
Редакционная статья

УДК: 616.36-002.2-08+615.281.8

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ПРЕДИКТОРЫ ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТИ

С. Н. Орлова, доктор медицинских наук,
С. А. Машин, кандидат медицинских наук,
Е. Н. Копышева, кандидат медицинских наук,
М. В. Басханова*

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ

Представлена характеристика различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С, а также результаты научных исследований их безопасности и эффективности, в том числе в разных группах пациентов. Приведены предикторы эффективности противовирусной терапии, к числу которых относятся также индивидуальные особенности организма пациента, способствующие элиминации вируса, ответ на лечение, вероятность побочных эффектов терапии и возможности их коррекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, побочные эффекты, предикторы эффективности.

* Ответственный за переписку (corresponding author): marh.74@mail.ru

В настоящее время хронический гепатит С (ХГС) представляет актуальную проблему в связи с широким его распространением, преобладанием больных молодого трудоспособного возраста, возможностью развития осложнений и неблагоприятных исходов, значительным медико-социальным и экономическим ущербом.

По данным ВОЗ, около 3% населения РФ инфицированы вирусом гепатита С (ВГС). По данным популяционных исследований, проведенных в США, 25% больных с HCV-инфекцией имеют цирроз печени, и их число к 2020 г. может увеличиться до 37% [25]. Единственным методом, способным остановить прогрессирование заболевания, развитие гепатоцеллюлярной карциномы и смерть, считается противовирусная терапия (ПВТ).

Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (2014) предписывают рассматривать в качестве кандидатов на проведение ПВТ всех пациентов с хроническим заболеванием печени (при компенсированной ее функции), этиологически связанным с ВГС, вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АлАТ, АсАТ), если эти больные ранее не получали лечения. Сроки начала ПВТ современные рекомендации

устанавливают в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадия фиброза): при выраженном фиброзе (METAVIR F3–F4) показано незамедлительное начало ПВТ, при умеренном (METAVIR F2) – начало лечения очень желательно, при менее выраженной степени фиброза показания к ПВТ определяются индивидуально [8].

Существует множество схем терапии, учитывающих этиологию вирусного гепатита, генотип возбудителя, стадию патологического процесса (степень фиброза печени или цирроза печени), возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, требующих приема определенных медикаментов, и множество других факторов. Эффективность предлагаемых схем ПВТ, соответственно, разная. Изучение ранней вирусной кинетики в последние годы привело к изменению терапевтической парадигмы ХГС: больных с 1-м и 4-м генотипом следует лечить дольше, чем больных, инфицированных 2-м или 3-м генотипами. Оказалось, что скорость уменьшения вiremии в первые 12 недель терапии является более важным прогностическим фактором ее эффективности, чем даже генотип вируса. На смену терапии «в зависимости от генотипа» пришла терапия «в зависимости от ответа» [6].

В настоящее время доказано, что достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) в ходе ПВТ в 99% случаев ассоциировано с возможностью полной элиминации вируса и является конечной точкой терапии ХГС [36]. Под быстрым вирусологическим ответом (БВО) понимают снижение уровня РНК HCV в сыворотке крови в конце 4-й недели лечения до значений, которые ниже порога чувствительности метода (как правило, менее 15–50 МЕ/мл). Термином «ранний вирусологический ответ» (РВО) обозначают уменьшение вирусной нагрузки в 100 раз и более ($\geq 2 \log_{10}$) к 12-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем. «Медленный вирусологический ответ» (МВО) – это уменьшение вирусной нагрузки в 100 раз и более ($\geq 2 \log_{10}$) к 12-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем (неполный РВО) и дальнейшее полное ее исчезновение к 24-й неделе [3, 16, 17, 19]. Таким образом, HCV-инфекция излечивается у 99% пациентов после завершения курса ПВТ при наличии УВО [4], который считается достигнутым, если РНК ВГС в организме пациента отсутствует через 12 (УВО-12) или 24 (УВО-24) недели после завершения курса лечения [34, 37].

Интерфероны являются практически единственной группой препаратов, предназначенной для этиотропного лечения хронического вирусного гепатита и имеющей доказанную эффективность. Из трех групп интерферонов лучше всего в качестве противовирусного препарата при хроническом вирусном гепатите изучен ИФН- α . В группе рекомбинантных интерферонов созданы ИФН- α -2a (роферон-А, Швейцария); ИФН- α -2b (интрон А, США); ИФН- α -2c (бероферон), человеческий лейкоцитарный ИФН- α (реаферон, Россия) [14].

В России проведено лишь одно исследование терапевтической эффективности ИФН- α в соответствии с правилами GCP: В. Т. Ивашкин, В. В. Горбаков, А. П. Васильев при лечении 71 больного ХГС рофероном-А добились первичной ремиссии в 72% случаев, а стабильной ремиссии – в 33%. [7, 9]. В начале XXI в. в качестве стандартного препарата для лечения ХГС ВОЗ рекомендовала роферон-А, первый из полученных рекомбинантным методом интерферонов [12, 23], в настоящее время используются и другие интерфероны.

При использовании интерферонов в режиме монотерапии ХГС удалось достигнуть УВО лишь у 15–16% больных, а при комбинации с рибавирином – уже у 40–55% [33]. Важно, что свой антивирусный эффект рибавирин оказывает только в присутствии интерферона (монотерапия рибавирином неэффективна) [10, 25, 34].

При анализе данных 72 протоколов клинических исследований (выборка включала 9991 пациента) специалисты Кокрановской группы заключили, что применение интерферона в комбинации с рибавирином вызывает гистологический и вирусологический ответ у 40% больных [16, 26]. При этом отмечено множество нежелательных реакций (гематологического, дерматологического, гастроэнтерологического типов), возникших на фоне терапии и негативно отразившихся на качестве жизни пациентов. На выраженные побочные эффекты с отменой препаратов указывают и другие исследователи [27, 29, 40, 43, 47, 49].

С 2001 г. в России широко используются пролонгированные (пегилированные) ИНФ, которые более удобны в применении, а по эффективности превосходят короткоживущие аналоги [11].

С 2008 г. золотым стандартом ПВТ является комбинация пегилированных интерферонов (пег-ИНФ) и рибавирина [29]. К сожалению, эффективность такой терапии тоже не всегда соответствует ожиданиям врача и пациента. При 2-м и 3-м генотипах ВГС УВО достигается в среднем в 85–90% случаев. Однако выявление 1-го генотипа вируса является фактором неблагоприятного прогноза ПВТ: УВО наблюдается не более чем у 45–50% пациентов, а у остальных в последующем происходят рецидивы [40]. Так, у пациентов, инфицированных ВГС 1-го генотипа, УВО достигается немногим более чем в 40% случаев. Вне зависимости от генотипа вируса и предыдущей терапии только 7–22% пациентов, у которых ранее не был получен ответ на терапию, достигают УВО при повторной терапии. Чуть лучше на повторную терапию отвечают пациенты с рецидивом – в 34–43% случаев [12, 28, 52].

С целью совершенствования терапии у больных ХГС с 1b генотипом А. Tsubota et al. апробировали применение интерферонов в высоких дозах и получили биохимический ответ у 81% больных, ранний вирусологический – в 66% случаев, но УВО сохранился лишь у 19% больных. Лечение высокими дозами ИФН обуславливает риск развития плохо переносимых побочных эффектов. До 60% пациентов вынуждены отказываться от такой схемы в связи с развитием тяжелого гриппоподобного синдрома [44, 48]. В то же время, несмотря на отсутствие элиминации возбудителя, терапия ИФН- α приводит к статистически значимому улучшению состояния печени по данным гистологических методов, в том числе в случаях, когда на фоне лечения полной нормализации уровня АлАТ достичь не удается. Даже у больных без какого-либо улучшения показателей активности трансаминаз иногда наблюдается регресс лимфоцитарной инфильтрации ткани печени.

Представляют также интерес сообщения о возможности регенерации гепатоцитов при лечении ХГС: в гепатоцитах больных, получавших интерфероны, определяется экспрессия ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) [39].

На территории РФ наиболее распространенным субтипом вируса гепатита С является именно 1b субтип, выявляющийся примерно в 50% случаев. Получение БВО в ряде случаев дает основание редуцировать курс терапии. В свою очередь, отсутствие БВО может быть основанием для рекомендации продлить стандартный курс ПВТ. Коррекция длительности курса ПВТ в зависимости от БВО иногда позволяет добиться эффективной терапии при уменьшении затрат на лечение [9].

Тщательное изучение структуры вируса гепатита С позволило выделить несколько белков, участвующих в репликации потенциальных мишеней для воздействия новых противовирусных препаратов [30]. Наибольшее внимание исследователей привлекла протеаза NS3/4A, расщепляющая и инактивирующая белки, ответственные за формирование реакции организма на интерферон [53]. Участвуя во множестве реакций в процессе репликации вируса, протеаза NS3/4A представляется одной из самых привлекательных для терапевтического воздействия [5].

В настоящее время наиболее изучены два лекарственных препарата, являющихся ингибиторами протеазы вируса гепатита С: теллапревир и боцепревир [5]. В клинических исследованиях определены их безопасность, эффективность и переносимость. Эти препараты не рекомендованы для монотерапии в связи с быстрым развитием мутаций и резистентности вируса гепатита С к ним. Теллапревир представляет собой пептидомиметический ингибитор сериновой протеазы NS3/4A. Механизм действия препарата заключается в связывании с NS3/4A протеазой и предотвращении дальнейшего созревания NS полипротеина ВГС из-за ингибирования расщепления вирусного полипротеина на структурные и неструктурные компоненты, необходимые для функционирования вируса. Результатом действия препарата является ингибирование репликации вируса гепатита С. В исследованиях показано, что теллапревир эффективен в отношении пациентов с 1-м генотипом. Максимальная длительность приема препарата составляет 12 недель, назначается только в составе комбинированной терапии [5].

В исследовании I. M. Jacobson, J. G. McHutchison, G. M. Dusheiko et al. участвовали 1088 пациентов с 1-м генотипом ХГС, набранных в 123 международных центрах и ранее не получавших лечение. Больные были рандомизированы в три группы:

первая – принимавшие теллапревир в комбинации с пег-ИФН-а2а и рибавирином в течение 12 недель, после чего в случае достижения БВО и РВО лечение продолжалось пег-ИФН-а2а и рибавирином в течение еще 12 недель. Если БВО и РВО не были достигнуты, лечение продолжалось в течение 36 недель. Вторую группу составили пациенты, получавшие теллапревир в комбинации с пег-ИФН-а2а и рибавирином в течение 8 недель, после чего лечение пег-ИФН и рибавирином продолжалось 12 или 36 недель в зависимости от наличия или отсутствия БВО и РВО, как в первой группе. Третья группа получала плацебо в комбинации с пег-ИФН-а2а и рибавирином в течение 12 недель, после чего лечение продолжалось в течение 36 недель пег-ИФН и рибавирином. Результаты исследования свидетельствуют о значительном увеличении эффективности ПВТ при применении теллапревира. Так, в первой и второй группах УВО был достигнут у значительно большего числа больных (79 и 72% соответственно) в сравнении с третьей группой (46%, $p < 0,001$) [54].

Как и ожидалось, частота развития побочных эффектов (анемия, диспепсические явления, кожный зуд, кожная сыпь) выше у больных, получавших теллапревир, чем у пациентов, не получавших данный препарат. В 10% случаев ПВТ прекращается из-за развития побочных эффектов вследствие приема теллапревира (среди больных, не получавших теллапревир, – в 7%) [8].

С внедрением в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения ХГС, вызванного ВГС 2-го генотипа, в Европе начиная с 2014 г. широкое применение получили так называемые безынтерфероновые схемы. Для лечения пациентов, инфицированных генотипом 2-м ВГС, одобрены для применения следующие ПППД: софосбувир – пангенотипный нуклеотидный аналог, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B ВГС (одобрен в январе 2014 г.), даклатасвир – пангенотипный ингибитор белка NS5A ВГС (одобрен в августе 2014 г.). Применение комбинации софосбувира и рибавирина рекомендовано больным ХГС при наличии инфицирования 2-м генотипом ВГС (12 недель) или 3-м генотипом ВГС (24 недели). Данная комбинация обеспечивает УВО в 80–95% случаев даже при неудаче предшествующего лечения пег-ИФН и рибавирином [15].

В 2013 г. две группы ученых – I. M. Jacobson et al. [50] и E. Lawitz et al. [51] опубликовали результаты четырех клинических исследований ингибитора полимеразы – софосбувира у пациентов с ХГС. В трех рандомизированных исследованиях – FISSION, POSITRON и FUSION исследователи провели анализ эффективности

лечения пациентов со 2-м или 3-м генотипами, не получавших до этого другой терапии, или отказавшихся от терапии интерферонами вследствие тяжелых побочных реакций, или не реагировавших на предыдущую терапию. Все исследования имели сходные конечные точки: УВО через 12 недель после окончания терапии. А в исследовании NEUTRINO открытого типа E. J. Gane et al. изучили эффективность применения софосбувира у пациентов с 1-м, 4-м, 5-м или 6-м генотипами [46]. Проведенные исследования показали низкую частоту развития побочных эффектов, относительно короткий период лечения, высокий уровень достижения УВО у лиц с различными генотипами ВГС при использовании схемы софосбувир + рибавирин и, возможно, меньшие затраченные усилия врачей и пациентов в лечении.

В 2014 г. EASL утвердила новые схемы ПВТ для лечения больных с 1-м генотипом ХГС. Указанным пациентам рекомендуются 6 вариантов ПВТ, в том числе с комбинацией пег-ИНФ- α , рибавирин и безынтерфероновые схемы. Независимо от соответствующих экономических расходов, сочетание пег-ИНФ- α , рибавирин и софосбувира (вариант 1) является наиболее эффективной и простой интерфероновой схемой. Частота УВО при ее использовании составляет 80% у пациентов с циррозом печени и 92% у пациентов без цирроза. Сочетание ПЭГ-ИНФ- α , рибавирин и симепревира (вариант 2) позволяет достигнуть излечения в 93% случаев, включая больных с циррозом и лиц с предыдущим опытом ПВТ, в том числе с применением телупревира. Комбинация ПЭГ-ИНФ- α , рибавирин с даклатасвиром (вариант 3) малоэффективна при 1а генотипе, а при 1b генотипе эффективность данной схемы достигает 90% [34].

Наиболее привлекательными безынтерфероновыми схемами в апреле 2014 г. стали сочетания софосбувира и симепревира с включением или без включения рибавирин (вариант 5) и комбинации софосбувира и даклатасвира с включением или без включения рибавирин (вариант 6). Эффективность данных схем достигает 100% даже у пациентов с циррозом печени. Также данные схемы применяются после трансплантации печени. Сочетание софосбувира и рибавирин (вариант 4) также возможно, однако данный вариант не является оптимальным (эффективность не превышает 60%) и может применяться только тогда, когда другие варианты невозможны. В условиях, когда ни один из этих вариантов не доступен, допустимой остается тройная комбинация пег-ИНФ- α , рибавирин и либо телупревира, либо боцепревира [34, 35].

На Международном конгрессе по изучению болезни печени (ILC 2014) 12 апреля 2014 г.

в Лондоне были доложены новые результаты III фазы исследования TURQUOISE-II, в котором изучалась эффективность и безопасность оральных схем лечения без применения интерферона у больных с компенсированным циррозом печени и 1-м генотипом ХГС [16]. TURQUOISE-II представляет собой глобальное мультицентровое рандомизированное открытое исследование, оценивающее эффективность и безопасность 12- или 24-недельного лечения с использованием определенного режима назначения комбинации препаратов с рибавирином у взрослых пациентов. В исследование включены 380 пациентов с ХГС и диагностированным циррозом печени (класс А по Child-Pugh), которые были рандомизированы в 2 группы: первая получала терапию АВТ-450/г-омбитасвир: 150 мг АВТ-450 (ингибитор HCV неструктурной 3/4A (NS3/4A) протеазы) 1 раз в день, 100 мг ритонавира, 25 мг омбитасвира, 250 мг дасабувира 2 раза в день и рибавирин (дозирование соответственно массе тела) в течение 12 недель, вторая – те же препараты в течение 24 недель. Первичной конечной точкой исследования являлся УВО через 12 недель после окончания лечения. Из 208 пациентов в первой группе 191 имел УВО после 12-недельного курса терапии (91,8% (97,5% CI, 87,6 до 96,1)). Во второй группе такие результаты наблюдались у 165 из 172 больных (95,9% (97,5% CI, 92,6 до 99,3)) [24].

На сегодняшний день самые большие надежды исследователей возлагаются на новый комбинированный препарат «Викейра Пак» (Viekira Pak), в состав которого входит омбитасвир (ombitasvir), паритепревир (paritaprevir) и дасабувир (dasabuvir), ингибирующие рост вирусного агента, и ритонавир, увеличивающий общую экспозицию препарата. «Викейра Пак» является уже четвертым лекарственным препаратом для лечения ХГС, одобренным FDA за последние годы. Его эффективность была подтверждена в шести клинических исследованиях при участии 2308 пациентов с ХГС, с циррозом печени или без. После 12-недельного курса лечения вирус не был обнаружен в крови у 91–100% пациентов, принимающих данный препарат. «Викейра Пак» был утвержден в рамках программы приоритетного рассмотрения, которая обеспечивает ускоренное одобрение новых препаратов [24].

Однако применение даже этих дорогих и эффективных препаратов в ряде случаев не позволяет добиться полной элиминации возбудителя из организма, а иногда сопровождается формированием нежелательных побочных реакций. В целом около 5% больных вынуждены отказываться от специфического противовирусного ле-

чения в начале курса из-за многочисленных побочных эффектов, а 20% пациентов не доводят его до конца [1].

Побочные эффекты ИФН и рибавирина иногда вынуждают временно или постоянно снижать их дозы или вообще отменять препараты. M. W. Fried показано, что для достижения УВО необходимо получение не менее 2/3 дозы интерферона и рибавирина, поэтому эффективность комбинированной ПБТ напрямую зависит от наличия побочных эффектов и возможности их коррекции [38, 49].

Некоторые побочные эффекты не требуют медикаментозной терапии, так как носят легкий или среднетяжелый характер, другие – тяжелый и угрожающий жизни характер, при этом необходима специфическая их коррекция. Как правило, после окончания терапии большинство побочных эффектов полностью исчезает без применения симптоматической терапии.

Проблема побочных эффектов на фоне проводимой ПБТ остается до конца не изученной, несмотря на проведенные многочисленные исследования. Основными побочными явлениями, описанными в научной литературе, являются: гематологические изменения, гриппоподобный, диспепсический, неврологический и астеновегетативный синдромы, аутоиммунные поражения, снижение массы тела, выпадение волос, огрубение кожи, аллергические реакции различной степени выраженности, местная реакция в области введения интерферона.

Снижению риска возможных серьезных побочных эффектов, включая тяжелые лекарственные реакции на лечение, способствовало бы максимально раннее выявление лиц с отсутствием ответа и прекращение ПБТ у больных с низкой вероятностью ее успеха. Это могло бы также значительно уменьшить материальные затраты на дорогостоящее лечение. Прогностические факторы ответа на лечение ХВГ (predictors of response) в настоящее время активно изучаются и рассматриваются разными авторами в различной по значимости последовательности. Как мы уже показали, к базовым факторам, позволяющим прогнозировать вероятность УВО, относят генотип вируса и концентрацию РНК HCV в плазме крови.

Среди индивидуальных особенностей организма пациента, способствующих элиминации вируса и достижению УВО, выделяют: принадлежность к европеоидной расе, молодой возраст, низкий индекс массы тела, отсутствие алкогольной и/или наркотической зависимости, психических заболеваний, отсутствие или минимальная выраженность инсулинорезистентности, стеатоза

и фиброза печени. Немаловажное значение имеет мотивация больного и его приверженность к лечению [31].

Проведен систематический обзор, в который были включены все исследования, найденные в базах данных MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Web of Science и Scopus с 2003 по 2014 г. Исследования должны были включать пациентов в возрасте 18 лет и старше, которые получали любую ПБТ и у которых оценивалась степень фиброза по результатам биопсий. Были отобраны 29 исследований (всего 5817 пациентов), в 16 из них оценивались факторы гистологического прогрессирования заболевания, в 8 – клинического и в 5 – и гистологические и клинические исходы. Выделены факторы, определяющие гистологическое прогрессирование заболевания: стеатоз назван независимым фактором, ассоциированным с последующим развитием фиброза (OR 4,8 (95% CI 1,3–18,3) до 14,3 (95% CI 2,1–111,1)); вторым фактором стала изначальная стадия фиброза по шкале Ishak/METAVIR (OR 1,93 (95% CI 1,3–9,0)). Основным независимым фактором, определяющим клинический исход заболевания, являлось изначальное количество тромбоцитов, не превышающее $140\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$. Менее значимыми были: мужской пол, исходный уровень билирубина не ниже 0,8 мг/дл, уровень АлАТ более 26 ед./л для мужчин и более 23 ед./л для женщин, соотношение уровней АсАТ/АлАТ, не превышающее 0,8, уровень альбумина, не превышающий 3,9 мг/дл, генотип 1b, уровень креатинина 1,2 мг/дл и выше, уровень альфа-фетопротейна 10 нг/мл и выше, наличие варикозно расширенных вен пищевода [42].

Hafsa Aziz с соавт. показали, что на достижение УВО у пациентов с ХГС в значительной степени влияет наличие или отсутствие у больного метаболического синдрома. В исследование был включен 441 пациент с ХГС, которым назначалась ПБТ (пег-ИНФ- α -2а и рибавирин в течение 6 месяцев). Наличие метаболического синдрома оценивалось по критериям International Diabetes Federation. Авторы выяснили, что распространенность метаболического синдрома среди больных с хронической HCV-инфекцией достигает 37,9%, чаще он встречается у женщин, чем у мужчин (43,9% по сравнению с 28,8%, $p = 0,005$), чаще у пожилых больных. УВО был значительно выше у пациентов в группе больных без сопутствующего метаболического синдрома (72,2% против 43,7%, $p < 0,05$) [45].

О. О. Хафисова в своих работах показала, что инсулинорезистентность характерна для больных ХГС, в том числе с нормальной массой тела, и значимо снижает эффективность стандартной

ПВТ при 2-м и 3-м генотипах HCV. Медикаментозная коррекция инсулинорезистентности метформинем перед началом и в ходе терапии ХГС пег-ИНФ-α и рибавирином значительно улучшает её результаты. Метформин эффективен и безопасен в качестве третьего компонента ПВТ независимо от генотипа HCV, уровня выраженности инсулинорезистентности и массы тела пациента. Повышенный уровень общего холестерина перед началом ПВТ ХГС является положительным предиктором излечения, независимым от степени фиброза печени [22].

Современные представления о персонализации медицины диктуют необходимость учета индивидуальных генетических факторов при планировании ПВТ и после ее начала. Согласно результатам последних исследований, для прогноза результатов терапии у пациентов с ХГС целесообразно исследовать последовательности на участке гена лямбда-интерферонов III типа (IL28B) в 19-й хромосоме. В зависимости от нуклеотидов в этих локусах, выделены аллели С (цитозин), Т (тимин), G (гуанин) и соответствующие генотипы – СС, СТ, ТТ. В ходе комплексного анализа динамики лечения 1671 пациента комбинацией рибавирина, пег-ИНФ-α2b или пег-ИНФ-α2a обнаружена значимая связь между полиморфизмом в районе гена IL28B и ответом на лечение. Получены данные, что генотип интерлейкина 28В является независимым и наиболее статистически значимым фактором, влияющим на частоту УВО при ПВТ. Лечение носителей более «выгодной» аллели СС по меньшей мере вдвое эффективнее, чем носителей «болезненной» аллели ТТ. При этом эффективность лечения в действительности напрямую не связана

с расой или национальностью – просто афроамериканцы более часто являются носителями аллели ТТ, чем европейцы. В случае если испытуемые афроамериканцы являлись носителями аллели СС, они лечились более эффективно, чем европейцы с аллелью ТТ (53,5% против 33,3%). Эти варианты, по которым можно с большей точностью, чем по клиническим параметрам, предсказать успех терапии, исследуются в рамках генетического теста [13, 17].

Разновидность субтипа вируса гепатита С, генотип интерлейкина 28В являются немодифицируемыми факторами эффективности ПВТ. В тоже время существует большое количество модифицируемых предикторов, таких как наличие сопутствующей патологии, различные метаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность), вредные привычки (прием алкоголя и курение). Всегда необходимо помнить, что отдельно взятый предиктор эффективности лечения не может стать залогом успеха в лечении ХВГ.

Останется ли интерферон в схемах лечения больных ХГС или его место займут другие препараты – пока неизвестно. Следует признать, что в настоящее время не существует препаратов и схем для лечения больных ХВГ, которые могли бы быть признаны абсолютно эффективными, приводящими к достижению стопроцентного гарантированного стойкого вирусологического ответа. Оптимизация отбора больных с учетом данных интегрального анализа предикторов эффективности ПВТ является практически важным условием индивидуализации лечения ХВГ и, в конечном счете, повышения эффективности ПВТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альмяшева, Р. З. Побочные эффекты противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С / Р. З. Альмяшева, Л. В. Архипова, Н. П. Амплеева // Медицинский альманах. – 2012. – № 3. – С. 88–90.
2. Беляева, Н. М. Вирусные гепатиты: прошлое и будущее / Н. М. Беляева // Рос. мед. журн. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 6–8.
3. Богомолов, П. О. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном α / П. О. Богомолов, А. О. Буеверов, Н. В. Дубинина // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2011. – № 6. – С. 17–22.
4. Виферон : рук-во для врачей. – М., 2005. – 56 с.
5. Голованова, Е. В. Возможности тройной противовирусной терапии при хроническом гепатите С / Е. В. Голованова // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – № 6. – С. 86–91.
6. Достижения и перспективы в лечении гепатита С / С. Е. Самсонова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 43–48.
7. Ивашкин В. Т. Результаты контролируемого исследования терапевтической эффективности интерферона-альфа-2а при хроническом гепатите С в России / В. Т. Ивашкин, В. В. Горбаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – Т. 7, № 2. – С. 21–28.
8. Ивашкин, В. Т. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 2. – С. 41–70.
9. Ивашкин, В. Т. Эффективность лечения рофероном-А больных хроническим гепатитом С / В. Т. Ивашкин, В. В. Горбаков, А. П. Васильев [и др.] /

- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1996. – № 4. – С. 208.
10. Иммунодиагностика и интерферонотерапия хронических вирусных гепатитов / Т. М. Царегородцева [и др.] // Гастробюллетень. – 2001. – № 2–3. – С. 93.
 11. Корочкина, О. В. Иммуногенез острой и хронической формы HCV-инфекции / О. В. Корочкина. – Н. Новгород : НГМА, 2012. – 40 с.
 12. Никитин, И. Г. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения / И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 7–11.
 13. Новые возможности противовирусной терапии хронического гепатита С у больной с неблагоприятными прогностическими факторами / Н. А. Мухин [и др.] // Клиническая гепатология. – 2013. – Т. 1. – С. 28–36.
 14. Опыт использования различных схем лечения хронического гепатита С / В. А. Максимов [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 81–85.
 15. Подводные камни при лечении больных хроническим гепатитом С, инфицированных генотипами 2 и 3 вируса гепатита С / О. О. Знойко [и др.] // Инфекционные болезни. Новости. Лечение. Обучение. – 2016. – № 1. – С. 108–113.
 16. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Юшук [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 4–60.
 17. Сапронов Г. В. Новые перспективы персонализированной терапии хронического вирусного гепатита С // Г. В. Сапронов, Л. И. Николаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 27–36.
 18. Современные схемы лечения хронического гепатита С / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. А. Морозова, Е. О. Люсина / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 36–44.
 19. Сюткин, В. Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С / В. Е. Сюткин // Инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 55–58.
 20. Сюткин, В. Е. Сочетанная инфекция гепатотропными вирусами / В. Е. Сюткин // Рос. мед. журн. – 2004. – № 2. – С. 52.
 21. «Тройная терапия» хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b / М. Г. Романцов [и др.] // Врач. – 2006. – № 7. – С. 53–57.
 22. Хафисова, О. О. Влияние инсулинорезистентности на вирусную кинетику при терапии хронического гепатита С ПегИФН α -2b и рибавирином / О. О. Хафисова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов // Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения : XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии, XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России. – М., 2011. – С. 118–119.
 23. 1443 compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study / S. Bruno [et al.] // J. of Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 2069–2076.
 24. AbbVie to Present Late-Breaking Results from TURQUOISE-II Study in Chronic Hepatitis C Patients with Cirrhosis at the 2014 International Liver Congress [Electronic resource]. – URL: <http://www.prnswire.com>.
 25. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis / M. D. Poordad [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 1594–1603.
 26. Antiviral interventions for liver transplant patients with recurrent graft infection due to hepatitis C virus (Review) [Electronic resource] / K. S. Gurusamy [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 12 (1). – DOI: 10.1002/14651858.CD006803.pub4. – URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006803.pub4/epdf>
 27. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin / M. Berenguer // J. of Hepatology. – 2008. – Vol. 49. – P. 274–287.
 28. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection / B. R. Bacon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364(13). – P. 1207–1217.
 29. Brok, J. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / J. Brok, L. L. Gluud, C. Gluud // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 2206–2212.
 30. Cell culture-grown hepatitis C virus is infectious in vivo and can be recultured in vitro / D. Brett [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103(10). – P. 3805–3809.
 31. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging / V. J. Desmet [et al.] // J. of Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 1513–1520.
 32. Combination of ribavirin and interferon-alpha surpasses high doses of interferon-alpha alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C / S. Pol [et al.] // J. of Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 1338–1344.
 33. Dienstag, J. L. Association medical position statement on the management of hepatitis C / J. L. Dienstag, J. L. Mc Dienstag, J. G. Hutchison // J. Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 225–230.
 34. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis 2014. April 2014 [Electronic resource]. – URL: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
 35. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for Study of Liver // J. Gastroenterology. – 2015. – Vol. 63 (1). – P. 199–236.
 36. EASL: Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / European Association for the Study of the Liver / A. Craxi [et al.] // J. of Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
 37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
 38. Fried, M. W. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection / M. W. Fried, M. L. Schiffman, R. Reddy // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, № 13. – P. 975–982.
 39. Hamada, M. Hepatocyte regeneration in chronic hepatitis C and interferon treatment: analysis of immunohistological identification of proliferating cell nuclear

- antigen (PCNA) / M. Hamada, T. Kihira, K. Takase // *J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30(3). – P. 372–378.
40. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis / G. R. Foster [et al.] // *J. of Hepatologi.* – 2016. – Vol. 64(6). – P. 1224–31.
41. Interferonbased combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis / C. S. Wang [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1586–1599.
42. Konerman, M. A. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring – predictors and predictive models of disease progression / M. A. Konerman, S. Yapali, A. S. Lok // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2014. – Vol. 40, Issue 8. – P. 863–879.
43. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C / Iwasaki Y. [et al.] // *J. of Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 54–63.
44. Marcellin, P. Lack of benefit of escalating dosage of interferon alfa in patients with chronic hepatitis C / P. Marcellin, M. Pouteau, M. Martinot-Peignoux // *J. Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 109(1). – P. 156–157.
45. Metabolic syndrome is associated with poor treatment response to antiviral therapy in chronic hepatitis C genotype 3 patients / Aziz Hafsa, Uzma Gill, Abida Raza, Muzaffar L. Gill // *Eur. J. of Gastroenterology & Hepatology.* – 2014. – Vol. 26, Issue 5. – P. 538–543.
46. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. / E. J. Gane [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 34–44.
47. O'Day, R. Ophthalmologic complications of antiviral therapy in hepatitis C treatment / R. O'Day, M. C. Gillies, G. Ahlenstiel // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19(45). – P. 8227–8237.
48. Peginterferon Alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. – Vol. 351. – P. 1206–1217.
49. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. W. Fried [et al.] // *J. of Hepatology.* – 2011. – Vol. 55. – P. 69–75.
50. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options / I. M. Jacobson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1867–1877.
51. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection / E. Lawitz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1878–1887.
52. Sustained virological response in a predominantly hepatitis C virus genotype 4 infected population / Y. Dahlan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 35. – P. 4429–4433.
53. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV Infection / C. Hezode [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (18). – P. 1839–1850.
54. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study / I. M. Jacobson [et al.] // *J. of Hepatology.* – 2010. – Vol. 52 (suppl). – P. 427.

ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS TYPE C AND PREDICTORS OF ITS EFFECTIVENESS

S. N. Orlova, S. A. Mashin, E. N. Kopysheva, M. V. Baskhanova

ABSTRACT

The characteristics of various schemes of antiviral treatment for chronic hepatitis type C and the results of the research on their safety and efficacy in different groups of patients are presented. The predictors of antiviral therapy effectiveness including individual peculiarities of patient organism which promote virus elimination, reaction on the treatment and side effects of therapy and the possibilities of their correction are adduced.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, side effects, predictors of effectiveness.