

Хронический вирусный гепатит С: новое в лечении

Т.Е.Полунина✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉poluntan@mail.ru

Заболеваемость и смертность, связанные с инфекцией вируса гепатита С (HCV), продолжают расти. Ежегодно в мире от осложнений, связанных с HCV, таких как цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома и печеночная недостаточность, умирают около 700 тыс. человек. Инфекция HCV может быть вызвана разными причинами, однако из-за бессимптомного характера заболевания многие инфицированные лица не знают об их инфекции, а для тех, кому поставлен диагноз, доступ к лечению во многих странах остается недоступен. Область терапии вирусного гепатита продолжает быстро развиваться. В последние годы для противовирусной терапии появилось много новых эффективных противовирусных препаратов. Эти препараты называются противовирусными препаратами прямого действия (ПППД). Новые варианты противовирусной терапии, предусматривающие комбинированное применение ПППД, позволяют существенно упростить схемы, сократить сроки и повысить эффективность лечения у всех категорий пациентов с вирусным гепатитом. В статье представлены эпидемиология, алгоритмы диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С разных генотипов с учетом новых рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени. Рассмотрены новые схемы лечения современных ПППД.

Ключевые слова: гепатит С, хронический вирусный гепатит С, алгоритм диагностики, скрининговые диагностические тесты вируса гепатита С, безинтерфероновая терапия, противовирусные препараты прямого действия.

Для цитирования: Полунина Т.Е. Хронический вирусный гепатит С: новое в лечении. Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 1: 15–22. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.15-22

REVIEW

Chronic viral hepatitis C: new in treatment

Т.Е.Polunina✉

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉poluntan@mail.ru

Abstract

Morbidity and mortality associated with hepatitis C virus (HCV) infection continue to increase. Every year in the world from complications associated with HCV, such as cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver failure, die about 700 thousand people. HCV infection can be caused by various causes, but due to the asymptomatic nature of the disease, many infected persons are unaware of their infection and for those patients who have this diagnosis, access to treatment in many countries remains unavailable. The area of treatment of viral hepatitis continues to develop rapidly. In recent years, many new effective antiviral drugs have appeared for antiviral therapy. These drugs are called direct-acting antiviral drugs (DAAS). New variants of antiviral therapy, providing combined use of DAAS, can significantly simplify the regimens, reduce the time and increase the effectiveness of treatment in all categories of patients with viral hepatitis. The article presents epidemiology, algorithms for diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis C of different genotypes, taking into account the new recommendations of the European Association for the study of the liver. The article considers new treatment regimens for modern DAAS.

Key words: hepatitis C, chronic viral hepatitis C, diagnostic algorithm, screening diagnostic tests of hepatitis C virus, non-interferon therapy, direct-acting antiviral drugs.

For citation: Polunina T.E. Chronic viral hepatitis C: new in treatment. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 1: 15–22.

DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.15-22

Гепатит С – это контагиозное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита С (HCV). Вирус эндемичен по всему миру, и недавний анализ, включающий 1217 исследований из 117 стран и 90% мировой популяции, показал, что приблизительно 180 млн человек во всем мире HCV-серопозитивны. У HCV выделяют 7 основных генотипов, поразному распространенных в регионах мира [1]. Первое место по распространенности занимает генотип 1 – на него приходится почти 1/2 всех диагностированных случаев заражения. Он преобладает в Европе, Северной Америке и Австралии. Самый распространенный подтип этого генотипа – 1b: на него приходится до 22% всех случаев заражения в мире. Второй по встречаемости генотип 3 характерен для стран Азии: Индии, Пакистана, Бангладеш и др. Третье место делят генотипы 2 и 4 (рис. 1) [2, 3]. Было рассчитано, что наиболее распространен во всем мире HCV генотип 1, охватывая 83,4 млн случаев (46,2% из всех случаев HCV), приблизительно 1/3 из которых приходится на Восточную Азию. Генотип 3 – следующий по распространенности в мире (54,3 млн, 30,1%); генотипы 2, 4 и 6 ответственные в сумме за 22,8% всех случаев; на долю генотипа 5 приходится остающиеся менее 1% [4].

Инфицирование HCV является основной причиной хронических заболеваний печени. В настоящее время во всем мире примерно 71 млн человек страдают хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) [5]. В долгосрочной

перспективе повреждения печени, вызванные HCV, могут варьироваться от минимальных гистологических изменений до выраженного фиброза и цирроза с или без гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Клиническая помощь пациентам с ВГС значительно улучшилась в течение последних двух десятилетий благодаря более глубокому пониманию патофизиологии болезни, расширению возможностей диагностических процедур, увеличению ассортимента эффективных фармацевтических препаратов, применяемых в терапии и профилактике ВГС.

Эпидемиология хронического гепатита С (ХГС) представлена на рис. 1.

ВГС занимает лидирующее место в сравнении с алкогольными, лекарственными и другими гепатитами (рис. 2) [6]. Он является одной из основных причин цирроза печени и ГЦК во всем мире.

В последнее время в России отмечается улучшение эпидемической ситуации по ХГС. Отмечено снижение зарегистрированных случаев ХГС с 39,9 на 100 тыс. в 2011 г. до 19,0 на 100 тыс. в 2016 г. [7]. Часто поражаются лица молодого возраста, имеет место высокий уровень хронизации с возможным исходом в цирроз и первичный рак печени.

На рис. 3 представлена схема развития ВГС в зависимости от времени. По данным Всемирной организации здравоохранения, по крайней мере у 15% инфицированных HCV людей вирус исчезает в течение 6 мес после зараже-

Рис. 1. Распространенность HCV в мире с указанием частоты встречаемости разных генотипов.

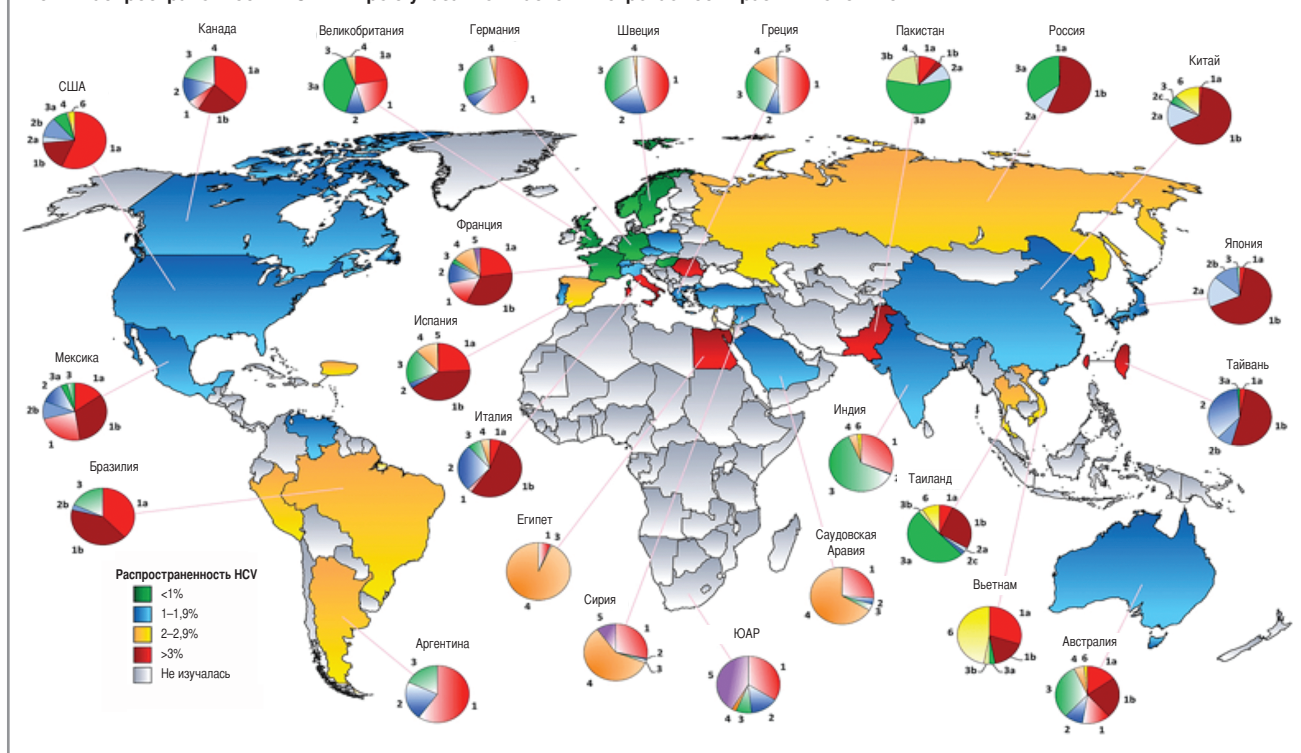


Рис. 2. Основные причины хронических заболеваний печени.

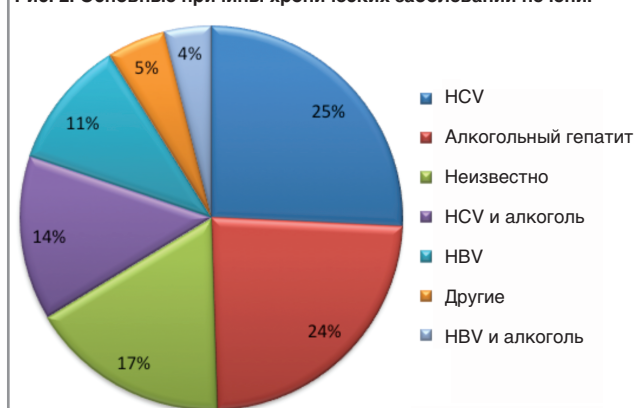
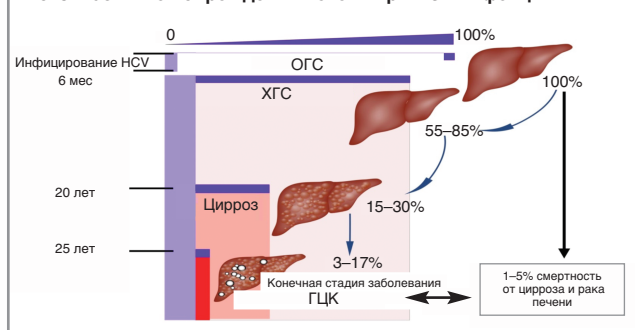


Рис. 3. Развитие повреждения печени при HCV-инфекции.



ния без какого-либо лечения [3]. У остальных 55–85% людей будет развиваться хроническая инфекция HCV. Прогрессирование ХГС приводит к таким хроническим повреждениям печени, как печеночная недостаточность, рак печени и даже смерть. Риск цирроза печени при ХГС составляет 15–30% в течение 20 лет.

ХГС является основной причиной цирроза и рака печени и наиболее распространенной причиной трансплантации печени. На каждые 100 человек, инфицированных HCV, приходится примерно 1–5 смертей от последствий хронической инфекции (рак печени или цирроз) [8].

Диагностика ВГС

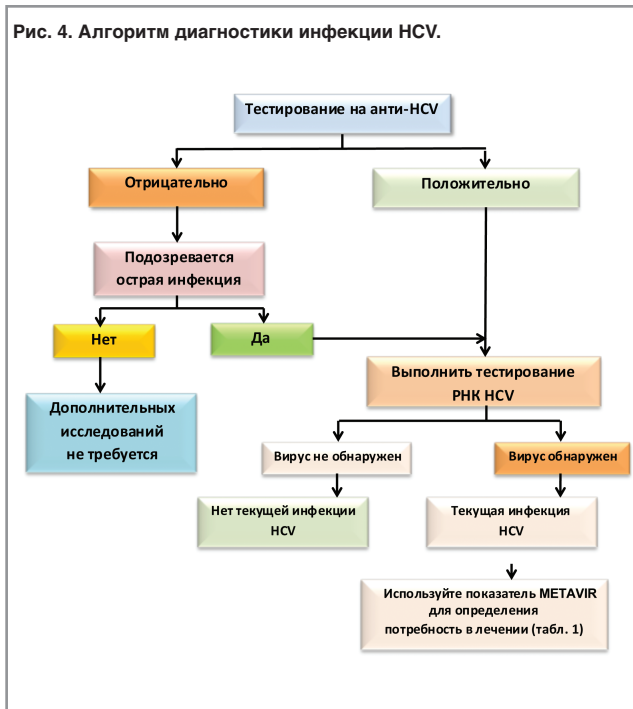
С целью диагностики ВГС и мониторингирования пациентов, страдающих ВГС, используются иммунохимические (для выявления антигенов вируса и антител к ним) и молекулярно-биологические (для выявления вирусной РНК, измерения ее количества – вирусной нагрузки, определения генетических характеристик вируса и пациента) лабораторные методы. Современные иммунохимические методы, к которым относят иммуноферментный, иммунохемилюминесцентный анализ, иммуноблоттинг и др., широко распространены в клинической лабораторной диагностике и имеют высокую степень автоматизации. Главным диагностическим маркером ВГС являются анти-ВГС класса иммуноглобулинов G.

Основным молекулярно-биологическим методом, используемым в современной диагностике, является полимеразная цепная реакция, в том числе полимеразная цепная реакция с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Для определения генетических характеристик вируса и пациента часто используются другие, дополнительные методы, например секвенирование – определение генетической последовательности.

Все пациенты с подозрением на HCV-инфекцию должны быть протестированы на антитела к HCV (анти-HCV) в сыворотке или плазме. В случае подозрения на острый гепатит С (ОГС) при ослаблении иммунитета пациентов и у пациентов с гемодиализом тестирование РНК HCV в сыворотке или плазме должно быть частью начальной оценки.

Если обнаружены анти-HCV, РНК HCV должна быть определена чувствительным молекулярным методом с нижним пределом обнаружения 15 МЕ/мл и менее. В странах с низким и средним уровнем доходов населения и в конкретных условиях в странах с высоким доходом качественный анализ РНК ВГС с нижним пределом обнаружения 1000 МЕ/мл и менее ($3,0 \log_{10}$ МЕ/мл) можно использовать для обеспечения широкого доступа к диагностике и лечению HCV. У пациентов с положительными результатами анти-HCV и отрицательными HCV-РНК должно быть повторно проведено тестирование на РНК HCV на 12 и 24-й неделе, чтобы окончательно уточнить вирусную нагрузку.

Рис. 4. Алгоритм диагностики инфекции HCV.



HCV core-антиген в сыворотке или плазме является маркером репликации HCV, который может быть использован вместо РНК HCV для диагностики острой или хронической инфекции HCV, когда РНК HCV-анализы недоступны и/или неприемлемы.

Неинвазивная диагностика фиброза печени

На основании результатов исследований, проведенных за рубежом и в России, доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови – ФиброТест и ФиброМетр V – в неинвазивной оценке стадий фиброза печени. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

Определение генетических характеристик пациента

Определение генотипа интерлейкина (ИЛ)-28b потеряло свое прогностическое значение с появлением новых эффективных безинтерфероновых схем терапии. Теперь генотипирование ИЛ-28b используется исключительно в тех случаях, когда доступны только пегилированный интерферон α (пегИФН-α) и рибавирин, или для того, чтобы выбрать экономически выгодные схемы лечения при ограниченных экономических ресурсах.

Диагностика ХГС

На рис. 4 представлен алгоритм диагностики ВГС. Тест на анти-HCV рекомендуется для проверки наличия инфекции HCV (чувствительность 95%, специфичность 99%). Если результат теста на анти-HCV положительный, текущая инфекция должна быть подтверждена качественным измерением РНК ВГС. Если результат теста на анти-HCV отрицательный у пациента, который, возможно, подвергся воздействию HCV в течение предыдущих 6 мес, РНК HCV должна проверяться через каждые 4–8 нед в течение по меньшей мере 6 мес или последующее тестирование анти-HCV должно проводиться через 12 нед. Пациенты с положительным результатом теста на анти-HCV, но с отрицательным результатом теста РНК HCV на момент тестирования не имеют вирусной активности и не требуют противовирусной терапии (ПВТ) [9]. Тестирование РНК HCV рекомендуется перед началом терапии для определения базовой вирусной нагрузки, а тестирование генотипа HCV рекомендуется для выбора тактики лечения.

Таблица 1. Система баллов METAVIR для оценки фиброза и цирроза печени

Уровень фиброза	Баллы
Нет фиброза	0
Минимальные рубцы	1
Рубцевание ткани печени с расширением за пределами области, содержащей кровеносные сосуды	2
Мостовидный фиброз, соединяющийся с другими участками фиброза	3
Цирроз или прогрессирующее рубцевание печени	4

Примечание. Лечение следует начинать у пациентов с количеством баллов 2 и более [10].

Особенности лабораторной диагностики

1. Определение анти-HCV в крови (скрининговый тест).
2. Определение РНК HCV в сыворотке крови и плазме качественным (выявляется ее наличие) и количественным (измеряется уровень виремии) методами. Специфичность используемых тестов достигает 98–99%. Большинство доступных сегодня диагностических тест-систем позволяет определять HCV в количестве более 50 МЕ/мл. Во время ПВТ желательно проводить анализы в одной и той же лаборатории.

3. Определение генотипа HCV – общепринятая практика, поскольку от результата этого исследования зависят выбор противовирусных препаратов и продолжительность терапии.

Если у пациента в сыворотке крови РНК HCV определяется на протяжении более 6 мес, можно говорить о ХГС. В том случае, если у пациента зарегистрирован положительный тест на анти-HCV, но РНК HCV обнаружить не удалось, оснований для диагноза ХГС недостаточно. Кроме того, нужно помнить о необходимости дифференциального диагноза ХГС с ОГС, который в 80% случаев протекает в безжелтушной форме.

РНК HCV может определяться в крови уже через 2 нед от момента заражения, еще до появления анти-HCV; последние могут не выявляться в течение первых 8–12 нед. Дифференциальный диагноз ОГС и ХГС обязательно должен включать анализ клинических, биохимических и эпидемиологических данных, например наличие симптомов интоксикации и появление желтухи, высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования.

Следует помнить, что анти-HCV и РНК HCV могут выявляться в крови в разных сочетаниях, и это требует дополнительной оценки клинических данных (табл. 2).

Для формирования окончательного диагноза целесообразно, особенно при выявлении только одного из двух маркеров ХГС, проводить повторное тестирование анти-HCV и РНК HCV.

Пункционная биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики хронического гепатита. Перед проведением пункции в течение недели необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время либо протромбиновый индекс:

- если количество тромбоцитов 90 тыс. и более в 1 мм³, то манипуляцию можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени);

- если количество тромбоцитов менее указанной цифры, то решение о выполнении биопсии печени принимается в индивидуальном порядке после сопоставления пользы и риска от планируемой манипуляции;

- если протромбиновое время удлинено менее чем на 3 с в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование об-

Таблица 2. Сочетания маркеров HCV в разных клинических ситуациях		
Клиническая ситуация	Анти-HCV	РНК HCV
ОГС при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени ХГС (если РНК HCV персистирует в сыворотке крови более 6 мес)	+	+
ОГС в период клиренса РНК HCV Ложнопозитивные или ложнонегативные результаты исследования Разрешение ОГС (для подтверждения разрешения ОГС показано повторное исследование РНК HCV через 6 мес в течение 2 лет) Пациенты с ОГС либо ХГС в анамнезе, которым была проведена успешная ПВТ	+	-
Ранняя стадия ОГС (до синтеза анти-HCV) Хроническая HCV-инфекция у пациентов с иммуносупрессией Ложноположительный результат на РНК HCV (встречается редко) Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-HCV и РНК HCV через 4–6 мес	-	+
Отсутствие у пациента HCV-инфекции	-	-

разца крови), протромбиновый индекс не менее 70%, тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом. Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается в индивидуальном порядке, взвесив пользу и риск от планируемой манипуляции. В случае необходимости проведения биопсии печени у пациента с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов требуется заместительная терапия.

Оценка результатов пункционной биопсии печени проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некрвоспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knodell, Ishak, METAVIR и т.д.). Оценка уровня фиброза по шкале METAVIR представлена в табл. 1.

Скрининговые диагностические тесты инфекции HCV

Для предотвращения дальнейшего распространения инфекции требуются широкомасштабный скрининг на гепатит С, улучшение доступа к медицинской помощи в контексте новых схем лечения ВГС без ИФН-α и впоследствии снижение риска долгосрочных осложнений хронических заболеваний печени.

В последнее время в медицинской литературе стала появляться информация о применении скрининговых диагностических тестов (rapid diagnostic tests – RDT) на определение инфекции HCV [11–13].

Скрининг инфекции HCV основан на обнаружении анти-HCV. В дополнение к иммуноферментным методам RDT можно использовать для определения анти-HCV. RDT используют различные матрицы, включая сыворотку и плазму крови, а также капиллярную кровь или оральную (крестиккулярную) жидкость, облегчая скрининг отсутствием венепункции, трубок центрифугирования, замораживания и необходимости квалифицированных специалистов. RDT выполняется при комнатной температуре без специального оборудования или специального обучения.

RDT представляют собой привлекательную альтернативу иммуноферментному анализу, использующему кровь от венепункции. В исследовании с участием 513 пациентов с вирусной HCV-инфекцией было показано, что специфичность RDT с цельной кровью из пальца варьировала от 98,8% до 100% [11]. Клиническая чувствительность была высокой для тестов OraQuick® и Toyo® (99,4% и 95,8% соответственно), но низкой для теста Labmen® (63,1%). Специфичность и клиническая чувствительность в десневой жидкости были удовлетворительными для теста OraQuick® (100% и 97,6% соответственно). Процедура определения анти-HCV с помощью RDT была легко выполнима в процессе обычного ухода за пациентами. Оба теста OraQuick® и Toyo® достигли ожидаемого уровня производительности для широкомасштабного использования

с преимуществами производительности для теста OraQuick® HCV. RDT, как представляется, являются многообещающим новым инструментом для широкомасштабного скрининга инфекции ВГС в группах высокого и среднего риска. Однако, прежде чем применять их в клинической практике, необходимо рекомендовать более тщательную оценку эффективности определения ВГС с помощью RDT.

Клиника ХГС

Обстоятельства, определяющие течение HCV-инфекции:

- бессимптомное течение острой инфекции: пациенты могут не подозревать о наличии у них инфекции и служить невольным источником заражения окружающих;
- прогрессирование в хронический гепатит: более чем у 60% инфицированных вирусом после острой фазы не происходит элиминации вируса и развивается ХГС;
- риск развития цирроза печени и ГЦК: ХГС является потенциально фатальным заболеванием. Неуклонно прогрессирующее поражение печени протекает часто бессимптомно, проявляясь клинически только на стадии цирроза печени или ГЦК, когда лечение становится неэффективным.

К факторам риска хронизации HCV-инфекции относятся: посттрансфузионное заражение (попадание большого количества вируса в отличие от спорадических случаев), парентеральное заражение, массивные гемотрансфузии, тяжелое течение острой инфекции, высокий уровень АЛТ во время острой инфекции, значительные колебания уровня АЛТ во время острой инфекции, выявление анти-HCV.

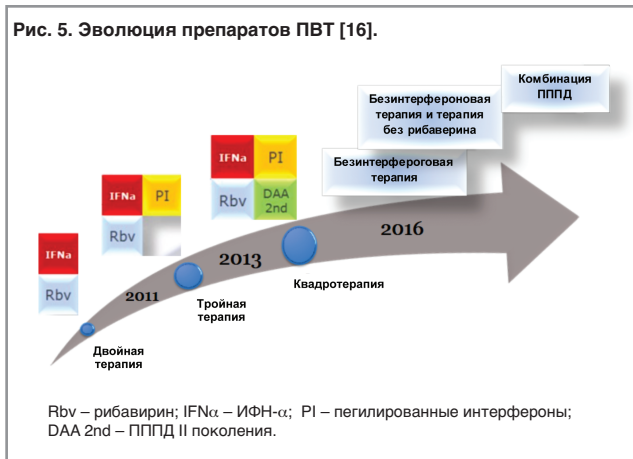
Инкубационный период при HCV-инфекции составляет в среднем около 2 нед, но может достигать и 26 нед.

Острая HCV-инфекция сопровождается желтухой (30% случаев), при этом преджелтушный период у многих больных отсутствует. Характерно изменение уровня печеночных ферментов (АЛТ), которое в целом менее выражено, чем при ГВ. РНК вируса обнаруживается в сыворотке крови и печеночной ткани очень рано, а продукция антител к неструктурным антигенам HCV является довольно поздней.

В большинстве случаев течение HCV-инфекции является хроническим. Такое течение заболевания наблюдается примерно у 70% пациентов, перенесших острую HCV-инфекцию, но часто ХГС развивается и без предшествующей острой формы. Как правило, заболевание протекает клинически бессимптомно и сопровождается периодическим повышением уровня ферментов (преимущественно АЛТ) и характерными гистологическими изменениями. Степень повышения активности печеночных ферментов при этом не коррелирует с тяжестью повреждения ткани печени.

Хроническая HCV-инфекция примерно у 20% больных приводит к развитию цирроза (вероятность цирроза при HCV значительно выше, чем при вирусе гепатита В – HBV), а у части пациентов – к последующему развитию ГЦК.

Рис. 5. Эволюция препаратов ПВТ [16].



При HCV-инфекции наблюдается широкий спектр внепеченочных поражений, условно разделенных на 3 основные группы: внепеченочные поражения иммунокомплексного генеза (васкулиты разной локализации; кожный васкулит, синдром Рейно, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит и др.); внепеченочные изменения иммуноклеточного и иммунокомплексного генеза (артриты, полимиозиты, синдром Сегрена, фиброзирующий альвеолит и др.); поражение системы крови, в том числе В-клеточная злокачественная лимфопролиферация. Полагают, что лимфотропность HCV (репликация в клетках крови, преимущественно в В-лимфоцитах) обуславливает хроническую стимуляцию В-лимфоцитов и, как следствие, их активацию, повышенную продукцию иммуноглобулинов (различных аутоантител, поли- и моноклонального иммуноглобулина М с активностью ревматоидного фактора) с образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов.

В развитии внепеченочных поражений обсуждается также роль возможной репликации HCV в различных органах и тканях (помимо печени и кровотока) с развитием цитотоксических Т-клеточных реакций, направленных на антигены вируса, аутоантигены, образовавшиеся вследствие непосредственного повреждающего действия вируса на клеточном уровне.

Лечение

Более 15 лет прошло с появления схем ПВТ ХГС, представляющих собой комбинацию препаратов ИФН-α (стандартного или пегилированного) с рибавирином. Такой способ лечения, оказывающий преимущественное воздействие на иммунную систему организма больного, имеет скромную эффективность, особенно у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1. С внедрением в 2011 г. в клиническую практику препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, ингибиторов вирусной протеазы I поколения (телапревира и боцепревира) под «прицел» более тщательно была взята вторая «мишень» (вирус), а частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) у больных с ВГС генотипа 1 возросла примерно в 1,5 раза. В 2013 г. за рубежом были зарегистрированы новые противовирусные препараты прямого действия (ПППД): ингибитор вирусной протеазы II поколения – симепревири и нуклеотидный ингибитор полимеразы ВГС – софосбувир, что привело не только к очередному приросту эффективности лечения, но и появлению безинтерфероновых вариантов ПВТ для отдельных категорий больных. В частности, для пациентов с ВГС генотипов 2 и 3 был предложен режим лечения комбинацией софосбувира с рибавирином в течение 12 и 24 нед соответственно. Первые безинтерфероновые схемы ПВТ хотя и позволили максимально сместить «центр тяжести» воздействия в сторону вируса, но, учитывая использование в них препарата с иммуномоду-

лирующим эффектом (рибавирина), не изменили подход к лечению ХГС. Принципиально новым подходом к ПВТ, очевидно, можно считать схемы, предложенные в 2014 г. и предусматривающие использование только ПППД с полным отказом от применения иммуномодуляторов. Так, для больных ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, экспертами Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) рекомендуется 12-недельный курс терапии софосбувиром с симепревири. Аналогичная схема лечения предлагается европейскими специалистами для пациентов с вирусом генотипа 4. Для больных, инфицированных вирусом генотипов 1, 3 и 4, экспертами EASL рекомендуется также комбинация софосбувира с даклатасвиром. Во всех перечисленных схемах ПВТ не только пегИФН-α, но и рибавирином не является обязательным компонентом [14].

Известны пять этапов разработки схем лечения ВГС (рис. 5):

- 1) Монотерапия ИФН-α в начале 1990-х годов.
 - 2) ИФН-α в комбинации с рибавирином.
 - 3) ПегИФН-α.
 - 4) Первые ПППД (телапревир и боцепревир) в комбинации с пегИФН-α и рибавирином.
 - 5) Более новые схемы на основе ПППД, такие как софосбувир (который сочетается или не сочетается с ледипасвиром) и комбинации фиксированных доз ритонавира, паритапревира, омбитасвира в сочетании с дасабувиром [15].
- В целом все ПППД можно классифицировать по путям их воздействия на разные этапы жизненного цикла ВГС (рис. 6):
- Ингибиторы протеазы NS3/4A (наименования препаратов оканчиваются на «-превир») – включают препараты, разрабатываемые разными фармкомпаниями: боцепревир, телапревир, симепревир, асунапревир, данопревир, фалдапревир, совапревир, ABT-450 и МК-5172 и т.д.
 - Ингибиторы полимеразы NS5B (наименования препаратов оканчиваются на «-бувир») – включают аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, такие как софосбувир, мерицитабин и ALS-2200 (VX-135), а также ненуклеозидные препараты, такие как делеобувир, сетробувир, ABT-072, ABT-333, BMS-791325 и VX-222.
 - Ингибиторы NS5A (наименования препаратов оканчиваются на «-асвир») – включают даклатасвир, ледипасвир и ABT-267.
 - Другие типы новых препаратов, тестируемые в настоящий момент, включают блокатор микро-РНК миравирсен, терапевтическую вакцину-кандидат против ВГС TG4040, а также ингибиторы циклофилина.

Цели лечения HCV-инфекции:

- предотвратить осложнения печени и внепеченочных заболеваний, включая печеночное некровоспаление, фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, ГЦК, тяжелые внепеченочные проявления и смерть, связанные с HCV-инфекцией;
- улучшить качество жизни пациента и удалить стигму;
- предотвращать передачу HCV.

Конечной точкой терапии является УВО, оцениваемый чувствительным молекулярным методом с нижним пределом обнаружения 15 МЕ/мл и менее. Под УВО понимают неопределяемость РНК HCV через 12 нед (УВО12) или через 24 нед (УВО24) после окончания лечения. Полное излечение наблюдается более чем у 99% пациентов с УВО.

При этом РНК HCV в сыворотке или плазме крови должна быть неопределяемой после 12 нед (УВО12) или 24 нед (УВО24) по окончании терапии. УВО12 и УВО24 были приняты в качестве конечных точек терапии регулирующими органами в Европе и США, учитывая, что их согласование составляет более 99%. В условиях, когда чувствитель-

Рис. 6. Основные мишени и механизмы действия противовирусных препаратов. Адаптировано из S. Zeuzem, 2017 [17].

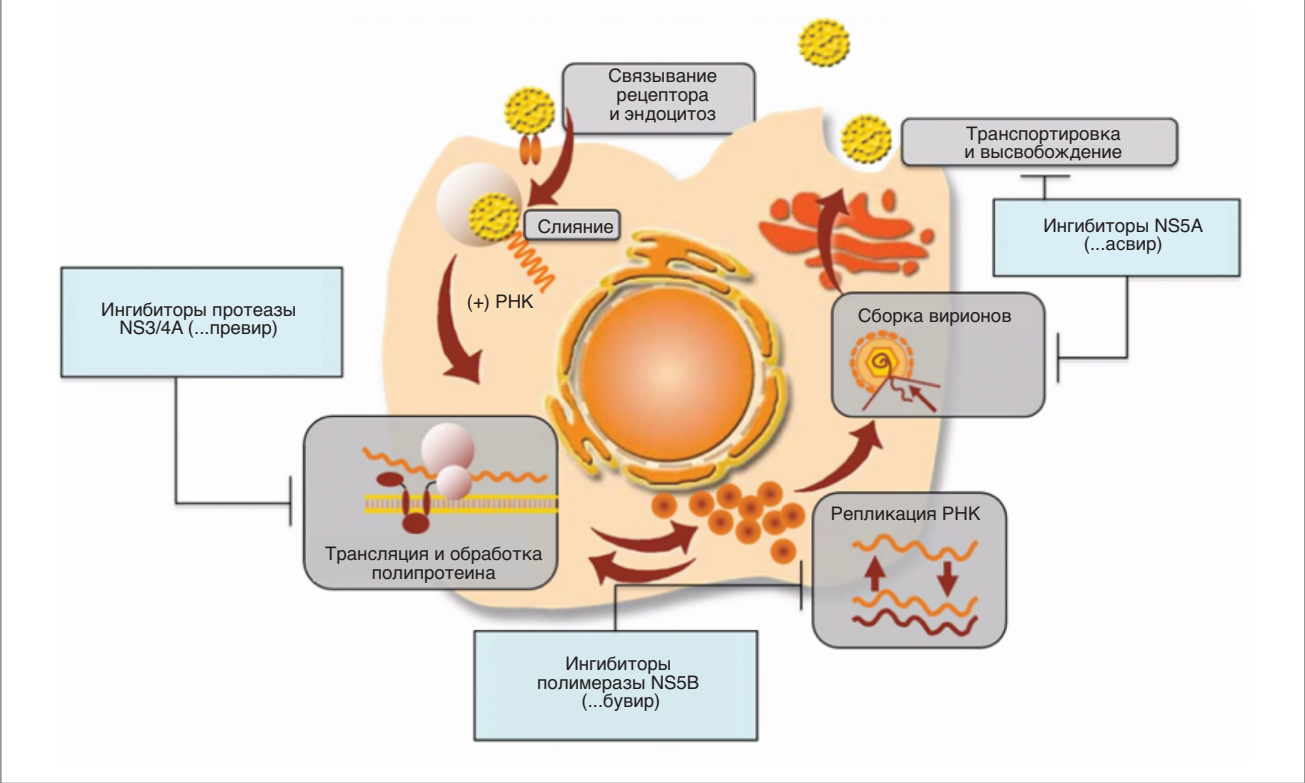


Таблица 3. ПППД на HCV, одобрены EASL, 2018 г. [18]

Препарат	Дозировка	Схема назначения
Пангенотипические препараты или их комбинации		
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	1 таблетка 1 раз в день
Софосбувир/велпатасвир*	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира	1 таблетка 1 раз в день
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир*	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира, 100 мг велпатасвира и 100 мг воксилапревира	1 таблетка 1 раз в день
Глекапревир/пибрентасвир*	Таблетки, содержащие 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира	3 таблетки 1 раз в день
Генотипические препараты или их комбинации		
Софосбувир/ледипасвир*	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	1 таблетка 1 раз в день
Паритапревир/омбитасвир/ритонавир*	Таблетки, содержащие 75 мг паритапревира, 12,5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	2 таблетки 1 раз в день
Дасабувир	Таблетки, содержащие 250 мг дасабувира	1 таблетка 2 раза в день (утром и вечером)
Гразопревир/элбасвир*	Таблетки, содержащие 100 мг гразопреввира и 50 мг элбасвира	1 таблетка 1 раз в день

*Препараты, не зарегистрированные в РФ.

ные анализы РНК HCV недоступны и/или неприемлемы по цене, анализ с нижним пределом обнаружения 1000 МЕ/мл и менее ($3,0 \log_{10}$ МЕ/мл) можно использовать для оценки вирусологического ответа; в этом случае ответ следует оценить на 24-й неделе после лечения (УВО24).

Лечение показано всем больным гепатитом С с компенсированным и декомпенсированным хроническим поражением печени, ранее получавшим или не получавшим терапию, готовым получать ее и не имеющим противопоказаний. Поскольку не каждый пациент с ХГС может быть пролечен в течение года, необходимо выделить приоритетные группы.

Кто должен получать лечение от HCV?

Все пациенты с HCV-инфекцией должны рассматриваться для терапии, включая пациентов, не получающих лечение, и отдельных лиц, которые не достигли УВО после предшествующего лечения.

Лечение следует безотлагательно рассматривать у пациентов:

- со значительным фиброзом или циррозом (оценка по METAVIR F2, F3 или F4), включая компенсированный (Child–Pugh A) и декомпенсированный (Child–Pugh B или C);
- с клинически значимыми внепеченочными проявлениями: симптоматический васкулит, связанный со смешанной криоглобулинемией, нефропатия и неходжкинская В-клеточная лимфома;
- с рецидивом HCV после трансплантации печени;
- с риском быстрой эволюции заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (реципиенты трансплантата из твердых органов или стволовых клеток, ко-инфекция HBV, диабет) и у лиц, которым грозит опасность передачи HCV.

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени (Child–Pugh B или C) и указанием для трансплантации печени с оценкой MELD \geq 18–20 сначала должна быть проведена трансплантация, а затем лечение.

Если время ожидания пересадки печени больше, чем 6 мес, пациентов с декомпенсированным циррозом (Child–Pugh B или C) с оценкой MELD \geq 18–20 можно ле-

Таблица 4. Препараты, зарегистрированные в России для лечения ВГС [19]		
Название препарата	Лекарственная форма	Дозирование, способ применения
ИФН		
ИФН-α2a	Раствор для подкожных инъекций	Подкожно 3 раза в неделю по 3 млн МЕ (доза и режим введения могут быть изменены в зависимости от показаний)
ИФН-α2b	Раствор для подкожных инъекций	Подкожно 3 раза в неделю по 3 млн МЕ (доза и режим введения могут быть изменены в зависимости от показаний)
ПегИФН-α2a	Раствор для подкожных инъекций	Подкожно 180 мкг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
ПегИФН-α2b	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения	Подкожно 1,0–1,5 мкг/кг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
Цепэгинтерферон-α2b	Раствор для подкожного введения	Подкожная инъекция 1,5 мкг/кг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
Ингибиторы протеазы NS3/4A		
Симепревир	Капсулы, содержащие 150 мг симепревира	Внутрь, по 1 капсуле в день
Нарлапревир	Таблетки, содержащие 100 мг нарлапревира	Внутрь, по 2 таблетки (200 мг) 1 раз в день во время еды в составе комбинированной терапии (с ритонавиром, пегИФН-α и рибавирином)
Асунапревир	Капсулы, содержащие 100 мг асунапревира	Внутрь, по 1 капсуле 2 раза в день вне зависимости от приема пищи
Ингибиторы NS5A комплекса		
Даклатасвир	Таблетки, содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	Внутрь, по 1 таблетке 60 мг (стандартная дозировка) в день независимо от приема пищи
Ингибиторы полимеразы		
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в день (утром)
Комбинированный препарат		
Дасабувир; омбитасвир + + паритапревир + + ритонавир	Таблетка, содержащая 250 мг дасабувира – нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B	В составе комбинированной терапии: • дасабувир – внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером) • 2 таблетки, 1 раз в день (утром), внутрь, с пищей • омбитасвир/паритапревир/ ритонавир (12,5 мг/75 мг/50 мг в 1 таблетке)
	Таблетка, содержащая 12,5 мг омбитасвира, 75 мг паритапревира и 50 мг ритонавира	
	Омбитасвир – ингибитор NS5A	
	Паритапревир – ингибитор протеазы ВГС NS3/4A	
Рибавирин		
Рибавирин	Капсулы, содержащие 200 мг рибавирина	Внутрь, по 2 капсулы утром и 3 вечером при массе тела менее 75 кг или по 3 капсулы утром и 3 вечером при массе тела 75 кг и более
Ритонавир		
Ритонавир (фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью в отношении ВГС)	Таблетки, капсулы, содержащие 100 мг ритонавира	Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в день (утром) с пищей в составе комбинированной терапии (с нарлапревиром, пегИФН-α и рибавирином)

Таблица 5. Доступные в России безинтерфероновые схемы лечения с вариантами для каждого генотипа ВГС					
Комбинация	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 4	Генотипы 5 и 6
Софосбувир + рибавирин	Нет	Субоптимально	Субоптимально	Нет	Нет
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир ± рибавирин	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир ± рибавирин	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Софосбувир + даклатасвир ± рибавирин	Да	Да	Да	Да	Да
Софосбувир + симепревир ± рибавирин	Субоптимально	Нет	Нет	Да	Нет

чить до трансплантации, хотя клиническая польза для этих пациентов не установлена.

Лечение обычно не рекомендуется пациентам с ограниченной продолжительностью жизни из-за не связанных с печенью сопутствующих заболеваний.

В табл. 3 представлены противовирусные препараты прямого действия, одобренные EASL для лечения вирусного гепатита С.

Препараты, зарегистрированные в России для лечения ВГС, представлены в табл. 4.

Доступные в России безинтерфероновые схемы лечения с вариантами для каждого генотипа ВГС представлены в табл. 5.

В табл. 6 представлены комбинации противовирусных препаратов, рекомендованных EASL в 2018 г. для лечения вирусной инфекции HCV в зависимости от генотипа HCV.

Таким образом, выбор схемы ПВТ должен быть основан на взвешенном анализе предполагаемой эффективности, безопасности режима терапии, лекарственного взаимодействия и экономической целесообразности применения той или иной схемы лечения.

Таблица 6. Схемы комбинированной безинтерфероновой терапии и терапии без применения рибавирина, рекомендованные для пациентов, ранее не проводивших противовирусного лечения («наивных» пациентов), и пациентов, которые ранее лечились пегИФН-α и рибавирином; пегИФН-α, рибавирином и софосбувиром или софосбувиром и рибавирином, без цирроза или с компенсированным циррозом по Child–Pugh A в зависимости от генотипа HCV (по европейским рекомендациям EASL, 2018)

Генотип	Пангенотипические схемы			Генотипично-специфичные схемы		
	Софосбувир/ велпатасвир	Глекапревир/ пибрентасвир	Софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир	Софосбувир/ ледипасвир	Гразопревир/ элбасвир	Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир + дасабувир
1a	Да	Да	Нет*	Да ^a	Да ^b	Нет
1b	Да	Да	Нет*	Да	Да	Да
2	Да	Да	Нет*	Нет	Нет	Нет
3	Да ^c	Да	Да ^d	Нет	Нет	Нет
4	Да	Да	Нет*	Да ^a	Да ^e	Нет
5	Да	Да	Нет*	Да ^a	Нет	Нет
6	Да	Да	Нет*	Да ^a	Нет	Нет

*Тройная комбинированная терапия эффективна, но не полезна из-за эффективности двойных комбинированных режимов.

^aЛечение пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (Child–Pugh A).

^bЛечение наивных и ранее леченных пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (Child–Pugh A) с уровнем РНК HCV ≤800 000 МЕ/мл (5,9 log₁₀ МЕ/мл).

^cЛечение наивных и ранее леченных пациентов без цирроза.

^dЛечение наивных и ранее леченных пациентов с компенсированным циррозом (Child–Pugh A).

^eЛечение пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (Child–Pugh A) с уровнем РНК HCV ≤800 000 МЕ/мл (5,9 log₁₀ МЕ/мл).

Лучшее, что можно сделать для защиты своей печени от гепатита С, – это выявить патологию на ранней стадии заболевания. Чем раньше вы начинаете принимать лекарства от гепатита С, тем выше ваши шансы на предотвращение печеночной недостаточности.

Литература/References

- Carter W, Connelly S, Struble K. Reinventing HCV treatment: past and future perspectives. J Clin Pharmacol 2016. DOI: 10.1002/jcph.830
- Gower E, Estes C, Blach S et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 61: S45–S57.
- World Health Organization. Media Centre: Hepatitis C. April 2014.
- Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Гепатит С (расширенная версия). World Gastroenterology Organisation, 2017. / Global'nye prakticheskie rekomendatsii Vsemirnoi gastroenterologicheskoi organizatsii. Gepatit C (rasshirennaia versia). World Gastroenterology Organisation, 2017. [in Russian]
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 161–76.
- Suchithra PS, Reju GT, Myeong JM, Yong YJ. Nanoparticles for the treatment of liver fibrosis. Int J Nanomedicine 2017; 20 (12): 6997–7006.
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях на июнь 2016. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. / Svedeniia ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniakh na iun' 2016. Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchia cheloveka, Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii. [in Russian]
- Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. Liver Int 2014; 35: 30–6.
- Boccaccio V, Bruno S. Optimal management of patients with chronic hepatitis C and comorbidities. Liver Int 2015; 35 (Suppl. 1): 35–43.
- American Association for the Study of Liver Diseases; Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/>
- Chevaliez S, Poiteau L, Rosa I et al. Prospective assessment of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus, a tool for improving access to care. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 459, e451–e456.
- Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and metaanalysis. PLoS One 2015;10:e0121450.
- Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y et al. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157: 558–66.
- Бацикх С.Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? РЖГГК. 2014; 4: 23–31. / Batsikh S N. Bezinterferonovaya terapiia khronicheskogo gepatita S: smena preparatov ili novaia paradigma lecheniia? RZhGGK. 2014; 4: 23–31. [in Russian]
- Vernaz N, Girardin F, Goossens N et al. Drug Pricing Evolution in Hepatitis C. PLoS One 2016; 11 (6): e0157098.
- Arroze S, Benhabane D, Izoulet M et al. A research based specialty pharmaceutical company focused on infectious diseases. Master 2 Réglementation du Médicament dans l'Union Européenne. 2012.
- Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C: The Current State of the Art. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 11–20.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. 2017. http://ia-rf.ru/upload/pdf/ilovepdf_com.pdf / Ivashkin V.T., Iushchuk N.D. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vzroslykh bol'nykh gepatitom S. 2017. http://ia-rf.ru/upload/pdf/ilovepdf_com.pdf [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Полунина Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».
E-mail: poluntan@mail.ru