

ОБЗОРЫ

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-70>

© ГАРБУЗЕНКО Д.В., 2021



Роль противовирусной терапии в лечении больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HBV- и HCV-инфекцией

Гарбузенко Д.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, Россия

Формирование цирроза печени (ЦП) служит неблагоприятным событием естественного течения её хронических заболеваний и может сопровождаться осложнениями, которые нередко становятся причиной фатального исхода. Изучение эффективности лекарственных средств (ЛС), влияющих на различные этиопатогенетические механизмы этого состояния, представляет собой одну из актуальных проблем современной гепатологии. Цель обзора – показать роль противовирусной терапии (ПВТ) в лечении ЦП, ассоциированного с хронической инфекцией, вызываемой вирусами гепатитов В (hepatitis B virus, HBV) и С (hepatitis C virus, HCV).

Для поиска научных статей использовались база данных PubMed, поисковая система Google Scholar, Кокрейновские систематические обзоры, электронная научная библиотека eLIBRARY.RU, а также пристатейные списки литературы. В соответствии с задачами работы отбирались публикации за период 2000–2021 гг. по поисковым запросам: «цирроз печени»; «фиброз печени»; «хроническая HBV-инфекция»; «хроническая HCV-инфекция»; «портальная гипертензия»; «лечение». Критерии включения ограничивались проблемой терапии ЦП, ассоциированного с хронической HBV- и HCV-инфекцией.

Текущие гайдлайны рекомендуют бессрочное лечение пациентов с HBV-ассоциированным ЦП аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (АН/Н) независимо от сывороточных уровней ДНК HBV; стандартом же терапии HCV-ассоциированного ЦП стала современная концепция использования комбинаций противовирусных препаратов прямого действия. Исследования показали способность ПВТ ингибировать и реверсировать фибротические процессы, что, в свою очередь, может уменьшить выраженность портальной гипертензии (ПГ) и снизить риск связанных с ней осложнений, а также нормализовать печёночную функцию. Кроме того, отмечается, что осуществление перед ортотопической трансплантацией печени (ОТП) эрадикации HBV/HCV повышает общую выживаемость в долгосрочной перспективе. Таким образом, обеспечение доступности препаратов для нуждающихся в данных лечебных мероприятиях будет способствовать не только профилактике ЦП, но также позволит улучшить качество и увеличить продолжительность жизни страдающих им пациентов.

Ключевые слова: обзор; цирроз печени; хроническая HBV-инфекция; хроническая HCV-инфекция; противовирусная терапия

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Роль противовирусной терапии в лечении больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HBV- и HCV-инфекцией. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(5): 331-339
DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-70>

Для корреспонденции: Гарбузенко Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, Россия. E-mail: garb@inbox.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счёт государственного бюджета.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.06.2021
Принята в печать 07.10.2021
Опубликована 31.10.2021

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-70>

The role of antiviral therapy in the management of patients with liver cirrhosis associated with chronic HBV and HCV infection

Garbuzenko D.V.

FSBEI HE «South Ural State Medical University» of the Ministry of the Health of Russia, 454092, Chelyabinsk, Russia

The formation of the liver cirrhosis (LC) is an unfavorable event of the natural history of chronic liver diseases being accompanied by complications that often cause a fatal outcome. The study of the effectiveness of drugs that affect various etiopathogenetic mechanisms of this condition is an urgent problem of modern hepatology.

The aim of the review was to show the role of antiviral therapy (AVT) in the management of patients with LC associated with chronic HBV (hepatitis B virus) and HCV (hepatitis C virus) infection.

PubMed database, Google Scholar search engine, Cochrane Systematic Reviews, eLIBRARY.RU electronic scientific library, as well as the reference lists of articles were used to search for scientific articles. The relevant objectives of the review of the publications were identified for the period since 2000 up to 2021 by the search queries as following: «liver cirrhosis», «liver fibrosis», «chronic HBV infection», «chronic HCV infection», «portal hypertension», «treatment». The inclusion criteria were restricted to the management of patients with LC associated with chronic HBV and HCV infection.

Current guidelines recommend indefinite treatment of patients with HBV-associated LC with nucleos(t)ide analogues regardless of serum HBV DNA levels, while the modern concept of using direct-acting antiviral drug combinations has become the standard treatment for HCV-associated cirrhosis. Studies have shown the ability of AVT to inhibit and reverse fibrotic processes in LC associated with chronic HBV and HCV infection. It has also been reported that HBV/HCV eradication prior to orthotopic liver transplantation improves long-term overall survival. This, in turn, can reduce the severity of portal hypertension and decrease the risk of associated complications, as well as normalize liver function. Thus, ensuring the availability of drugs for those in need of AVT will not only help prevent the development of LC, but also improve the quality of life and increase its expectancy of patients suffering from this disease.

Keywords: review; liver cirrhosis; chronic HBV infection; chronic HCV infection; antiviral therapy

For citation: Garbuzenko D.V. The role of antiviral therapy in the management of patients with liver cirrhosis associated with chronic HBV and HCV infection. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(5): 331-339 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-70>

For correspondence: Dmitry V. Garbuzenko, D.Sci. (Med.), Professor of Department of Faculty Surgery, FSBEI HE «South Ural State Medical University» of the Ministry of the Health of Russia, 454092, Chelyabinsk, Russia. E-mail: garb@inbox.ru

Information about the author:Garbuzenko D.V., <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>

Funding. The research was funded by the State budget.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received 09 June 2021

Accepted 07 October 2021

Published 31 October 2021

Введение

К настоящему времени установлено, что этиотропная терапия заболеваний, естественное течение которых сопровождается развитием цирроза печени (ЦП), является действенным способом не только его профилактики, но и обратного развития гистологических нарушений с восстановлением структуры и функции органа, иногда до нормального/субнормального состояния [1]. В этой связи целесообразно проанализировать особенности лечебного воздействия на цирротический процесс, связанный с хронической инфекцией, вызванной HBV (hepatitis B virus, вирус гепатита В) и HCV (hepatitis C virus, вирус гепатита С).

HBV-ассоциированный цирроз печени

На сегодняшний день серологические доказательства наличия HBV-инфекции в прошлом или настоя-

щем во всём мире имеют >2 млрд человек, а 250 млн входят в группу риска связанных с ней заболеваний печени. Ежегодно регистрируется >4 млн клинических случаев острого вирусного гепатита (ВГ) В; примерно у 1–5% взрослых и 30% детей он переходит в хроническую форму. У 15–40% хронически инфицированных пациентов на протяжении жизни формируется ЦП, который может сопровождаться печёночной недостаточностью (ПН) и портальной гипертензией (ПГ), а в дальнейшем – прогрессировать до гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Смертность от связанных с HBV заболеваний печени достигает 1 млн в год [2].

Актуальные гайдлайны Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for

the Study of Liver Diseases, AASLD) предписывают лечение как HBeAg-положительной (HBeAg – антиген инфекционности вируса гепатита В, hepatitis B envelope antigen), так и HBeAg-отрицательной хронической HBV-инфекции при наличии признаков клинически активного патологического процесса, а также фиброза печени (ФП) либо ЦП, причём отбор кандидатов для терапии в значительной степени основывается на биохимических и вирусологических показателях. В настоящее время для лечения хронической HBV-инфекции одобрены интерфероны (IFN) (обычный и пегилированный (Peg-IFN)) и 6 аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (АН/Н): ламивудин, адефовир, телбивудин, энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат и тенофовира алафенамид фумарат. Ряд препаратов, перспективных в отношении хронического ВГ В, в частности эмтрицитабин, клевудин, прадефовир и валторцитабин, находятся на разных стадиях клинических испытаний.

Пациентам с HBV-ассоциированным ЦП рекомендуется бессрочная терапия лекарственными средствами (ЛС) группы АН/Н независимо от сывороточного уровня ДНК HBV [3]. Так, S. Kim и соавт. [4] в своей работе исследовали 41 пациента с HBeAg-положительной ($n = 31$) и HBeAg-отрицательной ($n = 10$) хронической HBV-инфекцией. Все участники имели клинически значимый ФП или ЦП стадии F2 ($n = 12$), F3 ($n = 6$) и F4 ($n = 23$) по METAVIR (табл. 1), нормальные или незначительно повышенные значения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и определяемый генетический материал HBV в сыворотке. В процессе противовирусного лечения

АН/Н выявлено значительное снижение показателей жёсткости печени, измеренных методом транзитной эластографии (ТрЭЛГ), и сывороточных уровней вирусной ДНК через 12 ($p = 0,018$ и $p < 0,001$ соответственно) и 24 мес наблюдения ($p = 0,017$ и $p < 0,001$ соответственно). Подобная динамика не сопровождалась изменением активности АЛТ ($p = 0,063$ и $p = 0,082$ соответственно).

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводившееся в параллельных группах и включавшее 651 больного компенсированным HBV-ассоциированным ЦП, показало, что приём ламивудина (100 мг/сут) длительностью в среднем 32,4 мес вызывал замедление прогрессирования заболевания. При этом если у получавших терапию значения шкалы Child–Pugh (Чайлд–Пью) (табл. 2) увеличились в 3,4% случаев, то в группе плацебо – в 8,8% (отношение рисков (ОР) 0,45; $p = 0,02$), а ГЦК развилась в 3,9 и 7,4% случаев соответственно (ОР 0,49; $p = 0,047$) [5].

Далее, в протоколе с участием 69 пациентов с HBeAg-положительной ($n = 50$) и HBeAg-негативной ($n = 19$) хронической HBV-инфекцией (из них 57 с выраженным ФП/ЦП – F4-6 по шкале K.G. Ishak, К.Г. Ицхак) назначение энтекавира (0,5 мг/сут) на протяжении 12 мес способствовало более существенному улучшению гистологической структуры печени, показателей вирусологических и биохимических конечных точек по сравнению с применением ламивудина [6].

Ещё одно исследование 320 пациентов с HBV-ассоциированным ЦП продемонстрировало, что лечение

Таблица 1. Стадии фиброза/цирроза печени по шкалам Ishak и METAVIR
 Table 1. Stages of liver fibrosis/cirrhosis according to Ishak and METAVIR scales

Баллы	Ishak	METAVIR
0	Фиброз отсутствует No fibrosis	Фиброз отсутствует No fibrosis
1	Фиброзное расширение портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них Fibrous enlargement of portal tracts with or without short fibrous septa	Звёздчатое расширение портальных трактов без образования фиброзных септ Stellate dilatation of portal tracts without formation of fibrous septa
2	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них Fibrous enlargement of most portal tracts with or without short fibrous septa	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными фиброзными септами Dilatation of portal tracts with single portoportportal fibrous septa
3	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами Fibrous enlargement of most portal tracts with single bridge-like portoportportal septa	Портоцентральные септы без цирроза Portocentral septa without cirrhosis
4	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами Fibrous enlargement of portal tracts with pronounced bridge-like portoportportal and portocentral septa	Цирроз Cirrhosis
5	Многочисленные мостовидные септы с единичными узелками (неполный цирроз) Multiple bridge-like septa with single nodules (incomplete cirrhosis)	–
6	Цирроз вероятный или достоверный Cirrhosis, probable or credible	–

энтекавиром способствует улучшению печёночной функции, оценённой в соответствии с динамикой показателей шкал MELD (model for end-stage liver disease, модель для оценки терминальных стадий заболеваний печени), рассчитываемых по формуле

$$\text{MELD} = 11,2 \times \ln(\text{МНО}) + 9,57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43 \quad (1),$$

и Child–Pugh: с $8,5 \pm 4,6$ до $6,2 \pm 4,2$ ($p < 0,001$) и с $6,2 \pm 1,6$ до $5,6 \pm 0,9$ баллов ($p < 0,001$) соответственно, а также уменьшению выраженности ФП по индексам APRI (AST to platelet ratio index, отношение активности аспарагинаминотрансферазы к количеству тромбоцитов) и FIB-4 (Fibrosis-4):

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{возраст (годы)} \times \text{АСТ} \left(\frac{\text{Ед}}{\text{л}}\right)}{\text{тромбоциты} \left(\frac{10^9}{\text{л}}\right) \times \sqrt{\text{АЛТ} \left(\frac{\text{Ед}}{\text{л}}\right)}} \quad (2)$$

У испытуемых значения APRI снизились с $3,6 \pm 4,5$ до $1,5 \pm 1,5$ ($p = 0,037$), а FIB-4 – с $7,0 \pm 6,2$ до $3,9 \pm 2,8$ ($p < 0,001$) [7].

Наконец, в рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 641 участника с HBeAg-положительной и HBeAg-отрицательной хронической HBV-инфекцией, долгосрочная (на протяжении 5 лет) супрессия репликации вируса тенофовира дизопроксила фумаратом была безопасной и способствовала регрессии ФП и ЦП в 51 и 74% случаев соответственно [8].

При декомпенсированном HBV-ассоциированном ЦП своевременно начатая ПВТ уменьшает некро-

воспаление и прогрессирование фибротических изменений, улучшает функцию печени и увеличивает выживаемость, что предполагает проведение такого лечебного вмешательства неограниченное время, теоретически – до трансплантации органа [9]. При этом в отличие от интерферонотерапии оральные АН/Н хорошо переносятся и входят в большинство действующих клинических рекомендаций [3].

Ф. Yao и соавт. [10] продемонстрировали резкое снижение значений шкалы Child–Pugh (на ≥ 3 баллов) у 69% получавших ламивудин (150 мг/сут) пациентов с тяжёлым декомпенсированным HBV-ассоциированным ЦП, причём в 38% случаев показатели достигли < 7 . Однако после 5 лет непрерывной терапии этим препаратом у 70% пациентов развилась резистентность [11], тогда как спустя 4 года лечения энтекавиром она встречалась лишь в $< 0,5\%$ случаев [12].

В открытом многоцентровом международном исследовании с участием 128 резистентных к ламивудину больных декомпенсированным HBV-ассоциированным ЦП при лечении адефовиром (10 мг/сут) через 48 нед в 81% случаев достигнут неопределяемый уровень ДНК HBV в сыворотке (< 400 копий/мл) с улучшением показателей Child–Pugh у $> 90\%$ пациентов [13]. Вместе с тем потенциальный риск нефротоксичности остаётся проблемой, препятствующей рутинному использованию указанного ЛС в качестве терапии 1 линии у данной категории лиц [14].

Более высокой активностью против HBV дикого типа по сравнению с адефовиром обладает энтекавир. Рандомизированное открытое исследование срав-

Таблица 2. Шкала Child–Pugh для оценки тяжести цирроза печени

Table 2. Child–Pugh score for assessing the severity of liver cirrhosis

Показатель Parameter	Баллы Points		
	1	2	3
Асцит Ascites	Отсутствует Absent	Небольшой Mild	Умеренный/выраженный Moderate/severe
Энцефалопатия Encephalopathy	Отсутствует Absent	Небольшая/умеренная (I–II степень) Mild/moderate (I–II degree)	Умеренная/выраженная (III–IV степень) Moderate/severe (III–IV degree)
Уровень билирубина сыворотки, мг/дл Serum bilirubin level, mg/dl	$< 2,0$	2,0–3,0	$> 3,0$
Уровень альбумина сыворотки, мг/л Serum albumin level, mg/l	$> 3,5$	2,8–3,5	$< 2,8$
Протромбиновое время, с Prothrombin time, sec	1–3	4–6	$> 6,0$
или/ор протромбиновый индекс, % prothrombin index, %	> 60	40–60	< 40
или/ор международное нормализованное отношение international normalized ratio	$< 1,70$	1,70–2,20	$> 2,20$

Примечание. Интерпретация результатов:

5–6 баллов: класс А (хорошо компенсированная функция печени);
7–9 баллов: класс В (выраженные нарушения функции печени);
10–15 баллов: класс С (декомпенсация заболевания и функции печени).

Note. Interpretation of the results:

5–6 points, grade A (well-compensated liver function);
7–9 points, class B (marked impairment of liver function);
10–15 points, class C (decompensated disease and liver function).

нивало эффективность ежедневного приёма энтекавира 1 мг ($n = 100$) или адефовира 10 мг ($n = 94$) на протяжении 96 нед у имеющих декомпенсированный HBV-ассоциированный ЦП (≥ 7 баллов по шкале Child–Pugh). В группе энтекавира зарегистрированы более значительное снижение сывороточных уровней ДНК HBV ($p < 0,0001$) и бóльшая доля участников, достигавших значений < 300 копий/мл через 24 (49% для энтекавира по сравнению с 16% в случае адефовира; $p < 0,0001$) и 48 нед (57 и 20% соответственно; $p < 0,0001$). В обеих группах $\frac{2}{3}$ испытуемых показали улучшение или стабилизацию показателей шкал Child–Pugh и MELD. Заболеваемость ГЦК и совокупный уровень смертности среди получавших энтекавир составили 12 и 23%, у леченных адефовиром – 20 и 33 % соответственно [15].

Далее, в протоколе с участием 55 человек, страдавших декомпенсированным HBV-ассоциированным ЦП (≥ 7 баллов по Child–Pugh), лечение энтекавиром в дозе 0,5 мг/сут в течение 12 мес способствовало достижению кумулятивной бестрансплантационной выживаемости за этот период, равной 87,1%, наряду с улучшением показателей по Child–Pugh (с 8,1 до 6,6; $p < 0,05$) и MELD (с 11,1 до 8,8; $p < 0,05$). При этом 36 пациентов (66%) достигли класса А по Child–Pugh, а у 27 (49%) значения этой шкалы улучшились на 2 балла. Кумулятивная степень отсутствия ДНК HBV и потери HBeAg за 12 мес составили 92,3 и 54,0% соответственно, частота возникновения ГЦК за 24 мес – 6,9% при совокупном уровне смертности 17% [16].

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании 232 больных HBV-ассоциированным ЦП с декомпенсацией (Child–Pugh ≥ 7 баллов) на протяжении 104 нед получали терапию телбивудином (600 мг/сут) и ламивудином (100 мг/сут) в соотношении 1 : 1. Назначение телбивудина было независимым предиктором достижения сывороточного уровня вирусной нуклеиновой кислоты < 300 копий/мл и нормализации активности АЛТ ($p = 0,037$). Изменения показателей шкал Child–Pugh и MELD были сопоставимы между обеими группами. В целом у 27% получавших телбивудин и у 36% – ламивудин за 24-месячный период развивалась генотипическая резистентность. Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что из-за высокой скорости вирусологического прорыва телбивудин может иметь ограниченное применение в качестве 1 линии терапии у имеющих HBV-ассоциированный ЦП в состоянии декомпенсации [17].

Ретроспективное когортное исследование с участием 57 больных декомпенсированным HBV-ассоциированным ЦП, получавших 12 мес тенофовир в дозе 300 мг/сут, показало, что годовой устойчивый вирусологический ответ (УВО) (отсутствие ДНК HBV в сыворотке через 12 или 24 нед после завершения лечения) и сероконверсия HBeAg наблюдались соответственно в 70,2 и 14,2% случаев. Применение тенофовира привело к улучшению значений MELD и Child–Pugh ($p < 0,001$), при этом по последней шкале 39 (68,4%) пациентов достигли соответствующих

классу А показателей, а у 27 (49,1%) значения улучшились на 2 балла. Частота подтверждённого повышения сывороточного уровня креатинина на 0,5 мг/дл составила 7,0% [18].

Наконец, в многоцентровом ретроспективном исследовательском протоколе сравнивались эффективность и безопасность длительного применения АН/Н у 227 взрослых с хронической HBV-инфекцией, 104 из которых имели декомпенсированный ЦП. Среди получавших тенофовир, энтекавир и ламивудин содержание ДНК HBV в сыворотке < 400 копий/мл зарегистрировано соответственно в 91,5, 92,5 и 77% случаев, а значения активности сывороточной АЛТ нормализовались соответственно у 86,8, 92,1 и 71,8% больных. Показатели по Child–Pugh ухудшились у 8,5% участников группы тенофовира, 15,6% – энтекавира и 27,4% – ламивудина. Частота осложнений ЦП, включая печёночную энцефалопатию (ПЭ), кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода, ГЦК, а также уровни смертности во всех группах были одинаковыми. Ламивудин был вынужденно заменён на другое ЛС у 32,4% пациентов [19].

Таким образом, с учётом профилей противовирусной активности и лекарственной устойчивости тенофовир и энтекавир превосходят ламивудин, адефовир и телбивудин, что позволяет рассматривать эти 2 препарата как терапию 1 линии при декомпенсированном HBV-ассоциированном ЦП.

НСV-ассоциированный цирроз печени

Инфекция, вызываемая HCV, – широко распространённое контагиозное заболевание, которым страдают ~180 млн населения планеты. Хронический ВГС, который определяется как персистенция РНК HCV в сыворотке крови свыше 6 мес после начала острого инфекционного процесса, развивается у 55–85% больных. По прошествии этого периода спонтанное разрешение хронической HCV-инфекции встречается редко, причём её естественное течение часто сопровождается нарастающим ФП, что в конечном итоге может привести к развитию цирроза с прогрессированием до терминальной стадии и формированием ГЦК [20].

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями EASL все пациенты с хроническим ВГС должны получать ПБТ, основная цель которой – эрадикация инфекции, а именно достижение состояния УВО (отсутствие РНК HCV в сыворотке спустя 12 или 24 нед от момента завершения терапии). Последний соответствует излечению от HCV-инфекции с очень низкой вероятностью позднего рецидива. Обычно УВО ассоциируется с нормализацией активности ферментов печени, улучшением либо исчезновением некровоспаления и обратным развитием ФП у пациентов без ЦП. Лица с выраженным ФП (METAVIR F3) (табл. 2) или ЦП (METAVIR F4) остаются в группе риска опасных для жизни осложнений. Однако фибротические явления могут регрессировать, и риск таких осложнений, как ПН и ПГ, после УВО снижается. Вместе с тем ПБТ не рекомендуется пациентам с незначительной ожидаемой продолжительностью оставшейся жизни вслед-

ствии других, экстрагепатических сопутствующих заболеваний [21].

Современная концепция комбинированного использования противовирусных препаратов прямого действия стала стандартом лечения хронического ВГ С. Она направлена на одновременное ингибирование нескольких мишеней жизненного цикла возбудителя, а именно – неструктурных белков NS3, -4A, -5A и -5B. Варианты ПВТ зависят от генотипа, наличия либо отсутствия ЦП, клинического опыта и финансовых возможностей [22]. Её эффективность напрямую связана с улучшением структуры и функции печени [23], а при HCV-ассоциированном ЦП на фоне УВО могут иметь место признаки регрессии заболевания [24].

В многоцентровом обсервационном исследовании когорты из 392 пациентов с хроническим ВГ С, получавших на протяжении 12 нед лечение противовирусными препаратами прямого действия и достигших УВО, наблюдалось улучшение значений ТрЭЛГ (на 32,4%) и показателей FIB-4 и APRI в течение 18 мес после терапии. Значение исходной медианы ТрЭЛГ 12,65 кПа (межквартильный диапазон (МКД) 9,45–19,2 кПа) снизилось до 8,55 (МКД 5,93–15,25; $p < 0,001$). Медианные показатели FIB-4 и APRI уменьшились с 2,54 (МКД 1,65–4,43) и 1,10 (МКД 0,65–2,43) до 1,80 (МКД 1,23–2,84) и 0,43 (МКД 0,30–0,79) соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях) [25].

В связи с неодинаковым течением и прогнозом хронической HCV-инфекции, вызываемой разными генотипами вируса, целесообразно отдельно рассмотреть особенности каждого из них.

Генотип 1. В клинических испытаниях III фазы больные компенсированным HCV-ассоциированным ЦП получали либо софосбувир/ледипасвир [26], либо комбинацию омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир (3D-режим) [27]. Показатели УВО при этом превышали 90%, лечение хорошо переносилось. Отрицательными прогностическими факторами в плане достижения УВО на фоне схемы 3D были присутствие гена *IL28B(rs8099917)TT* (аллели тимин–тимин), предшествующее отсутствие реакции на терапию и генотип HCV 1a [28]. Другими описанными режимами были комбинации софосбувир/симепревир с наличием и отсутствием УВО среди терапевтически «наивных» больных HCV-ассоциированным ЦП (88 и 79% соответственно) [29], даклатасвир/рибавирин с показателем УВО 82% [30]. При применении обеих схем УВО достигался значительно реже у имевших показатели, соответствующие классу С по Child–Pugh, либо ≥ 10 по MELD [26]. Наилучшие результаты достигнуты во французском многоцентровом обсервационном исследовательском протоколе, в котором применялась комбинация софосбувира (400 мг/сут) и даклатасвира (60 мг/сут) с присоединением рибавирина (1000–1200 мг/сут) или без него в течение 12 или 24 нед. Частота УВО составила 95% в диапазоне от 92% (софосбувир/даклатасвир 12 нед) до 99% (софосбувир/даклатасвир/рибавирин на протяжении 24 нед) [31].

В ретроспективном когортном исследовании, включавшем 143 пациентов с хронической HCV-инфекцией (80 с хроническим ВГ и 63 – с ЦП) преимущественно генотипа 1, после достижения УВО на фоне противовирусных препаратов прямого действия средние значения измеренных при ТрЭЛГ показателей жёсткости печени спустя 48 нед лечения снизились с $19,2 \pm 15,3$ до $11,7 \pm 8,0$ кПа ($p < 0,001$), а уровни сывороточного биомаркера N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) через 24 и 48 нед лечения – с $43,6 \pm 22,0$ до $35,7 \pm 21,1$ нг/мл и до $29,4 \pm 15,0$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$) [32].

Генотип 2. В доступной литературе информация о клиническом изучении эффективности препаратов прямого действия исключительно у больных HCV-ассоциированным ЦП данного генотипа отсутствует. Тем не менее в 4 исследованиях фазы III, где эти ЛС использовались в том числе у такой группы пациентов, показатели достижения УВО на фоне комбинации софосбувир/рибавирин составили от 60 до 93% [33].

Генотип 3. Несмотря на его распространённость, больные HCV-ассоциированным ЦП этого генотипа хуже поддаются лечению программами без Peg-IFN α -2a. Действительно, в исследовании G. Foster и соавт. [34] усиленная этим ЛС комбинация софосбувир/рибавирин на протяжении 12 нед была более эффективной, чем только указанное сочетание 2 препаратов в течение 24 нед, с частотой УВО 86–91 и 77–82% соответственно. Значение данного параметра при 12-недельном приёме софосбувира/даклатасвира оказалось равным лишь 63% [35]. Аналогичные данные получены у лиц, которым назначалась комбинация софосбувир/ледипасвир с добавлением рибавирина [36].

Генотипы 4–6. Сведения относительно эффективности ПВТ у больных компенсированным HCV-ассоциированным ЦП генотипов 4–6 в настоящее время присутствуют в весьма незначительном объёме. В ретроспективном исследовании с участием 337 пациентов с хроническим ВГ С (главным образом генотип 4) достижение УВО в ходе лечения на основе софосбувира продолжительностью 12 нед способствовало клинически значимому уменьшению определённых посредством ТрЭЛГ значений жёсткости печени с $14,8 \pm 10,7$ до $11,8 \pm 8,8$ кПа ($p = 0,0001$) [37].

Эффективность и безопасность препаратов прямого действия изучены для прогностически неблагоприятного HCV-ассоциированного ЦП в состоянии декомпенсации. Так, в исследовании N. Afdhal и соавт. [38] 50 пациентам как с компенсированным, так и декомпенсированным ЦП назначалась комбинация софосбувира/рибавирина в течение 48 нед сразу или после 24 нед наблюдения. Спустя 24 нед показатели количества тромбоцитов возросли только у компенсированных больных, тогда как сывороточные уровни альбумина увеличились в обеих группах. Терапия улучшила также значения по шкале MELD. Асцит и ПЭ разрешились у всех получивших лечение.

В работе S. Flamm и соавт. [39] 108 испытуемых с декомпенсированным HCV-ассоциированным ЦП генотипов 1 и 4 класса В и С по Child–Pugh, ранее пролеченных или терапевтически «наивных», получали комбинацию софосбувир/ледипасвир с присоединением рибавирина (начиная с 600 мг/сут с возможностью эскалации) в течение 12 или 24 нед. У всех участников показатели MELD не превышали 21, а функция почек была нормальной. УВО был достигнут в 87 и 89% случаев в группах, пролеченных 12 и 24 нед соответственно, и оказался сопоставимым среди имевших ЦП класса В и С Child–Pugh. Необходимость в прекращении лечения из-за побочных эффектов была незначительной. Сывороточные концентрации общего билирубина снизились, уровни альбумина – напротив, поднялись в обеих группах, что свидетельствовало о стабилизации функции печени. Показатели шкалы Child–Pugh улучшились у 70% пациентов, остались неизменными у 20% и ухудшились – у 10%. В большинстве случаев отмечалось также улучшение значений шкалы MELD.

В исследовании Y. Такаока и соавт. [40] (72 пациента с декомпенсированным HCV-ассоциированным ЦП (генотип 1 и 2) класса В и С по Child–Pugh) после 12-недельного лечения софосбувиром/велпатасвиром УВО в целом достигнут в 95,8% случаев (69/72), для классов В в 94,9% (56/59) и С – в 100% (13/13) случаев. В отличие от уровней общего билирубина сыворотки и степени ПЭ наблюдалось значительное улучшение показателей сывороточного альбумина, протромбинового времени и уменьшение выраженности асцита ($p < 0,01$). Среди достигших УВО 75% пациентов показали снижение, а 5,9% – повышение значений шкалы Child–Pugh. Независимыми факторами, которые препятствовали нормализации её показателей, были наличие больших портосистемных шунтов (≥ 6 мм в диаметре) и гипербилирубинемии ($\geq 2,0$ мг/дл) ($p < 0,05$). Среди побочных явлений наиболее часто встречались энцефалопатия (15,3%) и кожные симптомы (7,9%), что в 2 случаях заставило прекратить лечение.

До настоящего времени продолжается дискуссия о «точке невозврата» естественного течения ассоциированного с HCV-инфекцией декомпенсированного ЦП. С учётом неблагоприятного прогноза остаётся не вполне ясным, показана ли «паллиативная» ПВТ пациентам, не являющимся кандидатами на ортотопическую трансплантацию печени (ОТП). Тем не менее кажется очевидным, что даже они могут получить пользу от противовирусного лечения с режимами без Peg-IFN α -2a благодаря уменьшению выраженности ПГ, связанному с эрадикацией HCV [41]. У тех же, кому планируется проведение подобного вмешательства, потенциальные преимущества ПВТ заключаются в улучшении печёночной функции, в некоторых случаях столь значительном, что пациента исключают из листа ожидания трансплантации [42]. Кроме того, успешная эрадикация HCV перед ОТП предотвращает ускоренное прогрессирование поражения органа после выполнения этой операции [43].

Влияние устойчивого вирусологического ответа на портальную гипертензию при циррозе, ассоциированном с хронической HBV- и HCV-инфекцией

За последние годы установлено, что УВО при ассоциированном с хронической HBV- и HCV-инфекцией ЦП позитивно влияет не только на гистологическую структуру печени, но и на динамику ПГ [44]. Например, S. Manolakopoulos и соавт. [45] в проспективном исследовании показали, что вирусологический и биохимический ответы через 12 мес после начала приёма ламивудина (100 мг/сут) сопровождалась значительной редукцией величины портального давления при наличии HBV-ассоциированного ЦП и клинически значимой ПГ. У 10 из 13 больных с исходным градиентом печёночно-венозного давления (ГПВД) ≥ 12 мм рт. ст. он снизился более чем на 20% или ниже порога 12 мм рт. ст.

В работе P. Lampertico и соавт. [46] изучено влияние применения АН/Н в течение 12-летнего периода (медиана; диапазон 2–17 лет) на состояние пищеводных варикозов среди 107 HBeAg-отрицательных пациентов с HBV-ассоциированным компенсированным ЦП, у 93% из которых показатели по Child–Pugh соответствовали классу А. Первоначально все участники получали ламивудин (100 мг/сут), однако при появлении резистентности он был заменён адефовиром (10 мг/сут) либо тенофовиром (245 мг/сут). У 18 из 27 участников исходный пищеводный варикоз 1 степени регрессировал, в 8 случаях оставался неизменным и у 1 больного – прогрессировал. Кумулятивная частота обратного развития этого состояния на протяжении 12 лет составила 83% (95% ДИ 52–92%). Пищеводный варикоз *de novo* 1–2 степени образовался лишь у 6 из 80 пациентов с показателем 12-летней кумулятивной частоты, равным 10% (95% ДИ 5–20%). Кровотечений из локализаций варикоза не отмечалось. 12 больных умерли (9 из них с ГЦК), 15 перенесли трансплантацию печени (13 – с ГЦК). 12-летняя кумулятивная частота возникновения ГЦК и общая выживаемость составили 33% (95% ДИ 24–42%) и 76% (95% ДИ 67–83%) соответственно.

M. Mandorfer и соавт. [47] в ретроспективном исследовании оценили влияние достижения УВО после терапии без Peg-IFN α -2a на динамику ПГ у имеющих HCV-ассоциированный ЦП класса А и В по Child–Pugh. Им назначались софосбувир (400 мг/сут) в комбинации с рибавирином (доза рассчитывалась по массе тела и варьировала от 1000 до 1200 мг/сут), симепревивир (150 мг/сут), даклтасвир или ледипасвир (60 и 90 мг/сут соответственно), симепревивир или ледипасвир (150 и 90 мг/сут соответственно) либо 3D-режим (омбитасвир 12,5 мг/сут/паритапревивир 75 мг/сут/ритонавир 50 мг/сут + дасабувир 500 мг/сут) с присоединением рибавирина или без него. Длительность лечения составляла от 12 до 24 нед. Среди пациентов с исходным ГПВД 6–9 мм рт. ст. у 63% данный показатель снизился до нормы и ни в одном случае не прогрессировал до клинически значимой ПГ (≥ 10 мм рт. ст.). Тем не менее при ГПВД > 15 мм рт. ст. эффективность лечения была неодинаковой, а в 20% случаев имело место увеличение исходного значения даже по-

сле достижения УВО. Таким образом, данные исследования показали позитивное влияние терапии схемами, не содержащими Peg-IFN α -2a, исключительно на субклиническую ПГ (ГПВД 6–9 мм рт. ст.).

В проспективном многоцентровом протоколе с участием 226 страдающих HCV-ассоциированным ЦП клинически значимая ПГ сохранялась у >50% из них к 96 нед, несмотря на достижение УВО на фоне ПВТ препаратами прямого действия [48].

Несколько иные результаты получены в ходе клинических испытаний, проведённых в 9 международных центрах среди 50 больных с HCV-ассоциированным ЦП класса А и В Child–Pugh, имевших ГПВД >6 мм рт. ст., а в ряде случаев и пищевоодный варикоз. Все они в течение 48 нед получали лечение софосбувиром 400 мг/сут и рибавирином, доза которого рассчитывалась исходя из массы тела (1000–1200 мг/сут). Из 9 пациентов с изначально клинически значимой ПГ, достигших УВО, 8 (89%) показали снижение ГПВД на >20%, а 3 – до <12 мм рт. ст. [49].

В ещё одном проспективном многоцентровом исследовании (247 больных HCV-ассоциированным ЦП) определено влияние достижения УВО как результата ПВТ препаратами прямого действия на динамику гастроэзофагеального варикоза (ГЭВ). Из 64/151 (42,4%) не имевших этого осложнения оно развилось у 8 (12,5%). Обнаружено прогрессирование варикоза данной локализации у 50/151 (33,1%) пациентов с изначально низким риском его образования (<5 мм); при этом у 64,7% из них исходные показатели ТрЭЛГ составляли ≥ 25 , а у 66,7% – ≥ 20 кПа (после лечения). Только 6% испытуемых без ГЭВ и значениями ТрЭЛГ <25 кПа до терапии и 10% – с исходными результатами этого исследования <25 кПа и <20 кПа после лечения продемонстрировали прогрессирование ГЭВ спустя 36 мес [50].

Наконец, в исследовании, включавшем 33 582 пациентов с хронической HCV-инфекцией, достижение УВО в процессе ПВТ препаратами прямого действия было независимо связано с меньшим риском варикозного кровотечения на протяжении длительного периода наблюдения как у имевших ЦП до начала лечебных мероприятий (ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,93), так и без него (ОР 0,33; 95% ДИ 0,17–0,65) [51].

Заключение

Успехи ПВТ, вызывающей ингибирование и обратное развитие фибротических процессов в печени при хронической HBV- и HCV-инфекции, дают веские основания считать ЦП потенциально обратимым заболеванием. Регрессия ФП, в свою очередь, может уменьшить выраженность ПГ и снизить риск связанных с ней осложнений, а также нормализовать печёночную функцию. Кроме того, отмечается, что эрадикация HBV и HCV перед ОТП повышает общую выживаемость в долгосрочной перспективе. Таким образом, обеспечение доступности препаратов для нуждающихся в противовирусном лечении будет способствовать не только профилактике развития ЦП, но также улучшит качество и увеличит продолжительность жизни страдающих им пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jung Y.K., Yim H.J. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J. Intern. Med.* 2017; 32(2): 213–8. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.268>
- Feld J., Janssen H.L., Abbas Z., Elewaut A., Ferenci P., Isakov V., et al. Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Hepatitis B: September 2015. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016; 50(9): 691–703. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000647>
- Cornberg M., Lok A.S., Terrault N.A., Zoulim F. 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B – Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *J. Hepatol.* 2020; 72(3): 539–57. <https://doi.org/10.1002/hep.31030>
- Kim S.U., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., Choi E.H., Seok J.Y., et al. Non-invasive assessment of changes in liver fibrosis via liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B: impact of antiviral treatment on fibrosis regression. *Hepatol. Int.* 2010; 4(4): 673–80. <https://doi.org/10.1007/s12072-010-9201-7>
- Liaw Y.F., Sung J.J., Chow W.C., Farrell G., Lee C.Z., Yuen H., et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(15): 1521–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033364>
- Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S., Schiff E., Han K.H., Lai C.L., et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010; 52(3): 886–93. <https://doi.org/10.1002/hep.23785>
- Shin S.K., Kim J.H., Park H., Kwon O.S., Lee H.J., Yeon J.E., et al. Improvement of liver function and non-invasive fibrosis markers in hepatitis B virus-associated cirrhosis: 2 years of entecavir treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30(12): 1775–81. <https://doi.org/10.1111/jgh.13020>
- Marcellin P., Gane E., Buti M., Afdhal N., Sievert W., Jacobson I.M., et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013; 381(9865): 468–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)
- Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67(4): 1560–99. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
- Yao F.Y., Bass N.M. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J. Hepatol.* 2000; 33(2): 301–7. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80371-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80371-2)
- Lok A.S.F., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50(3): 661–2. <https://doi.org/10.1002/hep.23190>
- Ono A., Suzuki F., Kawamura Y., Sezaki H., Hosaka T., Akuta N., et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J. Hepatol.* 2012; 57(3): 508–14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.037>
- Schiff E.R., Lai C.L., Hadziyannis S., Neuhaus P., Terrault N., Colombo M., et al. Adefovir Dipivoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology.* 2003; 38(6): 1419–27. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.040>
- Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J., Chang T.T., Kitis G., Rizzetto M., et al. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology.* 2006; 131(6): 1743–51. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.09.020>
- Liaw Y.F., Raptopoulou-Gigi M., Cheinquer H., Sarin S.K., Tanwandee T., Leung N., et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology.* 2011; 54(1): 91–100. <https://doi.org/10.1002/hep.24361>
- Shim J.H., Lee H.C., Kim K.M., Lim Y.S., Chung Y.H., Lee Y.S., et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2010; 52(2): 176–82. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.007>
- Chan H.L., Chen Y.C., Gane E.J., Sarin S.K., Suh D.J., Piratvisuth T., et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *J. Viral. Hepatol.* 2012; 19(10): 732–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01600.x>
- Lee S.K., Song M.J., Kim S.H., Lee B.S., Lee T.H., Kang Y.W., et al. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-relat-

- ed decompensated cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(13): 2396–403. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i13.2396>
19. Köklü S., Tuna Y., Gülşen M.T., Demir M., Köksal A.Ş., Koçkar M.C., et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11(1): 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.10.003>
 20. Lingala S., Ghany M.G. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2015; 44(4): 717–34. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.07.003>
 21. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* 2018; 69(2): 461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
 22. Kardashian A.A., Pockros P.J. Novel emerging treatments for hepatitis C infection: a fast-moving pipeline. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2017; 10(2): 277–82. <https://doi.org/10.1177/1756283X16683875>
 23. Miyaki E., Imamura M., Hiraga N., Murakami E., Kawaoka T., Tsuge M., et al. Daclatasvir and asunaprevir treatment improves liver function parameters and reduces liver fibrosis markers in chronic hepatitis C patients. *Hepatol. Res.* 2016; 46(8): 758–64. <https://doi.org/10.1111/hepr.12621>
 24. Rockey D.C., Friedman S.L. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. *Gastroenterology.* 2021; 160(5): 1502–20. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.065>
 25. Bachofner J.A., Valli P.V., Kröger A., Bergamin I., Künzler P., Baserga A., et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int.* 2017; 37(3): 369–76. <https://doi.org/10.1111/liv.13256>
 26. Reddy K.R., Bourlière M., Sulkowski M., Omata M., Zeuzem S., Feld J.J., et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology.* 2015; 62(1): 79–86. <https://doi.org/10.1002/hep.27826>
 27. Fried M., DiBisceglie A., Vierling J.M., Gane E.J., Nevens F., Strasser S.I., et al. TURQUOISE-II: regimens of ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin achieve high SVR12 rates in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis, regardless of baseline characteristics. *Hepatology.* 2014; 60(Suppl): 1145A. Available at: https://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_03.htm (accessed September 18, 2021).
 28. Feld J.J., Kowdley K.V., Coakley E., Sigal S., Nelson D.R., Crawford D., et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(17): 1594–603. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315722>
 29. Lawitz E., Matusow G., DeJesus E., Yoshida E.M., Felizarta F., Ghalib R., et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology.* 2016; 64(2): 360–9. <https://doi.org/10.1002/hep.28422>
 30. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M., Landis C., Fontana R.J., Yang R., et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016; 63(5): 1493–505. <https://doi.org/10.1002/hep.28446>
 31. Pol S., Bourlière M., Lucier S., Hezode C., Dorival C., Larrey D., et al. ANRS/AFEF HEPATHER study group. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J. Hepatol.* 2017; 66(1): 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.021>
 32. Sriphoosanaphan S., Thanapirom K., Suksawatamnuay S., Thaimai P., Sittisomwong S., Sonsiri K., et al. Changes in hepatic fibrosis and vitamin D levels after viral hepatitis C eradication using direct-acting antiviral therapy. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 346. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01485-8>
 33. Ferenci P., Kozbial K., Mandorfer M., Hofer H. HCV targeting of patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2015; 63(4): 1015–22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.003>
 34. Foster G.R., Pianko S., Brown A., Forton D., Nahass R.G., George J., et al. BOSON Study Group. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology.* 2015; 149(6): 1462–70. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.043>
 35. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N., et al. 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): 1127–35. <https://doi.org/10.1002/hep.27726>
 36. Gane E.J., Hyland R.H., An D., Svarovskaia E., Pang P.S., Brainard D., et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology.* 2015; 149(6): 1454–61. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.063>
 37. Elsharkawy A., Alem S.A., Fouad R., El Raziky M., El Akel W., Abdo M., et al. Changes in liver stiffness measurements and fibrosis scores following sofosbuvir based treatment regimens without interferon. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32(9): 1624–30. <https://doi.org/10.1111/jgh.13758>
 38. Afdhal N., Everson G., Calleja J.L., McCaughan G., Symonds W.T., Denning J., et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *J. Hepatol.* 2014; 60(Suppl. 1): S28. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(14\)60070-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(14)60070-2)
 39. Flamm S.L., Everson G.T., Charlton M., Denning J.M., Arterburn S., Brandt-Sarif T., et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology.* 2014; 60(Suppl): 320A. Available at: https://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_36.htm (accessed September 18, 2021).
 40. Takaoka Y., Miura K., Morimoto N., Ikegami T., Kakizaki S., Sato K., et al. Liver Investigators in the Northern Kanto Study (LINKS) group. Real-world efficacy and safety of 12-week sofosbuvir/velpatasvir treatment for patients with decompensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus infection. *Hepatol. Res.* 2021; 51(1): 51–61. <https://doi.org/10.1111/hepr.13576>
 41. Iacobellis A., Siciliano M., Perri F., Annicchiarico B.E., Leandro G., Caruso N., et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J. Hepatol.* 2007; 46(2): 206–12. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.08.020>
 42. Ruiz I., Feray C., Pawlotsky J.M., Hézode C. Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. *Liver Transpl.* 2015; 21(3): 408–9. <https://doi.org/10.1002/lt.24051>
 43. Gane E.J. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl.* 2008; 14(Suppl. 2): S36–44. <https://doi.org/10.1002/lt.21646>
 44. Garbuzenko D.V., Arefyev N.O. Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. *J. Evid. Based Med.* 2020; 13(4): 313–24. <https://doi.org/10.1111/jebm.12407>
 45. Manolakopoulos S., Triantos C., Theodoropoulos J., Vlachogiannakos J., Kougioumtzan A., Papatheodoridis G., et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J. Hepatol.* 2009; 51(3): 468–74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.031>
 46. Lampertico P., Invernizzi F., Viganò M., Loglio A., Mangia G., Facchetti F., et al. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: a 12-year prospective cohort study. *J. Hepatol.* 2015; 63(5): 1118–25. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.006>
 47. Mandorfer M., Kozbial K., Schwabl P., Freissmuth C., Schwarzer R., Stern R. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J. Hepatol.* 2016; 65(4): 692–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.027>
 48. Lens S., Baiges A., Alvarado-Tapias E., Llop E., Martínez J., Fortea J.I., et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J. Hepatol.* 2020; 73(6): 1415–24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.050>
 49. Afdhal N., Everson G.T., Calleja J.L., McCaughan G.W., Bosch J., Brainard D.M., et al. Effect of viral suppression on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C with cirrhosis and portal hypertension. *J. Viral Hepat.* 2017; 24(10): 823–31. <https://doi.org/10.1111/jvh.12706>
 50. Puigvehí M., Londoño M.C., Torras X., Lorente S., Vergara M., Morillas R.M., et al. Impact of sustained virological response with DAAs on gastroesophageal varices and Baveno criteria in HCV-cirrhotic patients. *J. Gastroenterol.* 2020; 55(2): 205–16. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01619-0>
 51. Moon A.M., Green P.K., Rockey D.C., Berry K., Ioannou G.N. Hepatitis C eradication with direct-acting anti-virals reduces the risk of variceal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 51(3): 364–73. <https://doi.org/10.1111/apt.15586>