

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-3-105-115

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТИТА С 1 ГЕНОТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

О.М. Цирульникова^{1, 2}, Д.В. Умрик¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Хроническая HCV-инфекция является ведущей причиной трансплантации печени взрослым в развитых странах. К сожалению, реинфицирование трансплантата неизбежно происходит у всех пациентов с сохраняющейся репликацией вируса. На фоне необходимой иммуносупрессивной терапии прогрессирование заболевания ускоряется, приводя к быстрой декомпенсации печени. Проведение противовирусной терапии значительно улучшает результаты трансплантации, однако применение стандартных схем на основе интерферона сопряжено с низкой эффективностью (не более 30% для наиболее распространенного 1-го генотипа вируса) и плохой переносимостью. В статье описаны новые безинтерфероновые пероральные режимы терапии, применяемые для лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа.

Ключевые слова: хронический гепатит С, рецидив, трансплантация печени, препараты прямого противовирусного действия, устойчивый вирусологический ответ.

ANTIVIRAL THERAPY OF HEPATITIS C WITH 1 GENOTYPE AFTER LIVER TRANSPLANTATION

O.M. Tsiroulnikova^{1, 2}, D.V. Umrik¹

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

Chronic HCV infection is the leading cause of liver transplantation in adults in developed countries. Unfortunately, the reinfection of the graft inevitably occurs in all patients with persistent replication of the virus. Against the background of the necessary immunosuppressive therapy, the progression of the disease accelerates, leading to rapid decompensation of the liver. Antiviral therapy significantly improves the results of transplantation, but the use of standard interferon-based regimens is associated with low efficacy (no more than 30% for the most common 1 genotype of the virus) and poor tolerance. The article describes new interferon-free oral regimens used to treat the recurrence of HCV infection of 1 genotype.

Key words: chronic hepatitis C, relapse, liver transplantation, direct antiviral action, resistant virologic response.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вирусные гепатиты признаются одной из основных проблем общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, хронической инфекцией гепатита С (HCV, Hepatitis C virus, англ. вирус гепатита С) поражены около 71 млн человек в мире и ежегодно

диагностируется примерно 1,75 млн новых случаев инфицирования. Смертность от HCV-инфекции и ее осложнений составляет приблизительно 399 000 человек в год [1].

Ввиду длительного бессимптомного течения и высокой частоты хронизации (около 60–80%) манифестация HCV-инфекции часто происходит на позд-

Для корреспонденции: Умрик Дарья Валентиновна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 434-16-24. E-mail: d_ipatova@mail.ru

For correspondence: Umrik Darya Valentinovna. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (926) 434-16-24. E-mail: d_ipatova@mail.ru

них стадиях, приводя к необратимому поражению печени. Без лечения у 10–30% инфицированных в течение 20 лет формируется цирроз печени, у 5–10% он осложняется развитием гепатоцеллюлярной карциномы [2].

Одной из особенностей HCV-инфекции является генетическая гетерогенность вируса и высокая частота мутаций: к настоящему времени известно уже 8 генотипов и более 100 подтипов вируса, отличающихся по географическому распространению и ответу на противовирусную терапию [3]. На территории Российской Федерации, стран Европы и США наиболее часто встречается 1-й генотип вируса (подтипы 1a и 1b), который до недавнего времени являлся самым труднокурабельным: эффективность противовирусной терапии у пациентов с 1-м генотипом была ниже в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией [4, 5].

Вышеперечисленные особенности инфекционного процесса при HCV, не встречающиеся при других вирусных гепатитах, низкая эффективность противовирусной терапии и отсутствие специфической вакцины приводят к тому, что хроническая HCV-инфекция является ведущим показанием к ортотопической трансплантации печени (ОТП) у взрослых в развитых странах [6, 7].

ФОРМЫ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ HCV-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

К сожалению, реинфицирование трансплантата неизбежно и происходит у всех пациентов с сохраняющейся репликацией вируса после реперфузии печени [8–10]. Это связано с тем, что пролиферация HCV происходит не только в гепатоцитах, но и в других клетках организма – крови, костном мозге, эндотелии сосудов и др., поэтому после гепатэктомии персистенция вируса в организме продолжается [11].

На фоне приема необходимой иммуносупрессивной терапии после трансплантации развитие HCV-инфекции ускоряется. Признаки некро-воспалительного процесса в трансплантате, вызванного возвратной HCV-инфекцией, возникают у большинства пациентов уже в течение 4–12 недель после трансплантации печени и сопровождаются значительным повышением вирусной нагрузки (в 10–20 раз выше, чем в дооперационном периоде). При этом уровень аминотрансфераз не коррелирует с интенсивностью активности гепатита и может оставаться в пределах нормальных значений [12]. В связи с этим для определения тяжести рецидива, прогноза и оптимальных сроков начала противовирусной терапии ранее широко применялись серийные биопсии. По данным гистологических исследований, признаки хронического вирусного гепатита выявляются у 70–90% реципиентов уже через 1 год после операции, у 90–95% реципиентов – через 5 лет [13]. После трансплан-

тации печени не возникает спонтанного клиренса и «здорового» вирусоносительства HCV-инфекции. Без лечения цирроз трансплантата формируется примерно у 20–30% реципиентов в течение 5 лет после операции, и у 50% – в течение 10 лет [9, 10]. Для сравнения: прогрессирование заболевания от момента инфицирования до развития цирроза печени у иммунокомпетентных пациентов составляет около 30 лет. После формирования цирроза трансплантата у 40–50% первая декомпенсация происходит в течение одного года. Выживаемость после первого эпизода декомпенсации составляет около 50% [14, 15].

Примерно у 7–10% реципиентов печени развивается особая форма возвратной HCV-инфекции, обусловленная прямым цитопатическим действием вируса – фиброзирующий холестатический гепатит. По данным гистологического исследования выявляется выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов, внутрипеченочный холестаза, пролиферация желчных протоков, перипортальный фиброз при низкой степени лимфоидной инфильтрации. Клинически он характеризуется более чем 5-кратным повышением ферментов холестаза, гипербилирубинемией при отсутствии билиарной обструкции, высокой степенью вирусной нагрузки, а также крайне агрессивным течением – быстрым развитием симптомов острой печеночной недостаточности вплоть до необратимого повреждения и потери трансплантата в течение 1–2 лет после ОТП [16].

ИСХОДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

Рецидив HCV-инфекции после ОТП является важным фактором, снижающим выживаемость трансплантатов и реципиентов, значительно ухудшая отдаленный прогноз.

По данным Европейского регистра, 5- и 10-летняя выживаемость реципиентов печени составляет 65 и 53% соответственно, являясь самой низкой среди других заболеваний, приводящих к ОТП (более низкие показатели выживаемости определяются только после трансплантаций, проведенных по поводу злокачественных образований) [17] (табл. 1).

В связи с низкой эффективностью противовирусной терапии на протяжении длительного времени единственным методом лечения необратимой HCV-ассоциированной дисфункции трансплантата являлась ретрансплантация печени [15]. Однако прогноз после повторной операции еще более неблагоприятный: 5- и 10-летняя выживаемость после ретрансплантации составляет 59 и 51% при декомпенсированном циррозе трансплантата и 32 и 16% соответственно при развитии фиброзирующего холестатического гепатита [18]. В условиях дефицита донорских органов, больших экономических затрат

Таблица 1

Выживаемость реципиентов печени по данным Европейского регистра 1998–2012 гг.**Survival of liver recipients according to the European Registry of 1998–2012**

Показания к трансплантации печени	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %
Алкогольный цирроз	74	60
Цирроз в исходе гепатита С	65	53
Цирроз в исходе гепатита В	75	69
Цирроз в исходе гепатита D	89	85
Первичный билиарный цирроз	80	72
Гепатоцеллюлярная карцинома	63	49
Холангиокарцинома	31	23
Метастазы	49	31
Острые заболевания печени	64	59
Метаболические заболевания	79	71
Доброкачественные опухоли	83	76

на оперативное лечение и плохого прогноза большинство трансплантационных центров отказывались от проведения ретрансплантации печени пациентам с HCV-инфекцией [19–21].

Проведение эффективной противовирусной терапии является необходимым фактором, позволяющим значительно улучшить отдаленные результаты трансплантации у данной категории пациентов [22–24].

ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ НАЧАЛА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

До трансплантации печени

Вопрос о сроках проведения противовирусной терапии длительное время оставался нерешенным.

Теоретически достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) до трансплантации печени более предпочтительно, в связи с тем что после операции пациенты начинают принимать большое количество лекарственных средств, что потенциально может приводить к нежелательным взаимодействиям между ними и противовирусными препаратами. Также получение авиремии до трансплантации исключает риск развития HCV-ассоциированной дисфункции, что является прогностически благоприятным фактором, значительно улучшающим отдаленный прогноз. Более того, эффективная противовирусная терапия не только прекращает прогрессирование, но и в некоторой степени вызывает обратное развитие фиброза, что улучшает функцию печени перед трансплантацией и может приводить к делистингу [25].

Однако из-за бессимптомности HCV-инфекции зачастую вопрос о проведении терапии встает только после развития цирроза печени и его осложнений. Длительность противовирусной терапии у пациентов в стадии декомпенсации занимает не менее 24 недель, при этом экстренные показания к трансплантации могут появиться до окончания курса лечения. Особую группу составляют потенциальные реципи-

енты с циррозом печени, осложненным развитием гепатоцеллюлярной карциномы, которым необходимо срочное оперативное лечение в максимально короткие сроки после выявления новообразования до появления отдаленных метастазов [26].

Даже при использовании современных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) УВО достигают не все пациенты, состоящие в листах ожидания, а до их применения авиремия наблюдалась не более чем у 30% пациентов, получавших лечение по старым интерферон-содержащим схемам. Кроме того, применение большинства противовирусных препаратов противопоказано больным декомпенсированным циррозом [27].

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (англ. European Association for the Study of the Liver) 2018 года, пациентам, находящимся в листе ожидания донорского органа, имеющим 18–20 баллов по шкале MELD (англ. Model for End-Stage Liver Disease), целесообразнее выполнять трансплантацию печени, а после нее начинать противовирусную терапию, потому что возможность значительного улучшения функции печени на данной стадии уже крайне низка [28].

Таким образом, проведение противовирусной терапии после ОТП в настоящее время остается актуальной проблемой трансплантологии и еще долго не потеряет своей значимости, несмотря на значительные успехи в борьбе с HCV-инфекцией.

После трансплантации печени

До недавнего времени решение вопроса о сроках начала противовирусной терапии у реципиентов печени не было однозначным в связи с ее низкой эффективностью, плохой переносимостью и высокой частотой нежелательных явлений, вплоть до отторжения трансплантата и смерти пациента. Особенно тяжело стандартную терапию переносили

реципиенты в течение первых месяцев после ОТП, получающие высокие дозы иммунодепрессантов и имеющие повышенный риск развития оппортунистических инфекций и хирургических осложнений [29]. Поэтому лечение рецидива HCV-инфекции обычно инициировалось только при развитии выраженного фиброза трансплантата ($F \geq 2$ по METAVIR) или клинических признаков фиброзирующего холестатического гепатита или цирроза. В большинстве случаев активность воспалительного процесса и скорость прогрессирования фиброза в трансплантате не коррелирует с уровнем биохимических маркеров, и определение начала терапии стандартно требовало проведения серийных биопсий печени – инвазивных исследований, сопряженных с риском осложнений у пациентов с тромбоцитопенией и/или коагулопатией, нередко имеющимися у пациентов с рецидивом HCV-инфекции [30].

СТАНДАРТНАЯ СХЕМА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

В связи с быстрым прогрессированием HCV-инфекции в условиях иммуносупрессии и отсутствием альтернативных вариантов, несмотря на плохую переносимость и неудовлетворительную эффективность, для лечения рецидива применяли стандартную терапию, включающую препараты интерферона короткого действия или пегилированного интерферона (пег-ИФН) и рибавирин, длительностью 24–48 недель.

При лечении данной схемой УВО достигали не более 30%. Эффективность терапии при не-1-м генотипе HCV была значительно выше (60–75%), при наиболее распространенном 1-м генотипе – в среднем 28% (диапазон 12,5–40%). Такие неудовлетворительные результаты были обусловлены не только низкой противовирусной активностью самих препаратов, но и высокой частотой преждевременного прекращения лечения (около 30%) или снижения дозы из-за плохой переносимости (до 70%) [31–33].

Применение стандартной схемы сопряжено с высоким риском нежелательных явлений, вплоть до развития жизнеугрожающих состояний, даже у пациентов со стабильной функцией печени (на стадии гепатита). Основными побочными эффектами данной терапии являются гематологические изменения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), гриппоподобный (лихорадка, артралгии, миалгии), астеновегетативный (выраженная слабость, усталость, нарушения сна), неврологический (раздражительность, тревожность, депрессия, попытки суицида) синдромы, диспепсические проявления (тошнота, рвота, диарея), снижение веса, аутоиммунные заболевания и аллергические реакции, обострение хронических патологий и пр. [34]. Реципиенты пе-

чени, получающие иммуносупрессию, еще больше подвержены токсическому действию по сравнению с иммунокомпетентными пациентами. Наиболее часто встречаются гематологические проявления – цитопения, в особенности анемия, требующие не только коррекции дозы препаратов, но и введения стимуляторов гемо-, лейкопоза и даже гемотрансфузий (47% реципиентов) [32].

Кроме того, терапия на основе интерферона стимулирует иммунитет, достоверно повышая риск развития отторжения трансплантата, составляя в среднем 5% [31–33].

Таким образом, огромный спектр нежелательных явлений и низкая эффективность терапии, связанная как с факторами вируса, так и с индивидуальными особенностями организма, привели к необходимости создания новых препаратов для лечения HCV-инфекции.

ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

По мере изучения строения и жизненного цикла HCV стало возможным изобретение новых препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, более специфичных, чем стандартные схемы.

Все ПППД классифицируют по их воздействию на разные этапы жизненного цикла вируса путем ингибирования определенных белков.

Ингибиторы полимеразы NS5B нарушают процесс репликации вирусной РНК. Бывают двух видов: нуклеотидные (связываются с активными сайтами полимеразы, имитируя естественные субстраты, и вызывают обрыв цепи РНК) и ненуклеотидные (связываются с аллостерическими сайтами полимеразы и ингибируют ее конформационные изменения, происходящие в процессе репликации). Наименования препаратов оканчиваются на «-бувир» – например, софосбувир, дасабувир.

Ингибиторы протеазы NS3/4A блокируют стадию посттрансляционной модификации белков вириона. Наименования препаратов оканчиваются на «-превир» – например, боцепревир, телапревир, симепревир, асунапревир, паритапревир.

Ингибиторы NS5A – препараты, механизм действия которых изучен не полностью. Считается, что они блокируют репликативный комплекс, нарушают процесс сборки вирионов, а также противодействуют ингибированию апоптоза инфицированных гепатоцитов. Наименования данных препаратов оканчиваются на «-асвир»: например, даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир [35].

Вышеуказанные препараты используются в различных сочетаниях. За счет прямого противовирусного действия они обладают более высокой эффективностью и широким профилем безопасности.

Первые ингибиторы протеазы NS3/4A – теллапревир и боцепревир

В 2007 году были открыты, а в 2011 году внедрены в клиническую практику первые ингибиторы протеазы NS3/4A – теллапревир (Инсиво) и боцепревир (Виктрелис), которые использовались в сочетании с пег-ИФН и рибавирином (так называемая тройная терапия) для лечения генотипа 1. Сначала их применяли у пациентов до трансплантации печени.

Добавление теллапревира к стандартной «двойной» схеме повысило эффективность противовирусной терапии у нелеченных пациентов с 44 до 75%, а после предшествующего неэффективного курса – с 17 до 65%, независимо от варианта полиморфизма IL28B [36, 37].

Частота УВО на фоне «тройной» терапии с боцепревиром у нелеченных пациентов повышалась минимум на 25% (лучший показатель УВО – 75%), у пациентов с неэффективным курсом стандартной терапии в анамнезе – почти в 3 раза (59–66% по сравнению с контрольной группой – 21%) [38–40].

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты по эффективности, профиль безопасности при использовании «тройной» терапии с первыми ингибиторами протеазы был даже ниже, чем при лечении стандартной схемой.

Нежелательные явления, главным образом анемия, нейтропения и лейкопения, диспепсия, аноректальные симптомы, кожные проявления (включая развитие жизнеугрожающих – синдрома Стивенса–Джонсона, токсического эпидермального некролиза, лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями) на фоне «тройной» терапии встречались практически в 2 раза чаще, чем при лечении пег-ИФН и рибавирином. Около 13% пациентов были вынуждены прекратить лечение из-за выраженных побочных эффектов [36–40].

Полученные достижения в лечении HCV-инфекции 1-го генотипа подтолкнули клиницистов к применению ингибиторов протеазы I поколения и у пациентов, перенесших трансплантацию печени. Помимо проблем, связанных с плохой переносимостью терапии, в данной популяции остро встал вопрос лекарственного взаимодействия.

Ингибиторы кальциневрина, применяемые в качестве основных иммунодепрессантов, являются субстратами цитохрома р450 и р-гликопротеина. В свою очередь, ингибиторы протеазы (в большей степени теллапревир, в меньшей – боцепревир) являются мощными ингибиторами вышеуказанных ферментов. Согласно исследованиям, проведенным на здоровых добровольцах, одновременный прием теллапревира и такролимуса приводит к увеличению концентрации последнего в крови в 70 раз, а циклоспорина – в 4,6 раза. При одновременном назначении

с боцепревиром концентрация ингибиторов кальциневрина увеличивается не столь значительно – в 17 и 2,7 раза для такролимуса и циклоспорина соответственно [41].

Многочисленное повышение сывороточной концентрации иммунодепрессантов вызывает гипериммуносупрессию и развитие токсических эффектов (например, нефротоксичность), приводя к уменьшению клиренса других лекарственных препаратов, в том числе рибавирина, что еще больше усугубляет гематологические нежелательные явления [41, 42].

Однако, несмотря на плохую переносимость и потенциальный риск критических лекарственных взаимодействий, попытки использования ингибиторов протеазы I поколения после трансплантации были предприняты многими клиницистами во всем мире. Длительность «тройной» терапии у реципиентов печени составляла 48 недель.

Pungrapong et al. (2013) сообщили о «тройной» терапии HCV у 60 реципиентов печени (35 принимали теллапревир, 25 – боцепревир), имевших выраженный фиброз трансплантата (F3 и более по METAVIR). В связи с многократным увеличением дозы такролимуса на фоне приема ингибиторов протеазы у большинства пациентов до начала противовирусной была проведена конверсия на циклоспорин. УВО достигли 80% пациентов, получавших теллапревир, и 40% получавших боцепревир. У 4 пациентов во время лечения наблюдался вирусологический прорыв [43].

Coilly et al. (2015) сообщают о результатах многоцентрового исследования применения ингибиторов протеазы у 81 реципиента печени. В исследование были включены пациенты с тяжелым поражением трансплантата (24% – с компенсированным циррозом, 19% – с фиброзирующим холестатическим гепатитом). Более половины (54%) имели неудачный опыт двойной противовирусной терапии в послеоперационном периоде. В качестве основного иммунодепрессанта у 94% использовались ингибиторы кальциневрина, у остальных – ингибиторы mTOR, около половины пациентов получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию (дополнительно микофенолаты и стероиды).

Количество пациентов, достигших УВО через 12 и 24 недели после окончания терапии, было одинаково и составило 47% (42% в группе теллапревира и 53% в группе боцепревира). У 95% возникали гематологические нежелательные явления (40% реципиентов нуждались в трансфузиях эритроцитарной массы), 28% имели инфекционные осложнения, в 8% случаев были зарегистрированы явления острой почечной недостаточности (у всех – при адекватной концентрации ингибиторов кальциневрина в крови). В ходе исследования было зарегистрировано 27% преждевременных прекращений противовирусной терапии из-за серьезных нежелательных явлений, в

Таблица 2

Результаты применения «тройной» терапии с ингибиторами протеазы NS3/4A I поколения у пациентов с рецидивом HCV после трансплантации печени

Results of «triple» therapy with NS3/4A protease inhibitors of the first generation in patients with HCV relapse after liver transplantation

Автор	Число пациентов, n	Применяемый ПППД	Особенности реципиентов	Нежелательные явления, %	УВО, %
Pungprapong et al., 2013 [43]	60	TVR – 35 BOC – 25	F3 и более по METAVIR	100	TVR – 80 BOC – 40
Coilly et al., 2015 [44]	81	TVR – 45 BOC – 36	24% – цирроз трансплантата, 19% – ФХГ	95	TVR – 42 BOC – 53
Faisal, 2014 [45]	76	TVR – 35 BOC – 41	F2 и более по METAVIR, у 4% – ФХГ	78 (23 – отмена)	TVR – 61 BOC – 58
Burton, 2014 [46]	81	TVR – 73 BOC – 8	53% – цирроз трансплантата, 7% – ФХГ	100	63
Werner, 2014 [47]	9	TVR	11% – ФХГ	100 (44 – отмена)	56

Примечание. ПППД – препараты прямого противовирусного действия; УВО – устойчивый вирусологический ответ; TVR – теллапревир; BOC – боцепревир; ФХГ – фиброзирующий холестатический гепатит.

том числе у 12% – острое клеточное отторжение, у 7% – летальный исход [44].

По данным других исследований, приведенных в табл. 2, были получены сходные результаты по безопасности и эффективности «тройной» терапии с использованием ингибиторов протеазы I поколения.

Несмотря на 2–3-кратное увеличение частоты УВО по сравнению со стандартной терапией, низкая переносимость и большое количество нежелательных явлений, вплоть до летального исхода, создавали препятствия для широкого применения данной схемы. В связи с этим ингибиторы протеазы I поколения очень быстро вышли из применения (в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени 2014 года уже не рекомендуется их использование).

Ингибиторы протеазы NS3/4A II поколения

Полученные обнадеживающие результаты в лечении «сложного» 1-го генотипа вируса побудили исследователей продолжить поиск новых ПППД. В 2014 году был зарегистрирован ингибитор протеазы II поколения – симепревир (Совриад). Новый препарат также применялся в составе «тройной» терапии с пег-ИФН и рибавирином, продолжительность курса составляла 24 недели. Эффективность нового ПППД была сопоставима с его предшественниками (75–85% без трансплантации), при этом он продемонстрировал значительно более высокий профиль безопасности: наиболее частые нежелательные явления, описанные при приеме данного ингибитора протеазы, это одышка (12%), сыпь (7,6%), гипербилирубинемия (5,4%) [48, 49].

Применение симепревира после ОТП не получило широкого распространения. В литературе описано небольшое количество исследований, в которых

оценивалась эффективность и безопасность данной схемы тройной терапии у реципиентов печени.

Ueda et al. (2016) сообщили о применении симепревира и теллапревира у пациентов, перенесших трансплантацию фрагмента печени от живого донора (89 пациентов получали терапию с симепревиrom, 36 – с теллапревиrom). Частота УВО была сопоставима (в 1-й группе составила 56%), при этом переносимость терапии с симепревиrom была существенно лучше [50].

По данным еще одного японского исследования, УВО был достигнут у 80% пациентов, при этом симепревир существенно не влиял на плазменную концентрацию ингибиторов кальциневрина, и самое главное – данная схема имела улучшенный профиль безопасности: не было описано случаев тяжелых нежелательных явлений, все пациенты смогли завершить полный курс противовирусной терапии [51].

Появление симепревира значительно улучшило результаты терапии, однако сохранялась необходимость применения стандартной терапии (пег-ИФН + рибавирин), которая сама по себе имела широкий спектр побочных эффектов и большое количество противопоказаний. Поэтому вскоре возникли попытки создания безинтерфероновых полностью пероральных схем, лишенных недостатков стандартной терапии.

Безинтерфероновые протоколы противовирусной терапии

С 2013 года по настоящее время разработано и внедрено в клиническую практику большое количество новых ПППД, применяемых самостоятельно, без использования интерферона. Данные препараты широко используются в лечении HCV-инфекции на

разных стадиях заболевания. Эффективность современных схем достигает 95–100%, вне зависимости от генотипа вируса, полиморфизма гена IL28B и предшествующего опыта противовирусной терапии. Также значительно улучшился профиль безопасности и сократилась длительность лечения (24 недели вместо 48 после трансплантации печени).

Софосбувир

Софосбувир (Совальди) – это первый пангенотипический нуклеотидный аналог, ингибирующий полимеразу NS5B, одобренный к применению в 2013 году. Важным преимуществом данного ПППД является отсутствие фармакодинамических взаимодействий с ингибиторами кальциневрина.

Одной из первых безинтерфероновых схем, применяемых после трансплантации печени, было сочетание софосбувира с рибавирином. По данным Charlton et al. (2015), эффективность данной терапии в течение 24 недель достигла 70%, при этом переносимость была значительно лучше классических интерфероновых схем. Наиболее частыми побочными эффектами во время курса лечения были слабость (30%), диарея (28%), головная боль (20%), анемия

(20%). Не было описано ни одного случая отторжения трансплантата или летального исхода [52].

При сочетании софосбувира с симепревиrom у реципиентов печени эффективность лечения превысила 85% [53–55].

В последующие годы для лечения рецидива HCV-инфекции стали активно применяться комбинации софосбувира с ингибиторами белка NS5A: ледипасвиrom (фиксированное сочетание – Харвони) для лечения 1-го генотипа и пангенотипическими даклатасвиrom (Даклинза) и велпатасвиrom (Epclusa, не зарегистрирован в Российской Федерации). Данные схемы также демонстрируют высокую эффективность и широкий профиль безопасности. Кроме того, ингибиторы NS5A, как и софосбувир, не изменяют плазменные концентрации такролимуса и циклоспорина, что облегчает их применение после ОТП [56–59].

В табл. 3 приведены результаты применения безинтерфероновых схем на основе софосбувира у реципиентов печени.

В связи с тем что софосбувир и его метаболиты выводятся из организма преимущественно путем почечного клиренса (80%), ранее считалось, что его применение приводит к ухудшению функции почек,

Таблица 3

Результаты применения безинтерфероновых режимов противовирусной терапии на основе софосбувира после трансплантации печени

Results of application of interferon-free regimens of antiviral therapy based on sopherosbuvir after liver transplantation

Автор	ПППД	Число пациентов, n	Генотип вируса	Длительность ПВТ, нед.	Особенности пациентов	УВО, %	Преждевременное прекращение терапии, %	Нежелательные явления, %	Отторжение трансплантата / летальный исход, %
Charlton et al., 2015 [52]	SOF + RBV	40	1 – 83%	24	63% – F3–F4 METAVIR	70	0	98	0 / 0
Pungpapong, 2015 [53]	SOF + SMV ± RBV	123	1 – 100%	12	63% – F3–F4 METAVIR, 11% – ФХГ	90	2	48	0 / 1
Brown, 2016 [54]	SOF + SMV ± RBV	162	1 – 100%	12 и 24	64% – цирроз трансплантата	88	3	62	0,7 / 2
Gutierrez, 2015 [55]	SOF + SMV ± RBV	61	1 – 100%	12	38% – F3–F4 METAVIR, 13% – ФХГ	93	0	56	0 / 0
Pyrsoopoulos et al., 2018 [56]	SOF + LED ± RBV	71	1 – 100%	12 и 24	43% – F3–F4 METAVIR	98,5	1,7		0 / 0
Leroy, 2015 [57]	SOF + DAC	23	1 – 73%	12	ФХГ	100	0	67	0 / 0
Poordad, 2016 [58]	SOF + DAC + RBV	53	1 – 76%	12 и 24	55% – F3–F4 METAVIR	94	0		0 / 0
Agarwal et al., 2018 [59]	SOF + VEL	79	1 – 47%	12	18% – цирроз трансплантата	96	1,3		0 / 0

Примечание. ПВТ – противовирусная терапия; SOF – софосбувир; RBV – рибавирин; SMV – симепревиrom; LED – ледипасвиrom; DAC – даклатасвиrom; VEL – велпатасвиrom; ФХГ – фиброзирующий холестатический гепатит.

использование его у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин было противопоказано. Однако в настоящее время появляются данные о том, что почечная дисфункция на фоне приема софосбувира незначительна и носит обратимый характер [60].

Паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир

В 2015 году в клиническую практику был введен еще один противовирусный режим для лечения 1-го генотипа HCV-инфекции – паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир (Викейра ПАК). Данная схема включает 3 противовирусных препарата с разными механизмами действия и один бустер (3D-терапия – 3 direct antiviral agents, англ., ПППД), которые действуют сразу на все известные на сегодняшний день мишени вируса гепатита С. Все входящие в состав вещества выводятся из организма преимущественно через желудочно-кишечный тракт, поэтому данный протокол применим для пациентов с почечной недостаточностью, в том числе находящихся на гемодиализе. Паритапревир, как и другие ингибиторы протеазы, значительно повышает плазменные концентрации ингибиторов кальциневрина (преимущественно такролимуса), что требует коррекции дозировки и тщательного лабораторного мониторинга концентрации иммунодепрессантов.

По данным Tronina et al. (2017), эффективность данного режима длительностью 12 или 24 недели составила 100% у 35 реципиентов печени с рецидивом HCV 1-го генотипа. У 40% отмечался выраженный фиброз трансплантата (F3–F4 по METAVIR), один пациент перенес ретрансплантацию печени. Нежелательные явления встречались у 62%, были транзиторными и не требовали медикаментозного лечения или прекращения курса противовирусной терапии. Не было описано ни одного случая отторжения трансплантата или гибели пациента [61]. По результатам немногочисленного исследования Ming-Lung Yu (2018), включавшего 12 пациентов после трансплантации печени, леченных 3D-терапией 12 или 24 недели, УВО достигли все пациенты [62].

Новейшие безинтерфероновые схемы после трансплантации печени

К настоящему времени одобрены к применению при лечении HCV-инфекции до трансплантации печени еще несколько противовирусных режимов, также показавших превосходные результаты по эффективности и безопасности, как и их предшественники. Основное преимущество новых схем – меньшая длительность терапии (от 8 до 16 недель). Это комбинации ингибиторов протеазы NS3/4A и ингибиторов NS5A: grazoprevir + elbasvir (Zepatier, не зарегист-

рирован в Российской Федерации) для лечения 1-го и 4-го генотипов вируса и глекапревир + пибрентасвир (Мавирет), обладающий пангенотипической активностью. В литературе описаны единичные исследования, посвященные применению данных режимов после трансплантации печени, которые демонстрируют результаты, сходные с другими ПППД [63, 64].

Нежелательные явления безинтерфероновых режимов

Появление безинтерфероновых пероральных схем является одним из наиболее выдающихся достижений медицины в последние годы. Это обусловлено не только высокой эффективностью (достигающей 100%) в более короткие сроки вне зависимости от стадии заболевания, генотипа вируса, полиморфизма гена IL28B, но и широким профилем безопасности, не соизмеримым с предшествующими интерферонсодержащими режимами. Наиболее частые побочные эффекты, возникающие во время курса лечения, являются нетяжелыми, и как правило, купируются самостоятельно: слабость (25–30%), диарея (20–30%), головная боль (17–25%), инфекционные осложнения (15–20%), сыпь/кожный зуд (10–15%), тошнота/рвота (8–12%), анемия (3–65%).

Серьезные побочные эффекты, такие как острая почечная недостаточность, тяжелые инфекции, декомпенсация функции печени, наблюдаются в 2–12% случаев. Практически все пациенты прошли полный курс терапии. Отторжение трансплантата и потребность в ретрансплантации встречаются крайне редко (0–2%), летальность не превышает 2% [52–64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая HCV-инфекция является ведущей причиной трансплантации печени у взрослых пациентов в развитых странах. Рецидив HCV в трансплантате универсален, кроме того, прогрессирование заболевания происходит в 3–5 раз быстрее по сравнению с иммунокомпетентными пациентами, обуславливая низкую выживаемость реципиентов. Проведение эффективной противовирусной терапии улучшает исходы трансплантации, однако применяемые ранее стандартные интерфероновые схемы сопряжены с низкой эффективностью (особенно для наиболее распространенного 1-го генотипа вируса) и большим риском серьезных нежелательных явлений. Появление пероральных безинтерфероновых ПППД привело к значительному повышению эффективности терапии (90–100%) при сокращении ее сроков и хорошей переносимости.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения [Internet]. Информационный бюллетень. Гепатит С; 2 октября 2017 г. *Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya* [Internet]. Informacionnyj byulleten'. *Gepatit C*; 2 oktyabrya 2017 g. <http://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c>.
2. *Bunchorntavakul C, Reddy KR*. Management of hepatitis C before and after liver transplantation in the era of rapidly evolving therapeutic advances. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2014; 2: 124–133.
3. *Hedskog C, Bhardwaj N, Chang S, Parhy B, Martin R, Zeuzem S et al*. Identification of Novel HCV Genotype and Subtypes in Patients Treated with Sofosbuvir-Based Regimens. Reported by Jules Levin. AASLD: The Liver Meeting® 2017, October 20–24, 2017, Washington, DC.
4. *Simmonds P, Becher P, Collett M et al*. Family Flaviviridae In: *Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses. Elsevier Science.* 2011: 1003–1020.
5. Орлов СТ, Неверов АД, Михайловская ГВ. Разработка и апробация тест-системы «АмплиСенс HCV-генотип FRT» на клиническом материале и контрольных панелях QCMD. *Сборник трудов 6-й Всероссийской НПК с международным участием «Молекулярная диагностика-2007»*. 2007; 1: 320–323. *Orlov ST, Neverov AD, Mihajlovskaya GV*. Razrabotka i aprobaciya test-sistemy «AmpliSens HCV-genotip FRT» na klinicheskom materiale i kontrol'nyh panyah QCMD. *Sbornik trudov 6-j Vserossijskoj NPK s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika-2007»*. 2007; 1: 320–323.
6. *Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P et al*. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J. Hepatol.* 2012; 57: 675–688.
7. *Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ et al*. Liver transplantation in the United States, 1999–2008. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1003–1019.
8. *Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M et al*. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology.* 2002; 35: 680–687.
9. *Jothimani D, Govil S, Rela M*. Management of post liver transplantation recurrent hepatitis C infection with directly acting antiviral drugs: a review. *Hepatol. Int.* 2016 Sep; 10 (5): 749–761.
10. *Felmlee DJ, Coilly A, Chung RT, Samuel D, Baumert TF*. New perspectives for preventing hepatitis C virus liver graft infection. *Lancet Infect. Dis.* 2016 Jun; 16 (6): 735–745.
11. Франк ГА, Ивашкин ВТ, Лукина ЕА и др. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с неясными гематологическими синдромами. *Гематология и трансфузиология.* 2000; 5: 13–17. *Frank GA, Ivashkin VT, Lukina EA et al*. Virus hepatita C v kletkah krovi i kostnogo mozga u bol'nyh s neyasnymi gematologicheskimi sindromami. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2000; 5: 13–17.
12. *Grassi A, Ballardini G*. Post-liver transplant hepatitis C virus recurrence: An unresolved thorny problem. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014; 20 (32): 11095–11115. DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11095.
13. *Gane EJ*. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl.* 2008; 14 (Suppl 2): 36–44. DOI: 10.1002/lt.21646.
14. *Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M et al*. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J. Hepatol.* 2000; 32: 673–684.
15. *Firpi RJ, Clark V, Soldevila-Pico C, Morelli G, Cabrera R, Levy C et al*. The natural history of hepatitis C cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009; 15: 1063–1071.
16. *Hori T, Onishi Y, Kamei H et al*. Fibrosing Cholestatic Hepatitis in a Complicated Case of an Adult Recipient After Liver Transplantation: Diagnostic Findings and Therapeutic Dilemma. *The American Journal of Case Reports.* 2016; 17: 597–604. DOI: 10.12659/AJCR.898427.
17. European Liver Transplant Registry [Internet]. <http://www.eltr.org/> Patient Survival vs Primary Indication. Available from: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html>.
18. *Song ATW, Sobesky R, Vinaixa C et al*. Predictive factors for survival and score application in liver retransplantation for hepatitis C recurrence. *World Journal of Gastroenterology.* 2016; 22 (18): 4547–4558. DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4547.
19. *Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ*. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl.* 2003; 9: 897–904/.
20. *Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, Emre SH, Fishbein TM, Miller CM et al*. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38: 1428–1436.
21. *Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, Wolfe RA, Port FK, Merion RM*. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl.* 2005; 11: 434–440.
22. *Selzner N, Renner E, Selzner M et al*. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome. *Transplantation.* 2009; 88: 1214–1221.
23. *Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD et al*. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 2426–2433.
24. *Carrión JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M et al*. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2007; 132: 1746–1756.
25. *Belli LS et al*. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *Journal of Hepatology.* 2016; 65 (3): 524–553.
26. Guidelines. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology.* 2017; 66: 153–194.

27. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016; 64 (2): 433–485.
28. Pawlotsky, Jean-Michel et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. 2018.
29. Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14: 58–66.
30. Crespo G, Marino Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1373–1383.
31. Wang CS, Ko HH, Yoshida EM, Marra CA, Richardson K. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (7): 1586–1599.
32. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J. Hepatol.* 2008; 49: 274–287. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.05.002.
33. Roche B, Sebach M, Canfora ML, Antonini T, Roque-Afonso A, Delvart V et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: Response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl.* 2008; 14: 1766–1777. DOI: 10.1002/lt.21635.
34. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002; 237–244.
35. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat. Med.* 2013; 19: 837–849.
36. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2405–2416.
37. Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (25): 2417–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1013086.
38. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010; 376: 705–716.
39. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1195–1206.
40. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1207–17.
41. Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Feng H et al. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology*. 2012; 56: 1622–1630.
42. Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology*. 2011; 54: 20–27.
43. Pungpapong S, Aqel BA, Koning L et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19 (7): 690–700.
44. Coilly A, Dumortier J, Botta-Fridlund D et al. Multicenter Experience with Boceprevir or Telaprevir to Treat Hepatitis C Recurrence after Liver Transplantation: When Present Becomes Past, What Lessons for Future? Yu M-L, ed. *PLoS ONE*. 2015; 10 (9): e0138091. DOI: 10.1371/journal.pone.0138091.
45. Faisal N, Yoshida EM, Bilodeau M, Wong P, Ma M, Burak KW et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective for hepatitis C recurrence after liver transplant: a multicenter experience. *Ann. Hepatol.* 2014; 13: 525–532.
46. Burton JR Jr, O'Leary JG, Verna EC, Saxena V, Dodge JL, Stravitz RT et al. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J. Hepatol.* 2014; 61: 508–514. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.037 [PMC free article] [PubMed].
47. Werner CR, Egetemeyr DP, Nadalin S, Konigsrainer A, Malek NP, Lauer UM et al. Treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C post-liver transplantation: single center experience with telaprevir-based triple therapy. *Z. Gastroenterol.* 2014; 52: 27–34. DOI: 10.1055/s-0033-1356345.
48. Jacobson IM et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2014; 384 (9941): 403–413.
49. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon α -2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE Phase III trial [abstract]. *Hepatology*. 2013; 58 (1): 737.
50. Ueda Y, Ikegami T, Soyama et al. Simeprevir or telaprevir with peginterferon and ribavirin for recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation: A Japanese multicenter experience. *Hepatol. Res.* 2016; 46: 1285–1293. DOI: 10.1111/hepr.12684.
51. Shinoda M et al. Simeprevir/pegylated interferon/ribavirin triple therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Hepatology Research*. 2016; 46 (11): 1118–1128.
52. Charlton M et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Compensated Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2015; 148 (1): 108–117.
53. Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology*. 2015; 61 (6): 1880–1886.
54. Brown RS, O'Leary JG, Reddy KR et al. Interferon-free Therapy for Genotype 1 Hepatitis C in Liver Transplant Recipients: Real World Experience from HCV-TARGET. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the*

- International Liver Transplantation Society*. 2016; 22 (1): 24–33. DOI: 10.1002/lt.24366.
55. Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, O'Brien C, Martin P, Bhamidimarri KR et al. Sofosbuvir and Simeprevir for Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl*. 2015.
56. Pysopoulos N et al. The safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin in the treatment of orthotopic liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: real-world data. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018; 30 (7): 761–765, DOI: 10.1097/MEG.0000000000001101 [abstract].
57. Leroy VP, Georges-Philippe et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 13 (11): 1993–2001.
58. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016; 63 (5): 1493–1505. DOI: 10.1002/hep.28446.
59. Aragwal K et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1–4 HCV-infected liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. 2017; 6: 34 [abstract].
60. Anty R, Favre AG, Coilly E, Rossignol P, Houssel-Debry C, Duvoux V et al. Safety of sofosbuvir-based regimens after liver transplantation: longitudinal assessment of renal function in the prospective ANRS CO23 CUP-ILT study. *Hepatology*. 2018. pii: S0168-8278(18)32124-X. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.039. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1111/apt.14639>.
61. Tronina O, Durlik M, Wawrzynowicz-Syczewska M, Buivydiene A, Katarov K, Kupcinskas L et al. Real-World Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/ + Dasabuvir ± Ribavirin (OBV/PTV/r/ + DSV ± RBV). Therapy in Recurrent Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection Post-Liver Transplant: AMBER-CEE Study. *Ann. Transplant*. 2017; 22: 199–207. DOI: 10.12659/AOT.903535.
62. Ming-Lung Yu, Yao-Li Chen, Chung-Feng Huang, Kuo-Hua Lin, Ming-Lun Yeh, Ching-I. Huang. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir with ribavirin for treatment of recurrent chronic hepatitis C genotype 1 infection after liver transplantation: Real-world experience. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018; 117: 518–526.
63. Miura S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H et al. Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology Res*. 2018. DOI: 10.1111/hepr.13204.
64. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS Jr, Agarwal K, Angus P et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2018. DOI: 10.1002/hep.30046.

Статья поступила в редакцию 25.05.2018 г.
The article was submitted to the journal on 25.05.2018