

## Особенности лечения хронического вирусного гепатита С препаратами прямого противовирусного действия (обзор литературы)

В.А. Малов<sup>1</sup>, Е.А. Убеева<sup>2</sup>, И.П. Убеева<sup>2</sup>, С.М. Николаев<sup>2</sup>, К.Т. Умбетова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФБГОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства образования и науки, Улан-Удэ, Россия

### Аннотация

Изучение этапов жизненного цикла вируса гепатита С и процессов, составляющих его репликацию, привело к появлению новых классов препаратов прямого действия для противовирусной терапии: ингибиторов протеазы NS3/4A, полимеразы NS5A, NS5B. Рассматриваются типы препаратов прямого противовирусного действия, условия развития резистентности вируса и эволюция схем противовирусной терапии.

*Ключевые слова:* обзор, гепатит С, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия, резистентность.

*Для цитирования:* Малов В.А., Убеева Е.А., Убеева И.П. и др. Особенности лечения хронического вирусного гепатита С препаратами прямого противовирусного действия (обзор литературы). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (11): 86–89. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000307

## Treatment of chronic viral hepatitis C with direct acting antiviral agent: review

V.A. Malov<sup>1</sup>, E.A. Ubeeva<sup>2</sup>, I.P. Ubeeva<sup>2</sup>, S.M. Nikolaev<sup>2</sup>, K.T. Umbetova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Dorgi Banzarov Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

HCV infection treatment regimens are viewed from positions of HCV life cycle and replication, effects of NS3/4A protease inhibitors and NS5A/NS5B inhibitors on HCV strain replication. Evolution of HCV treatment regimens from its discovery to modern DAA agents had led to substantial progress although drug resistance poses a new issue to be addressed.

*Keywords:* review, hepatitis C, antiviral therapy, DAA, viral resistance.

*For citation:* Malov V.A., Ubeeva E.A., Ubeeva I.P., et al. Treatment of chronic viral hepatitis C with direct acting antiviral agent: review. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (11): 86–89. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000307

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ПВТ – противовирусная терапия  
ПППД – препараты прямого противовирусного действия  
РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация  
УВО – устойчивый вирусологический ответ  
ХВГС – хронический вирусный гепатит С  
HCV – вирус гепатита С

Актуальность поиска новых эффективных препаратов для лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГС) обусловлена глобальным распространением инфекции вируса гепатита С (HCV), высокой изменчивостью и скоростью репликации вируса, склонностью к хроническому течению инфекционного процесса [1–6]. Инфицирование HCV лежит в основе развития различных форм поражения печени, проявления которых могут значительно варьировать от минимальных гистологических изменений до обширной фибротической трансформации органа и малигнизации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ХВГС ежегодно умирают не менее 700 тыс. человек [7–9]. Превалентность антител к HCV оценивается как 1,6%, в то время как выявленная заболеваемость ХВГС составляет не менее 1% [10].

Основной задачей этиотропной терапии ХВГС является наиболее полное купирование активного инфекционного процесса, регресс патологических изменений печени, предупреждение развития фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Препараты прямого противовирусного действия (ПППД), составляющие ядро современной противовирусной терапии ХВГС, зарекомендовали себя как средства, обладающие значительно большей безопасностью,

эффективностью, хорошей переносимостью и удобной формой применения [9–11]. Внедрение в современную практику гепатологии ПППД улучшило переносимость терапии, позволило расширить показания к проведению противовирусной терапии (ПВТ) и достичь авиремии со значительно большей степенью вероятности [1, 12, 13].

В последние годы, благодаря ПППД, изменилось представление о I генотипе HCV, как самом сложном в проведении ПВТ. Современные безинтерфероновые схемы лечения HCV позволяют добиться устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с I генотипом после 8–12 нед терапии как для пациентов, не получавших ПВТ ранее, так и для пациентов, не достигших эффекта при предшествующих курсах ПВТ. С появлением ПППД стало возможным проведение ПВТ пациентам с декомпенсированным циррозом печени и пациентам с декомпенсацией в анамнезе [13, 14].

Репликация HCV представляет собой сложный процесс: вирус рибонуклеиновой кислоты (РНК) с позитивной полярностью транслирует геном с помощью вспомогательной отрицательной цепочки РНК, которая служит шаблоном для последующего синтеза. Высокая мутационная изменчивость генома РНК вируса гепатита С в соответствии с концепцией квазивида, постоянно меняющаяся антигенная структура,

приводят к длительной персистенции вируса в организме больного, неуклонному прогрессированию хронического процесса до развития цирроза и ГКЦ [15–17]. В свою очередь обнаружение отрицательных цепей РНК вируса гепатита С вне гепатоцитов подтверждает внепеченочную репликацию вируса [18–20].

Детальное рассмотрение процессов, составляющих стадии жизненного цикла HCV на основе кристаллографической картины основных его протеинов, позволило определить возможные точки приложения новых противовирусных препаратов [17, 21].

Авторы выделяют классы ПППД, действие которых направлено на ингибирование определенных ферментов репликации HCV [21–25]:

- ингибиторы протеазы NS3;
- ингибиторы NS5A репликативного комплекса;
- нуклеозидные ингибиторы NS5B полимеразы;
- ненуклеозидные ингибиторы NS5B полимеразы.

Протеаза NS3/4A была избрана первой мишенью ПВТ для ингибирования при репликации HCV, поскольку ее блокирование снижает выработку вирусного полипептида. Умеренно выраженный генетический барьер возникновения мутаций позволяет продолжительное время использовать ингибиторы протеазы с постфиксом «превир»: боцепревир, телапревир, позже ряд препаратов был дополнен более новыми – глекапревир, паритапревир, симепревир и воксилапревир [25–28].

Ингибирование NS5A оказывает дополнительное влияние на непосредственную сборку и высвобождение новых вирионов. Данный механизм действия обеспечивает группа препаратов с низким генетическим барьером, получивших постфикс «асвир»: даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир, а также предложенные позднее – элбасвир, пибрен-тасвир, велпатасвир [22, 23, 25–27, 29].

Ингибиторы NS5B представлены препаратами, включающими две подгруппы: предшественники нуклеотидов, преобразовывающиеся в стоп-кодона, и ненуклеозидные ингибиторы NS5B, взаимодействующие с аллостерическими центрами вирусных ферментов [30–33]. К ингибиторам полимеразы NS5B с постфиксом «бувир» относят софосбувир, который обладает очень высоким генетическим барьером к возникновению мутаций. Дасабувир, имеющий низкий барьер, рекомендуется применять только в сочетании с омбитасвиром, паритапревиром и ритонавиром [15, 30, 31]. Такие препараты, как grazoprevir (GRZ), элбасвир (ELV), велпатасвир (VEL) в Российской Федерации (РФ) не зарегистрированы, но используются в схемах лечения, рекомендованных Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) и Обществом по лечению инфекционных заболеваний Америки (IDSA, май 2017) [22, 30–32].

#### Сведения об авторах:

Малов Валерий Анатольевич – д.м.н., проф., проф. каф. инфекционных болезней МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-6157-1654

Убеева Ираида Поликарповна – д.м.н., проф., проф. каф. инфекционных болезней ФБГОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова», ORCID: 0000-0001-8206-8436

Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., проф., проф. каф. фармакологии ФБГОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова», ORCID: 0000-0002-5833-7576

Умбетова Карина Туракбаевна – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-0902-9267

Продолжительность курсового лечения HCV с использованием ПППД составляет от 8 до 24 нед [22–33]. Применение новейших препаратов ПВТ, предлагаемых в последнее время, позволяет сократить курс лечения до 8 нед [25, 26, 28]. Исследование новых перспективных ПППД для лечения вирусного гепатита С в дополнение к стандартной терапии для любых новых лекарственных средств требует не только процедуры установления эффективности и безопасности, но и неперемного выявления возможных вариантов резистентности при изучении *in vitro* и *in vivo*.

Способность к стремительной репликации вируса HCV в сочетании с высокой частотой ошибок в чтении, записи генома и последующей селекцией наиболее жизнеспособных мутаций приводит к возникновению отклонений структуры вируса. Возникшие мутации в дальнейшем могут определять резистентность вируса к ПВТ, в том числе проводимой с применением новейших противовирусных средств у любого пациента с ХВГС [2, 3, 34].

Создание и внедрение новых противовирусных агентов при ХВГС осуществляется с учетом формирования резистентности HCV. Устойчивость возбудителя к ПППД может определяться свойствами генотипов вируса, персистирующими до начала ПВТ, а также с возникающими при лечении изменениями в генетической структуре HCV. Многие ПППД первой генерации обладают низким барьером к формированию возможной резистентности (омбитасвир, даклатасвир и др.), возникающей при единичной замене в аминокислотной последовательности целевого протеина, а также в случае двойной мутации или их сочетания [2, 29, 35].

К предпосылкам формирования резистентности к ПВТ авторы относят:

- 1) неправильный выбор схемы, доз препаратов или продолжительности ПВТ;
- 2) ненадлежащее качество препарата (к примеру, несоответствие дженерика оригинальному препарату);
- 3) наличие факторов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ПППД;
- 4) особенности мутаций вируса;
- 5) возникновение побочных явлений, требующих отмены ПВТ;
- 6) низкая приверженность к лечению и как следствие нарушение условий приема препаратов [3, 35].

Вероятность формирования мутационной резистентности возрастает, если в клинических условиях имелся предшествующий опыт применения ПППД, использовались средства с низким генетическим барьером, проводился короткий курс лечения, сформировался цирроз. При ХВГС возможность формирования резистентности вируса проявляется снижением ингибирующей активности препарата, вариантами безуспешной ПВТ, изначального отсутствия ответа на лечение, вероятного вирусологического прорыва в период лечения, частичного успеха терапии в виде снижения вирусной нагрузки с дальнейшим риском позднего рецидива, которые определяются мутационной изменчивостью [2, 3, 35].

При лечении пациентов с мутациями резистентности авторы предлагают схемы со сменой класса ПППД или применением комбинации из трех ПППД разных классов; либо увеличение продолжительности курса (24 нед), либо включение

#### Контактная информация:

Убеева Елена Александровна – аспирант каф. фармакологии ФБГОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова», тел.: 8(3012)44-82-55, e-mail: ubeeva.ip@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9835-2279

в схему нуклеозидного ингибитора NS5B полимеразы с высоким генетическим барьером (софосбувира) [29, 31]. Исследователи предлагают следующие схемы терапии с софосбувиром: SOF/VEL, SOF/VEL/VOX, SOF/LDV, но в данное время в РФ из перечисленных препаратов зарегистрирован только софосбувир.

Проведены крупномасштабные исследования для изучения эффективности второй генерацииПППД у пациентов с вирусологическим прорывом после лечения препаратами первого поколения вирусного гепатита С [23, 28]. Рекомендации ВОЗ предлагают варианты схем для пангенотипической терапии, в том числе терапии в случае отсутствия ответа на предшествующие курсы ПВТ с упрощенными схемами лабораторного контроля, расширяя доступ к современной терапии вирусного гепатита С. Самой первой схемой пангенотипической терапии стало применение сочетания софосбувира и велпатасвира в течение 12 нед (УВО  $\geq 95\%$ ). Пациентам с декомпенсированным циррозом печени и пациентам с циррозом печени, получавшим в анамнезе терапию интерферон + рибавирин, рекомендована терапия софосбувира и велпатасвира в сочетании с рибавирином [32]. Следующим сочетанием, рекомендованным для пангенотипической терапии, стала схема глекапревир/пибрентасвир в течение 8 или 12 нед для пациентов с циррозом печени Child-Pugh A, однако схема не показана пациентам с декомпенсированным циррозом печени. Данная схема является терапией первой линии для пациентов со сниженной функцией почек, в том числе для пациентов, находившихся на гемодиализе. Первой схемой для пангенотипической терапии для пациентов с вирусологическим прорывом при предшествующей попытке ПВТПППД первого поколения стало применение сочетания софосбувира, велпатасвира и воксиллапревира в течение 12 нед.

При эффективной этиотропной терапии ХВГС достижение бувирс авиремии коррелирует со снижением уровня активности аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и интенсивностью воспалительных процессов на гистологическом уровне у пациентов без цирроза печени. В отдельных случаях, при достижении УВО пациентами с фиброзом печени (F3 по шкале METAVIR) или циррозом печени (F4), возможно существенно снизить риск таких угрожающих для жизни осложнений, как портальная гипер-

тензия и печеночная недостаточность. Ввиду развития внепеченочных поражений при HCV-инфекции, успешно проведенная ПВТ с достижением УВО способствует снижению общей смертности среди пациентов с HCV-инфекцией [18, 35–38].

При значительном эпидемиологическом распространении различных вариантов мутации протеинов HCV возникает проблема своевременного выявления резистентности к используемымПППД и необходимость проведения скрининговых исследований на наличие значимых мутаций вируса. При этом немаловажное значение имеет оптимальная частота исследования вирусной нагрузки во время ПВТ для своевременного обнаружения роста виремии во время курса терапии и вариантов неполного ответа на ПВТ в каждом конкретном случае. Выявление мутационной резистентности HCV приобретает клиническую и экономическую целесообразность у пациентов при различных режимах лечения [35, 37].

Для повышения эффективностиПППД важной задачей является определение круга лиц, которым показано проведение курсов ПВТ, с учетом возраста, коморбидного состояния пациента, функциональных возможностей и разработка индивидуальных схем лечения. В настоящее время компанией AbbVie проводится исследование NCT03067129, направленное на изучение безопасности и эффективности ПВТ по схеме глекапревир + пибрентасвир у детей от 3 до 17 лет. Ряд открытых рандомизированных исследований направлен на определение значения ПВТ у пациентов с ХВГС, получивших трансплантаты печени, почек [15, 37].

## Заключение

ПрименениеПППД при HCV-инфекции, осуществляемое с учетом генотипа возбудителя, особенностей его репликации, механизма действия противовирусных препаратов, вероятности формирования резистентности и состояния больного, способно существенно повысить эффективность лечения. При этом вопросы развития резистентности возбудителя, безопасность, доступностьПППД сохраняют свою актуальность [1, 14–16, 39].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Климова Е.А. Гепатит С. В кн.: Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:688–702 [Klimova EA. Hepatitis C. In: Yushchuk ND, Vengerov YJ, eds. Infectious diseases: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2018:688–702 (In Russ.)].
2. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.А., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):37–45 [Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Tsapkova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infektsionnye bolezni*. 2018;16(3):37–45 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-2018-3-37-45
3. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, Dore GJ, Lin CW, Liu R, Lovell SS, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67(2):263–71. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.039
4. Baatarkhuu O, Kim DY, Ahn SH, Nymadawa P, Dahgwhadorj Y, Shagdarsuren M, Park JY, Choi JW, Oyunbileg J, Oyunsuren T, Han KH. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: a population-based nationwide study. *Liver Int*. 2008;28(10):1389–95. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01820.x
5. Qureshi H, Bile KM, Jooma R, Alam SE, Afridi HU. Prevalence of hepatitis B and C viral infections in Pakistan: findings of a national survey appealing for effective prevention and control measures. *East Mediterr Health J*. 2010;16(Suppl):S15–S23.
6. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45–S57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
7. Spradling PR, Rupp L, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, Gordon SC, Nakasato C, Boscarino JA, Henkle EM, Nerenz DR, Denniston MM, Holmberg SD; Chronic Hepatitis Cohort Study Investigators. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: factors associated with testing and infection prevalence. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1047–55. doi: 10.1093/cid/cis616
8. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, Younossi Z. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17006. doi: 10.1038/nrdp.2017.6
9. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination

- in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(5):325-36. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30045-6
10. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007;13(17):2436-41. doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2436
  11. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Юшук Н.Д. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Recommendations for the diagnosis and treatment of adult hepatitis C patients. Yushchuk ND, et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (In Russ.)].
  12. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, Assadi R, Bhala N, Cowie B, Forouzanfar MH, Groeger J, Hanafiah KM, Jacobsen KH, James SL, MacLachlan J, Malekzadeh R, Martin NK, Mokdad AH, Murray CJL, Plass D, Rana S, Rein DB, Richardus JH, Sanabria J, Saylan M, Shahraz S, So S, Vlassov VV, Weiderpass E, Wiersma ST, Younis M, Yu C, El Sayed Zaki M, Cooke GS. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7
  13. 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):1878-87. doi: 10.1056/NEJMoa1214853
  14. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
  15. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS Jr, Agarwal K, Angus P, Gane E, Kao JH, Mantry PS, Mutimer D, Reddy KR, Tran TT, Hu YB, Gulati A, Krishnan P, Dumas EO, Porculla A, Shulman NS, Liu W, Samanta S, Trinh R, Forns X. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2018;68(4):1298-307. doi: 10.1002/hep.30046
  16. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature Medicine*. 2013;19(7):837-49. doi: 10.1038/nm.3248
  17. Lohmann V, Körner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*. 1999;285(5424):110-3.
  18. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum*. 1999;42(10):2204-12.
  19. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31. doi: 10.1002/hep.22375
  20. Takehara T, Hayashi N, Mita E, Hagiwara H, Ueda K, Katayama K, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T. Detection of the minus strand of hepatitis C virus RNA by reverse transcription and polymerase chain reaction: Implications for hepatitis C virus replication in infected tissue. *Hepatology*. 1992;15(3):387-90.
  21. Revie D, Salahuddin SZ. Human cell types important for Hepatitis C Virus replication in vivo and in vitro: old assertions and current evidence. *Viral J*. 2011;8:346. doi: 10.1186/1743-422X-8-346
  22. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, Etkorn K, Hinestrosa F, Tong M, Rabinovitz M, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, McHutchison JG, Morgan T, Chung RT, Tran TT. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(11):818-26. doi: 10.7326/M15-1000
  23. Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03092375>
  24. Owens CM, Brasher BB, Polemopoulos A, Rhodin MH, McAllister N, Wong KA, Jones CT, Jiang L, Lin K, Or YS. Preclinical and Clinical Resistance Profile of EDP-239, a Novel Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):6216-26. doi: 10.1128/AAC.00815-16
  25. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, Hassanein T, Hinrichsen H, Rincon D, Morillas R, Zeuzem S, Horsmans Y, Nelson DR, Yu Y, Krishnan P, Lin CW, Kort JJ, Mensa FJ. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062-8. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30496-6
  26. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, Asselah T, Bourlière M, Ruane PJ, Wedemeyer H, Pol S, Flisiak R, Poordad F, Chuang WL, Stedman CA, Flamm S, Kwo P, Dore GJ, Sepulveda-Arzola G, Roberts SK, Soto-Malave R, Kaita K, Puoti M, Vierling J, Tam E, Vargas HE, Bruck R, Fuster F, Paik SW, Felizarta F, Kort J, Fu B, Liu R, Ng TI, Pilot-Matias T, Lin CW, Trinh R, Mensa FJ. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):354-69. doi: 10.1056/NEJMoa1702417
  27. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, Dore GJ, Lin CW, Liu R, Lovell SS, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67(2):263-71. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.039
  28. Wilson E, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience (RESOLVE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745535>
  29. Bertino G, Ardiri A, Proiti M, Rigano G, Frazzetto E, Demma S, Ruggeri MI, Scuderi L, Malaguarnera G, Bertino N, Rapisarda V, Di Carlo I, Toro A, Salomone F, Malaguarnera M, Bertino E, Malaguarnera M. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. *World J Hepatol*. 2016;8(2):92-106. doi: 10.4254/wjh.v8.i2.92
  30. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608-17. doi: 10.1056/NEJMoa1512612
  31. Manns MP, Cornberg M. Sofosbuvir: the final nail in the coffin for hepatitis C? *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):378-9. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70074-4
  32. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafraan SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610
  33. El Kassas M, Elbaz T, Abd El Latif Y, Esmat G. Elbasvir and grazoprevir for chronic hepatitis C genotypes 1 and 4. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1413-21. doi: 10.1080/17512433.2016.1233813
  34. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, Colombo M, Calinas F, Aguilar H, de Ledinghen V, Mantry PS, Hézode C, Marinho RT, Agarwal K, Nevens F, Elkhachab M, Kort J, Liu R, Ng TI, Krishnan P, Lin CW, Mensa FJ. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417-26. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.027
  35. Kliemann DA, Tovo CV, da Veiga AB, de Mattos AA, Wood C. Polymorphisms and resistance mutations of hepatitis C virus on sequences in the European hepatitis C virus database. *World J Gastroenterol*. 2016;22(40):8910-7. doi: 10.3748/wjg.v22.i40.8910
  36. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 1981 [Aprosina ZG. Chronic active hepatitis as a systemic disease. Moscow: Medicine, 1981 (In Russ.)].
  37. Chung RT, et al. Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03623568>
  38. Cacoub P, Comarmond C, Sadoun D, Desbois AC. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of direct-acting antiviral agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):123-32. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.011
  39. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1345-60. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035

Поступила 20.03.2019