct-acting antivirals. *JGH Open*. 2020; 4(4):713-721. DOI: 10.1002/jgh3.12324
11. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Щаницына С.Е. Омбитасвир + паритапривир / ритонавир и дасабувир + рибавирин – оптимальная противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами прямого

- действия // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, вып. 2. – С. 13-20. [Burnevich EZ, Nikulkina EN, SHCHanicyна SE. Ombitasvir + paritaprevir / ritonavir i dasabuvir + ribavirin – optimal'naya protivovirusnaya terapiya hronicheskogo gepatita S preparatami pryamogo dejstviya [Ombitasvir + paritaprevir / ritonavir and dasabuvir + ribavirine - optimal antiviral therapy of chronic hepatitis With direct-acting drugs]. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapy]. 2015; 24(2):13-20. (In Russ.)].
12. Знойко О.О. Практические аспекты применения первой безинтерфероновой схемы лечения хронического гепатита С в России – 3D-терапия (паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – No 3. – С. 96–103. [Znojko OO. Prakticheskie aspekty primeneniya pervoy bezinterferonovoj skhemy lecheniya hronicheskogo gepatita S v Rossii – 3D-terapiya (paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir) [Practical aspects of the application of the first interferon-free treatment regimen for chronic hepatitis C in Russia - 3D therapy (paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir)]. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious diseases: news, opinions, training]. 2015; (3):96-103. (In Russ.)].
 13. Muñoz-Gómez R, Rincón D, Ahumada A, et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience. *J Viral Hepat.* 2017; 24 (6): 464-471. DOI: 10.1111/jvh.12664
 14. Yaraş S, Üçbilek E, Özdoğan O, et al. Real-life results of treatment with ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, and ritonavir combination in patients with chronic renal failure infected with HCV in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30 (4): 331-335. DOI: 10.5152/tjg.2018.18269
 15. Ponziani FR, 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
 16. Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Салухов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2022. - Т. 24, вып. 2. - С. 341–352. [Kryukov EV, Cherkashin DV, Saluhov VV, i dr. Vnepechenochnye proyavleniya hronicheskogo virusnogo gepatita S [Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis C]. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2022; 24 (2): 341-352. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/brmma103982
 17. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat.* 2012; 19 (9): 601-607. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2012.01633
 18. Li C, Liang J, Xiang H, et al. Effectiveness of direct-acting antivirals in maintenance hemodialysis patients complicated with chronic hepatitis C. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(48): e23384. DOI:10.1097/MD.00000000000023384
 19. Roth D, Bloom RD, Molnar MZ, et al. KDOQI US Commentary on the 2018 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(5): 665-683. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019
 20. Gordon CE, Balk EM, Francis JM. 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
 21. Lee BS, Song MJ, Kwon JH, et al. Efficacy and Safety of Daclatasvir and Asunaprevir in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection on Hemodialysis. *Gut Liver.* 2019; 13(2):191-196. DOI: 10.5009/gnl18240
 22. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(5):1009-1015. DOI: 10.1053/ajkd.2001
 23. Kalantar-Zadeh K, Miller LD, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(2): 290-300. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.05.006
 24. Saifan C, El-Charabaty E, Kleiner M, El-Sayegh S. Effect of hepatitis C virus infection on erythropoiesis in patients on hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013; 6:121-124. DOI: 10.2147/IJNRD.S44656
 25. Alsaran KA, Sabry AA, Alghareeb AH, Al Sadoon G. Effect of hepatitis C virus on hemoglobin and hematocrit levels in saudi hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009; 31(5):349-54. DOI: 10.1080/08860220902835855
 26. Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54(4):1337-43. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00084
 27. Yuen D, Richardson RM, Fenton SS, et al. Quotidian nocturnal hemodialysis improves cytokine profile and enhances erythropoietin responsiveness. *ASAIO J.* 2005; 51(3): 236-241. DOI: 10.1097/01.mat.0000160578.43422.60