ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПРЕДИКТОРАМИ ОТВЕТА

Введение в практику лечебных учреждений РФ противовирусной терапии (ПВТ) хронического вирусного гепатита С (ХВГС) в виде безинтерфероновых схем привело к значительному повышению частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО). Цель исследования: определение значения предикторов вирусологического ответа у больных ХВГС при различных схемах лечения. Материал и методы: 1-я группа – 52 больных ХВГС с генотипом 1 HCV получала стандартную ПВТ, 2-я (21 чел.) – безинтерфероновую схему (препарат Викеира Пак ± рибавирин). Определяли генетические полиморфизмы ИЛ-28В rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) и содержание в крови интерферон-γ индуцированного протеина – IP-10. Результаты: стандартная ПВТ в 1-й группе привела к УВО у 29 больных (55,7%). Во 2-й группе, получившей Викеира Пак, был достигнут 100%-ный УВО, несмотря на чаще встречавшиеся F3 и 4-й стадии фиброза, неуспешную ПВТ (9 чел.), противопоказания к препаратам ИФН-α (6 чел.). Неблагоприятные генотипы ИЛ-28В ТТ (rs12979860) и GG (rs8099917) ассоциировались в 1-й группе с отсутствием УВО, уровень IP-10 у больных с УВО был ниже, чем у нон-респондеров. Терапия препаратом Викеира Пак хорошо переносилась и приводила к УВО, несмотря на наличие тяжелого фиброза/цирроза печени, сопутствующей патологии, неблагоприятных вариантов генотипа ИЛ-28В, высоких уровней белка IP-10. Заключение: выбор оптимальных схем ПВТ для каждого пациента с ХВГС должен проводиться с учетом всех возможных предикторов, что позволит оптимизировать терапию и избежать необходимости повторного лечения.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, прогнозирование, безинтерфероновые препараты.

N.I. GEYVANOVA, MD, Prof., A.V. LIPOV, P.V. KOROV, MD, Prof., A. V. YAGODA, MD, Prof., S.S. ROGOVA, PhD in medicine
Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EXPERIENCE OF THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C PATIENTS WITH UNFAVOURABLE RESPONSE PREDICTORS

Introduction in practice of therapeutic establishments in the RF of antiviral therapy of chronic viral hepatitis in the form of interferon-free schemes led to considerable increase of the frequency of the stable virologic response. Study objective: determination of virologic response predictors in CVHC patients when various therapeutic schemes are used. Materials and methods: Group 1 of CVHC 52 patients with genotype 1 of HCV received standard anti-viral therapy, Group 2 (21 subject) – interferon-free scheme (Viekira Pak+ Ribavirin). Genetic polymorphisms IL-28B rs12979860 (C>T) and rs8099917 (T>G) and blood interferon-γ induced protein – IP-10 were determined. Results: standard anti-viral therapy in Group 1 resulted in SVR (sustained viral response) in 29 patients (55.7%). In Group 2 that received Viekira Pak 100% SVR was achieved in spite of more frequent F3 and 4 stage of fibrosis, unsuccessful anti-viral therapy (9 persons), contraindications to IFN-α drugs (6 persons). Unfavorable genotypes IL-28B TT (rs12979860) and GG (rs8099917) were associated in Group 1 with lack of SVR, level of IP-10 in patients with SVR was lower than the one in non-respondents. The therapy by Viekira Pak was well tolerated and resulted in SVR despite presence of grave hepatic fibrosis/ cirrhosis, concomitant pathology, unfavourable options of IL-28B, high IP-10 protein levels. Conclusion: choice of optimal anti-viral therapy schemes for each patient with CVHC must be done taken into account all possible predictors, which allows optimizing the therapy and preventing the necessity of repeated therapy.

Keywords: chronic viral hepatitis C, anti-viral therapy, forecasting, interferon-free drugs.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является одной из социально значимых проблем современной медицины. Вирусом гепатита С инфицировано 130–170 млн человек во всем мире, он ответствен за 350 000–500 000 ежегодных смертельных случаев. Хронический гепатит С является одной из главных причин развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы, HCV-инфекции преобладают среди других этиологических факторов, приводящих к трансплантации печени [1].

Противовирусная терапия (ПВТ) ХВГС претерпела значительную эволюцию: монотерапия препаратами интерферона-α (ИФН-α) в 90-х гг. прошлого века, добав-

ление рибавирина, появление пегилированных ИФН-α (ПегИФН) и, наконец, комбинация с препаратами прямого противовирусного действия (direct-acting antiviral drugs – DAA). Усовершенствование схем ПВТ привело к значительному повышению частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО) [2–4]. В 2014 г. в клиническую практику вошли схемы безинтерфероновых режимов с очень высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью [5–7]. Главными мишенями для DAAs являются протеаза NS3/4A, полимеразы NS5B и NS5A – репликативный комплекс вируса гепатита С. Комбинации представителей DAAs этих разных групп позволяют достигнуть мощного терапевтического

эффекта. Так, комбинация ингибитора полимеразы NS5B софосбувира с ингибиторами NS5A даклатавиром или ледипасвиром демонстрировала более чем 90%-ный УВО [5, 8, 9].

Одной из оптимальных комбинаций DAA представляется сочетание омбитасвира – ингибитора NS5A (25 мг однократно), паритапревира – ингибитора протеазы NS3, применяемого в сочетании с ритонавиром, являющимся бустером (150 мг/100 мг однократно) и дасабувира – нуклеозидного ингибитора полимеразы NS5B (250 мг 2 р/сут). Эту схему называют также «3D-терапия».

Данная комбинация препаратов показала высокую эффективность и безопасность в целом ряде клинических исследований. В исследовании III фазы SAPPHIRE-I у нелеченных ранее пациентов с 1 генотипом HCV без ЦП эта тройная комбинация в сочетании с рибавирином продемонстрировала эффективность в 96,2% случаев [10]. При этом препараты обладали хорошей переносимостью, основными нежелательными явлениями (НЯ) были утомляемость, головная боль и тошнота. Использование схемы 3D без рибавирина у больных без ЦП показало также хорошую эффективность в исследовании PEARL-III (генотип 1b – 99% УВО). При генотипе 1a в исследовании PEARL-IV эффективность была несколько ниже (90%), что позволило рекомендовать у пациентов с 1a генотипом использовать комбинацию с рибавирином [11]. У больных с ЦП изначально подразумевалось комбинирование прямых противовирусных препаратов с рибавирином. Режим 3D + рибавирин в исследовании TURQUOISE-II продемонстрировал у больных ЦП с генотипом 1b эффективность УВО в 100% случаях в течение как 12, так и 24 нед., а при генотипе 1a, соответственно, в 92 и 95% случаев [12]. Безинтерфероновые схемы открыли новые возможности лечения сложных категорий больных ХВГС; позволили сократить сроки и значительно улучшить переносимость терапии. Первым официально зарегистрированным в РФ в 2015 г. препаратом безинтерферонового режима был Викеира Пак.

В то же время в России до настоящего времени используются стандартные режимы ПБТ (ПегИФН + рибавирин). Известно при этом, что эффективность сочетания ПегИФН с рибавирином невысока, в процессе терапии наблюдается широкий спектр НЯ, а ряду пациентов лечение противопоказано. Использование ИФН-содержащих схем терапии объясняется в настоящее время, скорее, экономическими причинами: высокая цена новых препаратов ограничивает их широкое применение. В данной ситуации чрезвычайную важность приобретает выбор оптимальных схем лечения для каждого конкретного пациента с учетом всех имеющихся предикторов успеха. В период применения стандартных схем ПБТ была не только хорошо изучена эффективность и безопасность лечения препаратами ПегИФН и рибавирина, но также определены предикторы достижения УВО [13, 14]: известными позитивными прогностическими факторами являются генотип 1 HCV, уровень виремии, такие факторы, как пол, расовая принадлеж-

ность, стадия фиброза печени, сопутствующий стеатоз печени, наличие инсулинорезистентности. Были определены дополнительные предикторы эффективности: генотип ИЛ-28В, уровень витамина D, протеин IP-10.

Важное значение в прогнозировании успеха стандартной ПБТ имело внедрение в клиническую практику определения генетического полиморфизма (полиморфизм единичного нуклеотида – ПЕН) интерлейкина 28В (ИЛ-28В), относящегося к семейству интерферонов лямбда. Олигонуклеотидная замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции rs12979860 ассоциирована с худшим ответом на стандартную ПБТ. Было отмечено, что у пациентов с генотипом СС частота УВО в 2 раза выше, чем при генотипе ТТ, при этом генотип СС являлся предиктором УВО независимо от вирусной нагрузки, стадии фиброза и этнической принадлежности, а наличие Т аллеля позволяло предсказать неэффективность лечения [15]. В 2009 г. в 19-й хромосоме вблизи гена ИЛ 28В была обнаружена еще одна полинуклеотидная последовательность rs8099917 с мажорным Т-аллелем и минорным G-аллелем [16]. При этом варианте полиморфизма у пациентов с генотипом ТТ эффективность ПБТ была выше, чем у пациентов с генотипами GT и GG. Наличие аллеля G в позиции rs8099917 оказалось неблагоприятным фактором, позволяющим предсказать неэффективность ПБТ у больных с 1 генотипом HCV.

Белок IP-10 (интерферон-γ индуцированный протеин – IP-10, CXCL10) является хемокином, играющим важную роль в элиминации HCV. Продуцируется IP-10 гепатоцитами, Т-лимфоцитами, натуральными киллерами (NK) и моноцитами в ответ на инфицирование вирусом гепатита С [17–19]. Циркулирующие уровни протеина коррелируют с экспрессией в печеночной ткани матричной РНК (mRNA) IP-10 [20]. Будучи хемокином, IP-10 вовлекает в ткань печени не столько нейтрофилы, но более активно Т-лимфоциты, NK и моноциты, реализуя иммунное воспаление [21].

Одной из оптимальных комбинаций DAA представляется сочетание омбитасвира – ингибитора NS5A (25 мг однократно), паритапревира – ингибитора протеазы NS3, применяемого в сочетании с ритонавиром, являющимся бустером (150/100 мг однократно) и дасабувира – нуклеозидного ингибитора полимеразы NS5B (250 мг 2 р/сут)

Пациенты с острым гепатитом С и высокими плазменными уровнями IP-10 были не способны к спонтанному клиренсу HCV и рассматривались как кандидаты на раннюю ПБТ, а низкий уровень протеина, напротив, ассоциировался с возможностью выздоровления [22]. У больных ХВГС, коинфицированных ВИЧ, исходный уровень IP-10 >400 пг/мл являлся высокоспецифичным и чувствительным предиктором УВО при стандартной ПБТ [23]. Известно также, что высокое содержание в крови IP-10 в случаях ХВГС коррелирует с уровнем виремии и

выраженностью печеночного фиброза [24]. Вопрос о неэффективности в случаях гиперпродукции IP-10 элиминации HCV недостаточно понятен. Сообщается о возможности ослабления и лимитирования профиля функциональной активности Т-клеток в условиях непрерывного воздействия на иммунитет хронической HCV-инфекции, циркуляции CXCL10/IP-10 в крови больных в измененной (антагонистической для рецептора) форме [25, 26]. Определение в крови больных ХВГС содержания IP-10 может стать важным дополнительным предиктором в подборе не только эффективной, но и экономичной схемы ПБТ.

Таким образом, изучение предикторов вирусологического ответа у больных ХВГС позволяет лучше понять механизмы противовирусной защиты организма и приводит к пониманию возможных путей ПБТ. Определение комплекса прогностических параметров у каждого пациента позволит подобрать оптимальный, необходимый конкретному больному вид терапии и избежать необходимости повторного лечения.

Целью исследования явилось определение значения предикторов вирусологического ответа у больных ХВГС при различных схемах лечения.

Материал и методы. Обследовано 73 пациента с ХВГС (генотип 1 HCV), получивших ПБТ в период с 2013 по 2016 г. Больные были представлены двумя группами: 1-я группа (52 чел.) получала в указанный срок стандартную ПБТ препаратами ПегИФН с рибавирином, вторая группа (21 чел.) – это пациенты, принимавшие (2015–2016 гг.) безинтерфероновую схему (3D-терапия – препарат Викеира Пак ± рибавирин).

Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в *таблице 1*. Возраст и пол пациентов, получивших различную ПБТ, был сопоставим. У обследованных пациентов преобладал генотип 1b, только в 2

случаях в каждой подгруппе выявлялась комбинация 1a + 1b. Уровень виремии измерялся в МЕ/мл, средние значения по группам до лечения не различались. В исследование не включались пациенты, имеющие признаки коинфицирования другими гепатотропными вирусами. Активность аминотрансфераз оказалась выше во 2-й группе пациентов (АлАТ – $p = 0,015$, АсАТ – $p = 0,024$). Всем больным выполнялась эластометрия печени на аппарате SuperSonic Imagine Aixplorer, Франция. Стадии фиброза (F 3 и 4 по METAVIR) достоверно чаще встречались во 2-й группе ($p = 0,019$).

Генетические полиморфизмы ИЛ-28В изучали путем выявления олигонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) методом полимеразной цепной реакции с помощью наборов реагентов ООО «ДНК-Технология» (Москва). В контрольную группу вошли 86 практически здоровых лиц, не имеющих каких-либо маркеров вирусных гепатитов

Больные 1-й группы ранее не получали противовирусных препаратов. 7 пациентов 1-й группы с диагностированным сформировавшимся ЦП имели компенсацию функций печени, больным с суб- и декомпенсированным заболеванием стандартная ПБТ не назначалась. Длительность стандартной терапии составила 48 нед., дозы препаратов применялись согласно действующим стандартам [27, 28]. УВО оценивался через 24 нед. после окончания терапии.

Во 2-й группе пациенты с гепатитом С (9 чел.) имели в прошлом неуспешный опыт противовирусного лечения, из них 2 больных были «нулевыми» респондеры, 3 имели частичный вирусологический ответ, 4 – релапсеры. При этом трое пациентов (1 релапсер и 2 с частичным вирусологическим ответом) лечились «тройной» схемой ПБТ: ПегИФН + рибавирин + ингибитор вирусных NS3/4A протеаз (2 – телпревир, 1 – боцепревир). Шесть пациентов с ЦП имели компенсированную функцию печени, 1 больной был расценен как класс В по Чайлд – Пью и имел 3 эпизода кровотечения из варикозных вен пищевода с последующим их лигированием за 2 мес. до начала терапии. Уровень тромбоцитов ниже $80 \times 10^9/\text{л}$ был у 4 пациентов. У 6 больных имелись противопоказания к назначению препаратов ИФН-α (2 чел. – бронхиальная астма, 2 – atopический дерматит, 1 – периодическая болезнь с развитием амилоидоза почек и селезенки, 1 – синдром «короткой кишки»). Все пациенты этой группы принимали в течение 12 нед. омбитасвир/паритапревир/ритонавир (25/150/100 мг 1 раз в сутки) и дасабувир (250 мг 2 раза в сутки). У 7 больных с ЦП к лечению был добавлен рибавирин в дозировке, определяемой весом пациента согласно действующим стандартам. УВО при назначении 3D-терапии оценивали через 12 нед. после окончания

Таблица 1. Клиническая характеристика больных хроническим вирусным гепатитом С

Параметры	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 21)
Возраст, лет	42,9 ± 1,73	45,33 ± 1,88
Мужчины, n (%)	27 (51,9)	13 (61,8)
Генотип, n (%): 1b 1a+1b	50 (96,2) 2 (3,8)	19 (90,5) 2 (9,5)
Уровень виремии, log ₁₀	6,6 ± 0,1	6,48 ± 0,17
АлАТ, Ед/л	67,15 (51,6–86,5)	87,3 (63–125)
АсАТ, Ед/л	56,7 (45,3–76,2)	79,5 (40,5–123,4)
Фиброз, n (%): F 1-2 F 3 F 4	39 (75,0) 6 (17,3) 7 (13,5)	9 (42,9) 5 (23,8) 7 (33,3)

Примечание. 1-я группа – больные, получившие стандартную ПБТ препаратами ПегИФН и рибавирином; 2-я группа – пациенты, принимавшие Викеира Пак ± рибавирин.

Таблица 2. Олигонуклеотидный полиморфизм гена ИЛ-28В у здоровых и больных ХВГС (абс. число, %)

Группы обследованных	Здоровые (n = 86)	1-я группа пациентов (n = 52)	2-я группа пациентов (n = 21)
ПЕН rs12979860			
СС	39 (45,4)	9 (17,3) p = 0,002	3 (14,3) p = 0,018
СТ	40 (46,5)	31 (59,6) p = 0,1	8 (38) p = 0,39
ТТ	7 (8,1)	12 (23,1) p = 0,027	10 (47,7) p = 0,000
ПЕН rs8099917			
ТТ	54 (62,8)	21 (40,4) p = 0,017	6 (28,6) p = 0,01
TG	28 (32,6)	24 (46,1) p = 0,1	9 (42,8) p = 0,52
GG	4 (4,6)	7 (13,5) p = 0,14	6 (28,6) p = 0,003

Примечание. 1-я группа пациентов – больные, получившие стандартную ПВТ препаратами ПегИФН и рибавирином; 2-я группа – пациенты, принимавшие Викайра Пак ± рибавирин; p – достоверность различий с группой здоровых.

лечения, т. к. этот срок наблюдения считается в случаях использования терапии DAA достаточным.

Генетические полиморфизмы ИЛ-28В изучали путем выявления олигонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) методом полимеразной цепной реакции с помощью наборов реагентов ООО «ДНК-Технология» (Москва).

Содержание IP-10 в сыворотке крови определяли методом ELISA с помощью коммерческих тест-систем (eBioscience, Австрия). Контрольную группу составили 86 практически здоровых лиц, не имеющих каких-либо маркеров вирусных гепатитов.

Для статистической обработки полученных результатов использовались компьютерные программы Microsoft Office Excel 2007 со встроенной подпрограммой Attestat 10.5.1, IBM SPSS Statistics 21. Данные содержания в крови IP-10 имели ненормальное распределение и поэтому представлялись в виде медианы (Me) с межквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили), а для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна – Уитни. Количественные значения с нормальным распределением были представлены в виде средней ± стандартная ошибка средней. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с определением критерия ранговой корреляции Спирмена – r_s . Для расчета оптимального значения величины порога отсека использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с построением ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ПВТ ПегИФН и рибавирином, проведенная в 1-й группе пациентов, позволила достичь УВО у 29 больных (55,7% случаев). НЯ, отмечавшиеся во время лечения, были стандартными: гриппоподобный синдром (47 чел., 90%), астенический синдром (28 чел., 54%), артралгии (15 чел., 29%), кожный зуд и сухость кожи (13 чел., 25%), выпадение волос (18 чел., 34,6%), депрессия (28 чел., 54%). Гематологические осложнения 3–4-й степени были представлены анемией (6 чел., 11,5%), нейтропенией (12 чел., 23%), тромбоцитопенией (5 чел., 9,6%). Серьезных НЯ, повлекших летальный исход или прекращение терапии, не отмечалось.

Во 2-й группе все больные, получавшие терапию Викайра Пак, достигли УВО. Прием препарата переносился пациентами хорошо. Из НЯ отмечались: легкая тошнота (4 чел., 19%), головная боль (3 чел., 14,2%), кожные высыпания (3 чел., 14,2%). У пациентов, принимавших рибавирин, снижение гемоглобина > 20 г/л было отмечено в 4 случаях.

Как показано в таблице 2, в обеих группах пациентов ПЕН ИЛ-28В в позиции rs12979860 генотип СС встречался реже, чем у здоровых лиц. В то же время наиболее неблагоприятный генотип ТТ был отмечен у больных достоверно чаще по сравнению с лицами из контрольной группы. Во 2-й группе пациентов относительно чаще отмечался генотип ТТ по сравнению с первой, но эта разница оказалась статистически недостоверной ($p = 0,72$), что можно объяснить небольшой численностью 2-й группы пациентов. Анализ результатов определения ПЕН rs8099917 выявил, что в обеих группах больных генотип ТТ отмечался реже, чем в здоровой популяции, а у пациентов 2-й группы чаще, чем в контроле, встречался неблагоприятный генотип GG.

В 1-й группе пациентов был проведен анализ генетического полиморфизма ИЛ-28В в зависимости от результатов ПВТ (рис. 1). Выяснилось, что из 29 пациентов, достигших УВО в результате проведения стандартной ПВТ, только 1 больной (3,4%) имел генотип ТТ, а среди 23 нон-респондеров аллель Т в гомозиготном состоянии

Рисунок 1. Олигонуклеотидный полиморфизм гена ИЛ-28В у больных ХВГС, получивших стандартную ПВТ Пег-ИФН и рибавирином, в зависимости от наличия или отсутствия УВО

обнаруживалась у 11 человек (47,8%), что оказалось выше ($p = 0,000$). Различия в подгруппах пациентов с разным ответом на стандартную ПБТ выявлялись и при изучении ПЕН другой локализации – rs8099917. Неблагоприятный генотип GG был ассоциирован с отсутствием ответа на ПБТ ($p = 0,049$). Известно, что аллель С реже встречается у пациентов с 1 генотипом HCV и что наличие С аллеля может быть связано со спонтанным выздоровлением.

В группе пациентов, получивших безинтерфероновую комбинацию препаратов, наличие неблагоприятных генотипов ИЛ-28В не повлияло на достижение УВО. При этом можно было увидеть, что у всех пациентов, имеющих УВО после лечения Викеяра Пак (100%), неблагоприятные генотипы ИЛ-28В ТТ (rs12979860) и GG (rs8099917) встречались чаще, чем в подгруппе респондеров стандартной ПБТ ($p = 0,000$ и $p = 0,035$ соответственно)

Показано также, что пациенты с генотипом СС в три раза чаще достигают спонтанного выздоровления, чем больные с СТ и ТТ генотипами [29]. Ассоциация ПЕН гена ИЛ-28В с результатами ПБТ ПегИФН и рибавирином впервые продемонстрирована на популяции больных из исследования IDEAL. В рамках данной работы изучено 500 000 ПЕН, однако взаимосвязь с частотой УВО выявлена лишь для 7 из них, при этом стойкая и отчетливая зависимость доказана только для ПЕН rs12979860 гена ИЛ 28В как среди всех больных, так и в группах с различной этнической принадлежностью [30]. Помимо этого крупного исследования, имеются данные о взаимосвязи между другими ПЕН гена ИЛ28В и результатами ПБТ – совершенно определено для rs8099917 (Т>G). Так, была выявлена строгая корреляция между УВО и генотипом ТТ rs8099917 [16, 31, 32].

В группе пациентов, получивших безинтерфероновую комбинацию препаратов, наличие неблагоприятных генотипов ИЛ-28В не повлияло на достижение УВО. При этом можно было увидеть, что у всех пациентов, имеющих УВО после лечения Викеяра Пак (100%), неблагоприятные генотипы ИЛ-28В ТТ (rs12979860) и GG (rs8099917) встречались чаще, чем в подгруппе респондеров стандартной ПБТ ($p = 0,000$ и $p = 0,035$ соответственно) (рис. 1).

Содержание IP-10 в крови больных обеих групп ХВГС значительно превышало показатели группы контроля (табл. 3). Эти результаты соответствовали данным ранее проведенных исследований [24, 25, 33, 34]. Гиперпродукция IP-10 при ХВГС инициируется постоянным воздействием HCV на иммунную систему пациента. О связи уровня виремии с содержанием IP-10 в крови больных ХВГС сообщали A.I. Romero et al. [24].

Нами была выявлена положительная слабая корреляция между уровнем вирусной нагрузки и содержанием IP-10 в крови – $r_s = 0,24$ ($p = 0,032$). Была изучена зависимость сывороточного уровня IP-10 от биохимического параметра активности гепатита (уровня сывороточных

аминотрансфераз). Обнаружена слабая, но достоверная, прямая корреляционная зависимость между показателями активности аминотрансфераз и сывороточным содержанием IP-10: соответственно с активностью АлАТ – $r_s = 0,23$ ($p = 0,035$) и со значениями АсАТ – $r_s = 0,29$ ($p = 0,007$). Выявленная зависимость между уровнями IP-10 и активностью гепатита представляется важной в клиническом аспекте: в ряде исследований была показана связь между индексом гистологической активности в ткани печени при ХВГС и содержанием IP-10 [23, 35], причем гепатоциты, экспрессирующие CXCL10/IP-10 в дольках печени, преобладали в областях воспаления [36].

Известно, что сывороточные уровни IP-10 коррелируют у пациентов с 1-м генотипом HCV не только с активностью гепатита, но и со стадией фиброза [23, 35]. Наиболее высокие сывороточные уровни IP-10 в нашем исследовании были установлены у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза (F 3-4) – 435 (283–656) пг/мл. Кроме того, имела положительная корреляция между уровнем в крови IP-10 и стадией фиброза по METAVIR – $r_s = 0,373$ ($p = 0,0009$).

Негативное влияние IP-10 на течение HCV-инфекции оценили A. Casrouge и соавт. [25]. Так, ими было показано, что IP-10 в сыворотке крови при ХВГС находится в антагонистической форме, способной изменять нормальное взаимодействие с рецептором CXCR3, нарушая передачу внутриклеточного сигнала. Антагонистическую форму CXCL10/IP-10 опосредует дипептилпептидаза IV (DPP4, CD26). Это приводит к росту количества дефектных форм хемокинов, потенцирующих инфильтрацию ткани печени неспецифическими эффекторными клетками, повреждению гепатоцитов и к активации звездчатых клеток, что индуцирует прогрессирование фиброгенеза.

В таблице 3 представлены данные о содержании IP-10 на старте ПБТ у больных с различными схемами лечения и разным достигнутым результатом. У больных, достигших УВО на фоне стандартной ПБТ ПегИФН с рибавирином, исходный уровень IP-10 до начала терапии был ниже, чем у нон-респондеров. Прогностический уровень IP-10 для пациентов ХВГС с 1-м генотипом HCV, выше

Таблица 3. Содержание IP-10 у здоровых лиц и у больных ХВГС до начала лечения с разными схемами ПБТ [Ме (Q1–Q3)]

Группы обследованных	Содержание IP-10, пг/мл
Здоровые	170,5 (145–184,5)
Больные: Группа 1-я (все пациенты):	
• ПегИФН/рибавирин (n = 52)	288 (229–437,5)*
• УВО + (n = 29)	249 (227–290)*
• УВО - (n = 23)	433 (237–606)***
Группа 2-я:	
• препарат Викеяра Пак (n = 21)	434 (281–644)***

Примечание. * – $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми; ** – $p = 0,002$ по сравнению с пациентами 1-й группы, достигшими УВО; *** – $p = 0,004$ по сравнению с пациентами 1-й группы, достигшими УВО.

которого вероятность достижения УВО при стандартной схеме ПБТ сомнительна, был равен 403 пг/мл. Показатель AUC (Area Under Curve) составил 0,72, что демонстрировало хорошую клиническую значимость. Наше исследование подтвердило предикторную роль низких исходных уровней IP-10 в достижении УВО при проведении стандартной ПБТ пациентов с ХВГС [24, 36, 37].

В группе больных, получивших безинтерфероновую схему ПВТ, исходный уровень IP-10 был несколько выше, чем у пациентов 1-й группы, получивших лечение ПегИФН с рибавирином, но эта разница оказалась статистически недостоверной ($p = 0,067$). Однако сравнение исходных показателей IP-10 пациентов, достигших УВО в 1-й группе, и больных 2-й группы выявило более высокие значения протеина у пациентов, пролеченных Викайра Пак ($p = 0,004$). При этом только у 8 пациентов содержание в крови IP-10 было ниже 403 пг/мл. Таким образом, применение схемы безинтерфероновой комбинации приводило к достижению УВО независимо от высоких исходных значений IP-10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор наиболее оптимальных схем противовирусного лечения для каждого конкретного пациента с ХВГС должен проводиться с учетом всех имеющихся предикторов успеха терапии. Помимо общепринятых прогностических критериев ПВТ ПегИФН и рибавирином, важное значение имеют негативные предикторы: генотипы ИЛ-28В ТТ (rs12979860) и GG (rs8099917), а также содержание в крови IP-10 более 403 пг/мл. Терапия препаратами прямого противовирусного действия омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир ± рибавирин в течение 12 нед. приводила к достижению УВО в 100% случаев, несмотря на наличие тяжелого фиброза/цирроза печени, сопутствующей патологии, неблагоприятных вариантов олигонуклеотидных полиморфизмов ИЛ-28В, высоких значений белка IP-10. Препарат Викеяра Пак имеет хороший профиль безопасности, может назначаться пациентам с тяжелым фиброзом и противопоказана к лечению препаратами ИФН-α.

ВИКЕЙРА ПАК – НЕПОДДЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- 99,7% УВО у больных с генотипом 1b^{1,2,3}
- Высокая эффективность, подтвержденная в реальной практике^{4,5,6}
- Более 1500 пациентов, получивших лечение в РФ⁷
- Простой режим терапии⁸
- Все компоненты в одной упаковке⁹

Краткая инструкция по применению Викиейра Пак, апрель 2016

[illegible][illegible]

1. Andreone P, et al. AIT-150, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147:350-365.

2. Ferenci P, et al. ABO+/-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014; 370:1983-1992.
3. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABO+/-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1973-1982.
4. Poordad F, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13:1076-1084.

4. Londono MC, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb. 2016. Madrid, España. P9114.
5. Penttilä C, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb. 2016. Madrid, España. P995.
6. Christensen S, et al. German Hepatitis C Cohort (GECOC) CRCI 2016. (poster presentation).
7. The HCV-Liverpool Cohort. <http://www.hcv-liverpool.org.uk/>. Accessed on 2017 Jan 20, 2016. (Accessed 20 January 2017).

обывие

9. Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

abbvie

Викейра Пак
паритапревир/ритонавир,
омбитасвир, дасабувир

ЛИТЕРАТУРА:

- Deltenre P. Studies on the epidemiology of hepatitis B and C virus infections are still needed. *J. of Hepatol.*, 2015, 62: 1225-1227.
- Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Canva V, De Ledingghen V et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2014, 147: 132-142.
- Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Бессонова Е.Н. и др. Безопасность и эффективность телепревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2014, 24(1): 39-46. / Abdurakhmanov D.T., Morozov V.G., Nikitin I.G., Bogomolov P.O., Geyvandova N.I., Bessonova E.N. et al. Safety and effectiveness of Telaprevir in therapy of chronic hepatitis C in patients of the Russian population included in the study under the early access program.
- Pawlotsky J-M, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J. of Hepatol.*, 2015, 62: 87-99.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1889-1898.
- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J of Hepatol*, 2016, 64(2): 301-307.
- Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Cheng-Yuan Peng et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*, 2014, 384: 1597-605.
- Sulkowski M, Gardiner D, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 2014, 370: 211-21.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1879-88.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DL, Crawford D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1594-603.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1983-92.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1973-82.
- Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Сторожаков Г.И., Ющук Н.Д., Амбалов Ю.М., Блохина Н.П. и др. Безопасность и эффективность комбинированной терапии хронического гепатита С. *Клин перспектив гастроэнтерол гепатол*, 2007, 5: 3-12. / Ivashkin V.T., Lobzin Y.V., Storzakov G.I., Yushchuk N.D., Ambalov Y.M., Blokhina N.P. et al. Safety and effectiveness of combined therapy of chronic hepatitis C. *Klin perspektiv gastroenterol gepatol*, 2007, 5: 3-12.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl Med*, 2009, 361: 580-593.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature genetics*, 2009, 41(10): 1105-1109.
- Harvey CE, Post JJ, Palladinetti P, Freeman AJ, French RA, Kumar RK et al. Expression of the chemokine IP-10 (CXCL10) by hepatocytes in chronic hepatitis C virus infection correlates with histological severity and lobular inflammation. *J Leukoc Biol*, 2003, 74: 360-369.
- Zeremski M, Petrovic LM, Chiriboga L, Brown QB, Yee HT, Kinkhabwala M. Intrahepatic levels of CXCR3-associated chemokines correlate with liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatol*, 2008, 48: 1440-1450.
- Thomas E, Gonzalez VD, Li Q, Modi AA, Chen W, Noureddin M et al. HCV infection induces a unique hepatic innate immune response associated with robust production of type III interferons. *Gastroenterol*, 2012, 142: 978-988.
- Askarieh G, Alsio A, Pugnale P, Negro F, Ferrari C, Neumann AU et al. Systemic and intrahepatic interferon-gamma-inducible protein 10 kDa predicts the first-phase decline in hepatitis C virus RNA and overall viral response to therapy in chronic hepatitis C. *Hepatol*, 2010, 51: 1523-1530.
- Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тутольян А.А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С. *Инфекция и иммунитет*, 2012, 2(4): 687-698. / Arsentieva N.A., Semenov A.V., Tutolyan A.A. Role of cytokine gene polymorphism at viral hepatitis C. *Infektsiya i Immunitet*, 2012, 2 (4): 687-698.
- Grebely J, Feld JJ, Applegate T, Matthews GV, Hellard M, Sherker A et al. Plasma interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10) levels during acute hepatitis C virus infection. *Hepatol*, 2013, 57(6): 2124-2134.
- Reiberger T, Aberle JH, Kundi M, Kohrgruber N, Rieger A, Gangl A et al. IP-10 correlates with hepatitis C viral load, hepatic inflammation and fibrosis and predicts hepatitis C virus relapse or non-response in HIV/HCV coinfection. *Antivir Ther*, 2008, 13(8): 969-76.
- Romero AI, Lagging M, Westin J, Dhillon AP, Dustin LB, Pawlotsky JM et al. Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 2006, 194: 895-903.
- Casrouge A, Decalf J, Ahloulay M, Lababidi C, Mansour H, Vallet-Pichard A et al. Evidence for an antagonist form of the chemokine CXCL10 in patients chronically infected with HCV. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 308-317.
- Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest*, 2009, 119(7): 1745-1754.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Любина Е.О. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2012, 22(1): 36-44. / Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina E.O. Modern schemes of therapy of chronic hepatitis C patients. *Ros. zhurn. gastroenterol, gepatol., koloproktol.*, 2012, 22 (1): 36-44.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 (Guidelines). *J of Hepatol*, 2015, 63: 199-236.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009, 461(7265): 798-801.
- Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol*, 2011, 55(3): 692-701.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T et al. Swiss hepatitis C cohort study. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterol*, 2010, 138(4): 1338-1345.
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis 168 C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1100-1104.
- Lagging M, Romero AI, Westin J, Norkrans G, Dhillon AP, Pawlotsky JM et al. IP-10 predicts viral response and therapeutic outcome in difficult-to-treat patients with HCV genotype 1 infection. *Hepatol*, 2006, 44: 1617-1625.
- Larubia JR, Larubia JR, Calvino M, Benito S, Sanz-de-Villalobos E, Perna C et al. The role of CCR5/CXCR3 expressing CD8+ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2007, 47(5): 632-641.
- You CH, Park S-H, Jeong SW, Woo HY, Bae SH, Choi JY et al. Serum IP-10 Levels Correlate with the Severity of Liver Histopathology in Patients Infected with Genotype-1 HCV. *Gut and Liver*, 2011, 5(4): 506-512.
- Zeremski M, Markatou M, Brown QB, Dorante J, Cunningham-Rundles S, Talal AH. Interferon gamma-inducible protein 10: a predictive marker of successful treatment response in hepatitis C virus/HIV-coinfecting patients. *Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45(3): 262-268.
- Lee S, Varano J, Flexman JP, Cheng W, Watson MW, Rossie E et al. Decreased IP-10 and elevated TGFβ1 levels are associated with viral clearance following therapy in patients with hepatitis C virus. *Disease Markers*, 2010, 28: 273-280.