

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: ХРОНОЛОГИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (литературный обзор)

К.А. ШАМСИВАЛИЕВА

АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан



Представлен обзор литературы по хронологии противовирусной терапии хронического гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, интерфероны, препараты прямого противовирусного действия.

Для цитирования: Шамсивалиева К.А. Хронический гепатит С: хронология противовирусной терапии // Медицина (Алматы). – 2018. - №10 (196). – С. 45-48

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

СОЗЫЛМАЛЫ ГЕПАТИТ С: АНТИВИРУСТЫҚ ТЕРАПИЯ ХРОНОЛОГИЯСЫ (әдебиеттерді шолу)

К.А. ШАМСИВАЛИЕВА

АҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы

Созылмалы С гепатитіне антивирустық терапия хронологиясы бойынша шолу ұсынылған.

Негізгі сөздер: созылмалы гепатит С, вирусқа қарсы ем, интерферондар, вирусқа қарсы тікелей әсер ететін препараттар.

S U M M A R Y

CHRONIC HEPATITIS C: CHRONOLOGY OF ANTIVIRAL THERAPY (literature review)

KA SHAMSIVALIYEVA

Astana Medical University, Astana c., Republic of Kazakhstan

A review of the literature on the chronology of antiviral therapy for chronic hepatitis C is presented.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferons, direct- antiviral drugs.

For reference: Shamsivaliyeva KA. Chronic hepatitis C: chronology of antiviral therapy (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;10(196):45-48 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-196-10-45-48

Контакты: Шамсивалиева
Кунсулу Аманжоловна,
руководитель
Гепатологического центра
г. Астана, ул. Шевченко 1.
E-mail: kunsulu_shamsiva@mail.ru

Contacts: Kunsulu A
Shamsivaliyeva, Head of the
Center of Hepatology Astana c.,
Shevchenko str. 1. E-mail:
kunsulu_shamsiva@mail.ru

Принято 07.09.2018

Хронический вирусный гепатит С (далее - ХВГС) протекает с прогрессирующим поражением печени, которое может привести к развитию цирроза печени (далее ЦП) и гепатоцеллюлярного рака (далее - ГЦК) в 25% [1, 2, 23]. В Казахстане по результатам 2017 года (данные Агентства РК по статистике) заболеваемость ХВГС составила 4,2 на 100 тыс. населения (в сравнении с 2016 годом – 3,1), что составляет около 6% от населения страны. HCV-инфекция характеризуется высокой генетической гетерогенностью с наличием 6-8 генотипов и 67 субтипов, выраженными мутационными способностями с циркуляцией у одного больного нескольких мутантных штаммов, возможностью внепеченочной репликации [19, 24]. Все это определяет необходимость эрадикационной терапии ХВГС, направленной на санацию организма от возбудителя и замедление прогрессирования патологического процесса в печени [21].

Поиск более эффективных методов терапии остается важной задачей практического здравоохранения. С 2000

года на протяжении многих лет «золотым стандартом» противовирусной терапии (далее - ПВТ) была комбинированная терапия двумя препаратами – пегилированными интерферонами (далее - пег ИФН) и рибавирином [3, 22, 25, 26, 27]. Мониторинг терапии ХВГС построен по принципу ResponseGuedeTherapy - «терапия согласно вирусологическому ответу». В настоящее время доказано, что достижение устойчивого вирусологического ответа (далее - УВО) на 99% ассоциировано с возможностью полной элиминации вируса и предиктором выздоровления ХВГС. Применение стандартной схемы ПВТ позволяло достичь элиминации вируса и излечения заболевания у 80-90% больных со 2 и 3 генотипом HCV и около 42% с 1 генотипом HCV [4, 28]. Ограниченная эффективность комбинированного лечения интерферонами ставит задачу более глубокого изучения прогностических факторов, связанных с биологическими особенностями вируса, преморбидом и реактивностью организма больного [17, 29]. Таким образом, терапия пег ИФН + рибавирин была недостаточно

эффективна при наиболее распространенном генотипе 1 HCV, особенно у больных циррозом печени, а также у больных ХВГС после трансплантации печени и инфицированных ВИЧ [20, 29, 30].

В 2011 году для лечения инфекций, вызванных генотипом 1 HCV, были разрешены к применению теллапревир – ингибиторы протеазы 1 поколения. Данные препараты показали высокий процент нежелательных явлений, с ранней отменой «тройной терапии», хотя уровни УВО при использовании обоих препаратов существенно превосходили показатели стандартной терапии и достигали в отдельных группах пациентов 80%, а в среднем составляли 70%. Эти 2 препарата были сняты с производства, сейчас в лечении не используются [5, 6, 7, 31, 32]. С 2014 года по завершении клинических исследований началась регистрация безинтерфероновых режимов ПВТ во всем мире [18, 33]. В январе 2014 года AASLD представила новые рекомендации по лечению HCV, которые включают противовирусные препараты нового поколения софосбувир и симепревир, одобренные FDA [8]. Препараты прямого противовирусного действия (далее ПППД) нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами. Они подразделяются на ингибиторы протеазы NS3/4A, ингибиторы NS5A, ингибиторы полимеразы NS5B. Курс лечения ими не превышает 12 недель [18, 33]. Изначально для пациентов с генотипом 1 HCV – самым часто встречающимся в мире и трудно поддающимся терапии – рекомендована была следующая схема: ингибитор РНК-полимеразы софосбувир + рибавирин + ПЕГ-ИНФ в течение 12 недель, независимо от подтипа HCV (1a или 1b). УВО на фоне терапии составил 90% для 1 генотипа [9, 34, 35, 36]. Альтернативный режим: симепревир в течение 12 недель + рибавирин + интерферон в течение 24 недель для людей с генотипом 1b или с подтипом 1a без Q80K мутации. Достижение УВО от 60 до 80% [10, 34, 35, 36]. Для пациентов с генотипом 1 HCV, с противопоказаниями к пег ИФН, рекомендовалось сочетание софосбувира с симепревиrom с/без рибавирином в течение 12 недель. Эффективность терапии более 90% [11, 37]. Альтернативная схема: софосбувир + рибавирин в течение 24 недель, однако эта схема менее эффективна (УВО около 70%), нежели комбинация софосбувира с симепревиrom, особенно для пациентов с ЦП [12, 38]. С 2015 года доступные безинтерфероновые режимы терапии более предпочтительны за счет эффективного вирусологического ответа, простоты применения и хорошей переносимости [8,16]. Стандарты лечения ХВГС быстро меняются. Софосбувир, даклатасвир и комбинированный препарат софосбувир/ледипасвир входят

в состав схем лечения, которым отдается предпочтение в клинических протоколах ВОЗ, и могут способствовать достижению УВО на уровне 95%.

Первой схемой в Казахстане, в которой применялись бы только ПППД, стал препарат Викайра Пак для пациентов с 1 генотипом HCV. Викайра Пак («AbbVie») – комбинированный препарат: паритапревир (ингибитор протеазы NS3/4A), омбитасвир (ингибитор NS5A) и нуклеозидный ингибитор дасабувир (полимеразы NS5B), а также ритонавир (известный ингибитор протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2). Эффективность 12-недельного курса лечения составляет 97-100%, причем наличие рибавирина не влияло на достижение УВО у пациентов с ХВГС на стадии гепатита и 90% у пациентов на стадии цирроза печени [13, 14]. ПВТ с использованием ПППД приводит не только к излечению практически 100% больных ХВГС, в том числе и не ответивших на применение интерферонсодержащих схем, но и к укорочению курса лечения, минимизации НЯ.

В Республике Казахстан официально зарегистрированы следующие препараты: Викайра Пак (25 ноября 2015), "Harvoni", содержащий софосбувир 400 мг и ледипасвир 90 мг компании GILEAD (2 ноября 2016 года.), генериксофосбувира – «Софген», компания Хетеро Лабс Лимитед (24 ноября 2016 года), генерик софосбувира – «Гратециано», компания Европей Египтен Фармасьютикалс (20 января 2017 года), генерик софосбувира – «ВИРСО», компания Страдекс Шасан Лимитед, Индия (7 сентября 2017 года), оригинальный препарат элбасвир/гразопревира - «ЗЕПАТИР» (Zepatier), компания MSD (27 сентября 2017 года).

В рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи в Республике Казахстан на 2018 год включены ПППД для лечения пациентов с ХВГС – софосбувир в сочетании с даклатасвиром (генерического производства). По результатам клинических исследований у пациентов, получавших софосбувир в сочетании с даклатасвиром, общие показатели УВО превышали 92% для инфицированных генотипами 1, 2, 3 и 4 [15, 39, 40].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 165 с.
- 2 Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – СПб., 2003. – 180 с.
- 3 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J.Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264

REFERENCES

- 1 Shahgildyan IV. Parenteral'nye virusnye gepatity (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika) [Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnosis, prevention)]. Moscow: GOU VUNMC MZ RF; 2003; P. 165
- 2 Lobzin JV. Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie [Viral hepatitis: a clinic, diagnosis, treatment]. St. Petersburg; 2003. P. 180

- 4 Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. Рахманова А.Г. Хронические вирусные гепатиты (клинико-лабораторные аспекты). – СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2002. – 290 с.
- 5 Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an openlabel, randomised, multicentre phase 2 trial // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 705-716
- 6 McHutchison J.G., Manns M.P. et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362. – P. 1292–1303
- 7 Sarrazin C., Rouzier R., Wagner F., Forestier N., Larrey D., Gupta S.K., Hussain M., Shah A., Cutler D., Zhang J., Zeuzem S. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132(4). – P. 1270-1278
- 8 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J Hepatol*. – 2014. – Vol. 60. – P. 392–420
- 9 Saab S., Gordon S.C., Park H., Sulkowski M., Ahmed A., Younossi Z. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2014. – Vol. 40(6). – P. 657-675
- 10 Gane E.J., DeJesus E., Janczewska E., George J., Diago M. et al. Simeprevir with peginterferon-2a/ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-experienced patients: an open-label, rollover study // *BMC Infect Dis*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 389 [PubMed]
- 11 Perumpail R.B., Wong R.J., Ha L.D., Pham E.A., Wang U., Luong H. et al. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis // *Transplant Infect Dis*. – 2015. – Vol. 17. – P. 275–278
- 12 Saadoun D., Thibault V., Si Ahmed S.N., Alric L., Mallet M., Guillaud C. et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study // *Ann Rheum Dis*. – 2016. [Epub ahead of print]
- 13 Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J., Cohen D., Luo Y., Cooper C. et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 370. – P. 1983–1992
- 14 Poordad F., Hezode C., Trinh R., Poordad F., Hezode C. et al. TURQUOISE-II: SVR12 rates of 92-96% in 380 hepatitis C virus genotype 1-infected adults with compensated cirrhosis treated with ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 plus Ribavirin (3D+RBV) // *J Hepatol*. – 2014. – Vol. 60. – P. 523. doi: 10.1016/S0168-8278(14)61458-6
- 15 Coilly A., Fougerou-Leurent C., de Ledinghen V., Houssel-Debry P., Duvoux C., Di Martino V. et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence – The ANRS CUPILT study // *J Hepatol*. – 2016. – Vol. 65. – P. 711–718
- 16 Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А. и др. Рекомендации по диагностике и ведению взрослых больных гепатитом С // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2013. – Т. 23, №2. – С. 41-70
- 17 Lee S.S., Ferenci P. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 // *Antivir Ther*. – 2008. – No. 13, Suppl 1. – P. 9-16
- 18 Meredith L.W., Zitzmann N., McKeating J.A. Differential effect of p7 inhibitors on hepatitis C virus cell-to-cell transmission // *Antiviral Res*. – 2013. – Vol. 100. – P. 636–639
- 19 Simmonds P. The origin of hepatitis C virus // *Curr Top Microbiol Immunol*. – 2013. – Vol. 369. – P. 1–15
- 20 Ponziani F., Gasbarrini A., Pompili M., Burra P., Fagioli S. Management of Hepatitis C Virus Infection Recurrence After Liver Transplantation: An Overview // *Transplant Proc*. – 2011. – Vol. 43(1). – P. 291-295
- 21 Saito T.T., Okuzaki D., Nojima H. Mcp5, a meiotic cell cortex protein, is required for nuclear movement mediated by dynein and microtubules in fission yeast // *The Journal of Cell Biology*. – 2006. – Vol. 173(1). – P. 27-33. doi:10.1083/jcb.200512129
- 22 Сологуб Т.В., Романцов М.Г. и др. Современные подходы к терапии вирусных гепатитов // *Terramedicana*. – 2006. – №3. – С. 1-5
- 23 Жданов К.В., Скорина А.Д. и др. Рахманова А.Г. Вирус- 3 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245–64
- 4 Jakovlev AA, Vinogradova EN, Rahmanova AG. *Khronicheskie virusnye gepatity (kliniko-laboratornye aspekty)* [Chronic viral hepatitis (clinical and laboratory aspects)]. St. Petersburg: NIIH SPbGU; 2002. P. 290
- 5 Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an openlabel, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16
- 6 McHutchison JG, Manns MP, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1292–303
- 7 Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D, Gupta SK, Hussain M, Shah A, Cutler D, Zhang J, Zeuzem S. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1270-8
- 8 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392–420
- 9 Saab S, Gordon SC, Park H, Sulkowski M, Ahmed A, Younossi Z. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):657-75
- 10 Gane EJ, DeJesus E, Janczewska E, George J, Diago M, et al. Simeprevir with peginterferon-2a/ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-experienced patients: an open-label, rollover study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):389 [PubMed]
- 11 Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, Wang U, Luong H, et al. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transplant Infect Dis*. 2015;17:275–8
- 12 Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*. 2016. [Epub ahead of print]
- 13 Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983–92
- 14 Poordad F, Hezode C, Trinh R, Poordad F, Hezode C, et al. TURQUOISE-II: SVR12 rates of 92-96% in 380 hepatitis C virus genotype 1-infected adults with compensated cirrhosis treated with ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 plus Ribavirin (3D+RBV). *J Hepatol*. 2014;60:523
- 15 Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, Houssel-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence – The ANRS CUPILT study. *J Hepatol*. 2016;65:711–8
- 16 Ivashkin VT, Jushuk ND, Klimova EA, et al. Recommendations for diagnosis and management of adult patients with hepatitis C. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(2):41-70 (In Russ).
- 17 Lee SS, Ferenci P. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4. *Antivir Ther*. 2008;13(1):9-16
- 18 Meredith LW, Zitzmann N, McKeating JA. Differential effect of p7 inhibitors on hepatitis C virus cell-to-cell transmission. *Antiviral Res*. 2013;100:636-9
- 19 Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:1–15
- 20 Ponziani F, Gasbarrini A, Pompili M, Burra P, Fagioli S. Management of Hepatitis C Virus Infection Recurrence After Liver Transplantation. An Overview. *Transplant Proc*. 2011;43(1): 291-5
- 21 Saito TT, Okuzaki D, Nojima H. Mcp5, a meiotic cell cortex protein, is required for nuclear movement mediated by dynein and microtubules in fission yeast. *The Journal of Cell Biology*. 2006;173(1):27-33. doi:10.1083/jcb.200512129
- 22 Sologub TV, Romancov MG, et al. Modern approaches to the therapy of viral hepatitis. *Terramedicana*. 2006;3:1-5
- 23 Zhdanov KV, Skorina AD, Rahmanova AG, et al. *Virusnye*

ные гепатиты (этиопатогенез, эпидемиология, клиника, диагностика и терапия). Пособие для врачей. – 2002. – 36 с.

24 Smith D.B., Bukh J. et al. 2014, Davidson F. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from 5' non-coding region/ Davidson F., Simmonds P., Ferguson J.C. et al. // *J.Gen.Virol.* – 1995. – Vol. 76. – No. 5. – P. 197-1204

25 Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of liver diseases // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1433–1444

26 Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Климова Е.А. и др. Рекомендации по диагностике и ведению взрослых больных гепатитом С // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2013. – Т. 23, №2. – С. 41-70

27 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264

28 Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Goncalves Jr F.L. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982

29 Fattovich G., Covolo L., Bibert S., Askarieh G. et al. ITAHEC Study Group. IL28B polymorphisms, IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 33(10). – P. 1162-1172. doi:10.1111/j.13652036.2011.04635.x.

30 Юшук Н.Д., Ивашкин В.Т., Жданов К.В., Знойко О.О., Климова Е.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. – 2013. [Электронный ресурс]

31 McHutchison J.G., Everson G.T., Gordon S.C. и др. Теллапревир с пегинтерфероном и рибавирином для хронической инфекции генотипа HCV 1 // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 1827-1838 [PubMed]

32 Hézode C., Forestier N., Dusheiko G. et al. Теллапревир и пегинтерферон с рибавирином или без него для хронической инфекции HCV // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 1839-1850 [PubMed]

33 Rong L., Dahari H., Ribeiro R.M., Perelson A.S. Rapid emergence of protease inhibitor resistance in hepatitis C virus // *Sci. Transl. Med.* – 2010. – Vol. 2(30). – P. 30–32

34 Sanford M. Simeprevir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Drugs.* – 2015. – Vol. 75(2). – P. 183-196 [PubMed]

35 Gane E.J., DeJesus E., Janczewska E., George J., Diago M. et al. Simeprevir with peginterferon-2a/ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-experienced patients: an open-label, rollover study // *BMC Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 389 [PubMed].

36 Fried M.W., Buti M., Dore G.J., Flisiak R., Ferenci P., Jacobson I. et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 58. – P. 1918–1929. doi: 10.1002/hep.26641. [PMC freearticle] [PubMed] [CrossRef]

37 Bhamidimarri K.R., Czul F., Peyton A., Levy C., Hernandez M., Jeffers L. et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. – 63. – P. 763–765

38 Charlton M., Gane E., Manns M.P., Brown Jr R.S., Curry M.P., Kwo P.Y. et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 148. – P. 108–117

39 Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 211–221

40 Lionetti R., Calvaruso V., Piccolo P., Mancusi R.L., Mazzarelli C., Fagioli S. et al. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: a prospective study // *Clin Transplant.* – 2018. – Vol. 32(2)

gепatity (etiopatogenez, epidemiologiya, klinika, diagnostika i terapiya). Posobie dlya vrachey [Viral hepatitis (etiopathogenesis, epidemiology, clinic, diagnosis and therapy): A manual for physicians]. 2002. P. 36

24 Smith DB, Bukh J. et al. 2014, Davidson F. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from 5' non-coding region. *J.Gen.Virol.* 1995;76(5):1197-204

25 Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of liver diseases. *Hepatology.* 2011;54:1433–44

26 Ivashkin VT, Jushhuk ND, Klimova EA, et al. Recommendations for diagnosis and management of adult patients with hepatitis C. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(2):41-70 (In Russ).

27 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245–64

28 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975–82

29 Fattovich G, Covolo L, Bibert S, Askarieh G, et al. ITAHEC Study Group. IL28B polymorphisms, IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(10):1162-72. doi:10.1111/j.13652036.2011.04635.x.

30 Jushhuk ND, Ivashkin VT, Zhdanov KV, Znojko OO, Klimova EA, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis. 2013 [Electronic resource]

31 McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC и др. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic genotype infection HCV 1. *N Engl J Med.* 2009;361:1516 [PubMed]

32 Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1839-50 [PubMed]

33 Rong L, Dahari H, Ribeiro RM, Perelson AS. Rapid emergence of protease inhibitor resistance in hepatitis C virus. *Sci. Transl. Med.* 2010;2(30):30-2

34 Sanford M. Simeprevir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Drugs.* 2015;75(2):183-96 [PubMed]

35 Gane EJ, DeJesus E, Janczewska E, George J, Diago M [et al]. Simeprevir with peginterferon-2a/ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-experienced patients: an open-label, rollover study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):389 [PubMed]

36 Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013;58:1918-29. doi: 10.1002/hep.26641. [PMC freearticle] [PubMed] [CrossRef]

37 Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol.* 2015;63:763–5

38 Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2015;148:108–17

39 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211–21

40 Lionetti R, Calvaruso V, Piccolo P, Mancusi RL, Mazzarelli C, Fagioli S, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: a prospective study. *Clin Transplant.* 2018;32(2)