

УДК 616.36-004-02:616.36-002.2-085.281.8-073(476)

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Д. В. Литвинчук, (dmitry.litvinchuk@gmail.com),

Д. Е. Данилов (d.danff@gmail.com), И. А. Карпов (igorkarpov57@mail.ru)

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Хронический гепатит С является проблемой здравоохранения глобального масштаба. В мире до 180 млн человек инфицированы вирусом гепатита С. Хроническая инфекция, ассоциированная с вирусом гепатита С, зачастую протекает бессимптомно до первых признаков цирроза печени, вызывая более чем 700 тысяч смертей ежегодно. В течение нескольких предшествующих лет с появлением лекарственных средств прямого противовирусного действия подходы к этиотропной терапии хронического гепатита С кардинальным образом изменились. Помимо существенного увеличения эффективности, выражающейся в большей вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа, современные схемы противовирусной терапии относительно безопасны у пациентов с циррозом печени, в том числе декомпенсированным. Таким образом, в настоящий момент возможно проведение эффективной противовирусной терапии у наиболее нуждающейся в ней категории пациентов, и у тех, кому применение интерферон-содержащих схем зачастую противопоказано.

В данном клиническом обзоре приведены актуальные сведения об этиотропной терапии лекарственными средствами прямого противовирусного действия у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С. Показана приемлемая эффективность и относительная безопасность при циррозе печени основных лекарственных средств прямого действия, часть из которых уже доступна в Республике Беларусь, остальные же ожидаются в обозримом будущем. Указаны отдельные данные по эффективности лекарственных средств прямого действия при ряде осложнений цирроза печени, например, при прогрессирующей портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциноме.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, ГЦК, этиотропная терапия, ЛСППД, софосбувир, даклатасвир, ледипасвир, 3D-терапия.

DIRECT-ACTING ANTIVIRALS IN THE TREATMENT OF CHRONIC HCV INFECTION IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

D. V. Litvinchuk, D. E. Danilau, I. A. Karpov

Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

Chronic hepatitis C is a global healthcare problem. Worldwide, more than 180 million people are infected with hepatitis C virus. Patients with HCV-associated liver damage often present asymptomatic until cirrhosis develops. HCV infection leads to more than 700, 000 deaths annually. In recent years, a new class of direct-acting antivirals for treatment of chronic hepatitis C has been introduced. Being highly effective and generally well-tolerated, the novel interferon-free antiviral treatment demonstrates acceptable safety profile in patients with cirrhosis including those with decompensated liver function. Therefore, antiviral treatment is currently becoming available to the most urgent and at-risk groups, since in most of these patients interferon-based regimens are contraindicated.

This article highlights issues concerning antiviral treatment with direct-acting antivirals in patients with chronic HCV-associated cirrhosis. Some of direct-acting antivirals are already available in Belarus with most of them anticipated within the foreseeable future. Information regarding treatment efficacy in special groups of patients with cirrhosis, e.g. those with severe portal hypertension, and HCC, is provided.

Keywords: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, HCC, antiviral treatment, DAA, sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir, 3D-therapy.

Согласно ряду эпидемиологических данных, в мире от 160 до 180 млн человек болеют хроническим гепатитом С, и около 700 тысяч человек ежегодно погибают от причин, ассоциированных с HCV [1]. Среди всех пациентов, инфицированных HCV, только 5% осведомлены о своем заболевании.

В течение 20 лет естественного течения хронической HCV-инфекции цирроз печени развивается у 5-20% пациентов. По мере усугубления морфологических изменений в печени у паци-

ентов с циррозом развиваются тяжелые, трудно поддающиеся коррекции и выраженно снижающие качество жизни осложнения, такие как, например, портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия, асцит, гепаторенальный синдром, гепатоцеллюлярная карцинома, причем у части таких пациентов единственным приемлемым вариантом лечения является ортотопическая трансплантация печени [2, 3].

В популяции пациентов с хронической HCV-инфекцией в течение 30 лет гепатоцел-

люлярная карцинома развивается у 1-3% [4].

Термин «цирроз печени» представляет собой спектр клинико-лабораторных проявлений, включающих прогрессивное развитие компенсированного (раннего) цирроза печени в декомпенсированный (поздний) цирроз и терминальную стадию заболевания печени. Компенсированный цирроз печени в свою очередь также является гетерогенным по степени тяжести состоянием, например, в зависимости от степени варикозного расширения вен пищевода как проявления портальной гипертензии [5].

В соответствии с актуальными практически руководствами ведущих научных сообществ, занимающихся вопросами лечения хронических вирусных гепатитов [6, 7], всем пациентам с хронической HCV-инфекцией показано проведение противовирусной терапии.

Цель этиотропной терапии HCV-инфекции у пациентов с циррозом печени заключается в достижении устойчивого вирусологического ответа, который в свою очередь ассоциирован с улучшением морфологических характеристик печени, снижением выраженности портальной гипертензии и уменьшением риска развития печеночной декомпенсации, гепатоцеллюлярной карциномы, необходимости в трансплантации печени [8].

С 2012 г. началось внедрение в клиническую практику нового класса лекарственных средств для лечения хронической HCV-инфекции под названием "Direct acting antivirals" (DAA) – или в русскоязычной адаптации – лекарственные средства прямого противовирусного действия (ЛСППД).

Противовирусная терапия способна улучшить долгосрочные исходы у пациентов с циррозом печени. Эрадикация вируса напрямую ассоциирована с уменьшением степени гистологической активности гепатита, снижением риска ГЦК и декомпенсации печеночной функции. Достижение устойчивого вирусологического ответа у пациентов с циррозом печени приводит к снижению смертности от причин как ассоциированных с заболеванием печени, так и от иных [8, 9].

Однако основная часть представленных до недавнего времени сведений о положительном влиянии устойчивого вирусологического ответа на исходы у пациентов с циррозом была получена при изучении противовирусной терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином [10, 11], и в отношении отдаленного положительного эффекта противовирусной терапии лекарственными средствами прямого действия в мировой литературе имелись предварительные необобщенные данные [12, 13, 14].

Большая часть данных о долгосрочном эффекте противовирусной терапии ЛСППД у пациентов с циррозом получена в ходе исследований, в которых принимали участие преимущественно

пациенты с умеренным циррозом (классы А и В по классификации Чайлд-Пью). Остается неясным, будет ли наблюдаться подобный терапевтический эффект при данной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания печени (класс тяжести С по Чайлд-Пью).

В эпоху интерферон-содержащих противовирусных схем как стандарта терапии хронического гепатита С пациенты с вирус-ассоциированным циррозом печени относились к категории "сложных" пациентов. Следует отметить, что у пациентов с циррозом печени класса тяжести С по Чайлд-Пью применение ПЭГ-ИФН противопоказано ввиду высокой вероятности развития побочных эффектов терапии и усугубления клинико-лабораторных проявлений печеночной недостаточности. В исследованиях эффективности ЛСППД как в регистрационных, так и в исследованиях реальной клинической практики, также наблюдается настороженное отношение к пациентам с циррозом печени С по Чайлд-Пью, а количество таких пациентов в исследованиях составляет лишь небольшую долю от общего числа.

Тем не менее, по итогам более чем пятилетнего периода изучения, как и будет приведено далее в данном обзоре, у большинства лекарственных средств прямого действия наблюдается относительная безопасность, приемлемая эффективность и положительный отдаленный эффект на выживаемость пациентов с циррозом печени, в том числе декомпенсированным.

В настоящий момент выделяют три подкласса ЛСППД: ингибиторы NS3/4A протеазы (например, паритапревир, симепревир, grazопревир), нуклеозидные ингибиторы РНК-зависимой NS5В полимеразы (например софосбувир) и нуклеозидные ингибиторы РНК-зависимой NS5В полимеразы (например дасабувир), ингибиторы NS5А (например, ледипасвир, омбитасвир, даклатасвир, велпатасвир, элбасвир) [15]. Современные схемы этиотропной терапии хронической HCV-инфекции подразумевают комбинированное применение лекарственных средств с противовирусной активностью, нарушающих репликационный цикл HCV путем непосредственного действия на ключевые неструктурные белки вируса.

ЛСППД в режиме комбинированной терапии оказывают выраженное супрессивное действие на репликацию HCV, комбинированная терапия обеспечивает также высокий порог резистентности, то есть предотвращает селекцию устойчивых штаммов вируса. При монотерапии любым из указанных лекарственных средств прямого действия невозможно достигнуть такой же эффективности, как при комбинированной терапии: хотя ЛСППД в режиме монотерапии и способны угнетать репликацию HCV, большинство из них обладают низким или умеренным порогом резистентности. Поэтому при использовании ЛСП-

ПД в режиме монотерапии быстро происходит селекция квазивидов HCV, геном которых содержит мутации, обеспечивающие лекарственную устойчивость (RAS – Resistant Associated Substitutions) [16].

Единственным лекарственным средством прямого противовирусного действия с высоким барьером резистентности в настоящий момент является софосбувир. Однако попытки использовать терапию софосбувиром в сочетании с рибавирином у пациентов с 2 и 3 генотипами вируса показали недостаточную эффективность данной схемы (исследование VALENCE) [17], особенно при наличии у пациента выраженного фиброза печени и противовирусной терапии ПЭГ-ИФН в анамнезе. Этиотропная терапия по схеме, включающей софосбувир и рибавирин, считается субоптимальной и не должна применяться, принимая во внимание сложность перелечивания пациентов с неэффективностью терапии лекарственными средствами прямого противовирусного действия [6, 7].

Софосбувир был одобрен FDA в 2013 г. По результатам изучения фармакокинетики софосбувира было показано, что системное воздействие данного лекарственного средства приблизительно в 2 раза выше у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (классы тяжести В и С), чем у пациентов без цирроза [18]. В настоящий момент считается, что увеличение системного воздействия софосбувира у пациентов с циррозом, – как умеренным, так и выраженным (классы тяжести В и С по Чайлд-Пью), – не оказывает клинически значимого влияния на пациента и не сопровождается повышением частоты нежелательных явлений [19].

В исследовании эффективности схемы противовирусной терапии, содержащей софосбувир, ПЭГ-ИФН и рибавирин (исследование NEUTRINO, преимущественно 1 генотип HCV, 17% пациентов имели цирроз, длительность терапии 12 недель) была отмечена более низкая эффективность терапии у пациентов с циррозом по сравнению с пациентами без данного заболевания (частота УВО – 80% против 92%, соответственно) [20].

Частота побочных эффектов не зависела от наличия или отсутствия софосбувира в схеме терапии. Среди 54 пациентов с циррозом отмена софосбувир-содержащей противовирусной терапии потребовалась лишь у 1 пациента.

В исследованиях фазы 2 ЛСППД ледипасвир применялось в сочетании с софосбувиром (исследование LONESTAR) у пациентов с 1 генотипом вируса. В исследование были включены как пациенты, получавшие ранее противовирусную терапию, так и пациенты без этиотропной терапии в анамнезе, у 22% пациентов был диагностирован компенсированный цирроз печени [21]. В данном исследовании среди всех пациентов ча-

стота УВО составила более 90%.

При исследовании фазы 3 (ION-1) проводилось изучение эффективности сочетания ледипасвир и софосбувир у пациентов без этиотропной терапии в анамнезе, причем 16% пациентов имели цирроз печени. Частота УВО составила более 90% вне зависимости от длительности терапии (12 или 24 недели), наличия цирроза, добавления в схему лечения рибавирина [22].

В исследовании ION-2 изучалась эффективность сочетания ледипасвир и софосбувир у пациентов с этиотропной терапией в анамнезе, среди которых у 20% был диагностирован цирроз печени. У пациентов без цирроза частота УВО в данном исследовании составила более 90% вне зависимости от длительности терапии или добавления в схему терапии рибавирина. У пациентов с циррозом частота УВО при длительности терапии 12 недель была ниже (до 85%) по сравнению с длительностью терапии 24 недели (95-100%). По результатам множественной логистической регрессии при терапии ледипасвиром и софосбувиром только наличие или отсутствие цирроза печени являлось независимым предиктором исхода терапии. Наиболее частыми побочными эффектами являлись головная боль, тошнота, слабость, бессонница. Серьезные побочные эффекты, повлекшие за собой отмену терапии, были редки и наблюдались не более чем у 2-3% пациентов, в том числе среди пациентов с циррозом печени [23].

В исследовании TURQUOISE-II проводилось изучение эффективности ещё одной безинтерфероновой схемы противовирусной терапии хронической HCV-инфекции 1 генотипа, включавшей ингибитор протеазы HCV паритапревир, ритонавир, ингибитор NS5A омбитасвир, нуклеозидный ингибитор полимеразы дасабувир («3D-терапия»). Ритонавир в данной схеме используется в качестве фармакологического бустера. В исследование включались как пациенты с циррозом печени без этиотропной терапии в анамнезе, так и леченные ранее пациенты (всего 380 чел.) [24].

Общая частота УВО12 в исследовании составила 92% при терапии 12 недель и 96% – при терапии 24 недели. Наиболее "трудной" в отношении достижения УВО оказалась группа пациентов с 1а генотипом вируса и полным «нет» на проводимую ранее этиотропную терапию: в данной группе частота УВО составила 80% при длительности лечения 12 недель. По результатам множественной логистической регрессии показано, что генотип 1а и полный «нет» на предшествующую терапию в анамнезе являются независимыми предикторами более низкой вероятности УВО при данной схеме противовирусной терапии.

Спектр побочных эффектов включал слабость, тошноту, головную боль. Серьезные по-

бочные эффекты наблюдались у 5% пациентов. Снижение гемоглобина менее 100 г/л, обусловленное действием рибавирина, наблюдалось у 7-10% пациентов. Только у 2% от общего количества пациентов терапия была прекращена досрочно ввиду серьезных побочных эффектов. У пациентов с тяжелым нарушением печеночной функции значительным образом изменяется фармакокинетика всех лекарственных средств, входящих в данную схему. Например, системное действие паритапревира может увеличиваться до 10 раз по сравнению с таковым у пациентов с компенсированной функцией печени. Согласно международным рекомендациям, применение паритапревира/ритонавира/омбитасвира в сочетании с дасабувиром противопоказано у пациентов с циррозом классов тяжести В и С (Чайлд-Пью) [6, 7].

Эффективность противовирусной терапии даклатасвиром в сочетании с софосбувиром оценивалась в ряде исследований, таких как, например, ALLY-1, ALLY-3, ALLY-3+ [25,26]. В одном из обзоров литературы [27] приводятся объединенные данные по эффективности противовирусной терапии даклатасвиром в сочетании с софосбувиром из трех указанных ранее исследований у пациентов с циррозом печени. Так, вероятность УВО12 при длительности терапии 12 недель без включения в схему лечения рибавирина составила 88,8% у пациентов с 1 генотипом вируса и 62,5% – у пациентов с 3 генотипом вируса. В группах пациентов, где в схему терапии был добавлен рибавирин, вероятность УВО12 при длительности терапии также 12 недель составила 92 и 83,3% при 1 и 3 генотипах вируса, соответственно. По результатам исследования реальной клинической практики с участием 485 пациентов общая вероятность УВО при терапии даклатасвиром в сочетании с софосбувиром составляет более 90% без учета генотипа вируса, наличия цирроза, ко-инфекции ВИЧ [28]. Наиболее частыми среди зарегистрированных нежелательных явлений при лечении по данной схеме были слабость и головная боль.

Несмотря на достижение УВО, пациенты с выраженным фиброзом или циррозом печени должны пожизненно находиться на диспансерном наблюдении и проходить регулярный скрининг, направленный на раннее выявление ГЦК, так как элиминация HCV у таких пациентов не устраняет полностью риск её развития [6, 7].

До появления лекарственных средств прямого противовирусного действия проведение этиотропной терапии у пациентов с терминальными стадиями вирус-ассоциированного цирроза являлось крайне сложной задачей. Внедрение в клиническую практику полностью безинтерфероновых схем для лечения HCV-инфекции позволило проводить противовирусную терапию и у данных пациентов.

В ходе как регистрационных исследований, так и в последующем, по результатам исследований реальной клинической практики, были показаны приемлемая эффективность и профиль безопасности терапии большинством ЛСППД у пациентов с циррозом печени классов тяжести В и С, хотя количество таких пациентов было ограничено.

Ингибиторы протеазы, например симепре-вир, противопоказаны у пациентов с циррозом печени класса тяжести С, а у пациентов с циррозом класса тяжести В по Чайлд-Пью должны использоваться с осторожностью. Безопасность схем омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир и grazoprevir/эласвир у пациентов с циррозом классов тяжести В и С не изучалась в крупномасштабных исследованиях, поэтому в настоящий момент с учетом существенного изменения фармакокинетики данных лекарственных средств при декомпенсации цирроза, а также фиксации ряда случаев выраженной декомпенсации функции печени во время лечения их применение также считается противопоказанным. Более того, имеется описание развития серьезных побочных эффектов при применении данных схем «офф-лейбл» у пациентов с декомпенсированным циррозом [29].

По результатам мета-анализа, включающего 10 клинических испытаний, доступна информация по исходам терапии у 228 пациентов с циррозом печени класса тяжести С по Чайлд-Пью. Средняя частота достижения УВО12 у данных пациентов составила 75%. Причем ни длительность терапии (24 или 12 недель), ни использование в схеме терапии рибавирина не было статистически значимо ассоциировано с вероятностью достижения УВО. В зависимости от схемы противовирусной терапии наблюдались статистически незначимые различия вероятности УВО12: для схемы софосбувир + даклатасвир – 76%, а для схемы софосбувир/ледипасвир – 83% [30].

В данном мета-анализе также отмечается улучшение по шкале MELD в среднем на 2 балла и более у 60% пациентов с декомпенсированным циррозом. С учетом полученных данных, авторы данного мета-анализа указывают на необходимость проведения терапии ЛСППД у пациентов с декомпенсированным циррозом [30].

В течение недавнего времени положительное влияние противовирусной терапии ЛСППД на снижение риска рецидива ГЦК неоднократно оспаривалось. В одном из исследований, проведенном в Барселонской клинике лечения рака печени (Barcelona-Clinic Liver Cancer; BCLC), было показано неожиданное увеличение частоты рецидивов ГЦК после ремиссии среди пациентов с HCV-инфекцией, у которых проводилась этиотропная терапия лекарственными средствами прямого противовирусного действия [31], причем аналогичные результаты наблюдались ещё

в одном исследовании [32].

Тем не менее, позднее по результатам анализа крупной когорты пациентов с хронической HCV-инфекцией из Франции не было подтверждено увеличение частоты рецидивов ГЦК среди пациентов, получавших этиотропную терапию ЛСППД [33].

Впоследствии получены данные о положительном влиянии этиотропной терапии с применением ЛСППД на риск рецидива ГЦК [34]. Риск рецидива ГЦК был сопоставлен у пациентов с ремиссией после дебюта ГЦК как получавших противовирусную терапию ЛССПД, так и не получавших этиотропную терапию. Риск рецидива ГЦК оказался выше в группе пациентов, не получавших этиотропную терапию.

В литературе имеется ещё несколько сообщений о вопросах эффективности ЛСППД у пациентов с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Если на момент начала противовирусной терапии у пациента имеется активная гепатоцеллюлярная карцинома, как правило, наблюдается значительно более низкая эффективность лечения [35]. У пациентов после лечения активной ГЦК, в том числе после радикального лечения, эффективность этиотропной терапии ЛСППД практически соответствует таковой у пациентов без ГЦК [36]. Среди пациентов с выраженным фиброзом печени и активной ГЦК неэффективность терапии наблюдалась у 21%, а у таких же пациентов без ГЦК – только у 12%. Неэффективность противовирусной терапии у пациентов с продвинутым циррозом и ГЦК в 93% случаев наблюдалась в тех случаях, когда ГЦК была не в ремиссии.

Средняя частота УВО в группе пациентов с декомпенсированным циррозом без ГЦК составляет 91%, у пациентов с активной ГЦК – 74,4%, и у пациентов после трансплантации печени по причине ГЦК – 94%. У данных пациентов частота УВО также зависит от генотипа вируса: 3 генотип ассоциирован с наиболее низкой эффективностью терапии, которая составляет 47% при наличии активной ГЦК и 88% – после трансплантации печени.

У пациентов с компенсированным циррозом печени и ГЦК, выявленной уже после достижения УВО в результате этиотропной терапии,

наблюдается более низкая летальность от всех причин, чем у пациентов, имеющих активную репликацию HCV на момент выявления ГЦК. Ввиду отсутствия прогрессирования цирроза у пациентов, достигших УВО, печеночная декомпенсация как причина летального исхода у таких пациентов наблюдается значительно реже, чем у пациентов с неэффективной этиотропной терапией или без таковой. В течение длительного периода наблюдения пациентов с циррозом печени и впервые выявленной ГЦК летальность была ниже у пациентов, достигших УВО на терапии ЛССПД, по сравнению с пациентами без противовирусной терапии. Пятилетняя выживаемость пациентов с циррозом и впервые выявленной ГЦК, достигших УВО, составляет 66%, в то время как у аналогичных пациентов без этиотропной терапии пятилетняя выживаемость ниже более чем в 2 раза (32%) [37].

Пациенты с циррозом печени в исходе хронической HCV-инфекции должны рассматриваться как первоочередные кандидаты на проведение этиотропной терапии, так как именно среди данной категории пациентов наиболее высок риск печеночной декомпенсации, развития гепатоцеллюлярной карциномы и летального исхода [38].

Учитывая большую эффективность, переносимость и безопасность терапевтических схем на основе лекарственных средств прямого противовирусного действия по сравнению с интерферон-содержащими схемами у пациентов с циррозом печени [39], с их внедрением в клиническую практику в Республике Беларусь станет возможной эрадикация HCV в большей части популяции пациентов с вирус-ассоциированным циррозом печени, в том числе декомпенсированным.

Несмотря на ограниченность использования лекарственных средств прямого действия в Республике Беларусь, первые результаты внушают определенный оптимизм. Так, по предварительным данным, среди пациентов с циррозом при терапии паритапревиром/омбитасвиром/рифонавиром + дасабувиром вероятность УВО составила 100% (8/8), при терапии софосбувиром в сочетании с даклатасвиром – 100% (6/6), при терапии софосбувиром/ледипасвиром – 63% (7/11).

References

1. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;14(2):122-132. doi: 10.1038/nrgastro.2016.176.
2. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trépo C. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8(11):924-933. doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.032.
3. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxi A, Cammà C. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology.* 2016;150(1):145-155. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.007.
4. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264-1273. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
5. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tinè F, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, Politi F, Luca A, Virdone R, Licata A, Pagliaro L. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception color study of 494 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;39(10):1180-1193. doi: 10.1111/apt.12721.

6. American Association for the Study of Liver Diseases. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Available from: <https://www.hcvguidelines.org>. (accessed 12.10.2017).
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. Available from: <http://www.easl.eu/discover/news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014>. (accessed 12.10.2017).
8. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, Lee WM, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Morishima C, Lindsay KL, Lok AS; HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52(3):833-844. doi: 10.1002/hep.23744.
9. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584-2593. doi: 10.1001/jama.2012.144878.
10. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, Guarino M, Donnarumma L, Gaeta L, Loperto I, Gentile I, Auriemma F, Caporaso N, Morisco F. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol*. 2013;19(18):2793-2798. doi: 10.3748/wjg.v19.i18.2793.
11. Iacobellis A, Ippolito A, Andriulli A. Antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients in compensated and decompensated condition. *World J. Gastroenterol*. 2008;14(42):6467-6472.
12. Boccaccio V, Bruno S. Management of HCV patients with cirrhosis with direct acting antivirals. *Liver Int*. 2014;34(suppl. 1):38-45. doi: 10.1111/liv.12391.
13. Faria R, Woods B, Griffin S, Palmer S, Sculpher M, Ryder SD. Prevention of progression to cirrhosis in hepatitis C with fibrosis: effectiveness and cost effectiveness of sequential therapy with new direct-acting antivirals. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2016;44(8):866-876. doi: 10.1111/apt.13775.
14. Reddy KR, Lim JK, Kuo A, Di Bisceglie AM, Galati JS, Morelli G, Everson GT, Kwo PY, Brown RS Jr, Sulkowski MS, Akushevich L, Lok AS, Pockros PJ, Vainorius M, Terrault NA, Nelson DR, Fried MW, Manns MP; HCV-TARGET Study Group. All-oral direct-acting antiviral therapy in HCV-advanced liver disease is effective in real-world practice: observations through HCV-TARGET database. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2017;45(1):115-126. doi: 10.1111/apt.13823.
15. D'Ambrosio R, Degasperis E, Colombo M, Aghemo A. Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C? *Curr. Opin. Virol*. 2017;24:31-37. doi: 10.1016/j.coviro.2017.03.017.
16. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*. 2016;151(1):70-86. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.003.
17. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N. Engl. J. Med*. 2014;370(21):1993-2001. doi: 10.1056/NEJMoa1316145.
18. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Cornpropt MT, Denning JM, Clemons D, McNair L, Fang L, Berrey MM, Symonds WT. The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and antiviral activity of PSI-7977 in hepatitis C infected subjects treated for seven days. *J. Hepatol*. 2012;56(suppl. 2):S445-S446.
19. Highlights of prescribing information Sovaldi® (Sofosbuvir) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2013. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204671s004lbl.pdf. (accessed: (12.10.2017.))
20. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med*. 2013;368(20):1878-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1214853.
21. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;383(9916):515-523. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2.
22. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med*. 2014;370(20):1889-1898. doi: 10.1056/NEJMoa1402454.
23. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med*. 2014;370(16):1483-1493. doi: 10.1056/NEJMoa1316366.
24. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med*. 2014;370(21):1973-1982. doi: 10.1056/NEJMoa1402869.
25. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-1135. doi: 10.1002/hep.27726.
26. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, Pol S, Stuart K, Tse E, McPhee F, Bhore R, Jimenez-Exposito MJ, Thompson AJ. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63(5):1430-1441. doi: 10.1002/hep.28473.
27. Li G, De Clercq E. Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals. *Antiviral Res*. 2017;142:83-122. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.02.014.
28. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, Berg T, Spengler U, Weiland O, van der Valk M, Rockstroh J, Peck-Radosavljevic M, Zhao Y, Jimenez-Exposito MJ, Zeuzem S. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut*. 2016;65(11):1861-1870. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312444.
29. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>. (accessed: 12.10.2017).
30. Guarino M, Morisco F, Valvano MR, Ippolito AM, Librandi M, Andriulli N, Greco M, Amoroso A, Iacobellis A, Niro G, Caporaso N, Andriulli A. Systematic review: interferon-free regimens for patients with HCV-related Child C cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2017;45(9):1193-1200. doi: 10.1111/apt.14017.
31. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Forns X, Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J. Hepatol*. 2016;65:719-726. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008.
32. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, Stättermayer AF, Beinhart S, Graziadei I, Freissmuth C, Maier A, Gschwantler M, Strasser M, Peck-Radosavljevic M, Trauner M, Hofer H, Ferenci P. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J. Hepatol*. 2016;65(4):856-858. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.009.
33. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUIPIL cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data

Reviews

from three ANRS cohorts. *J. Hepatol.* 2016;65(4):734-740. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.045.

34. Virlogeux V, Pradat P, Hartig-Lavie K, Bailly F, Maynard M, Ouziel G, Poinot D, Lebossé F, Ecochard M, Radenne S, Benmakhlouf S, Koffi J, Lack P, Scholtes C, Uhres AC, Ducerf C, Mabrut JY, Rode A, Levrero M, Combet C, Merle P, Zoulim F. Direct-acting antiviral therapy decreases hepatocellular carcinoma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2017;37(8):1122-1127. doi: 10.1111/liv.13456.

35. Prentner SB, VanWagner LB, Flamm SL, Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *J. Hepatol.* 2017;66(6):1173-1181. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.020.

36. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2017;67(1):32-39. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.027.

37. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Boccaccio V1, Crosignani A, Cabibbo G, Rossi S, Calvaruso V, Aghemo A, Giacomelli L, Craxi A, Colombo M, Maisonneuve P. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and compensated HCV-related cirrhosis who attained SVR. *Liver Int.* 2017;37(10):1526-1534. doi: 10.1111/liv.13452.

38. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet.* 2015;385(9973):1124-1135. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62401-6.

39. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, Ascione A, Santantonio T, Piccinino F, Andreone P, Mangia A, Gaeta GB, Persico M, Faggioli S, Almasio PL; Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology.* 2007;45:579-587. doi: 10.1002/hep.21492.

Поступила: 10.05.2017

Принята в печать: 22.06.2017

Сердечно поздравляю!

*Главного редактора нашего журнала, профессора В. М. Цыркунова
с присвоением ему Почетного звания
«Заслуженный деятель науки Республики Беларусь.»*

*Ректор,
член-корреспондент НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор*

*Hearty congratulations to the chief editor of our journal, Professor
V. M. Tsyrcunov, on awarding him the honorary title "
Honored Scientist of the Republic of Belarus".*

*Rector,
Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus,
doctor of medical sciences, professor*