

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-4-61-68

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ С РЕЦИДИВОМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С 1-го ГЕНОТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>, Д.В. Умрик<sup>1</sup>, И.А. Милосердов<sup>1, 2</sup>, Е.Т. Егорова<sup>1</sup>, Р.А. Латыпов<sup>1</sup>

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

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

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность применения паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в сочетании или без рибавирина у реципиентов печени с рецидивом HCV 1-го генотипа после трансплантации. **Материалы и методы.** В исследование включено 46 пациентов после ортотопической трансплантации печени с рецидивом HCV 1-го генотипа; 37 пациентов завершили полный 24-недельный курс противовирусной терапии, включающей паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир в сочетании или без рибавирина. Эффективность терапии рассчитывалась как доля пациентов, достигших авиремии через 12 недель после окончания курса лечения. Безопасность терапии оценивалась по количеству нежелательных явлений, возникших во время курса противовирусной терапии. **Результаты.** Устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания курса противовирусной терапии, включающей паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир, достигли 100% реципиентов печени. Снижение интенсивности цитолитического и холестатического синдромов отмечалось на 4-й неделе терапии. Нежелательные явления были зарегистрированы у 56,7% исследуемых, в основном они были нетяжелыми и купировались самостоятельно. Острое клеточное отторжение трансплантата развилось у 1 пациента (2,7%). Не было зарегистрировано случаев необратимой дисфункции трансплантата печени или смерти реципиента. **Заключение.** Применение паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира безопасно и эффективно при лечении рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени.

*Ключевые слова:* хронический гепатит С, рецидив, трансплантация печени, препараты прямого противовирусного действия, 3D-терапия, устойчивый вирусологический ответ.

## THE EFFICACY AND SAFETY OF ANTIVIRAL DRUGS OF DIRECT ACTION IN LIVER RECIPIENTS WITH RECURRENCE OF CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 AFTER TRANSPLANTATION

О.М. Tsiroulnikova<sup>1, 2</sup>, D.V. Umrik<sup>1</sup>, I.A. Miloserdov<sup>1, 2</sup>, E.T. Egorova<sup>1</sup>, R.A. Latypov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

**Aim.** To study the efficacy and safety of the use of paritaprevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir in combination or without ribavirin in liver recipients with recurrence of HCV 1 genotype after transplantation. **Materials and methods.** The study included 46 patients after orthotopic liver transplantation with recurrence of HCV 1 genotype. 37 patients completed a 24-week course of antiviral therapy, including paritaprevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir in combination or without ribavirin. The effectiveness of the therapy was calculated as the proportion

**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

of patients who achieved aviremia 12 weeks after the end of the course of treatment. The safety of therapy was assessed by the number of adverse events that occurred during the course of antiviral therapy. **Results.** A sustained virologic response at 12 weeks after the end of the course of antiviral therapy, including paritaprevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir, reached 100% of the recipients of the liver. Reduction in the intensity of cytolytic and cholestatic syndromes was noted at week 4 of therapy. Adverse events were recorded in 56.7% of the subjects, mostly they were not severe and were stopped on their own. Acute cellular rejection of the transplant developed in 1 patient (2.7%). There have been no cases of irreversible liver transplant dysfunction or death of the recipient. **The conclusion.** The use of paritaprevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir is safe and effective in the treatment of relapse of HCV infection of 1 genotype after liver transplantation.

*Key words: chronic hepatitis C, relapse, liver transplantation, direct antiviral action, 3D-therapy, sustained virologic response.*

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция вируса гепатита С (HCV, Hepatitis C virus, англ. вирус гепатита С) является основной причиной развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых пациентов в развитых странах, как следствие, выступая наиболее частым заболеванием, приводящим к трансплантации печени [1, 2]. Рецидив HCV после трансплантации является универсальным, кроме того, на фоне иммуносупрессивной терапии прогрессирование заболевания ускоряется, быстро приводя к развитию цирроза трансплантата у половины реципиентов в течение первых 10 лет после трансплантации печени [3]. Возврат HCV после трансплантации значительно снижает выживаемость реципиентов печени, являясь ведущей причиной летальности в этой когорте пациентов [4]. Эффективная противовирусная терапия позволяет улучшить исходы трансплантации у реципиентов печени с рецидивом HCV [5–7].

Ранее для лечения HCV, в том числе после трансплантации печени, широко применялись препараты интерферона и рибавирин. Данная схема требовала длительного применения (48–72 недели), обладала низкой эффективностью, особенно при лечении 1-го генотипа вируса, и широким спектром нежелательных явлений, вплоть до отторжения трансплантата и смерти. Появление новых безинтерфероновых схем, включающих препараты прямого противовирусного действия (ПППД), значительно улучшило эффективность и безопасность противовирусной терапии (ПВТ).

Одним из современных режимов, применяемых для лечения HCV 1-го генотипа, является комбинация трех ПППД, воздействующих сразу на все известные на сегодняшний день мишени вируса (3D-терапия – direct antiviral agents, англ.): ингибитора протеазы NS3/4A паритапуревира, усиленного ритонавиром, ингибитора NS5A омбитасвира и ингибитора полимеразы NS5B дасабувира. Эффективность данной схемы у реципиентов печени составляет 95–100%. Терапия хорошо переносится, редко приводя к тяжелым и жизнеугрожающим нежелательным явлениям и преждевременному прекращению курса лечения.

Однако, несмотря на явные преимущества данного режима ПВТ, имеются особенности его применения у реципиентов печени, связанные, в первую очередь, с наличием межлекарственного взаимодействия между ПППД и ингибиторами кальциневрина. В мировой литературе описаны лишь единичные немногочисленные исследования (включающие от 5 до 35 пациентов), демонстрирующие применение данной схемы у реципиентов печени с рецидивом HCV.

## ЦЕЛЬ

Изучить эффективность и безопасность применения паритапуревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в сочетании или без рибавирина у реципиентов печени с рецидивом HCV 1-го генотипа после трансплантации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 46 пациентов после ортотопической трансплантации печени (32 мужчины и 14 женщин) в возрасте от 31 до 70 лет (средний возраст  $47,9 \pm 9,7$  года). Время после трансплантации печени составило  $11,0 \pm 5,0$  месяца (от 2 месяцев до 25 лет).

Критерием включения в исследование было наличие верифицированного рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

На протяжении курса ПВТ и через 12 недель после его окончания пациенты проходили плановое обследование каждые 4 недели, включающее в себя лабораторные исследования (степень вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, концентрация иммуносупрессанта в крови, общий анализ мочи) и инструментальные методы диагностики (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а также мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием

каждые 8 недель). Концентрация иммуносупрессантов в крови определялась не реже 1 раза в 4 недели и дополнительно по показаниям при изменении дозы такролимуса.

Для определения степени некровоспалительных изменений и стадии фиброза трансплантата перед

началом лечения выполнялась пункционная биопсия трансплантата печени. Степень активности гепатита оценивали с использованием полуколичественного метода, предложенного R.G. Knodell, для оценки стадии фиброза трансплантата печени применялась шкала METAVIR.

Пациенты получали иммуносупрессивную терапию на основе ингибиторов кальциневрина (такролимус и циклоспорин). Начальная доза такролимуса составила 0,5 мг/неделю, циклоспорина – 25 мг через день, в дальнейшем кратность приема корректировалась под контролем концентрации в плазме крови. Доза такролимуса во время курса ПВТ составляла от 0,5 мг 1 раз в 5 дней до 0,5 мг 1 раз в 14 дней, доза циклоспорина – от 25 мг через день до 25 мг в день. Целевая концентрация ингибиторов кальциневрина была 5,0–7,0 нг/мл для такролимуса, 50–100 нг/мл для циклоспорина.

37 пациентов завершили полный 24-недельный курс ПВТ, в которую входил стандартный набор противовирусных препаратов прямого действия: омбитасвир 12,5 мг + паритапревир 75 мг + ритонавир 50 мг + дасабувир 500 мг (3D-терапия, Викеяра Пак) и рибавирин (800–1200 мг в зависимости от массы тела). При развитии нежелательных явлений, ассоциированных с приемом рибавирина, его суточная доза была снижена или отменена.

Еще 9 пациентов продолжают противовирусную терапию на разных стадиях.

Оценку эффективности ПВТ проводили через 4, 8, 12, 16, 20, 24 недели после начала курса, а также через 12 недель после его завершения. Лечение считалось эффективным при достижении и сохранении авиремии через 12 недель после его окончания (достижение устойчивого вирусологического ответа – УВО). Также оценивались лабораторные показатели функции печени и интенсивность цитолитического и холестатического синдромов. Лечение считалось эффективным при нормализации данных биохимических маркеров.

Безопасность терапии оценивали по количеству нежелательных явлений, выявленных на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных во время 3D-терапии в сочетании или без рибавирина. Учитывалась выживаемость реципиентов и трансплантатов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Эффективность

Исходный уровень вирусной нагрузки у реципиентов печени с рецидивом HCV до начала ПВТ составил  $1,5 [0,5; 5,3] \times 10^6$  МЕ/мл (от  $1,2 \times 10^2$  до  $2,7 \times 10^7$  МЕ/мл). На 4-й неделе курса у 20 пациентов (54,1%) была достигнута авиремия. В дальнейшем количество пациентов с неопределяемой РНК HCV

Таблица 1

### Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

#### Clinical and demographic characteristics of patients

Параметр	Количество пациентов	%
Мужчины	32	69,6
Женщины	14	30,4
Причина трансплантации печени		
Цирроз печени	41	89,1
Цирроз печени + гепатоцеллюлярная карцинома	5	10,9
Генотип		
Субтип 1a	3	6,5
Субтип 1b	26	56,5
1, субтип неизвестен	17	37,0
Донор		
Посмертный	44	95,7
Родственный (трансплантация правой доли)	2	4,3
Стадия фиброза по METAVIR		
F0–F1	31	67,4
F2	11	23,9
F3	3	6,5
F4	1	2,2
Наличие ПВТ в анамнезе	22	47,8
Сроки предшествующей ПВТ		
До трансплантации	15	32,6
После трансплантации	5	10,9
И до, и после	2	4,3
Режим предшествующей ПВТ		
Пег-ИФН + рибавирин	16	34,7
Пег-ИФН + рибавирин + ПППД	1	2,2
ПППД	5	10,9
Ответ на предыдущую ПВТ		
Рецидив	8	17,4
Нет ответа	9	19,6
Прекращена из-за нежелательных явлений	5	10,9
Иммуносупрессивная терапия		
Такролимус	42	91,3
Такролимус + микофенолаты	3	6,5
Такролимус + эверолимус	1	2,2
Циклоспорин	1	2,2

*Примечание.* ПВТ – противовирусная терапия, ПППД – препараты прямого противовирусного действия, Пег-ИФН – пегилированный интерферон.

увеличивалось каждые 4 недели, и к 20-й неделе авиремии достигли все 37 реципиентов. Однако на 24-й неделе у 2 пациентов был выявлен вирусологический прорыв. Через 12 недель после окончания курса ПВТ репликации вируса не имели все 37 пациентов. Таким образом, доля пациентов, достигших УВО 12, составила 100% (табл. 2).

Таблица 2

**Вирусологическая эффективность 3D-терапии в сочетании или без рибавирина у пациентов с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени**

**Virologic efficacy of 3D therapy with or without ribavirin in patients with recurrent HCV infection 1 genotype after liver transplantation**

Сроки противовирусной терапии	Количество пациентов, достигших авиремии, n (%)	Количество пациентов с определяемой HCV РНК, n (%)
Во время курса лечения		
4-я неделя	20 (54,1)	17 (45,9)
8-я неделя	29 (78,4)	8 (21,6)
12-я неделя	32 (86,5)	5 (13,5)
16-я неделя	34 (91,9)	3 (8,1)
20-я неделя	37 (100)	0 (0)
24-я неделя	35 (94,6)	2 (5,4)
После завершения курса терапии		
4-я неделя	37 (100)	0 (0)
12-я неделя	37 (100)	0 (0)

В ходе исследования было выявлено снижение активности печеночных ферментов уже на 4-й неделе ПВТ (табл. 3).

Белково-синтетическая функция трансплантата оставалось стабильной и удовлетворительной на всем протяжении курса лечения и через 4 недели после его завершения. На 4, 8 и 12-й неделе лечения имела тенденция к гипербилирубинемии, однако не было доказано достоверных различий по сравнению с исходным уровнем концентрации общего билирубина ( $p = 0,23$ ,  $p = 0,32$ ,  $p = 0,28$  соответственно). Повышение уровня билирубина выше референсных значений отмечалось у 10 пациентов, что составило 27,0%. Максимальная концентрация билирубина, зарегистрированная у 1 пациента на 12-й неделе те-

рапии, составила 90,5 мкмоль/л, в дальнейшем отмечалась ее спонтанная нормализация.

**Безопасность**

Общее количество пациентов, имевших от 1 до 5 нежелательных явлений, составило 56,8% (21 пациент) от всех реципиентов, прошедших курс ПВТ. У остальных 43,2% (16 пациентов) не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

В ходе проведения курса лечения были зарегистрированы следующие нежелательные явления.

*1. Гематологические нежелательные явления*

Гематологические осложнения во время курса ПВТ были представлены развитием рибавирин-индуцированной гемолитической анемии у 11 реципиентов (29,7%), тромбоцитопении у 2 реципиентов (5,4%), лейкопении у 2 пациентов (5,4%), нейтропении у 1 пациента (2,7%).

Гемолитическая анемия развивалась на 4–16-й неделе курса (чаще на 8–12-й). Анемия легкой степени (уровень гемоглобина от 110 до 90 г/л) была отмечена у 7 пациентов (18,9%), средней степени (содержание гемоглобина 90–70 г/л) – у 4 пациентов (10,8%). Не было выявлено случаев развития анемии тяжелой степени, минимальное значение уровня гемоглобина во время курса ПВТ составило 80 г/л.

Для коррекции проявлений рибавирин-индуцированной гемолитической анемии всем пациентам была выполнена коррекция дозы рибавирина: 3 пациента продолжили прием редуцированной дозы (меньше начальной суточной дозы на 200 мг), 8 пациентов прекратили прием рибавирина. Одному пациенту потребовалось введение препаратов рекомбинантного эритропоэтина альфа в течение 2 месяцев с положительным клиническим эффектом. Во время курса лечения не возникало необходимости в проведении гемотрансфузий.

Лейкопения была зарегистрирована у 2 пациентов (5,4%): у одного – средней тяжести (количество лейкоцитов снизилось до  $2,7 \times 10^9/л$ ) на 16-й неделе ПВТ и у одного – тяжелой степени (количество лейкоцитов составило  $0,9 \times 10^9/л$ ), за счет развития нейтропении (количество нейтрофилов снизилось до  $0,5 \times 10^9/л$ ) на 12-й неделе, что клинически проявлялось общей слабостью, субфебрильной лихорадкой,

Таблица 3

**Активность цитолитических и холестатических ферментов во время курса ПВТ**

**The activity of cytolytic and cholestatic enzymes during the course of the antiviral therapy**

Печеночные ферменты	До начала лечения	4-я неделя курса	Через 12 недель после окончания лечения	Референсные значения
АЛТ, ед/л	70,6 [45,3; 108,6]	35,2 [30,5; 55,6]	30,2 [23,4; 40,6]	0,0–45,0
АСТ, ед/л	59,6 [33,4; 100,2]	33,2 [26,4; 48,8]	27,6 [20,9; 36,1]	0,0–35,0
ГГТ, ед/л	68,3 [31,5; 175,7]	45,4 [32,6; 82,4]	32,9 [21,9; 51,8]	0,0–55,0
ЩФ, ед/л	167,5 [95,0; 275,6]	92,7 [54,8; 189,6]	80,9 [40,8; 175,2]	53,0–128,0

афтозным стоматитом). Для коррекции нейтропении проводились инъекции рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека с положительным эффектом.

#### 2. Кожные нежелательные явления

Побочные эффекты со стороны кожных покровов в виде кожного зуда, сухости и аллергической сыпи были зарегистрированы у 6 пациентов (16,2%) на 8–16-й неделе лечения. Данные явления имели легкую степень, не требовали лечения или коррекции протокола ПВТ и купировались самостоятельно.

#### 3. Проявления со стороны органов желудочно-кишечного тракта

Жалобы со стороны органов желудочно-кишечного тракта в виде снижения аппетита, тошноты, диареи отмечались у 3 пациентов (8,1%) на 8–12-й неделе терапии, имели легкую степень и не требовали медикаментозного лечения.

У 10 пациентов (27%) на 8–20-й неделе терапии отмечалась транзиторная гипербилирубинемия. Максимальный уровень билирубина составил 90,0 мкмоль/л у 1 пациента на 16-й неделе курса, что клинически проявлялось появлением субиктеричности кожных покровов и видимых слизистых. У остальных пациентов с развившейся гипербилирубинемией уровень билирубина находился в пределах от 23 до 60 мкмоль/л. К 24-й неделе терапии уровень общего билирубина снизился до пределов референсных значений.

#### 4. Астеновегетативный синдром

Жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности и толерантности к физической нагрузке предъявляли 16 пациентов, что составило 43,2% от общего количества испытуемых. Данные нежелательные явления отмечались с 4-й по 24-ю неделю терапии, были легкими и не требовали медицинского вмешательства.

#### 5. Психоневрологические симптомы

Психоневрологические изменения легкой степени тяжести на фоне курса ПВТ, такие как раздражительность, тревога, снижение психоэмоционального фона, нарушение сна встречались у 5 реципиентов, что составило 13,5%. Не было зарегистрировано тяжелых психоневрологических нежелательных явлений, требующих медикаментозного лечения.

#### 6. Отторжение трансплантата

На 12-й неделе курса противовирусного лечения у одного пациента (2,7%) по данным внеплановой пункционной биопсии трансплантата, выполненной в связи с повышением активности трансаминаз (АЛТ до 520 ед/л, АСТ до 450 ед/л), было диагностировано острое клеточное отторжение трансплантированной печени легкой степени (RAI 5 баллов). Противовирусная терапия была продолжена в полном объеме. Для лечения острого клеточного отторжения трансплантата пациенту была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в высоких дозах (1000 мг № 3) с

положительным клиническим эффектом. В дальнейшем функция трансплантата оставалась стабильной.

Функция почек во время курса лечения оставалась стабильной: уровень креатинина до и после терапии составил  $82,9 \pm 26,8$  и  $74,7 \pm 38,5$  мкмоль/л соответственно.

В ходе лечения не было зарегистрировано ни одного случая развития необратимой дисфункции трансплантата печени, требовавшей выполнения ретрансплантации.

Летальность, ассоциированная с приемом паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в сочетании или без рибавирина у реципиентов с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа отсутствовала.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным мировой литературы, применение препаратов прямого противовирусного действия, в частности 3D-терапии в сочетании или без рибавирина, для лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени ввиду своей высокой эффективности и широкого профиля безопасности позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа у 97–100% пациентов вне зависимости от степени HCV-ассоциированного повреждения трансплантата и характера ответа на предшествующую противовирусную терапию [8, 9, 10].

В ходе нашего исследования было установлено, что УВО 12 достигают 100% реципиентов с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа.

При использовании ПВТ на основе препаратов интерферона предиктором эффективного лечения является достижение быстрого вирусологического ответа. При обнаружении HCV РНК вплоть до 12-й недели терапии вероятность достижения УВО снижается, а сохранение репликации вируса гепатита С после 12 недель терапии сопряжено с неэффективностью проводимого курса. Также критериями преждевременного прекращения интерферон-содержащей терапии HCV-инфекции в связи с отсутствием эффекта является вирусологический прорыв – возобновление репликации вируса гепатита С во время проводимого лечения [11].

Применение препаратов прямого противовирусного действия для лечения HCV-инфекции нивелирует особенности вирусологического ответа у разных пациентов. К настоящему времени нет общепризнанного мнения, когда следует прекращать противовирусную терапию у пациентов с сохраняющейся репликацией вируса гепатита С.

В немногочисленных исследованиях, посвященных применению паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира у реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа, были зарегистрированы случаи сохранения репликации вируса гепатита С вплоть до 4-й и 8-й недели ПВТ, при этом не было выявлено влияния данного факта на частоту

достижения устойчивого вирусологического ответа [8, 9, 10].

В нашем исследовании активная репликация вируса гепатита С сохранялась у 45,9% пациентов на 4-й неделе терапии, у 21,6% – на 8-й неделе, у 13,5% – на 12-й неделе, у 8,1% – на 16-й неделе. На 20-й неделе терапии у всех реципиентов была отмечена авиремия, однако на 24-й неделе у двух пациентов вновь была выявлена репликация вируса гепатита С. Также с 8-й по 24-ю неделю терапии регистрировались вирусологические прорывы (от 1 до 3 случаев каждые четыре недели). Следует отметить, что степень вирусной нагрузки, определяемая во время курса, была значительно ниже исходной, варьировала в диапазоне от 10 до  $10^4$  МЕ/мл и прогredientно снижалась на фоне продолжения приема противовирусных препаратов.

В исследовании AMBER-CEE Study, так же как и в данной работе, был зарегистрирован случай сохранения репликации вируса гепатита С в конце терапии с последующей его элиминацией и достижением УВО 12 [10].

Полученные данные демонстрируют, что особенности ответа на ПБТ с использованием 3D-терапии в сочетании или без рибавирина, такие как отсутствие быстрого вирусологического ответа, наличие вирусологических прорывов, являющиеся предикторами неэффективности лечения с использованием препаратов на основе интерферона, не оказывают влияния на конечную вирусологическую эффективность ПБТ. Данные результаты могут служить основанием для проведения полного курса вне зависимости от степени вирусной нагрузки, определяемой во время лечения. Также полученные сведения могут быть аргументом в пользу более редкого определения HCV РНК в сыворотке крови у реципиентов, принимающих противовирусную терапию, с целью снижения экономических затрат на лечение.

В настоящем исследовании снижение дозы или полная отмена рибавирина в связи с развитием нежелательных явлений (в общем у 29,7% пациентов) не показали отрицательного влияния на эффективность 3D-терапии. Полученные данные могут служить аргументом в пользу дальнейшего накопления информации, и возможно, в перспективе приведут к исключению рибавирина из протоколов ПБТ после трансплантации печени, что еще больше улучшит профиль безопасности терапии HCV-инфекции после трансплантации печени.

Как и в других работах, изучавших возможности лечения возвратной HCV-инфекции 1-го генотипа у реципиентов печени с использованием 3D-терапии, в настоящем исследовании не было установлено различий в эффективности ПБТ в зависимости от срока, прошедшего после трансплантации печени, и стадии фиброза трансплантата [9, 10].

Применение ранее широко распространенной стандартной схемы лечения HCV на основе препаратов интерферона было сопряжено с высоким риском нежелательных явлений, вплоть до развития жизнеугрожающих состояний. Плохая переносимость данной терапии сопряжена с высокой частотой преждевременного прекращения лечения (около 30%) или снижения дозы препаратов интерферона и/или рибавирина (до 70%), что неблагоприятно сказывается на конечной эффективности ПБТ [12–15].

Кроме того, терапия на основе интерферона стимулирует иммунные реакции организма, достоверно повышая риск развития отторжения трансплантата, составляя в среднем 5% [16, 17].

Безинтерфероновые пероральные схемы ПБТ демонстрируют широкий профиль безопасности, что было подтверждено результатами настоящего исследования.

Полученные данные сопоставимы с результатами других исследователей, изучавших применение 3D-терапии в сочетании или без рибавирина у реципиентов с возвратной HCV-инфекцией 1-го генотипа, демонстрирующих развитие анемии у 26–37,1% реципиентов [8, 10]. По данным, представленным M.L. Yu et al., анемия развивалась чаще, встречаясь у 75% реципиентов [9]. При применении противовирусных режимов на основе софосбувира описана сходная частота развития анемии [18, 19].

В ходе исследования было установлено, что вероятность развития анемии коррелирует с исходно более низкими значениями гемоглобина до начала ПБТ ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,05$ ), данная закономерность прослеживалась и при лечении HCV-инфекции с использованием интерферон-содержащих схем [20–23]. Полученный результат может способствовать разработке ограничений назначения рибавирина для пациентов с HCV-инфекцией.

Вероятность развития лейкопении и нейтропении при применении 3D-терапии в сочетании или без рибавирина, по данным мировой литературы, также ограничена единичными случаями. Для сравнения: применение препаратов пег-ИФН и рибавирина приводило к лейко- и нейтропении тяжелой степени у 19,4–21,1% больных хроническим гепатитом С, крайне тяжелой – у 2,1–5,9% пациентов [24]. Для коррекции нейтропении одному пациенту потребовалось введение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека.

Остальные нежелательные явления были представлены кожными симптомами (зуд, сыпь, сухость) у 16,2% реципиентов, диспепсическими расстройствами (снижение аппетита, тошнота, диарея) у 8,1%, слабостью и повышенной утомляемостью у 43,2%, психоневрологическими расстройствами у 13,5% реципиентов. Данные нежелательные явления были легкими и купировались самостоятельно, не требовалась коррекция терапии. В исследованиях, посвя-

щенных изучению применения ПППД для лечения рецидива HCV-инфекции у пациентов после трансплантации печени, получены сходные данные по частоте развития вышеперечисленных неспецифических нежелательных явлений [8–10, 18, 19].

Бессимптомная транзиторная гипербилирубинемия, развивающаяся во время курса ПВТ, которая может быть связана с гемолизом, индуцированным рибавирином, возникла у 27% пациентов (максимальное значение концентрации билирубина составило 90,5 мкмоль/л). По данным других исследователей, изучавших применение паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в сочетании или без рибавирина, частота гипербилирубинемии была сходной, также носила транзиторный характер и купировалась спонтанно. В исследовании AMBER-CEE Study у одного пациента была зарегистрирована максимальная гипербилирубинемия, достигшая 188,0 мкмоль/л на 24-й неделе терапии, в дальнейшем концентрация билирубина спонтанно вернулась к диапазону референсных значений [10].

Согласно данным о применении ПППД у пациентов, перенесших трансплантацию печени, частота развития тяжелых или крайне тяжелых нежелательных явлений невысока (от 0 до 5%). В нашем исследовании не было зарегистрировано жизнеугрожающих побочных эффектов, у одного пациента было отмечено развитие нежелательного явления 3-й степени (криз острого клеточного отторжения легкой степени (RAI 5 баллов), потребовавшее проведения пульс-терапии глюкокортикоидами в высоких дозах (метилпреднизолон 1000 мг № 3) с положительным эффектом. Таким образом, вероятность развития острого клеточного отторжения на фоне приема ПППД существует и составляет 2,7% (1 реципиент).

В настоящем исследовании 37 пациентов прошли полный 24-недельный курс ПВТ. На протяжении курса приема ПППД не было выявлено развития нежелательных явлений, приведших к смерти пациента или необратимой дисфункции трансплантата. Также не было описано случаев преждевременного завершения терапии из-за нежелательных явлений, что встречалось в зарубежных исследованиях применения паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в сочетании или без рибавирина у реципиентов с возвратной HCV-инфекцией 1-го генотипа. По данным O. Tronina et al., во время лечения не было зарегистрировано случаев смерти, потери или отторжения трансплантата, однако 2 пациента (5,7%) преждевременно завершили курс терапии из-за развития нежелательных явлений на 20-й и 23-й неделе. Несмотря на сокращение рекомендованных сроков ПВТ, эти пациенты также достигли УВО [10]. По данным P.Y. Kwo et al., из-за развития нежелательных явлений на 18-й из рекомендованных 24 недель терапии лечение прекратил один пациент (2,7%), который также не имел репликации вируса

гепатита С через 12 недель после окончания лечения [8].

Хроническая болезнь почек является частым сопутствующим заболеванием у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу осложнений HCV-инфекции. В генезе снижения почечной функции у этой категории больных могут быть развитие HCV-ассоциированного гломерулонефрита, криоглобулинемии, длительный прием нефротоксичных препаратов, в том числе ингибиторов кальциневрина. В связи с этим влияние ПВТ на функцию почек является одним из важнейших критериев безопасности современных противовирусных средств. Известно, что противовирусные режимы на основе софосбувира, имеющего преимущественно почечный клиренс, вызывают прогрессирование почечной дисфункции [25]. В некоторых исследованиях показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации на фоне приема софосбувира носит обратимый характер, однако это не исключает вероятности в появлении потребности в заместительной почечной терапии. В отличие от противовирусных схем на основе софосбувира применение паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира не оказывает негативного влияния на функцию почек [8, 9, 26]. Согласно данным O. Tronina et al., снижение скорости клубочковой фильтрации возникает на фоне повышения концентрации ингибиторов кальциневрина и при снижении дозы последних возвращается к исходным значениям [10].

В настоящем исследовании не было выявлено различий в концентрации уровня сывороточного креатинина в разные сроки во время курса терапии и после его завершения, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния применяемой ПВТ на функцию почек.

В ходе исследования продемонстрирована высокая эффективность и широкий профиль безопасности 3D-терапии для лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

## ВЫВОДЫ

Эффективность ПВТ, включающей паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир в сочетании с рибавирином или без него, составляет 100% вне зависимости от скорости вирусологического ответа, наличия или отсутствия вирусологических прорывов, стадии фиброза трансплантата и времени, прошедшего после трансплантации печени. Снижение дозы или полная отмена рибавирина не снижает эффективности данной схемы ПВТ.

Тяжелые нежелательные явления встречаются у 2,7% реципиентов, принимающих 3D-терапию в сочетании или без рибавирина, что свидетельствует о безопасности применения данной схемы для 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. *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.
4. *Forman LM, Lewis JD, Berlin JA et al.* The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol.* 2002; 122: 889–96.
5. *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.
6. *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.
7. *Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M et al.* Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterol.* 2007; 132: 1746–1756.
8. *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.
9. *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.
10. *Tronina O, Durlík 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.
11. *Yu ML, Liu CH, Huang CF et al.* Revisiting the stopping rule for hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon plus ribavirin. *PLoS One.* 2012; 7: 520.
12. *Crespo G, Marino Z, Navasa M, Fornis X.* Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology.* 2012; 142: 1373–1383.
13. *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.
14. *Wang CS, Ko HH, Yoshida EM et al.* Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant.* 2006; 6: 1586–1599.
15. *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.
16. *Gonzalez SA.* Management of recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Gastroenterol & Hepatol.* 2010; 6: 637–645.
17. *Terrault NA.* Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14: 58–66.
18. *Aragwal K, Castells L, Müllhaupt B et al.* Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1–4 HCV-infected liver transplant recipients. *J of Hepatol.* 2017; 6: 34–46.
19. *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. *Hepatol.* 2016; 63: 1493–1505.
20. *Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ, Шарabanов АС.* Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С. *Гепатологический форум.* 2011; 4: 2–14. *Bakulin IG, Sandler JuG, Sharabanov AS.* Gematologicheskie nezhelatel'nye javlenija pri provedenii protivovirusnoj terapii u bol'nyh hronicheskim gepatitom S. *Gepatologicheskij forum.* 2011; 4: 2–14.
21. *Моисеев СВ, Абдурахманов ДТ.* Применение кровяных факторов роста для улучшения результатов противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. *Клиническая гепатология.* 2011; 7 (2): 39–43. *Moiseev SV, Abdurahmanov DT.* Primenenie krovetvornyh faktorov rosta dlja uluchshenija rezul'tatov protivovirusnoj terapii u pacientov s hronicheskim gepatitom S. *Klinicheskaja gepatologija.* 2011; 7 (2): 39–43.
22. *Afdhal N, Dieterich D, Pockros P et al.* Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1302–1311.
23. *Sulkowski M, Wasserman R, Brooks L.* Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatol.* 2004; 11: 243–250.
24. *Toyoda H, Kumada T.* Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection – the IDEAL trial: '2b or not 2b (=2a), that is the question'. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2009; 17: 2845–2857.
25. *Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V et al.* Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence – the ANRS CUPILT study. *J of Hepatol.* 2016; 65: 711–718.
26. *Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al.* Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1590–1598.

*Статья поступила в редакцию 26.10.2018 г.*

*The article was submitted to the journal on 26.10.2018*