

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-4-54-60

ОПЫТ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У РЕЦИПИЕНТА ПЕЧЕНИ С ВОЗВРАТНОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ 1-го ГЕНОТИПА

Д.В. Умрик¹, О.М. Цирульникова^{1, 2}, И.А. Милосердов^{1, 2},
Р.А. Латыпов¹, Е.Т. Егорова¹

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

HCV-инфекция – одна из наиболее частых причин, приводящих к развитию терминальных заболеваний печени – цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, основным методом лечения которых является ортотопическая трансплантация печени. Однако при сохраняющейся репликации вируса происходит 100% реинфицирование, что приводит к быстрому прогрессированию цирроза трансплантата и потери его функции. Стандартная интерферон-содержащая терапия малоэффективна при HCV-инфекции, особенно 1-го генотипа, как до трансплантации, так и после нее, а также имеет широкий спектр нежелательных явлений. В статье представлен успешный опыт лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа у пациента, перенесшего ретрансплантацию печени и прошедшего несколько курсов неэффективной противовирусной терапии.

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

EXPERIENCE OF EFFECTIVE ANTIVIRAL THERAPY IN A LIVER RECIPIENT WITH RECURRENT HCV INFECTION GENOTYPE 1

D.V. Umrik¹, O.M. Tsirolnikova^{1, 2}, I.A. Miloserdov^{1, 2},
R.A. Latypov¹, E.T. Egorova¹

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

HCV infection is one of the most common causes leading to the development of terminal liver diseases – cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the main treatment for which is orthotopic liver transplantation. However, with continued virus replication, 100% reinfection occurs, which leads to the rapid progression of cirrhosis of the graft and the loss of its function. Standard interferon-containing therapy is ineffective for HCV infection, especially genotype 1, both before and after transplantation, and also has a wide range of adverse events. The article presents the successful experience of treating the recurrence of HCV infection 1 genotype in a patient who underwent liver transplantation and several courses of ineffective antiviral therapy.

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

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 Valentynovna. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (926) 434-16-24. E-mail: d_ipatova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция вируса гепатита С (НСV-инфекция) приводит к развитию тяжелых заболеваний печени (цирроз и гепатоцеллюлярной карциномы), являясь ведущей причиной трансплантации этого органа у взрослых в развитых странах [1, 2].

Реинфицирование трансплантата происходит у всех реципиентов печени с сохраняющейся вирусемией на момент операции и является значимым фактором, снижающим выживаемость как трансплантатов, так и реципиентов [3].

На фоне приема необходимой иммуносупрессивной терапии после трансплантации прогрессирование НСV-инфекции ускоряется. Признаки некровоспалительного процесса в трансплантате, вызванного возвратной НСV-инфекцией, возникают у большинства пациентов уже в течение 4–12 недель после трансплантации печени. При этом активность аминотрансфераз не коррелирует с интенсивностью воспалительных изменений в печени и может оставаться в пределах референсных значений. В связи с этим для определения тяжести рецидива, прогноза и оптимальных сроков начала противовирусной терапии ранее широко применялись ежегодные серийные биопсии [4, 5].

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 [6]. Кроме того, после трансплантации печени не возникает спонтанного клиренса и «здорового» вирусоносительства НСV-инфекции. Без лечения цирроз трансплантата формируется примерно у 20–30% реципиентов в течение 5 лет после операции и у 50% – в течение 10 лет [4]. Для сравнения: прогрессирование заболевания от момента инфицирования до развития цирроза печени у иммунокомпетентных пациентов составляет около 30 лет [7]. После формирования цирроза трансплантата у 40–50% первая декомпенсация происходит в течение одного года. Выживаемость после первого эпизода декомпенсации составляет около 50% [8].

По данным Европейского регистра, 5- и 10-летняя выживаемость реципиентов печени составляет 65 и 53% соответственно, являясь самой низкой среди других заболеваний, приводящих к трансплантации (более низкие показатели выживаемости определяются только после трансплантаций, проведенных по поводу злокачественных образований) [9] (табл. 1).

Стандартные схемы противовирусной терапии (ПВТ) на основе препаратов интерферона и рибавирина, широко применявшиеся для лечения НСV-инфекции, имеют ряд ограничений после трансплантации печени. Это связано с невысокой эффективностью данной терапии (устойчивый вирусологический ответ достигается не более чем у 50% реципиентов с возвратной НСV-инфекцией, а

Таблица 1

**Выживаемость реципиентов печени
по данным Европейского регистра 1998–2012 гг.**

**The survival of liver recipients according
to the European Register 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

при инфицировании наиболее распространенным в Российской Федерации и устойчивым к ПВТ вирусом 1-го генотипа – только около 20%) [10, 11]. Кроме того, данная терапия имеет широкий спектр нежелательных явлений (гематологические, иммунологические, психические изменения); ее применение связано со значительным увеличением риска отторжения трансплантата [12]. В связи с этим начало ПВТ у реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции откладывалось до появления клинико-лабораторных признаков активного вирусного гепатита трансплантированной печени [13].

В течение последних 5 лет появились и начали активно применяться препараты прямого противовирусного действия, влияющие непосредственно на вирус гепатита С. Новые противовирусные препараты обладают высокой эффективностью (устойчивый вирусологический ответ достигается у 95–100% пациентов) и широким профилем безопасности, вне зависимости от генотипа вируса и стадии заболевания (до или после трансплантации).

Указанные схемы применяются и у реципиентов печени для лечения рецидива HCV-инфекции, что приводит к значительному улучшению отдаленных результатов трансплантации у данной категории пациентов. Одной из схем, применяемой для лечения HCV-инфекции 1-го генотипа, является ПВТ, включающая паритапревир, ритонавир, омбитапсвир и дасабувир в сочетании или без рибавирина.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У пациента Е. в 1998 году (в 17 лет) при плановом обследовании были выявлены маркеры HCV-инфекции (анти-HCV+, РНК HCV+), повышение цитолитических ферментов до 10–12 норм, в связи с чем проведен курс ПВТ, включающей препараты интерферона короткого действия в течение 90 дней, в результате чего были достигнуты авиремия и нормализация функции печени. В дальнейшем состояние пациента оставалось удовлетворительным, при нерегулярных обследованиях данных за изменение биохимических маркеров функции печени не было выявлено.

В 2011 году было отмечено повышение активности трансаминаз, при дополнительном обследовании выявлен компенсированный цирроз печени с синдромами портальной гипертензии (спленомегалия, тромбоцитопения, варикозное расширение вен пищевода 2-й степени), печеночно-клеточной

недостаточности (коагулопатия, гипоальбуминемия), цитолиза. Также была обнаружена репликация HCV 1b генотипа.

В 2013 году была предпринята попытка проведения ПВТ по интерфероновому протоколу: препараты пегилированного интерферона 180 мкг 3 раза в неделю и рибавирин в дозе 1000 мг в сутки. В результате проводимого лечения не было получено вирусологического ответа, кроме того, на 10-й неделе терапия была прекращена в связи с декомпенсацией цирроза печени: прогрессирующим печеночно-клеточной недостаточности, развитием диуретико-резистентного асцитита и гепаторенального синдрома 2-го типа.

В связи с необратимым поражением печени и неблагоприятным прогнозом 25 октября 2013 года пациенту выполнена ортотопическая трансплантация правой доли печени от живого родственного донора (брата). В послеоперационном периоде отмечался рецидив HCV-инфекции 1b генотипа. В связи с развитием клинической картины гепатита трансплантированной печени в 2014 году была повторно начата стандартная ПВТ (пегилированный интерферон альфа-2b 180 мкг 3 раза в неделю и рибавирин 1000 мг в сутки). Переносимость терапии была удовлетворительной, однако уменьшения степени вирусной нагрузки не отмечалось, в связи с чем на 10-й неделе лечение было прекращено в связи с неэффективностью.

К 2015 году сформировался цирроз трансплантата, что было подтверждено морфологически. Начали быстро прогрессировать признаки дисфункции трансплантата печени (появление и нарастание отеочно-асцитического синдрома, гипербилирубинемии, коагулопатии), портальной гипертензии (в сентябре 2015 года перенес кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, было выполнено эндоскопическое лигирование). 31 октября 2015 года по экстренным показаниям пациенту была выполнена ортотопическая ретрансплантация печени от посмертного АВ0-совместимого донора. В послеоперационном периоде вновь была выявлена репликация HCV, сопровождающаяся повышением активности холестатических и цитолитических ферментов.

С февраля по апрель 2016 года пациент проходил курс ПВТ по безинтерфероновому протоколу (софосбувир 400 мг в сутки + симепревир 90 мг в сутки + рибавирин 1000 мг в сутки) в течение 12 недель. Переносимость данной терапии была

удовлетворительной. В ходе лечения достигнут быстрый вирусологический ответ (вирусная нагрузка перестала определяться на 4-й неделе терапии). На 12-й неделе курса сохранялась авиремия, однако через 4 недели после его завершения вновь была выявлена репликация HCV 1b генотипа.

В августе 2016 года пациент обратился в ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова». При обследовании было выявлено повышение активности цитолитических и холестатических ферментов (АЛТ 100 ед/л, АСТ 112 ед/л, ГГТ 243 ед/л, ЩФ 544 ед/л), гипербилирубинемия (общий билирубин 30 мкмоль/л, прямой 10 мкмоль/л), белково-синтетическая функция печени оставалась сохранной. В общем анализе крови отмечалась тромбоцитопения (тромбоциты $100 \times 10^9/\text{л}$), анемии не было (гемоглобин 154 г/л). По данным ультразвукового исследования трансплантата: паренхима печени однородная, эхогенность несколько повышена, характеристики афферентного и эфферентного кровотока удовлетворительные, внутривенные желчные протоки не расширены, объемных образований, свободной жидкости не выявлено. Также пациенту была выполнена пункционная биопсия трансплантированной печени, по данным гистологического исследования выявлена картина гепатита умеренной активности (индекс гистологической активности 7 баллов по Knodell, фиброз F1–F2 по METAVIR).

13 сентября 2016 года, спустя 11 месяцев после ретрансплантации печени, была начата ПВТ по безинтерфероновому протоколу: омбитасвир 12,5 мг + паритапревир 75 мг + ритонавир 50 мг + дасабувир 500 мг (3D-терапия, Викеира Пак) и рибавирин 1000 мг в сутки, длительность курса составила 24 недели. Иммуносупрессивная терапия была представлена такролимусом, в связи с многократным повышением его сывороточной концентрации доза была уменьшена до 0,5 мг 1 раз в 10–14 дней и контролировалась еженедельно в течение первого месяца терапии, далее – 1 раз в месяц. Целевая концентрация составляла 5–7 нг/мл.

В результате проводимой ПВТ уже к концу 1-го месяца отмечалось снижение вирусной нагрузки и снижение активности печеночных ферментов. На 8-й неделе пациент достиг авиремии, которая сохранялась в течение всего курса лечения, а также через 12 недель после его окончания.

Динамика лабораторных показателей во время курса лечения представлена в табл. 2.

Переносимость ПВТ была удовлетворительной, пациент не отмечал никаких жалоб на протяжении всего курса лечения. Лабораторно на 4-й неделе была выявлена транзиторная гипербилирубинемия (общий билирубин 46 мкмоль/л, прямой 23 мкмоль/л), которая купировалась самостоятельно к 8-й неделе терапии (уровень общего билирубина составил 15 мкмоль/л). Также

Таблица 2

**Динамика лабораторных показателей
на фоне противовирусной терапии с применением паритапревира, ритонавира,
омбитасвира, дасабувира и рибавирина**

**Changes in laboratory parameters against antiviral therapy
using paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir and ribavirin**

	13.09.2016 г. начало ПВТ	4-я неделя ПВТ	24-я неделя ПВТ	12 недель после ПВТ	Референсные значения
HCV РНК, копий/мл	$1,7 \times 10^5$	$3,5 \times 10^2$	0	0	0
АЛТ, ед/л	100	14	12	14	0–45
АСТ, ед/л	112	22	26	18	0–35
ГГТ, ед/л	243	72	57	59	0–55
ЩФ, ед/л	544	234	143	135	53–128
Общий билирубин, мкмоль/л	30	46	15	8	0–20
Креатинин, мкмоль/л	72	81	84	72	62–115
Гемоглобин, г/л	154	145	137	171	110–170
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	100	138	155	286	150–380

Примечание. ПВТ – противовирусная терапия.

сохранялась удовлетворительной функция почек, не было отмечено снижения уровня гемоглобина или прогрессирования цитопении. После окончания 24-недельного курса ПВТ был возобновлен ежедневный прием такролимуса.

Таким образом, пациент достиг устойчивого вирусологического ответа, что сопровождалось нормализацией функции трансплантированной печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные достижения в области трансплантологии позволяют все чаще использовать трансплантацию органов и тканей для лечения заболеваний, связанных с утратой функции жизненно важных органов – сердца, легких, печени и почки. Реальностью стало не только продление жизни реципиентов, но и их полная медико-социальная и профессиональная реабилитация.

Одним из важных факторов, влияющих на выживаемость трансплантатов и реципиентов печени, наряду с общими вопросами трансплантологии, такими как проблемы тканевой совместимости, развитие инфекционных осложнений, хирургические особенности оперативного вмешательства, является рецидив основного заболевания, приведшего к трансплантации. До недавнего времени крайне неблагоприятный отдаленный прогноз имели реципиенты, перенесшие трансплантацию печени по поводу осложнений хронической HCV-инфекции – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Помимо широкого распространения HCV-инфекции, скудной клинической картины вплоть до развития необратимого поражения печени, отсутствия специфической профилактики, низкой эффективности и плохой переносимости ПВТ, применяемой до недавнего времени, еще одной проблемой, сводящей на нет достижения трансплантологии, является 100% рецидив заболевания после трансплантации. Кроме того, на фоне приема необходимой для реципиентов любых органов иммуносупрессивной терапии прогрессирование HCV-инфекции значительно ускоряется, приводя к необратимому поражению трансплантата уже через 5–10 лет после операции.

Ввиду колоссального дефицита донорских органов, существующего во всем мире, большинство трансплантационных центров отказываются от проведения ретрансплантации печени пациентам с HCV-инфекцией, что до недавнего времени яв-

лялось единственным способом продления жизни у данной категории больных.

Ранее для лечения HCV-инфекции на разных стадиях заболевания, включая посттрансплантационный рецидив, применялись препараты интерферона и рибавирин, имеющие широкий спектр нежелательных явлений, в том числе серьезных и жизнеугрожающих, а также неудовлетворительную эффективность, особенно при лечении наиболее распространенного 1-го генотипа вируса гепатита С.

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия для лечения HCV-инфекции позволило значительно повысить эффективность терапии вне зависимости от генотипа вируса, полиморфизма гена и стадии заболевания. Кроме того, современные противовирусные препараты имеют благоприятный профиль безопасности, в том числе и при применении их у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Одной из безинтерфероновых схем противовирусной терапии, применяемой для лечения HCV-инфекции 1-го генотипа, является комбинация трех препаратов прямого противовирусного действия (3D-терапия): паритапревира, усиленного ритонавиrom, омбитасвира и дасабувира. Преимущество данного противовирусного режима заключается в одновременном воздействии на все известные на сегодняшний день мишени вируса: паритапревир ингибирует протеазу NS3/4A, нарушая посттрансляционную модификацию белков вируса, дасабувир – нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B – нарушает процесс репликации вирусной РНК, омбитасвир влияет на NS5A вируса гепатита С, ингибируя процессы репликации и сборки вирионов. Четвертый компонент – ритонавир – не обладает противовирусным действием в отношении гепатита С, он является ингибитором цитохрома CYP3A, повышая плазматическую концентрацию паритапревира [14, 15].

Результаты многочисленных исследований применения данной противовирусной терапии у пациентов до трансплантации печени демонстрируют высокую эффективность и широкий профиль безопасности 3D-терапии как на стадии гепатита, так и цирроза печени, в том числе для пациентов, имевших неудачный опыт ПВТ в анамнезе (включая использование других препаратов прямого противовирусного действия).

Применение 3D-терапии у реципиентов печени к настоящему времени изучено недостаточно полно, однако в представленных исследованиях эффективность варьирует от 97 до 100%, включая пациентов с выраженным фиброзом трансплантата (стадии F3–F4 по METAVIR) [16–18].

Перечисленные противовирусные препараты не обладают потенциальной нефротоксичностью в отличие от распространенных софосбувир-содержащих протоколов, что имеет немаловажное значение у реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции, так как зачастую у них снижена функция почек, что обусловлено кальциевыми нефротоксичностью, последствиями перенесенного острого почечного повреждения в рамках гепаторенального синдрома или во время трансплантации печени, а также развитием хронической болезни почек в исходе HCV-ассоциированного гломерулонефрита.

Особенностью применения противовирусного протокола, включающего паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир, является необходимость снижения дозы ингибиторов кальциевых каналов вследствие повышения их плазменных концентраций (преимущественно такролимуса – в 270 раз) под действием паритапревира, что требует коррекции дозировки и тщательного лабораторного мониторинга концентрации этих иммунодепрессантов.

В нашем клиническом наблюдении представлен пациент, перенесший 3 курса интерферон-содержащей терапии и 1 курс препаратов прямого противовирусного действия, не приведших к достижению устойчивого вирусологического ответа, что являлось прогностически неблагоприятным фактором при назначении нового курса ПВТ. Кроме того, в связи с развитием цирроза трансплантата в исходе рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа потребовалось проведение ретрансплантации печени. Однако, несмотря на отягощенный анамнез, в результате применения паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в сочетании с рибавирином в течение 24 недель были достигнуты устойчивый вирусологический ответ и нормализация функции трансплантированной печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение ПВТ с использованием паритапревира, ритонавира, омбитасвира, дасабувира в сочетании с рибавирином является высокоэффективным и безопасным методом лечения рецидива

HCV-инфекции 1-го генотипа у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *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.
2. *Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ et al.* Liver transplantation in the United States, 1999–2008. *Am J Transplant.* 2010; 10: 1003–1019.
3. *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.
4. *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.
5. *Piccioletto FP, Tritto G, Lanza AG et al.* Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol.* 2007; 46: 459–465.
6. *Watt K.* A practical guide to the management of HCV infection following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1707–1713.
7. *Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al.* HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000; 32: 673–684.
8. *Firpi RJ, Clark V, Soldevila-Pico C et al.* The natural history of hepatitis C cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2009; 15: 1063–1071.
9. European Liver Transplant Registry [Internet]. [http://www.eltr.org/Patient Survival vs Primary Indication](http://www.eltr.org/Patient%20Survival%20vs%20Primary%20Indication). Available from: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html>.
10. *Zimmermann T, Bocher WO, Biesterfeld S et al.* Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int.* 2007; 20: 583–590.
11. *Jain A, Sharma R, Ryan C et al.* Response to antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C viral infection: a single center experience. *Clin Transpl.* 2010; 24: 104–111.

12. *Crespo G, Marino Z, Navasa M, Forns X.* Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology.* 2012; 142: 1373–1383.
13. *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.
14. *Raedler LA.* Viekira Pak (Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir Tablets; Dasabuvir Tablets): All-Oral Fixed Combination Approved for Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. *American Health & Drug Benefits.* 2015; 8: 142–147.
15. *Viekira Pak (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets), copackaged [prescribing information].* North Chicago, IL: AbbVie Inc; February 2015.
16. *Kwo PY, Mantry PS, Coakley E et al.* An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *The New England Journal of Medicine.* 2014; 371: 2375–2382.
17. *Yu ML, Chen YL, Huang CF et al.* 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.
18. *Tronina O, Durlik M, Wawrzynowicz-Syczewska M 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. *Annals of Transplantation.* 2017; 22: 199–207.

*Статья поступила в редакцию 11.09.2018 г.
The article was submitted to the journal on 11.09.2018*