



## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*Голованова Е. В.*

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

*Голованова Елена Владимировна*

*E-mail: golovanovaev@mail.ru*

### РЕЗЮМЕ

Обзорная статья посвящена современному состоянию проблемы лечения хронических вирусных гепатитов (ХВГ) В и С. Представлен анализ эффективности применяемых схем противовирусной терапии (ПВТ) хронической HCV-инфекции и современные представления о тактике ведения больных с недостаточным ответом на лечение. Особое внимание уделено ближайшим перспективам лечения хронического гепатита С (ХГ С). Освещены вопросы эффективности ПВТ хронической HBV-инфекции, представлены результаты сравнительной эффективности интерферонов (ИФН) и аналогов нуклеозидов (АН) в лечении хронического гепатита В (ХГ В). Особое внимание уделено лечению хронических вирусных инфекций на стадии цирроза печени (ЦП).

**Ключевые слова:** хроническая HCV-инфекция, хроническая HBV-инфекция, противовирусная терапия, пегилированный интерферон, аналоги нуклеозидов.

### SUMMARY

The review focuses on the current state of the problem of chronic viral hepatitis (CVH), B and C. Presents an analysis of the effectiveness of schemes of antiviral therapy (AVT) of chronic HCV-infection and current understanding of the treatment tactics of patients with inadequate response to therapy. Particular attention is paid to the nearest perspectives in treatment of chronic hepatitis C (CH C). The questions of the effectiveness of AVT chronic HBV-infection, the results of the comparative effectiveness of interferon (IFN) and nucleoside analogs (AN) in the treatment of chronic hepatitis B (CH B) are observed in the article. Special attention is paid to the treatment of chronic viral infections at the stage of liver cirrhosis (LC).

**Keywords:** chronic HCV-infection, chronic HBV-infection, antiviral therapy, interferon, nucleoside analogues.

### ВВЕДЕНИЕ

Хронические вирусные гепатиты представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Об этом убедительно свидетельствуют их широкое распространение, все более частая регистрация среди лиц молодого возраста, значительная роль в формировании цирроза и первичного рака печени. Наибольшее значение в развитии ХВГ имеют вирусы гепатитов В (HBV) и С (HCV). По данным ЦНИИ гастроэнтерологии, среди всех больных, находившихся на обследовании и лечении в отделении гепатологии в 2010 и 2011 годах, более 35% составляли пациенты с хроническими вирусными гепатитами.

Ежегодно от заболеваний печени, связанных с ХВГ, умирают 1,5–2,0 млн человек.

### ХРОНИЧЕСКАЯ HCV-ИНФЕКЦИЯ

На сегодняшний день в мире насчитывается около 350 млн больных, инфицированных вирусом гепатита С. В Европе число инфицированных HCV составляет 2% от всей популяции, в России — от 3 до 4 млн человек. Отсутствие вакцины, высокий риск развития хронической инфекции (до 80% случаев) и прогрессирования до стадии цирроза

печени с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (до 20–25% случаев), наличие многочисленных системных проявлений (криоглобулинемия, васкулит, гломерулонефрит, лимфомы) является основанием для разработки эффективного лечения HCV-инфекции.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ПВТ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

В мире накоплен достаточно большой опыт лечения хронической HCV-инфекции. Наряду с достижениями имеется ряд нерешенных вопросов. Основой лечения является противовирусная терапия, показаниями к которой при хроническом гепатите С являются: наличие вируса гепатита С (HCV RNA) в сыворотке крови, повышение уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ) сыворотки крови, наличие гистологической активности (от умеренной и выше) и фиброза  $\geq 2$  по шкале Metavir. Современный стандарт лечения ХГ С представляет собой комбинированную терапию пегилированным интерфероном (Пег-ИФН) и рибавирином с длительностью курса терапии, определяемого генотипом вируса: генотип 1–48 недель, генотипы 2 и 3–24 недели. К сожалению, пока эффективность ПВТ при ХГ С недостаточно эффективна. При первом генотипе частота получения устойчивого вирусологического ответа (УВО) составляет всего лишь 50–60%, при 2–3 генотипах — 75–80%. При этом затраты на лечение составляют сумму, неподъемную для многих больных, нуждающихся в ПВТ.

Многолетний мировой опыт позволяет выделить основные факторы, ассоциирующие с низкой эффективностью ПВТ при ХГ С (табл. 1).

В 2009 году группа ведущих американских и европейских экспертов проанализировала опубликованные за 10 лет результаты клинических исследований, посвященных лечению больных ХГ С. Критическому анализу был подвергнут ряд

тезисов, широко используемых в клинической практике, что позволило оценить важность и достоверность имеющихся на настоящее время рекомендаций по ведению этих больных [34].

На основании анализа 7 опубликованных ретроспективных исследований с общим числом больных 554, наблюдавшихся в среднем не менее 3,5 лет, было подтверждено важное положение о том, что *получение УВО равноценно пожизненному излечению*. Почти у всех наблюдавшихся больных (> 99%) РНК в сыворотке крови не определялось. Не было также данных о наличии остаточных количеств вирусной РНК в ткани печени. Имелось только 2 случая поздних рецидива, частота рецидивов увеличивалась на 0,1% в год.

Экспертами также выявлено, что *длительное лечение ИФН даже в низких дозах сопровождается гистологическим и клиническим улучшением*. Такие данные были получены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с участием более 200 больных с фиброзом печени III по шкале Ishak, наблюдавшихся в среднем не менее 2-х лет, и были подтверждены не только снижением вирусной нагрузки в крови (при отсутствии УВО), но и гистологическим исследованием гепатобиоптата [31, 43, 44].

### ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПВТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

С целью повышения эффективности ПВТ и уменьшения затрат на лечение несколько лет назад предложено использовать быстрый вирусологический ответ (БВО) — отсутствие РНК вируса гепатита С в сыворотке крови на 4-й неделе лечения. В ряде исследований показано, что у больных с генотипом 1 в случае получения БВО 48-недельная ПВТ не имеет преимуществ перед 24-недельной [33]. Аналогичные данные были получены и для больных с генотипами 2 и 3 [34]: результаты 24-х и 16-недельных

Таблица 1

| ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПВТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ |   |
|---|---|
| Благоприятные факторы   | Неблагоприятные факторы                                   |
| Не 1 генотип  | 1 генотип   |
| Низкая вирусная нагрузка  | Высокая вирусная нагрузка                                 |
| Низкая степень фиброза  | Стадия цирроза печени                                     |
| Генетический полиморфизм гена IL-28B (генотип C/C)                  | Генетический полиморфизм гена IL-28B (генотипы T/T, C/T). |
| Нормальный уровень сывороточного железа                             | Синдром перегрузки железом                                |
| Женский пол   | Мужской пол   |
| Высокая приверженность к лечению                                    | Нарушение режима лечения                                  |
|   | Ожирение, инсулинорезистентность                          |
|   | Рибавирин-ассоциированная анемия в ходе лечения           |
|   | Употребление алкоголя и наркотических веществ             |



курсов лечения достоверно не различаются. Международный экспертный совет, проанализировав имеющиеся результаты ПВТ, пришел к мнению, что сокращение курса лечения на настоящем этапе приемлемо для больных со всеми генотипами, но при условии низкой вирусной нагрузки. Для того чтобы применять сокращенные курсы лечения больным с высокой вирусной нагрузкой, необходимы дополнительные исследования [34].

Продолжаются исследования возможных приемов коррекции ПВТ у больных с медленным снижением уровня вируса в крови (наличие РНК в сыворотке на 12 неделе лечения): удлинение сроков лечения или повышение дозировок противовирусных препаратов (ИФН и рибавирина). В опубликованных работах удлинение срока лечения у больных с генотипом 1 с 48 до 72 недель сопровождается достоверно более высокой частотой УВО [12]. Преимущества продленной терапии Пег-ИФН альфа -2a/b и рибавирином у наивных больных с генотипом 1 с медленным вирусологическим ответом анализировались в 6 РКИ (n = 669): удлинение терапии сопровождалось статистически значимым увеличением УВО по сравнению со стандартной терапией (на 14,7%, p = 0072). Увеличение доз ИФН и рибавирина у больных с 1 генотипом и медленным вирусным ответом также сопровождается повышением частоты УВО. Однако для поддержания высоких доз рибавирина требуется практически постоянное применение эпоэтина. По последним данным, применение эпоэтина сопровождается увеличением смертности за счет развития сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений. Анализ исследований показал, что удлинение сроков лечения в большей степени влияет на увеличение эффективности ПВТ, чем повышение доз противовирусных препаратов [34].

Во время лечения важным является сохранение полных доз противовирусных препаратов, что было показано в исследовании HALT-C [42]: так, снижение суммарной дозы Пег-ИФН в первые 20 недель лечения по сравнению с полной дозой ( $\geq 98\%$ ) до 60% и менее приводило к уменьшению частоты вирусологического ответа (ВО) к 20-й неделе с 35 до 12% и частоты УВО с 17 до 5%. Снижение дозы рибавирина по сравнению с полной ( $\geq 98\%$ ) до 60% и менее не влияло на частоту ВО и УВО, если прием препарата не прерывался более чем на 7 дней. В то же время, преждевременная отмена рибавирина даже при полной дозе Пег-ИФН сопровождалась снижением частоты ВО к 20-й неделе до 19% и УВО до 4% [42].

### **ХРОНИЧЕСКАЯ HCV-ИНФЕКЦИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

Пациенты с избыточным весом (более 85 кг) и /или инсулинорезистентностью (ИР) наиболее тяжело поддаются ПВТ. Инсулинорезистентность препятствует эффективной ПВТ с применением ИФН вследствие ассоциации ИР с высокой вирусной

нагрузкой и прогрессирующим фиброзом [37]. Распространенность ИР у больных с ХГ С (генотипы 1 и 4) колеблется между 37 и 69% [1, 18, 33]. Так, в одном из отечественных исследований частота выявления метаболического синдрома (МС) у больных с ХГ С составила 47,2%, ожирение выявлено у 36,6%, инсулинорезистентность — у 50%, сахарный диабет 2 типа — у 9,8%, стеатоз печени — в 33,9% случаев [1]. При этом предикторами отсутствия эффекта на ПВТ являлись ожирение (ИМТ более 30), гипергликемия, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) > 4, а также стадия цирроза печени. Еще в одном исследовании [38] показано, что повышение ИР с 2 до 4 и более сопровождается достоверным снижением частоты УВО (с 60 до 20%).

Возможные пути повышения эффективности ПВТ у больных ХГ С и ИР — это снижение веса, коррекция углеводного и липидного обменов, высокие дозы противовирусных препаратов [37]. Критический анализ международных экспертов подтвердил выраженное негативное влияние ИР на ПВТ и целесообразность обследования кандидатов на ПВТ на наличие и выраженность ИР. Однако обращено внимание на отсутствие убедительных данных о положительном влиянии терапии, корректирующей проявления метаболического синдрома, на прогноз получения УВО (нет результатов многоцентровых РКИ). В одном из недавних исследований показано, что лечение с индукционным режимом применения Пег-ИФН альфа-2a и более высоких доз рибавирина по эффективности не превосходит стандартной схемы лечения гепатита С с генотипом 1 у больных с высокой вирусной нагрузкой и массой тела не менее 85 кг [37]. Имеется опыт проведения ПВТ больным ХГ С, которые одновременно получали статины. Наблюдалось достоверное увеличение частоты УВО на 4, 12, 48 и 72 неделях лечения [17], что позволяет рассматривать такую терапию как перспективное направление.

### **РИБАВИРИН — ВАЖНЕЙШИЙ КОМПОНЕНТ ПВТ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ**

Важнейшим залогом эффективности ПВТ у больных ХГ С является применение рибавирина с соблюдением основных правил: адекватная доза, постоянный непрерывный прием препарата, обеспечивающий высокую кумулятивную дозу, и длительный прием (прием не менее 80% рекомендуемой дозы Пег-ИФН и рибавирина в течение не менее 80% от всего срока лечения). В исследованиях показано, что адекватная доза рибавирина при генотипе 1 (1000–1200 мг/сутки) ассоциируется с достоверно более высокой частотой УВО [10, 43] в сравнении с группой больных, получавших заниженную дозу препарата (800 мг/сутки): до 61% и 47% соответственно, p < 0,05. Высокая кумулятивная доза рибавирина (более 97%) сопровождается УВО в 67% случаев, в то время как низкая

кумулятивная доза (менее 60%) — в 33% случаев ( $p = 0,0006$ ) [36]. Кроме этого, имеются доказательства, что длительный прием рибавирина достоверно снижает частоту развития рецидивов с 30–40% до 10–15% [36].

### ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ У ПОЖИЛЫХ

Лечение ХГ С у лиц старше 65 лет остается недостаточно изученным, так как пожилые больные не включаются в клинические исследования из-за большого количества побочных эффектов на ПВТ. Это обусловлено наличием большого количества сопутствующих заболеваний, а также возрастным снижением скорости клубочковой фильтрации, что может привести к развитию более тяжелой гемолитической анемии при приеме рибавирина. В то же время в исследованиях показано, что пожилые больные неплохо переносят комбинированную ПВТ, количество больных, прекративших лечение из-за побочных эффектов, не отличалось от контрольной группы [35, 47], частота УВО также не различалась. В других исследованиях отмечена существенно более низкая по сравнению с контрольной группой частота УВО у пожилых больных [15] и у лиц старше 40 лет [3].

### ПОВТОРНАЯ ПВТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

Лечение больных с отсутствием ответа на ПВТ, с частичным вирусологическим ответом и рецидивом ХГ С представляет собой отдельную сложную проблему. Общий смысл повторного лечения заключается в том, что при неудаче одной схемы лечения нужно попытаться достичь УВО с помощью другой, более эффективной. Повторное лечение одной и той же схемой обычно завершается неудачей [10]. Ее можно использовать только тогда, когда в предыдущей ПВТ использовали неадекватные дозы противовирусных препаратов или недостаточную длительность лечения. Большинство схем повторного лечения включают использование новейших ИФН, повышение доз и /или увеличение длительности лечения, а также включает

второй противовирусный препарат (рибавирин). У определенной части больных повторная ПВТ сопровождается УВО (табл. 2). Многочисленные исследования показали, что у больных с рецидивом или частичным ответом в анамнезе ПВТ чаще бывает эффективной, чем у больных с отсутствием ответа [45].

### ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ НА СТАДИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Важным и не до конца решенным вопросом является лечение больных с циррозом печени в исходе ХГ С. В наибольшей степени ВО зависит от генотипа вируса и способности больного переносить полные дозы препаратов и пройти весь курс лечения [41]. Трудности ведения этих больных заключаются прежде в наличии у этих больных цитопении, которая не позволяет проводить полноценную комбинированную ПВТ. Кроме этого, на фоне проведения ПВТ возможно развитие декомпенсации ЦП. УВО у больных ЦП на стадии компенсации достигается в 41% случаев при генотипе 1 и до 73% — при генотипах 2 и 3. При декомпенсированном ЦП элиминация вируса доступна незначительной части больных, поэтому терапия проводится для снижения прогрессирования фиброза и профилактики развития ГЦК. В случае непереносимости комбинированного лечения проводится монотерапия стандартными интерферонами в низких дозах (1–3 млн) или пегилированными ИФН. Имеется сообщение об уменьшении гистологического индекса фиброза (с 2,5 до 1,7 по Knodell) у 80% больных, получивших ИФН-альфа-2а в дозе 3 млн 3 раза в неделю в течение 24 месяцев, в сравнении с контрольной группой, в которой выявлено нарастание фиброза с 2,2 до 2,4 в 30% случаев [43].

### БЛИЖАЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПВТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

Наиболее привлекательными мишенями для разработчиков новых молекул являются полимеразы и протеазы, необходимые для осуществления нормального жизненного цикла вируса гепатита

Таблица 2

| ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С [10] |                          |        |
|---|--------------------------|--------|
| Схема первичного лечения                                      | Схема повторного лечения | УВО    |
| Не ответившие на первичное лечение                            |                          |        |
| Монотерапия ИФН   | ИФН + рибавирин          | 13–15% |
| Монотерапия ИФН   | ПегИФН + рибавирин       | 16–28% |
| ИФН + рибавирин   | ПегИФН + рибавирин       | 6–15%  |
| Рецидив после первичной терапии                               |                          |        |
| Монотерапия ИФН   | ИФН + рибавирин          | 49%    |
| ИФН + рибавирин   | ПегИФН + рибавирин       | 32–50% |

С. В настоящее время большое количество новых противовирусных препаратов находятся в фазах I и II клинических исследований (табл. 3).

Таблица 3

| ПЕРСПЕКТИВЫ ПВТ ХГ С: НОВЫЕ МОЛЕКУЛЫ |                    |
|--------------------------------------|--------------------|
| Препараты                            | Фаза исследования  |
| Ингибиторы протеазы                  |                    |
| Телапревир                           | Закончена III фаза |
| Боцепревир                           | Закончена III фаза |
| Нарлапревир                          | II фаза            |
| VX-985                               | I фаза             |
| R7227                                | II фаза            |
| B1201335                             | II фаза            |
| Ванипревир (МК7009)                  | II фаза            |
| TMC435                               | II фаза            |
| BMS650032                            | I фаза             |
| Ингибиторы полимеразы                |                    |
| R7128                                | II фаза            |
| PSI-7851                             | II фаза            |
| IDX184                               | I фаза             |
| PSI-938                              | I фаза             |
| ANA598                               | II фаза            |
| PF-868584                            | II фаза            |
| GS-9190                              | II фаза            |
| VX-222                               | II фаза            |
| B1207127                             | I фаза             |
| ABT-333                              | I фаза             |
| VX-759                               | I фаза             |

Один из ингибиторов протеаз — теллапревир — зарегистрирован в США после получения результатов III фазы клинических исследований. Этот препарат включен в стандарты лечения ХГ С, генотип 1, а к концу года ожидается его появление в России. Включение теллапревира в стандартную ПВТ значительно повышает эффективность терапии как у наивных, так и ранее леченых больных, а также позволяет сократить общую продолжительность лечения с 48 до 24 недель, что является значимым прогрессом в лечении ХГС [19, 20, 40].

В настоящее время активно изучаются возможности проведения ПВТ больным ХГ С препаратами прямого противовирусного действия без интерферона [27, 46]. Это имеет большое значение для больных с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, непереносимостью ИФН, пациентов с циррозом печени. Имеющиеся публикации достойны пристального внимания. Так, в плацебо-контролируемом РКИ, в котором для лечения больных ХГ С применяли комбинацию нуклеозидного ингибитора полимеразы и ингибитора протеазы, при применении максимальных доз двух препаратов в течение 13 дней уровень вирусной нагрузки

снизился на  $5,1 \log_{10}$  МЕ/мл у первичных пациентов и на  $4,9 \log_{10}$  у больных с нулевым ответом на предыдущую стандартную терапию. В группе плацебо вирусная нагрузка увеличилась на  $0,1 \log_{10}$ . Переносимость комбинированной терапии была хорошей: серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, случаев прекращения терапии вследствие нежелательных явлений не отмечено. Таким образом, применение двух препаратов прямого противовирусного действия без интерферона может стать одним из самых важных достижений в лечении ХГ С за последние два десятилетия [16]. К сожалению, пока доказательная база эффективности таких схем лечения недостаточна, так как отсутствуют многоцентровые РКИ.

### ХРОНИЧЕСКАЯ НВВ-ИНФЕКЦИЯ

Хронический вирусный гепатит В (ХГ В) — еще одна актуальная проблема современной гепатологии. По данным ВОЗ, примерно у одной трети населения Земли обнаруживаются признаки перенесенной или текущей НВВ-инфекции, хронически инфицированы вирусом гепатита В около 350–400 миллионов человек [9]. Уровень 5-летнего прогрессирования ХГВ в цирроз составляет 12–20% (Bárcena Marugán R., García Garzón S., 2009), а прогрессирование цирроза печени с развитием осложнений (отечно-асцитический синдром, портальная гипертензия и т. д.) происходит с ежегодной частотой около 5% (Elgouhari H. M. et al., 2008). НВВ является сильным канцерогеном, риск возникновения ГЦК в 100 раз выше у НВВ-инфицированных по сравнению с неинфицированными (Elgouhari H. M. et al., 2008). ЦП в исходе ХГ В является причиной 5–10% ежегодно выполняемых трансплантаций печени.

### ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ НВВ-ИНФЕКЦИИ

Проявления и варианты развития НВВ-инфекции разнообразны и могут быть представлены как неактивным носительством вируса, так и прогрессирующим течением с быстрым развитием цирроза печени и ГЦК. Раннюю фазу инфекции обычно отражает НВеАg-позитивный вариант ХГ В, ассоциированный с диким типом вируса. Позднюю фазу инфекции отражает НВеАg-негативный вариант ХГ В, развивающийся в результате репликации естественно возникающих вариантов вируса [9]. Прогрессирование заболевания и летальные исходы связаны с сохранением репликации вируса. В долгосрочных исследованиях показано, что кумулятивная частота развития ЦП в течение 5 лет колеблется от 8 до 20%. Печеночная декомпенсация развивается в течение 5 лет в 20% случаев, 5-летняя выживаемость больных с компенсированным ЦП составляет 80–86%, декомпенсированным — 14–35% [8, 13, 14, 28].

Таблица 4

| ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ХГ В                                   |                             |  |                         |                        |   |
|---|-----------------------------|--|-------------------------|------------------------|---|
| Фаза / Показатель   | Иммунная толерантность      | Иммунная реактивность                                      | Неактивное носительство | НВеAg-негативный ХГ В* | НВsAg негативная фаза (латентная НВВ — инфекция)**            |
| НВsAg   | +                           | +  | +                       | +                      | -   |
| НВеAg   | +                           | +  | -                       | -                      | -   |
| Anti-НВеAg  | -                           | -  | +                       | +                      | +   |
| Anti-НВsAg  | -                           | -  | -                       | -                      | +/-   |
| DNA НВВ   | ↑↑↑↑                        | ↑↑↑  | ↑ или не определяется   | ↑↑↑                    | В крови не определяется, может определяться в гепатобиоптатах |
| АЛТ   | N или ↑                     | ↑↑↑  | N                       | ↑↑↑                    | N   |
| Воспалительно-некротические изменения в печени (гистология) | Минимальные или отсутствуют | Умеренные или выраженные, быстрое прогрессирование фиброза | Минимальные             | Активный гепатит       | Минимальные или отсутствуют                                   |

\* течение фазы волнообразное, с периодической реактивацией вируса, сопровождающейся повышением уровня DNA НВВ и АЛТ;

\*\* иммуносупрессия в этой фазе может привести к реактивации вируса.

Таблица 5

| ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НВВ-ИНФЕКЦИИ |                     |           |           |            |           |
|---|---------------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Препарат  | Пэг-ИФН альфа 2a/2b | Ламивудин | Энтекавир | Телбивудин | Тенофовир |
| НВе-позитивные больные  |                     |           |           |            |           |
| УВО (спустя год после начала терапии)   | 25%                 | 36–40%    | 67%       | 60%        | 74%       |
| Сероконверсия НВеAg   | 30%                 | 20%       |           |            |           |
| Элиминация НВsAg  | 3–4%                | 1%        | 2%        | 0%         | 3%        |
| НВе-негативные больные  |                     |           |           |            |           |
| УВО (спустя год после начала терапии)   | 63%                 | 72%       | 90%       | 88%        | 91%       |
| Элиминация НВsAg  | 3%                  | 0%        |           |            |           |

Таблица 6

| КРИТЕРИИ ОТБОРА БОЛЬНЫХ ДЛЯ ИФН-ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НВВ-ИНФЕКЦИИ  |
|---|
| Молодые пациенты<br>НВеAg +<br>Высокие значения АЛТ и невысокая вирусная нагрузка<br>Генотипы вируса отличные от D (лучшие результаты при генотипе А)<br>Коинфекция HCV<br>Отсутствие сопутствующих заболеваний<br>Пациенты, нуждающиеся в ограниченном сроке терапии |

В естественном течении HBV-инфекции условно выделяют пять фаз, не обязательно следующих одна за другой (табл. 4).

### СТАНДАРТ ОБСЛЕДОВАНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО БОЛЬНОГО С HBV-ИНФЕКЦИЕЙ

Больному с впервые выявленными маркерами HBV-инфекции необходимо оценить состояние печени и связь выявленных изменений с имеющейся инфекцией. Стандарт обследования должен включать определение уровня трансаминаз (обычно превалирует подъем АЛТ, на стадии ЦП — аспарагиновой (АСТ) трансаминазы), выявление DNA HBV и оценку ее концентрации в крови. Эти исследования должны проводиться не реже 2 раз в год, поскольку уровень АЛТ и вирусная нагрузка могут значительно колебаться [9]. Больным с повышенным уровнем АЛТ или уровнем DNA HBV более 2000 МЕ/мл показано проведение пункционной биопсии печени для определения степени активности, фиброза, а также выявления таких состояний, как стеатоз или стеатогепатит. Пациентам с клиническими признаками цирроза печени, а также в случаях, когда ПВТ показана вне зависимости от степени активности и фиброза, пункционная биопсия печени не требуется.

### КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПВТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Повышение качества и продолжительности жизни вследствие предотвращения прогрессирования до стадии ЦП и развития ГЦК при хронической HBV-инфекции ассоциируется со стойким подавлением репликации HBV. Однако полной эрадикации вируса добиться не удастся из-за присутствия в ядрах инфицированных гепатоцитов кольцевой ковалентно замкнутой ДНК, чем и объясняется наличие латентной фазы хронической HBV-инфекции.

Основным критерием эффективности ПВТ является снижение концентрации DNA HBV до минимально возможных значений, в идеале — ниже уровня определения методом ПЦР в реальном времени (10–15 МЕ/мл). Стойкое снижение концентрации DNA HBV ассоциируется с клинико-биохимической ремиссией заболевания, снижением риска развития резистентности к аналогам нуклеозидов, повышением вероятности сероконверсии HBeAg у HBeAg-положительных больных, а также вероятностью элиминации HBsAg в средне- и долгосрочной перспективе как у HBeAg-положительных, так и HBeAg-негативных больных [9]. В последние годы большое значение придается определению динамики концентрации HBsAg для оценки прогноза и эффективности лечения (включая отдаленные результаты — риск рецидива заболевания), а также в качестве возможного критерия прекращения лечения аналогами нуклеозид (т) ов.

### СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Идеальным результатом терапии является стойкая элиминация HBsAg (с сероконверсией или без), связанная с полной и необратимой ремиссией ХГ В и улучшением долгосрочного прогноза. Удовлетворительным результатом HBeAg-положительных больных считается длительная HBeAg сероконверсия, ассоциирующаяся с улучшением прогноза.

В Российской Федерации для лечения хронической HBV-инфекции зарегистрированы ИФН, в том числе пегилированные, а также три аналога нуклеозид (т) ов (АН): ламивудин, энтекавир, телбивудин. В международных клинических исследованиях [7, 21, 23, 24, 25, 26, 29] показана эффективность этих препаратов при хроническом гепатите В (табл. 5).

Показания к ПВТ при хронической HBV-инфекции четко очерчены:

- уровень DNA HBV превышает 2000 МЕ/мл и /или
- уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы и
- умеренный или сильный воспалительный процесс в ткани печени и /или фиброз, определяемые по данным морфологического исследования ткани печени (по Metavir не менее A<sub>2</sub> и F<sub>2</sub>).

Вопрос выбора противовирусного препарата часто является трудным в клинической практике. Необходимо исходить из особенностей течения заболевания у каждого конкретного больного, наличия сопутствующей патологии, оценки потенциальной эффективности и риска развития побочных эффектов планируемого лечения. Главными преимуществами ИФН являются отсутствие резистентности к препарату и потенциальная способность иммунно-опосредованно подавлять инфекцию, что может сопровождаться развитием УВО (в том числе после окончания лечения) и даже элиминацией HBsAg. Немаловажным также является ограниченный по продолжительности курс лечения (обычно 48 недель). Лечение ИФН показано определенным категориям больных (табл. 6).

В остальных случаях, а также после неудачной терапии ИФН используются аналоги нуклеозидов. Главными их недостатками являются: развитие резистентности, а также длительная (возможно, пожизненная) терапия. Для повышения эффективности ПВТ в качестве препаратов первой линии следует выбирать наиболее мощные АН с благоприятным профилем резистентности (табл. 7).

Самым быстрым и высоким уровнем развития резистентности к препарату характеризуется ламивудин, поэтому его применения в качестве препарата первой линии рекомендуется по возможности избегать.

Большое значение при лечении хронической HBV-инфекции имеет оценка эффективности ПВТ (табл. 8).



Таблица 7

| ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИД(Т)ОВ |                            |   |  |
|--|----------------------------|---|--|
| Препарат                               | Противовирусная активность | Генетический барьер к развитию резистентности | Чувствительность мутантного штамма к препарату |
| Ламивудин                              | умеренная                  | низкий  | низкая   |
| Энтекавир                              | высокая                    | высокий                                       | низкая   |
| Телбивудин                             | высокая                    | низкий  | низкая   |

Таблица 8

| ВИДЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗИД(Т)ОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ |  |
|--|--|
| Первичная резистентность   | Снижение концентрации DNA HBV менее чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл от начального уровня на 12 неделе лечения   |
| Частичный вирусологический ответ   | Наличие DNA HBV на 24–48 неделе лечения при условии, что ее концентрация снизилась не менее, чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл от начального уровня                                   |
| Вирусологический ответ   | Отсутствие DNA HBV на 48 неделе лечения  |
| Вирусологический рецидив   | Подтвержденное возрастание концентрации DNA HBV более чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл от минимального уровня, достигнутого в процессе лечения                                       |
| Резистентность DNA HBV к аналогам нуклеозидов                                | Появление генетических вариантов DNA HBV со сниженной чувствительностью к препарату вследствие мутаций в его геноме, приводящих к аминокислотным заменам в вирусной полимеразе |

Таблица 9

| МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ                 |  |   |
|---|--|---|
| Метод   | Достоинства  | Недостатки  |
| Пункционная биопсия печени                        | Достоверная оценка степени воспаления, фиброза, выявление жировой инфильтрации, отложений железа   | Имеются противопоказания к проведению процедуры.<br>Возможность развития осложнений.<br>Зависимость интерпретации от размеров биоптата и квалификации морфолога |
| Транзиентная эластометрия                         | Неинвазивность, доступность, возможность многократного проведения исследования в динамике.<br>Высокая чувствительность для фиброза стадии 4 (цирроз) | Достоверность снижается при ожирении, узких межреберных промежутках.<br>Низкая чувствительность для стадий фиброза 0–1–2  |
| Определение уровней сывороточных маркеров фиброза | Неинвазивность, доступность, возможность многократного проведения исследования в динамике.   | Неспецифичность для фиброза в печени.<br>Низкая чувствительность для стадий фиброза 0–1–2   |

Таблица 10

| НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ |  |
|--|--|
| Метод  | Определяемые параметры   |
| Fibroscan                                      | Эластичность печени  |
| Fibrotest                                      | $\alpha$ 2-Макроглобулин, гаптоглобин, Апо-А1, билирубин, $\gamma$ -глобулин         |
| Fibrospect                                     | Гиалуроновая кислота, тканевой ингибитор металлопротеиназ, $\alpha$ -2-макроглобулин |
| APRI   | АСТ/тромбоциты   |
| Коэффициент де Ритиса                          | АСТ/АЛТ  |
| Допплер УЗИ                                    | Пульсативный индекс селезеночной артерии   |





В случае первичного отсутствия ответа (снижение уровня DNA HBV менее чем на  $1\log_{10}$  после 12 недель лечения), а также при частичном ответе (снижение уровня DNA HBV не менее чем на  $1\log_{10}$  после 12 недель лечения) необходимо оценить приверженность пациента к лечению, а также провести обследование для выявления возможных мутантных штаммов вируса. Дальнейшее лечение должно проводиться более мощным препаратом или сочетанием двух АН. Вирусологический рецидив (активация инфекции на фоне лечения) должен быть диагностирован как можно раньше (до повышения АЛТ), что может быть достигнуто регулярным мониторингом уровня вирусной нагрузки (каждые 12–24 недели). Таким образом, количественное определение вирусной нагрузки имеет определяющее значение для установления диагноза, показаний к терапии, оценки ее эффективности и прогноза болезни [9].

### **ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИЕЙ НА СТАДИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ**

Лечение больных с хронической HBV-инфекцией на стадии ЦП должно включать АН при обнаружении репликации вируса в сыворотке крови даже при отсутствии цитолитического синдрома, в том числе в период ожидания трансплантации печени для снижения риска рецидива в трансплантате [9]. Терапия показана даже при низком уровне вирусной нагрузки для предотвращения возможной спонтанной реактивации заболевания. ИФН может применяться только на стадии компенсированного цирроза печени. Декомпенсация ЦП на фоне проведения ПВТ должна быть дифференцирована от резистентности к препарату. У больных с декомпенсированным циррозом печени должны применяться мощные АН с благоприятным профилем резистентности (в международных рекомендациях указаны энтекавир и тенофовир), однако на сегодняшний день имеется недостаточное данных для суждения о безопасности применения этих препаратов при тяжести ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh [9].

### **ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ — «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ**

При минимальной биохимической активности, проявляющейся нормальным уровнем АЛТ или повышением ее не более 2 норм, для решения вопроса о необходимости ПВТ при ХВГ остро встает вопрос о проведении пункционной биопсии печени. Группа международных экспертов по данным критического анализа опубликованных исследований подтвердила, что самый точный метод диагностики фиброза при хроническом гепатите С — биопсия печени. Этот метод позволяет одновременно оценить выраженность фиброза, некроза, воспаления, а также сопутствующих состояний, в том числе являющихся неблагоприятными для ПВТ (перегрузка железом, стеатоз). Широко применяемые в настоящее время неинвазивные методы (оценка

уровней сывороточных маркеров, транзитная эластометрия) позволяют выявить больных с выраженным фиброзом и могут рассматриваться как дополнение к биопсии (табл. 9, 10). Сочетание сывороточных маркеров с эластографией повышает достоверность исследований при ХВГ [5, 6, 39].

### **ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ**

В повседневной практике врачи чаще всего встречаются с пациентами, которые не имеют возможности проводить назначенную им ПВТ в силу отсутствия экономической возможности, плохой переносимости противовирусных препаратов или невозможности проведения лечения из-за сопутствующих заболеваний. В качестве поддерживающей терапии таким больным назначаются различные цитопроективные препараты с иммуномодулирующим действием. Чаще других применяют эссенциальные фосфолипиды в комбинации с глицирризиновой кислотой и урсодезоксихолевую кислоту. В 2010 году опубликованы результаты исследований, свидетельствующих о прямом противовирусном действии силимарина и подобных ему веществ: силибинина А, силибинина В [2]. В культуре клеток силибинина А и В, а также Легалон SIL (препарат силибинина для внутривенного введения) подавляли репликацию штамма JFH1 и репликонов HCV. Этот эффект исследователи объяснили способностью силибинина подавлять активность РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С. В основе благоприятного влияния стандартизированного силимарина на течение гепатита С, вероятно, также лежит способность подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов и секрецию ими провоспалительных цитокинов [32].

### **ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

Важным разделом работы с больными хроническими вирусными гепатитами является активное их выявление и наблюдение. В случае первичного обнаружения у пациента скрининговых маркеров ХГС (antiHCV) и ХГВ (HBsAg) обследование необходимо продолжить для верификации степени активности и стадии заболевания, а также решения вопроса о целесообразности проведения ПВТ. Больным, не нуждающимся в проведении ПВТ, должен осуществляться мониторинг за уровнями трансаминаз (АЛТ) не реже двух раз в год и вирусной нагрузки не реже одного раза в год.

Международная группа экспертов, проанализировав обобщенные данные за 10 лет, пришла к выводу, что имеющаяся в настоящее время схема скринирования больных с ХВГ на гепатоцеллюлярную карциному путем проведения ультразвукового исследования печени и определения уровня альфафетопротеина 2 раза в год должна быть пересмотрена. Это связано

с тем, что опухоли небольших размеров (до 2 см) часто не обнаруживаются методом эхографии, при этом альфафетопротеин не всегда реагирует на рост опухоли.

Поэтому необходимо дифференцированно направлять пациентов на магнитнорезонансную томографию или спиральную компьютерную томографию [34].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байжанова Ж. Ж., Игнатова Т. М., Некрасова Т. П. // Клиническая гепатология. — 2010. — № 1. — С. 17–23.
2. Ahmed-Belkacem A., Ahnou N., Barbotte L. et al. Силибинин и родственные ему вещества — прямые ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2011. — Т. 4, № 1. С. 33–43 (Gastroenterology. — 2010. — 138:1112–1122).
3. Antonucci G., Longo M. A., Angeletti C. et al. The effect of age on response to therapy with peginterferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. // Am J Gastroenterology. — 2007. — 102:1383–1391.
4. Bain V et al. 57th AASLD 2006; Abstract 388.
5. Bourliere M., Penaranda G., Renou C. et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies // J Viral Hepat. — 2006. — 13:659–670.
6. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology. — 2005. — 128:343–350.
7. Chang T. T., Gish R. G., de Man R. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B // N Engl Med. — 2006. — 354:1001–1010.
8. Chu C. M., Liaw Y. F. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment // Semin Liver Dis. — 2006. — 26:142–152.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B // J of Hepatology. — 2009. — 50:227–242.
10. Emmet B., Keffe M. D. Хронический гепатит С: тактика при неэффективности лечения // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 5. — С. 329–332.
11. Everson G. T. Лечение гепатита С у больных с декомпенсированным циррозом печени // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2008. Т. 1, № 5. С. 345–351 (Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2005. — 3:5106–5112).
12. Farnik H., Lange C., Sarrazin C. et al. Продленная терапия улучшает вирусологический ответ у больных хроническим гепатитом С, инфицированных вирусом генотипа 1: результаты метаанализа // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 14–21 (Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2010. — 8:884–890).
13. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. et al. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors // J Hepatology. — 2008. — 48:335–352.
14. Fattovich G., Olivari N., Pasino M. et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years // Gut. — 2008. — 57:84–90.
15. Floreani A., Minola E., Carderi I. et al. Are elderly patients poor candidates for pegylated interferon plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C? // J Am Geriatr Soc. — 2006. — 54:549–550.
16. Gane E., Roberts S., Stedman C. et al. Пероральная комбинированная терапия нуклеозидным ингибитором полимеразы (RG7128) и данопревиrom у больных хроническим гепатитом С с генотипом 1 (INFORM-1): рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование // Клиническая гепатология. — 2010. — № 4. — С. 18–25 (Lancet. — 2010. — 376:1467–1475).
17. Harrison S. et al. // Hepatology. — 2009. — 4. — 360A.
18. Harrison S. A. Correlation between insulin resistance and hepatitis C viral load // Hepatology. — 2006. — 43:1168–1169.
19. Hezode C., Forestier N., Dusheiko G., Ferenci P., Pol S., Goester T. et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection // N Engl J Med. — 2009. — 360 (18): 1839–1850.
20. Jacobson I. M., McHutchinson J. G., Dusheiko G. M. et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study // Hepatology. — 2010. — 52 (suppl):427A.
21. Janssen H. L., van Zonneveld M., Senturk H. et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial // Lancet. — 2005. — 365:123–129.
22. Jensen D. et al. // Hepatology. — 2006. — 43 (5):954–960.
23. Lai C. L., Chien R. N., Leung N. W. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B // N Engl Med. — 1998. — 339:61–68.
24. Lai C. L., Gane E., Liaw Y. E. et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B // N Engl Med. — 2007. — 357:2576–2588.
25. Lai C. L., Shoval D., Lok A. S. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // N Engl Med. — 2006. — 354:1011–1020.
26. Lau G. K., Piratvisuth T., Luo K. X. et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B // N Engl Med. — 2005. — 352:2682–2695.
27. Lawitz E., Poordad F., Kowdley K. V. et al. A 12-week interferon-free regimen of ABT-450R, ABT-072, and ribavirin was well tolerated and achieved sustained virologic response in 91% treatment-naïve HCV IL28B-CC genotype-1-infected subjects // J of Hepatology. — 2012. — Vol. 56. — S. 7 (oral presentation).
28. Liaw Y. F. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma // Semin Liver Dis. — 2005. — 25:40–47.
29. Marcellin P., Lau G. K., Bonino F. et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone and the two in with HBeAg-negative chronic hepatitis B // N Engl Med. — 2004. — 351:1206–1217.
30. MCHutchinson J. et al. // Gastroenterology. — 2002. — 123 (4):1061–1069.
31. McHutchinson J. G., Patel K., Schiff E. R. et al. Clinical trial: interferon alpha-2b continuous long-term therapy vs. repeated 24-week cycles for re-treating chronic hepatitis C // Aliment Pharmacol Ther. — 2008. — 27:422–432.
32. Morishima C., Shuhart M. C., Wang C. C. et al. Подавление слимарином пролиферации Т-лимфоцитов и образования цитокинов in vitro при гепатите С // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 44–54 (Gastroenterology. — 2010. — 138:671–681).
33. Moucari R., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis // Gastroenterology. — 2008. — 134:416–423.
34. Nelson D. R., Davis G. L., Jacobson I. et al. Вирусный гепатит С: критическая оценка подходов к лечению // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2009. — Т. 2, № 5. — С. 339–357.
35. Nudo C. G., Wong P., Hilzenrat N. et al. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C // Can J Gastroenterol. — 2006. — 20:589–592.
36. Reddy K. et al. // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2007. — 5 (1): 124–129.
37. Reddy K. R., Shiffman M., Rodriguez-Torres M. et al. Интенсивное лечение гепатита С, вызванного вирусом генотипа 1, пегинтерфероном альфа-2a и рибавирином у больных с массой тела не менее 85 кг и высокой вирусной нагрузкой: контролируемое клиническое исследование // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 22–32 (Gastroenterology. — 2010. — 1972–1983).
38. Romero-Gomes M. et al. // Gastroenterology. — 2005. — 3. — 636–641.
39. Sebastiani G., Vario A., Guido M. et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C // J Hepatol. — 2006. — 44:686–693.
40. Sherman K. E., Flamm S. L., Afdhal N. H. et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study // Hepatology. — 2010. — 52 (suppl):401A.
41. Shiffman M. et al. // N Eng J Med. — 2007. — 357 (2):124–134.
42. Shiffman M., Ghany M. G., Morgan T. R. et al. Результаты снижения доз пегилированного интерферона альфа-2a и рибавирина во время повторного лечения больных хроническим гепатитом С // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2009. — Т. 2, № 1. — С. 32–40 (Gastroenterology. — 2007. — 132:103–112).
43. Shiffman M. L., Hofman C. M., Contos M. J. et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia // Gastroenterology. — 1999. — 117:1164–1172.
44. Shiffman M. L., Hofman C. M., Thompson E. B. et al. Relationship between biochemical, virological and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C // Hepatology. — 1997. — 26: 780–785.
45. Shiffman M. L. Retreatment of patients with chronic hepatitis C // Hepatology. — 2002. — 36 (Suppl. 1):S128 — S134.
46. Suzuki F., Ikeda K., Toyota J. et al. Dual oral therapy with the NS5A inhibitor daclatasvir (BMS-790052) and NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032) in HCV genotype 1b-infected null responders or ineligible/intolerant to peginterferon/ribavirin // J of Hepatology. — 2012. — Vol. 56. — S. 7 (oral presentation).
47. Thabut D., Le Calves S., Thibault V. et al. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? // Am J Gastroenterology. — 2006. — 101:1260–1267.