

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.36-002-022.6-036.87-02:616.36-089.843]-085.281.8

Сюткин В.Е.¹, Бессонова Е.Н.², Давыденко М.Н.³

ТЕРАПИЯ ВОЗВРАТНОГО ГЕПАТИТА С ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ: ОПЫТ ТРЁХ РОССИЙСКИХ ЦЕНТРОВ

¹ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», 129090, г. Москва, Россия, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21;

²ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», Свердловский областной гепатологический центр, г. Екатеринбург;

³ГБУЗ «НИИ-Краевая Клиническая больница № 1 имени Профессора С.В. Очаповского», г. Краснодар

Представлены результаты ретроспективного анализа опыта трех российских региональных центров трансплантации печени в отношении противовирусной терапии возвратного гепатита С у реципиентов печени. Изучено 6 различных схем терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД), которые применялись у 91 пациента. Частота стойкого вирусологического ответа через 12 нед по завершении терапии (СВО12) составила 92,3%. Наиболее перспективным представляется применение у реципиентов комбинации софосбувира и даклатавира, после применения которой рецидивы наблюдались только у 3 из 57 реципиентов, и были связаны с мутациями лекарственной устойчивости к ингибиторам NS5A. Серьезных нежелательных явлений, связанных с применением ПППД не отмечено. Частота реактивации инфекции HBV на фоне терапии ПППД у реципиентов печени не превышала сообщавшуюся ранее частоту развития гепатита В de novo в эндемичных регионах. Влияния генотипа вируса, выраженности фиброза трансплантата и добавления к терапии рибавирина на частоту СВО12 у больных с возвратным гепатитом С после трансплантации печени не выявлено.

Ключевые слова: гепатит С; трансплантация печени; препараты прямого противовирусного действия; многоцентровое исследование; противовирусная терапия.

Для цитирования: Сюткин В.Е., Бессонова Е.Н., Давыденко М.Н. Терапия возвратного гепатита С после трансплантации печени препаратами прямого противовирусного действия: опыт трёх российских центров. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23 (1): 4-14. DOI: 10.17816/EID42637.

Syutkin V.E.¹, Bessonova E.N.², Davydenko M.N.³

THERAPY OF RECURRENT HEPATITIS C AFTER TRANSPLANTATION OF THE LIVER WITH DIRECT ACTING ANTI-HEPATITIS C VIRUS DRUGS: EXPERIENCE OF THREE RUSSIAN CENTERS

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute of First Aid, 3, Bldg. 21, Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia;

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No 1, Sverdlovsk Regional Hepatology Center, 185, Volgogradskaya str., 620102 Ekaterinburg, Russia;

³Professor S.V. Ochapovsky Research Institute - Regional Clinical Hospital No 1, 167, 1 Maya str., 350901 Krasnodar, Russia

The results of a retrospective analysis of the experience of three Russian regional liver transplantation centers in relation to antiviral therapy of recurrent hepatitis C in liver recipients are presented. There were studied six different therapeutic schedules with direct antiviral drugs (DAVD) administered in 91 patients. The frequency of the persistent virologic response in 12 weeks after the completion of therapy (PVR12) amounted to 92.3%. In recipients, the use of a combination of sofosbuvir and daclatasvir seems to be the most promising as following its administration relapses observed in only 3 out of the 57 recipients were associated with drug resistance mutations to NS5A inhibitors. There were no serious adverse events related to the use of DAVD. The frequency of the reactivation of HBV infection against the background of DAVD therapy in liver recipients did not exceed the previously reported frequency of de novo hepatitis B in non-endemic regions. In recurrent hepatitis C patients after the liver transplantation effects of both the virus genotype, the pronouncement of graft fibrosis and the addition of ribavirin, on the frequency of SVO12 have not been revealed.

Key words: hepatitis C; liver transplantation; direct antiviral drugs; multicenter study; antiviral therapy.

For citation: Syutkin V.E., Bessonova E.N., Davydenko M.N. Therapy of recurrent hepatitis C after transplantation of the liver with direct acting anti-hepatitis C virus drugs: the experience of three Russian centers. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2018; 23(1):4-14. (In Russian). DOI: 10.17816/EID42637.

For correspondence: Vladimir E. Syutkin, MD, Ph.D., DSci., leading researcher of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of First Aid, 3, bldg. 21, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia. E-mail: vladsyutkin@gmail.com

Для корреспонденции: Сюткин Владимир Евгеньевич, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», E-mail vladsyutkin@gmail.com

Information about authors:

Syutkin V.E., <http://orcid.org/0000-0001-8391-5211>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgment** The authors are grateful to the staff of the Center for Molecular Diagnostics of the Federal Research Institute for Epidemiology of Federal Service on Customers'

Rights Protection and Human Well-Being Surveillance and personally to DSci., professor Chulanov V.P., as well as Ph.D. Karandasova IV. for the assistance in research on HCV mutations The study had no sponsorship.

Received 17.12.2017

Accepted 10.04.2018

Введение

В этиологической структуре заболеваний печени, приводящих к необходимости проведения ортотопической трансплантации (ОТП), инфекция HCV сохраняет лидирующие позиции в России и мире [1]. Если инфекция HCV не была излечена до ОТП, то её рецидив после ОТП наблюдается в 100% случаев. Возвратная инфекция HCV после ОТП вызывает 2 варианта болезни: «классический» хронический гепатит и фиброзирующий холестатический гепатит (ФХГ). Этот последний вариант наблюдается после ОТП в 2 – 9% случаев, характеризуется особо тяжёлым течением и в отсутствие эффективной противовирусной терапии (ПВТ) фатально приводит к потере трансплантата [2].

В последние годы наметилась тенденция к уменьшению числа ОТП, связанных с терминальными стадиями хронического гепатита С, что главным образом связывают с изменением парадигмы ПВТ [3]. С заменой режимов ПВТ, содержащих препараты пегилированного интерферона (ПИФН), на комбинацию препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) появилась возможность значительно увеличить частоту эрадикации инфекции HCV на всех стадиях хронического гепатита, включая декомпенсированный цирроз и возвратный гепатит у реципиентов печени. Современные режимы ПВТ отличаются удобством применения (все ПППД принимаются внутрь) и сокращение продолжительности лечения до 12 нед (или максимум до 24 нед). Частота получения стойкого вирусологического ответа через 12 нед после завершения ПВТ (СВО12) у реципиентов печени в результате применения ПППД достигает 90% и выше, а переносимость терапии сопоставима с переносимостью плацебо. Следует отметить, что СВО12 рассматривается как эквивалент полного очищения организма от инфекции HCV и ассоциируется у реципиентов печени с улучшением выживаемости трансплантатов и реципиентов, а также стабилизацией и регрессией фиброза трансплантата [4, 5].

Для лечения гепатита С применяются 3 класса ПППД, различающихся по механизму действия. Это ингибиторы сериновой протеазы вируса HCV, ингибиторы полимеразы, а также инги-

биторы комплекса NS5A, играющего важную роль в репликации HCV. К моменту подготовки настоящей публикации в каждом классе препаратов для клинического применения в мире зарегистрировано от 2 до 6 лекарственных форм и большое число их комбинаций (фиксированных и произвольных).

Бурный рост числа одобренных для клинического применения режимов ПВТ привёл к необходимости частого (практически ежеквартального) пересмотра международных рекомендаций по лечению гепатита С [6]. Более того, в ряде случаев результаты контролируемых клинических испытаний, полученных в когортах иммунокомпетентных пациентов, экстраполируются на реципиентов печени без проведения дополнительных испытаний в этих группах больных. Например, фиксированная лекарственная комбинация софосбувир/велпатасвир рекомендована для лечения возвратного гепатита у реципиентов печени, инфицированных HCV 2 и 3 генотипов, опираясь на высокую эффективность и безопасность применения этой комбинации при лечении иммунокомпетентных больных гепатитом С и отсутствие потенциальных лекарственных взаимодействий с иммуносупрессантами. В этих условиях особое значение приобретают результаты ретроспективного анализа применения новых режимов ПВТ в реальной клинической практике.

Мы представляем анализ результатов применения ПППД для лечения возвратной инфекции HCV, полученных в повседневной клинической практике трёх региональных российских центров трансплантации печени.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование были:

- 1) обнаружение РНК HCV в крови на момент трансплантации печени;
- 2) проведение ПВТ, не содержащей препаратов интерферона, после ОТП;
- 3) длительность наблюдения по завершении ПВТ не менее 12 нед (СВО12) или подтверждение вирусологического рецидива (прорыва) в процессе или по завершении терапии.

Восемьдесят девять реципиентов печени получили 91 курс ПВТ препаратами прямого действия, не включающей ПИФН. Два пациента получали

Таблица 1

Режимы противовирусной терапии больных возвратным гепатитом С по Центрам трансплантации

Центры	Число больных	Число курсов	Комбинация препаратов прямого действия						В том числе с рибавирином
			Соф-Риб	Соф-Сим	Дак-Ас	ПрОД	Соф-Дак	Соф-Лед	
Москва	53	55	5	5	4	1	31	9	11
Екатеринбург	13	13	1	–	–	–	11	1	12
Краснодар	23	23	–	–	–	2	15	6	23
Всего	87	89	6	5	4	3	57	16	46

Примечание. Соф – софосбувир; Дак – даклатавир; Лед – ледипасвир; Сим – симепревир; Ас – асунапревир; Велпа – велпатасвир; ПрОД – паритапревир, бустированный ритонавиром, омбитасвир, дасабувир.

ПВТ повторно. У всех пациентов, кроме одного, РНК HCV определялась в крови после ОТП. В одном случае после ОТП был продолжен курс ПВТ, начатый до ОТП. Характеристика режимов терапии представлена в табл. 1.

Все пациенты перенесли ОТП по поводу цирроза в исходе хронического гепатита С, в том числе в сочетании с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) в 22 (24%) случаях. У одного пациента (Краснодар) после ОТП развился ФХГ, проведена ретрансплантация печени, после которой назначена ПВТ. В двух других случаях (Екатеринбург) ОТП проведена по поводу цирроза, вызванного сочетанной инфекцией В и С и В, С, D (HBsAg+ на момент ОТП). Пациенты получали противовирусную профилактику энтекавиром, после ОТП возврат инфекции HBV не наблюдался. В одном случае (Москва) реципиент печени получал ПВТ после трансплантации почки, проведённой через 40 мес после ОТП по поводу хронического гломерулонефрита, ассоциированного с инфекцией HCV.

В качестве основного компонента поддерживающей иммуносупрессии все больные получали ингибитор кальциневрина (ИК) – циклоспорин или такролимус. В зависимости от принятого в Центре протокола проводилась монокомпонентная иммуносупрессия (Москва и Екатеринбург), или пациенты получали также препараты микофеноловой кислоты (Краснодар). Наблюдавшиеся в Московском центре 13 из 53 пациентов во время проведения ПВТ получали эверолимус в сочетании с ИК. Минимальные дозы (4 мг/сут) метилпреднизолона получали только 2 пациента, один из которых являлся реципиентом почки. Демографическая, клиническая и вирусологическая характеристика включённых в исследование пациентов представлена в табл. 2.

Фиброз трансплантата оценивался на основании фиброэластометрии печени у 70 пациентов, у 34 из них имеются результаты гистологического исследования ткани печени.

В 10 случаях пациентам проводилось исследование мутаций устойчивости HCV к противовирусным препаратам.

Результаты

На момент проведения анализа все, кроме одного пациента, живы. Один больной умер от прогрессирования ГЦР. Медиана наблюдения за пациентами с момента ОТП составила 44 мес, с момента завершения ПВТ – 14 мес.

У всех пациентов на момент завершения ПВТ вирус гепатита С в крови не выявлялся. Стойкий вирусологический ответ на 12 неделе был получен по завершении 82 из 89 первичных курсов, что составило 92%. Двум больным, у которых первый курс ПВТ оказался не эффективен, были проведены повторные курсы ПВТ, приведшие к СВО12.

Проанализирована эффективность и безопасность применения шести режимов ПВТ, не включавших препараты интерферона. Фиксированную комбинацию, в которую вошли паритапревир, бустированный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир (ПрОД), получали 3 пациента, инфицированные HCV 1b генотипа, в течение 12 нед без рибавирина (1) и в течение 24 нед с рибавирином (2). У всех пациентов получен СВО12. Комбинацию даклатавира и асунапревира (ДАК/АСУНА) без рибавирина в течение 24 нед получали 4 пациента, инфицированные HCV 1b генотипа. У трёх из них получен СВО12. Софосбувир с рибавирином (СОФ/РИБ) в течение 20 – 24 нед получали 6 пациентов, в том числе с 1 генотипом HCV (4) и 3 генотипом HCV (2): СВО12 получен у пяти из них. Комбинацию софосбувира и симепревира (СОФ/СИМ) получали в течение 12 нед 5 пациентов, инфицированных HCV 1b генотипа. У двух из них ПВТ была дополнена рибавирином. СВО12 получен у трёх из пяти пациентов. Фиксированную комбинацию софосбувира и ледипасвира (СОФ/ЛЕД) получали 16 пациентов, инфицированных HCV 1b генотипа, в течение 12 (6) или 24 (10) нед. В том числе в шести случаях – в сочетании с рибавирином. У всех 16 пациентов получен СВО12, включая больного с ФХГ. Наконец, наибольшее число курсов ПВТ (57) было проведено комбинацией СОФ/ДАК. СВО12 получен по завершении 54 (94,7%) из 57 курсов. Детальная характеристика этой подгруппы по генотипу HCV, длительно-

Общая характеристика больных

Параметры	Москва (n = 55)	Екатеринбург (n = 13)	Краснодар (n = 23)	Всего (n = 91)
Пол (м/ж)	40/15	11/2	22/1	73/18
Донор (живой/посмертный)	4/51	3/10	0/23	7/84
Возраст на момент ОТП, годы, М (95%ДИ)	52 (50;54)	44 (40;49)	53 (49;57)	51 (50;53)
Возраст на момент ПВТ, годы, М (95%ДИ)	55 (53;57)	47 (43;51)	54 (50;57)	53 (51;55)
Сроки начала ПВТ после ОТП, мес., Ме (мин.-макс.)	18 (0-91)	15 (0,5-120)	5 (2-31)	13 (0-120)
Наличие ГЦР при ОТП	16 (28%)	2 (15%)	4 (17%)	22(24%)
Иммуносупрессия:				
такролимус	45	13	13	71
циклоsporин	10	–	10	20
эверолимус	13	–	–	13
микофенолаты	–	–	23	23
кортикостероиды	2	–	–	2
Генотип HCV:				
1b	39	10	16	65
2	–	–	1	1
3	15	3	6	24
2k/1b	1	–	–	1
Вирусная нагрузка:				
высокая	30	3	1	34
низкая	13	10	22	45
не уточнялась	12	–	–	12
Фиброз трансплантата (данные фиброэластометрии):				
F0-2	23	2	22	47
F3-4	17	4	–	21
ФХГ	–	–	1	1
Не уточнён	15	7	–	22
Длительность наблюдения после ОТП (мес.), М (95%ДИ)	47 (40; 55)	45 (24; 67)	41 (33; 48)	45 (40; 51)
Длительность наблюдения после завершения ПВТ (мес.), М (95%ДИ)	16 (14; 18)	15 (10; 20)	25 (21; 29)	18 (16; 20)

Примечание. Соф – софосбувир; Дак – даклатавир; Лед – ледипасвир; Сим – симепревир; Ас – асунапревир; Велпа – велпатасвир; ПрОД – паритапревир, бустированный ритонавиром, омбитасвир, дасабувир.

сти терапии и добавлению рибавирина представлена в табл. 3.

Рецидивы наблюдались по завершении 1 из 6 курсов ПВТ, включающей СОФ/РИБ; 2 из 5 курсов СОФ/СИМ ± РИБ; 1 из 4 курсов ДАК/АСУ-НА и 3 (5,3%) из 57 курсов СОФ/ДАК ± РИБ. Все больные с рецидивом были инфицированы HCV генотипа 1b. Таким образом, у больных с генотипом 1b частота СВО12 составила 89%; у больных, инфицированных HCV 3 генотипа – 100%. Характеристика пациентов, у которых наблюдался рецидив после ПВТ, представлена в табл. 4.

Коррекция дозы ИК осуществлялась при начале терапии ПрОД согласно рекомендациям. Суточная доза циклоsporина у одного пациента снижалась в 6 раз от исходной дозы (до 25 мг/сут.) с переходом на однократный приём препарата. При этом

концентрация циклоsporина в крови, оцененная через 24 ч после приема препарата, варьировала в пределах 50 – 180 нг/мл. В двух других случаях пациенты получали ПрОД на фоне иммуносупрессии такролимусом в сочетании с микрофенолатом мофетила. Доза такролимуса при лечении ПрОД снижалась до 0,5 мг/нед. При этом концентрация такролимуса в крови составляла 6 – 10 нг/мл. После завершения ПрОД пациентам проводилась коррекция дозы такролимуса до ежедневного приёма, при поддержании уровня концентрации в пределах 8 нг/мл. Перед применением других режимов ПВТ коррекция доз иммуносупрессивных препаратов не проводилась. По завершении ПВТ в большинстве случаев (73) доза ИК не потребовала изменения. У семи пациентов, у которых был получен СВО12, возникла необходимость в увели-

Таблица 3

Частота рецидивов возвратной инфекции HCV у реципиентов печени после терапии комбинацией софосбувира и даклатавира в зависимости от генотипа HCV, длительности терапии и добавления рибавирина

Генотип HCV	Длительность терапии	Рибавирин	Рецидивы
1 (n = 33)	12 недель (n = 15)	Добавлен (n = 8)	–
		Нет (n = 7)	–
	24 недели (n = 18)	Добавлен (n = 12)	2
		Нет (n = 6)	1
не 1 (n = 24)	12 недель (n = 9)	Добавлен (n = 2)	–
		Нет (n = 7)	–
	24 недели (n = 15)	Добавлен (n = 8)	–
		Нет (n = 7)	–

чении дозы ИК. В 11 случаях доза ИК по завершении ПБТ была снижена, включая трёх больных с рецидивом HCV.

Результаты фиброэластометрии трактовались как соответствующие начальному или умеренному фиброзу (УФ) при значениях плотности печени до 8,5 кПа, выраженному фиброзу или циррозу (ВФ) – до 8,5 кПа и более [7]. Все больные, получавшие ПрОД, имели УФ; так же 2 из 4 пациентов, получавших ДАК/АСУНА. В одном случае плотность печени до начала ПБТ соответствовала ВФ (9,3 кПа), у четвертого пациента ФЭМ не проводилась. Из 6 больных, получавших софосбувир с рибавирином, у трёх показатели ФЭМ соответствовали УФ, у двух – ВФ. У одного из них после завершения ПБТ наблюдался рецидив. У шестого пациента ФЭМ не проводилась. У двух пациентов

Таблица 4

Характеристика больных, у которых наблюдался рецидив возвратной инфекции HCV после завершения ПБТ

Больной	МАИ	ПВА	ФВА	ХХБ	ОЭР	ЯВБ	ВВВ
Пол/возраст (лет)	м/48	ж/60	м/65	ж/58	м/62	м/55	м/42
ГЦР на момент ОТП	нет	ГЦР	ГЦР	нет	ГЦР	ГЦР	нет
Индекс массы тела (кг/м ²)	24,0	22,6	29,7	26,1	26	32,3	31,9
Противовирусные препараты	СОФ/РИБ	СОФ/СИМ/РИБ	СОФ/СИМ	ДАК/АСУНА	СОФ/ДАК/РИБ	СОФ/ДАК	СОФ/ДАК/РИБ
Длительность лечения (нед.)	24	12	12	24	24	24	24
Опыт ПБТ интерфероном/РИБ после ОТП	Нулевой ответ на ПИФН/РИБ/ТПВ	Нулевой ответ на ПИФН/РИБ	Не было	Не было	Не было	Не было	Нулевой ответ на ПИФН/РИБ
Месяц начала ПБТ после ОТП	18	20	5	12	21	5	85
Вирусная нагрузка до начала лечения (log ₁₀ МЕ/мл)	6,9	7,4	7,4	6,8	6,1	6,8	6,0
Активность АЛТ до начала ПБТ (кратность ВГН)	10	15	В пределах нормы	В пределах нормы	3	3	3
Плотность печени по данным фиброэластометрии до начала ПБТ (кПа)	13,6	6,7	6,9	6,8	9,5	Не уточнена	34,3
Мутации лекарственной устойчивости ¹							
NS3/4A	Не найдены	T54S, D168E	Не исследовались	D168E	Не найдены	Не найдены	Не найдены
NS5B	Не найдены	Не исследовались	Не исследовались	Не найдены	Не найдены	Не найдены	C316N, S556G
NS5A	Не найдены	Не найдены	Не исследовались	R30Q, L31M, Y93H	ДЕЛЕЦИЯ P29d	L31M, Y93H	L31M, Y93H
Иммуносупрессивная терапия	Такролимус	такролимус/эверолимус	такролимус	такролимус	такролимус	такролимус/эверолимус	Такролимус
Коррекция ИС по завершении ПБТ	Доза снижена	Не менялась	Доза снижена	Не менялась	Доза снижена	Не менялась	Не менялась
Прочая информация	Гетерозиготен по H63D; ИЛ 28B – TG/CT	ИЛ 28B – TT/CT	–	–	Реактивация HBV, рецидив ГЦР (на ПБТ)	–	ИЛ 28B – TT/CT Реактивация HBV (до ПБТ)

Примечание. ¹ – по завершении курса ПБТ при регистрации рецидива вирусной инфекции; ПИФН – пегилированный интерферон; ТПВ – телпревир; ВГН – верхняя граница нормы.

с УФ после терапии СОФ/СИМ(РИБ) наблюдался рецидив НСV; у больного с ВФ и двух с неуточнённым фиброзом удалось получить СВО12. Фиброэластометрия проведена до начала терапии СОФ/ЛЕД в 12 из 16 случаев. В семи случаях зарегистрирован УФ, в пяти – ВФ. Еще у одного пациента гистологически подтверждён ФХГ. До начала терапии СОФ/ДАК (РИБ) ФЭМ проведена в 43 из 57 случаев. У 11 пациентов зарегистрирован ВФ; в остальных 32 случаях данные ФЭМ до начала терапии соответствовали УФ. Рецидивы случились у двух больных на фоне ВФ, в одном случае данные ФЭМ не уточнены.

Поскольку наше исследование носило ретроспективный характер, тщательная регистрация нежелательных явлений не велась. У нескольких пациентов развилась анемия, связанная с приёмом рибавирина, и доза препарата была снижена. В одном случае пациентка прервала ПБТ на 20-й нед(при запланированной продолжительности в 24 нед) из-за тяжёлой анемии. Как выяснилось, анемия носила смешанный характер (гемолитическая на фоне приёма рибавирина и постгеморрагическая на фоне эндометриоза). У другого пациента, получавшего СОФ/ДАК, на фоне ПБТ отмечено нарастание почечной недостаточности, предположительно связанное с нефротоксичностью ИК. Отмена такролимуса и конверсия иммуносупрессии на эверолимус не привела к снижению содержания креатинина в крови. В течение последующих 18 мес наблюдения у пациента сохраняется снижение клубочковой фильтрации до 50 – 55 мл/мин.

У одной пациентки на фоне терапии СОФ/ДАК без рибавирина наблюдалось значительное (в 2 раза от исходного уровня; 8-кратно по отношению к норме) увеличение активности АЛТ и АСТ, несмотря на зарегистрированную вскоре после начала ПБТ авиремию НСV. Аналогичная картина наблюдалась у другого нашего пациента, получавшего ПрОД на фоне приёма циклоспорина. При гистологическом исследовании ткани печени не получено данных за отторжение и лекарственное поражение. Увеличение иммуносупрессии не привело к снижению активности АЛТ и АСТ. Исключались сопутствующие инфекции всеми известными вирусами гепатита и герпетической группы, хирургические и иные причины. Показатели активности АЛТ и АСТ сохранялись высокими до окончания лечения и нормализовались через 2 мес после завершения ПБТ. Мы не нашли убедительных объяснений для наблюдаемой картины. Полный биохимический ответ на ПБТ также не был получен у трёх больных со стеатогепатитом на фоне метаболического синдрома и у двух больных с сопутствующей билиарной патологией (стриктура анастомоза и ишемическая холангиопатия). У всех этих пациентов получен СВО12.

У одного пациента на фоне ПБТ зафиксирован рецидив ГЦР; в другом случае рецидив ГЦР наблюдался по завершении ПБТ и привёл к смерти больного. В обоих случаях ОТП проведена при размерах опухолевых узлов, выходящих за пределы Миланских критериев. Появление HBsAg и ДНК HBV на фоне ПБТ нами наблюдалось у трёх пациентов, в четвёртом случае признаки реактивации HBV были зафиксированы до начала ПБТ.

Обсуждение

Впервые в России мы обобщили и ретроспективно проанализировали опыт применения ПППД у реципиентов печени с возвратной инфекцией НСV в рутинной клинической практике трёх региональных Центров трансплантации печени. Многоцентровой характер исследования позволил включить значительное число наблюдений. Применение современных ПППД у реципиентов печени продемонстрировало высокую эффективность (92%), что подтверждает результаты, сообщаемые исследователями из других регионов мира.

Выше мы отмечали быстрое изменение международных клинических рекомендаций при лечении инфекции НСV, в связи с чем некоторые из применявшихся нами режимов терапии в настоящее время признаны не оптимальными и не рекомендованы для клинического применения. Такова комбинация СОФ/РИБ, применявшаяся нами на заре эры ПППД (2015 г.) у шести пациентов. Согласно результатам клинических испытаний, у иммунокомпетентных пациентов эффективность данного режима ПБТ может превышать 90% [8]; у реципиентов печени частота СВО12 составляет 70% [9]. В нашей небольшой группе больных успех получен в 5(83%) случаях. Рецидив наблюдался у больного с ВФ (циррозом?) трансплантата, не ответившего ранее на тройную терапию ПИФН, рибавирином и теллапревиром. Интересно, что у этого пациента не было выявлено мутаций лекарственной устойчивости ни в одном из участков NS3, NS5A, NS5B (см. табл. 4). Повторный курс ПБТ софосбувиром, даклатасвиром и рибавирином в течение 24 нед привёл к излечению этого пациента.

Другим режимом ПБТ на основе ПППД, который в настоящее время не рекомендован для рутинного клинического применения у реципиентов печени, является фиксированная лекарственная комбинация ПрОД. Эта комбинация ПППД была первой ПБТ, не включавшей препараты ПИФН, зарегистрированной в России для лечения гепатита С под торговым названием Викиеира Пак. Её применение эффективно только у больных, инфицированных НСV 1 и 4 генотипа. Первоначальные рекомендации по её применению у реципиентов печени основаны на результатах исследования CORAL-1 [10], в котором СВО12 получен у 33

(97%) из 34 реципиентов печени с возвратным гепатитом С. Все включённые в исследование реципиенты имели УФ трансплантата и получали ПрОД в сочетании с рибавирином 24 нед. Главным ограничением широкого применения этого режима ПВТ у реципиентов солидных органов является необходимость уменьшения доз ИК при очень тщательном мониторинге их концентраций. Дозу циклоспорина рекомендуется снижать в 5 раз, а такролимуса – более чем в 50 раз от исходной дозы, начиная с 0,5 мг/нед, из-за сильных лекарственных взаимодействий. Период полувыведения такролимуса на фоне терапии ПрОД составляет 272 ч. Согласно протоколу CORAL-1, вопрос о сроках приёма первой дозы такролимуса после начала терапии оставлен на усмотрение врача. Только 9 пациентов получили первую дозу такролимуса (0,5 мг) в первый(!) день исследования; у 20 пациентов приём первой дозы такролимуса был отложен (медиана составила 9 сут) [11]. К счастью, три наших пациента завершили курс ПрОД без серьёзных нежелательных явлений. Однако мы наблюдали тяжёлые токсические реакции у реципиентов печени, получавших ПрОД по рекомендации врачей других учреждений, из-за отсутствия должного контроля над концентрацией ИК. Важно отметить также, что применение ПрОД не совместимо с приёмом ингибиторов *mTOR*, к которым относится эверолимус. В настоящее время этот режим ПВТ исключён из международных клинических рекомендаций по лечению гепатита С у реципиентов печени [6, 12].

Комбинация ДАК/АСУНА была предложена производителями для регистрации в странах Азии и России, где большая часть популяции больных гепатитом С имеют 1b генотип вируса. Именно в этих странах проводились регистрационные испытания, продемонстрировавшие высокую эффективность этой комбинации. Частота СВО12 в общей популяции больных хроническим гепатитом С составляла 82 – 90%, а в отсутствие мутации Y93H – 92% [13, 14]. Эта лекарственная комбинация рекомендована Азиатско-тихоокеанским сообществом гепатологов [15] и была зарегистрирована для клинического применения в России вскоре после ПрОД. Применение комбинации ДАК/АСУНА у реципиентов печени не требует одновременного назначения рибавирина, а также коррекции доз ИК. Допустимо совместное применение этих препаратов с эверолимусом. Эти преимущества по сравнению с ПрОД определили выбор комбинации ДАК/АСУНА у четырёх наших пациентов с 1b генотипом HCV, у которых ПВТ была инициирована в 2015–2016 гг. ПВТ оказалась успешной в трёх случаях. В последнем случае у пациентки выявлены сразу 3 мутации, с которыми ассоциирована устойчивость вируса к дактасвиру (см.

табл. 4). Учитывая относительно невысокую (по современным стандартам) эффективность комбинации ДАК/АСУНА, и принимая во внимание наш небольшой опыт, мы не считаем правильным её применение у реципиентов печени без предварительного тестирования на мутации в NS3 и NS5A участках HCV.

Первым ингибитором сериновой протеазы HCV второго поколения, который был зарегистрирован для клинического применения в мире и в России в составе режимов, содержащих ПИФН, является симепревив. Как и комбинации ПрОД и ДАК/АСУНА, симепревив обладает противовирусной активностью только в отношении HCV 1 генотипа (и генотипа 4, который в России встречается крайне редко), поэтому комбинация СОФ/СИМ ($\pm$ РИБ) изучалась прежде всего в группе больных с первым генотипом вируса. Опубликованы результаты мета-анализа девяти оригинальных исследований: 325 реципиентов печени получали комбинацию СОФ/СИМ ($\pm$ рибавирин). Частота СВО12 составила 88% по результатам анализа совокупных данных. По-видимому, эффективность терапии такой комбинацией ПППД зависела от выраженности фиброза трансплантата. Частота СВО12 в группе больных с УФ составила 93,6%; а в группе больных с ВФ – 76,9%. Наиболее частыми нежелательными явлениями являлись слабость (21%), кожные проявления (сыпь, зуд и фотосенсибилизация – 15%), головные боли (9%) и желудочно-кишечные проявления (тошнота или диарея в 6% случаев) [16]. Другие авторы также сообщают о высокой частоте СВО12 (93 – 96%) в результате терапии возвратного гепатита С комбинацией СОФ/СИМ ($\pm$ рибавирин) [17 – 19]. Issa с соавт. (2016) применяли комбинацию СОФ/СИМ для лечения ФХГ у 5 реципиентов печени. На фоне ПВТ вирус перестал выявляться в крови у всех пациентов; один из больных с множественной сопутствующей патологией умер от сепсиса на шестой неделе терапии. В остальных случаях получен СВО12 [20].

Пять наших пациентов получали ПВТ комбинацией СОФ/СИМ в течение 12 нед, в двух случаях – в сочетании с рибавирином. У двух пациентов после завершения курса ПВТ наблюдался рецидив инфекции HCV. В одном случае были выявлены мутации устойчивости вируса к ингибиторам протеазы, у другого пациента анализ на выявление мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ПППД, не проводился (см. табл. 4).

На момент подготовки настоящей публикации комбинация СОФ/СИМ сохраняется в рекомендациях Североамериканской Ассоциации гепатологов как один из альтернативных режимов, который может применяться у больных, инфицированных HCV 1 и 4 генотипов с компенсированной болезнью.

нию трансплантата, не получающих циклоспорин. Совместное применение симепревира и циклоспорина не рекомендовано из-за риска развития токсических реакций на фоне 5-кратного увеличения концентрации симепревира в крови. [21]. Европейской Ассоциацией гепатологов применение комбинации СОФ/СИМ в обсуждаемой группе больных не рекомендовано с 2016 г. [12].

Итак, применение четырёх описанных режимов у 18 больных с возвратной инфекцией HCV закончилось неудачей в четырёх (22%) случаях. Комбинация СОФ/РИБ исключена из международных рекомендаций для клинического применения во всех группах больных гепатитом С в связи с недостаточной эффективностью. Остальные режимы ПВТ содержат ингибитор протеазы HCV (паритапревир, асунапревир или симепревир), поэтому их возможное клиническое применение в России ограничивается больными с первым генотипом HCV.

Применение комбинации СОФ/ЛЕД также рекомендовано только больным, инфицированным HCV первого генотипа. В подгруппе больных, инфицированных HCV 3 генотипа, эффективность данной комбинации оказалась ниже приемлемого уровня. В исследовании SOLAR-1 фиксированную комбинацию СОФ/ЛЕД с добавлением рибавирина (1000/1200 мг/сут) с течением 12 или 24 нед получали 162 реципиента печени с возвратным гепатитом С, инфицированных вирусом первого генотипа (в том числе, 31% – с компенсированным циррозом Чайлд А). СВО12 получен в 96 – 98% (157/162) вне зависимости от продолжительности ПВТ (12 или 24 нед) [22]. Столь же высокая частота СВО12 была получена в аналогичном по дизайну исследовании SOLAR-2 [23]. В исследовании SOLAR-1 и 2 включены в общей сложности 444 реципиента печени, в том числе с декомпенсированным циррозом трансплантата. Наш опыт полностью подтверждает результаты многоцентровых клинических испытаний. Больные, получавшие комбинацию СОФ/ЛЕД, были во всех трёх Центрах. Независимо от продолжительности терапии, добавления рибавирина и выраженности фиброза трансплантата, СВО12 был получен у всех 16 реципиентов (в 100% случаев). В это число входит пациентка, у которой СВО12 не был получен после курса терапии СОФ/СИМ/РИБ. Терапия СОФ/ЛЕД в течение 24 нед без рибавирина оказалась эффективна. Текущие пересмотры клинических рекомендаций всех крупнейших международных Ассоциаций гепатологов рекомендуют применять эту лекарственную комбинацию для лечения возвратного гепатита С у реципиентов печени, инфицированных HCV 1 генотипа [6, 12, 15, 24].

Наконец, наибольшее число курсов ПВТ нашим больным было проведено комбинацией со-

фосбувира и даклатавира. Частота СВО12 в этой подгруппе составила 94,7%. Комбинация софосбувира и даклатавира одинаково эффективна в отношении всех генотипов HCV. Первоначальная регистрация комбинации СОФ/ДАК(± рибавирин) основывалась на результатах клинического испытания ALLY-1. Частота СВО12 в группе больных с возвратным гепатитом С после ОТП составила 94% [25]. Эта комбинация ПППД привела к СВО12 у 10 (91%) из 11 пациентов с третьим генотипом HCV. Не наблюдалось серьёзных нежелательных явлений, связанных с софосбувиром или даклатавиром, а также клинически значимых лекарственных взаимодействий со всеми комбинациями иммуносупрессантов (циклоспорин, такролимус, эверолимус, сиролимус, кортикостероиды, микофенолаты). Позднее завершено несколько исследований, посвящённых изучению этой лекарственной комбинации в реальной клинической практике [26, 27].

Нам, как и большинству исследователей, не удалось провести факторный анализ в попытке выявить влияние различных факторов вируса и хозяина на частоту СВО12 из-за небольшого числа неудач. Из факторов, возможность влияния которых на эффективность ПВТ комбинацией СОФ/ДАК обсуждается в литературе, особый интерес представляют длительность ПВТ и необходимость включения в схему рибавирина. На момент появления ПППД предполагалось, что влияние иммуносупрессии будет значительно снижать эффективность стандартных курсов ПВТ. Это отражало требование проводить ПВТ в течение 24 нед с рибавирином. Эффективность 12-недельного курса ПВТ комбинацией софосбувира и даклатавира без рибавирина была продемонстрирована во французском исследовании CO23 ANRS CUPILT [27]. Стойкий ответ был получен у всех (21) пациентов, которые получали ПВТ в указанном режиме (включая 11 больных с выраженным фиброзом и циррозом трансплантата). Также СВО12 наблюдался и у всех 14 наших пациентов, получавших терапию СОФ/ДАК без рибавирина 12 нед (см. табл. 3). Особый интерес представляют результаты мета-анализа, опубликованного исследователями из Китая. Проанализированы результаты семи многоцентровых клинических исследований комбинации СОФ/ДАК (± рибавирин) у 379 реципиентов печени [28]. Частота СВО12 по совокупным данным составила 93,3% (95% ДИ: 83,3%; 99,4%). Авторами не выявлено влияния генотипа HCV, выраженности фиброза трансплантата, а также длительности ПВТ (12 или 24 нед) на эффективность ПВТ. В трёх исследованиях, включавших 229 реципиентов печени, которые получали терапию СОФ/ДАК, в 83 случаях добавлялся рибавирин [26, 27, 29]. Субанализ результатов этих трёх исследований неожиданно выявил более низкую частоту СВО12 в

подгруппе больных, получавших СОФ/ДАК в комбинации с рибавирином, чем в его отсутствие (ОШ 0,33; 95% ДИ: 0,12 – 0,87; $p = 0,02$). Несмотря на значительное число проанализированных пациентов, ретроспективный характер исследования предполагает настороженное отношение к полученным результатам и вытекающим из них практическим рекомендациям. Можно предположить, что врачи назначали рибавирин более тяжёлым пациентам, что привело к систематической ошибке при анализе результатов. Из трёх наших пациентов с рецидивом после курса СОФ/ДАК двое получали рибавирин. Продолжительность ПБТ во всех этих трёх случаях была максимальной (24 нед).

Реактивация HBV у больных, которым ОТП была проведена на фоне отсутствия HBsAg в крови реципиента, получила в трансплантологии название «гепатит В *de novo*». Как правило, гепатит В *de novo* развивается в тех случаях, когда реципиент не сталкивался с инфекцией HBV и не имел до ОТП антител к HBV, а донор перенес инфекцию HBV. На фоне иммуносупрессивной терапии наблюдается реактивация инфекции HBV с появлением в крови HBsAg, HBeAg, ДНК HBV и возможным развитием картины активного гепатита вплоть до появления желтухи [30]. После внедрения ПППД в клиническую практику появилось значительное число сообщений о реактивации инфекции HBV на фоне терапии ПППД у иммунокомпетентных пациентов [31 – 33]. Более того, у больных хроническим гепатитом С на фоне лечения ПППД отмечено падение содержания анти-HBs в крови [34]. Обсуждаются 2 механизма снижения содержания антител к HBsAg, когда:

1) контроль над репликацией HCV приводит к прекращению подавления этим вирусом активности HBV, восстанавливающим репликативную активность в гепатоцитах и начинающим секретировать HBsAg, который, в свою очередь, связывает циркулирующие антитела с образованием иммунных комплексов;

2) HCV вызывает пролиферацию и активацию В-клеток, которые активно секретируют различные классы антител (в том числе анти-HBs).

После эрадикации HCV, активность В-лимфоцитов снижается. Нам не удалось найти в литературе сведений о влиянии ПППД на частоту реактивации инфекции HBV у реципиентов солидных органов, получающих иммуносупрессивную терапию. У одного из наших пациентов гепатит В *de novo* развился до начала ПБТ. Если не включать этот случай в анализ, частота реактивации инфекции HBV у наших пациентов составила 3,3%, что не превышает сообщаемую в литературе частоту развития гепатита В *de novo* после ОТП в неэндемичных по HBV регионах [35 – 37].

Одним из косвенных результатов успешной

ПБТ является улучшение метаболизма иммуносупрессантов безотносительно лекарственных взаимодействий. Исследователи отмечают необходимость изменения дозы ИК по завершении ПБТ у реципиентов печени в ряде случаев. К сожалению, в публикациях не отражена направленность этих изменений [10, 11, 22]. Ингибиторы кальциневрина полностью метаболизируются в печени (в системе цитохрома Р-450 3А4), и улучшение печеночного метаболизма существенно влияет на биодоступность ИК [38]. Можно предположить, что успешная ПБТ приведёт к падению концентраций ИК в крови и увеличению риска развития отторжения. Так, Saxena с соавт. (2017) сообщают о четырёх случаях отторжения трансплантационной печени и двух случаях отторжения трансплантационной почки (1,4%) из 415 реципиентов после успешной терапии ПППД [39]. Кроме того, при хронической инфекции HCV наблюдается нарушение функции вирус-специфических клеток CD8+. Восстановление иммунного ответа хозяина в результате успешного лечения HCV может потребовать коррекции иммуносупрессии. Так, Saab с соавт. (2016) опубликовали результаты исследования, убедительно доказывающие необходимость коррекции дозы такролимуса у большинства реципиентов трансплантата печени, у которых получен СВО12. При этом коррекции доз циклоспорина не требовалось [40]. Из 18 наших пациентов, которым по завершении ПБТ доза ИК была изменена, 17 получали такролимус (в трёх случаях в сочетании с эверолимусом) и только 1 пациент получал циклоспорин.

Заключение

Первые российские результаты анализа повседневной клинической практики трёх региональных Центров трансплантации печени хорошо соотносятся с аналогичными исследованиями, проведёнными в других регионах мира. Современная противовирусная терапия позволяет в течение короткого времени (12 нед) полностью излечить от возвратной инфекции HCV до 95% реципиентов печени. Эффективность ПБТ не зависит от генотипа вируса, выраженности фиброза трансплантата (по крайней мере, на стадии компенсированной болезни печени). Отсутствие успеха ПБТ проявляется рецидивом репликации HCV по завершении терапии, и, главным образом, связано с мутациями лекарственной устойчивости HCV. ПППД в целом хорошо переносятся и не приводят к развитию серьёзных нежелательных явлений. Целесообразность добавления к ПППД рибавирина спорна и требует дальнейших исследований. Необходимо уточнить влияние ПППД и эрадикации HCV на частоту реактивации инфекции HBV; на прогрессирование ГЦР. Особого внимания требует оценка значения преходящего увеличения

активности аминотрансфераз на фоне ПВТ; а также целесообразность увеличения иммуносупрессии по завершении успешной ПВТ.

Благодарность

Авторы выражают благодарность коллективу Центра молекулярной диагностики ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и лично доктору мед. наук, профессору Чуланову В.П., а также канд. биол. наук Карандашовой И.В. за помощь в проведении исследований мутаций лекарственной устойчивости HCV.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Kim W.R., Smith J.M., Skeans M.A. et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant*, 2014. 14 Suppl 1: p. 69-96.
- Narang T.K., Ahrens W., and Russo M.W. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl*, 2010. 16(11): 1228-35.
- Cholankeril G., March K., Yoo E. et al. The Declining Burden of HCV on the Liver Transplant Waitlist associated with the DAA era. Program and abstracts of the Best Pract Res Clin Haematol. 2017. *HEPATOLOGY*. 66(1 Suppl.): 72A
- Carrion J.A., 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(5): 1746-56.
- Belli L.S., Volpes R., Graziadei I. et al. Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study. *Dig Liver Dis*, 2012. 44(7): p. 603-609.
- HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
- Carrion J.A., Navasa M., Bosch J. et al. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006. 12(12): 1791-8.
- Zeuzem S., Dusheiko G.M., Salupere R. et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*, 2014. 370(21): p. 1993-2001.
- Charlton M., Gane E., Manns M.P. et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*, 2015. 148(1): 108-17.
- Kwo P.Y., Mantry P.S., Coakley E. et al. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med*, 2014. 371(25): 2375-82.
- Badri P.S., Parikh A., Coakley E.P. et al. Pharmacokinetics of Tacrolimus and Cyclosporine in Liver Transplant Recipients Receiving 3 Direct-Acting Antivirals as Treatment for Hepatitis C Infection. *Therapeutic drug monitoring*, 2016. 38(5): p. 640-5.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*, 2017. 66(1): 153-94.
- Manns M., Pol S., Jacobson I.M. et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*, 2014. 384(9954): p. 1597-605.
- Ishigami M., Hayashi K., Honda T. et al. Daclatasvir and asunaprevir treatment in patients infected by genotype 1b of hepatitis C virus with no or subtle resistant associated substitutions (RAS) in NS5A-Y93. *J Med Virol*, 2017.
- Omata M., Kanda T., Wei L. et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatology international*, 2016. 10(5): p. 702-26.
- Nguyen N.H., Yee B.E., Chang C. et al. Tolerability and effectiveness of sofosbuvir and simeprevir in the post-transplant setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ open gastroenterology*, 2016. 3(1): p. e000066.
- Punzalan C.S., Barry C., Zacharias I. et al. Sofosbuvir plus simeprevir treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C after liver transplant. *Clin Transplant*, 2015. 29(12): p. 1105-11.
- Saab S., Greenberg A., Li E. et al. Sofosbuvir and simeprevir is effective for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Int*, 2015. 35(11): p. 2442-7.
- Nair S., Satapathy S.K., and Gonzalez H.C. *Sofosbuvir and Simeprevir for Treatment of Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplant*. Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 2016.
- Issa D., Eghtesad B., Zein N.N., et al., *Sofosbuvir and Simeprevir for the Treatment of Recurrent Hepatitis C with Fibrosing Cholestatic Hepatitis after Liver Transplantation*. International journal of organ transplantation medicine, 2016. 7(1): p. 38-45.
- Ouwkerk-Mahadevan S., Snoeys J., Peeters M. et al. *Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir: Clinical pharmacokinetics*, 2016. 55(2): 197-208.
- Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L. et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*, 2015. 149(3): p. 649-59.
- Manns M., Samuel D., Gane E.J. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial*. *Lancet Infect Dis*, 2016. 16(6): p. 685-97.
- Thompson A.J. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement. *The Medical journal of Australia*, 2016. 204(7): 268-72.
- Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M. et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*, 2016. 63(5): p. 1493-505.
- Foster G.R., Irving W.L., Cheung M.C. et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2016. 64(6): p. 1224-31.
- Coilly A., Fougere-Leurent C., De Ledinghen V. et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence after liver transplantation - The CO23 ANRS CUPILT study. *J Hepatol*, 2016. 65(4): p. 711-8.
- Liao H., Tan P., Zhu Z. et al. Sofosbuvir in combination with daclatasvir in liver transplant recipients with HCV infection: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2017. 41(3): p. 262-71.
- Fontana R.J., Brown R.S., Jr., Moreno-Zamora A. et al. Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*, 2016. 22(4): 446-58.
- Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Салиенко А.А. и др. Клинические варианты инфекции HBV у больных, перенесших трансплантацию печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 2011(2): 37-45.

REFERENCES

- Kim W.R., Smith J.M., Skeans M.A. et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant*, 2014. 14 Suppl 1: p. 69-96.
- Narang T.K., Ahrens W., and Russo M.W. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl*, 2010. 16(11): 1228-35.
- Cholankeril G., March K., Yoo E. et al. The Declining Burden of HCV on the Liver Transplant Waitlist associated with the DAA

- era. Program and abstracts of the Best Pract Res Clin Haematol. 2017. *HEPATOLOGY*. 66(1 Suppl.): 72A
4. Carrion J.A., 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(5): 1746-56.
5. Belli L.S., Volpes R., Graziadei I. et al. Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study. *Dig Liver Dis*, 2012. 44(7): p. 603-609.
6. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
7. Carrion J.A., Navasa M., Bosch J. et al. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006. 12(12): 1791-8.
8. Zeuzem S., Dusheiko G.M., Salupere R. et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*, 2014. 370(21): p. 1993-2001.
9. Charlton M., Gane E., Manns M.P. et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*, 2015. 148(1): 108-17.
10. Kwo P.Y., Mantry P.S., Coakley E. et al. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med*, 2014. 371(25): 2375-82.
11. Badri P.S., Parikh A., Coakley E.P. et al. Pharmacokinetics of Tacrolimus and Cyclosporine in Liver Transplant Recipients Receiving 3 Direct-Acting Antivirals as Treatment for Hepatitis C Infection. *Therapeutic drug monitoring*, 2016. 38(5): p. 640-5.
12. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*, 2017. 66(1): 153-94.
13. Manns M., Pol S., Jacobson I.M. et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*, 2014. 384(9954): p. 1597-605.
14. Ishigami M., Hayashi K., Honda T. et al. Daclatasvir and asunaprevir treatment in patients infected by genotype 1b of hepatitis C virus with no or subtle resistant associated substitutions (RAS) in NS5A-Y93. *J Med Virol*, 2017.
15. Omata M., Kanda T., Wei L. et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatology international*, 2016. 10(5): p. 702-26.
16. Nguyen N.H., Yee B.E., Chang C. et al. Tolerability and effectiveness of sofosbuvir and simeprevir in the post-transplant setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ open gastroenterology*, 2016. 3(1): p. e000066.
17. Punzalan C.S., Barry C., Zacharias I. et al. Sofosbuvir plus simeprevir treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C after liver transplant. *Clin Transplant*, 2015. 29(12): p. 1105-11.
18. Saab S., Greenberg A., Li E. et al. Sofosbuvir and simeprevir is effective for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Int*, 2015. 35(11): p. 2442-7.
19. Nair S., Satapathy S.K., and Gonzalez H.C. *Sofosbuvir and Simeprevir for Treatment of Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplant*. Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 2016.
20. Issa D., Egthesad B., Zein N.N., et al. Sofosbuvir and Simeprevir for the Treatment of Recurrent Hepatitis C with Fibrosing Cholestatic Hepatitis after Liver Transplantation. *International journal of organ transplantation medicine*, 2016. 7(1): p. 38-45.
21. Ouwerkerk-Mahadevan S., Snoeys J., Peeters M. et al. *Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir*. *Clinical pharmacokinetics*, 2016. 55(2): 197-208.
22. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L. et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*, 2015. 149(3): p. 649-59.
23. Manns M., Samuel D., Gane E.J. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial*. *Lancet Infect Dis*, 2016. 16(6): p. 685-97.
24. Thompson A.J. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement. *The Medical journal of Australia*, 2016. 204(7): 268-72.
25. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M. et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*, 2016. 63(5): p. 1493-505.
26. Foster G.R., Irving W.L., Cheung M.C. et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2016. 64(6): p. 1224-31.
27. Coilly A., Fougereux-Leurent C., De Ledinghen V. et al. Multi-centre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence after liver transplantation - The CO23 ANRS CUPILT study. *J Hepatol*, 2016. 65(4): p. 711-8.
28. Liao H., Tan P., Zhu Z. et al. Sofosbuvir in combination with daclatasvir in liver transplant recipients with HCV infection: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2017. 41(3): p. 262-71.
29. Fontana R.J., Brown R.S., Jr., Moreno-Zamora A. et al. Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*, 2016. 22(4): 446-58.
30. Syutkin V.E., Andreytseva O.I., Salienko A.A. et al. Clinical variants of HBV infection in patients undergoing liver transplantation. *Vestnik Transplantologii i iskustvennykh organov*. 2011(2): 37-45.
31. Bersoff-Matcha S.J., Cao K., Jason M. et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med*, 2017. 166(11): 792-8.
32. Takayama H., Sato T., Ikeda F. et al. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatology Res*, 2016. 46(5): 489-91.
33. Wang C., Ji D., Chen J. et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. 15(1): 132-6.
34. Kawagishi N., Suda G., Onozawa M. et al. Comparing the risk of hepatitis B virus reactivation between direct-acting antiviral therapies and interferon-based therapies for hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2017. 24(12): 1098-106.
35. Roche B., Samuel D., Gigou M. et al. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol*, 1997. 26(3): 517-26.
36. Castells L., Vargas V., Rodriguez F. et al. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in de novo hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2002. 8(10): 892-900.
37. Fabia R., Levy M.F., Crippin J. et al. De novo hepatitis B infection after liver transplantation: source of disease, incidence, and impact. *Liver Transpl Surg*, 1998. 4(2): 119-27.
38. Moini M., Schilsky M.L., and Tichy E.M. *Review on immunosuppression in liver transplantation*. *World J Hepatol*, 2015. 7(10): 1355-68.
39. Saxena V., Khungar V., Verna E.C. et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. *Hepatology*, 2017. 66(4): 1090-101.
40. Saab S., Rheem J., Jimenez M. et al. Curing Hepatitis C in Liver Transplant Recipients Is Associated with Changes in Immunosuppressant Use. *Journal of clinical and translational hepatology*, 2016. 4(1): 32-8.

Поступила 17.12.2017

Принята в печать 10.04.2018

Сведения об авторах:

Давыденко М.Н., E-mail: davidenkogastro@rambler.ru;
Бессонова Е.Н., E-mail: ben@okb1.ru