

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ В, С И D

К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Evolution of antiviral treatment chronic for hepatitis B, C and D

K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev

Military-Medical Academy of S.M.Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре представлена эволюция взглядов на лечение пациентов с хроническими гепатитами с 70-х годов XX столетия по настоящее время. Последовательно охарактеризованы этапы развития терапии больных хроническими гепатитами В, С и D. Основной упор сделан на современном состоянии проблемы и перспективах, открывающихся перед исследователями. Представлены алгоритмы лечения пациентов с хроническими гепатитами.

Ключевые слова: хронические гепатиты В, С, D, интерферон, пегилированный интерферон, аналоги нуклеоз(т)идов.

Abstract. In the review is presented evolution of sights on treatment of patients with chronic hepatitises since 70-th years of XX century to the present days. Stages of development of therapy sick of chronic hepatitises B, C and D are consistently characterised. The basic emphasis is made on a current state of a problem and the prospects opening before researchers. Algorithms of treatment of patients with chronic hepatitises are presented.

Key words: Chronic hepatitises B, C, D, Interferon, Peg-interferon, Nucleos(t)ide analogues.

Введение

В середине XX века было принято разделение гепатитов на две группы: «инфекционный» — с коротким инкубационным периодом, вызываемый вирусом гепатита А, и «сывороточный», с длительным инкубационным периодом (тип В) [1]. В дальнейшем различия между этими нозологическими формами были уточнены, в частности, установлены пути передачи, примерные сроки инкубационного периода и особенности клинического течения. Однако основным фактором, характеризующий «сывороточный» гепатит, был выявлен случайно в 1965 году Барухом Самуэлем Бламбергом в ходе работ по изучению антител к сывороточным липопротеинам у лиц с переливаниями крови в анамнезе. Впоследствии австралийский антиген был определен в сыворотке 82% больных диффузными заболеваниями печени, имевших в анамнезе гемотрансфузии [2]. Дэйн Д, с соавт. в 1970 году при электронном микроскопировании сывороток пациентов, позитивных по австралийскому антигену, обнаружили наличие малых сферических частиц диаметром 20 нм, названных впоследствии частицами Дейна и являющихся возбудителем вирусного гепатита В (ВГВ, HBV) [3]. Именно поэтому целенаправленные шаги в этиотропном лечении хронических гепатитов мировой медицина впервые сделала в 70-х годах XX столетия с терапии хронического гепатита В (ХГВ).

Эволюция противовирусной терапии ХГВ

Началось все с использования синтетических аналогов нуклеозидов, уже к тому времени с успехом применявшихся в лечении герпетических инфекций. У пациентов-носителей HBsAg, в течение нескольких недель получавших лечение вирамином (один из первых синтетических аналогов нуклеозидов), оценивался титр HBsAg перед началом терапии и по её завершении. Авторы исследования наблюдали достоверное его снижение на фоне терапии [4]. Подобные работы проводились и в отношении другого синтетического аналога нуклеозидов — аденин-арабинозида (видарабин) [5, 6]. Однако побочные эффекты (в первую очередь гепатотоксичность) исключили длительное применение первых аналогов нуклеозидов у больных хроническими заболеваниями печени. В это же время начали проводить исследования и по оценке воздействия на вирус гепатита В интерферона. Человеческий лейкоцитарный интерферон назначался больным ХГВ. На фоне терапии наблюдалось увеличение активности иммунокомпетентных клеток и, как следствие, нарастание эндогенного интерферона. Это позволило ученым с оптимизмом смотреть в будущее [7, 8]. В 80-е годы XX века основной упор в борьбе с хронической HBV-инфекцией был сделан на рекомбинантные интерфероны. В этот период начали формулироваться

цели терапии (нормализации активности трансаминаз, сероконверсия по HBeAg, элиминация HBsAg), проводятся многоцентровые рандомизированные исследования. Испытывались различные дозировки интерферона (от 2,5 млн/ед 3 раза в неделю до 10 млн/ед 2 раза в неделю). Отрабатывались сроки лечения (от 12 недель до 6 месяцев) [9, 10, 11]. Проводимая в этом направлении работа, безусловно, дала положительный результат. Например, после четырехмесячной терапии интерфероном α -2a (4,5 млн/ед 3 раза в неделю) частота вирусологического ответа (отсутствие ДНК HBV после завершения лечения) составила 22%, а сероконверсия по HBeAg в похожем исследовании – 24% [9, 10]. На фоне интерферонотерапии отмечалась и положительная морфологическая динамика, которую связывали с подавлением вирусной репликации [12]. В меньшей степени продолжали изучать воздействие аналогов нуклеозидов на репликацию ВГВ. В исследовании П. Марселлина и его коллег носители HBsAg с активной вирусной репликацией получали видарабин в дозе 7,5 мг/кг массы тела в сутки в течение 14 дней. К концу терапии у большинства пациентов достоверно снизилась репликативная активность вируса, а в течение полугода сохранялся нормальный уровень АЛТ. Назначение повторного курса видарабина оказывало лишь транзитное влияние на репликацию вируса, что уже тогда заставляло задуматься о возможном развитии резистентности к аналогам нуклеозидов [13].

В 90-е годы энтузиазм в отношении монотерапии простыми рекомбинантными интерферонами у исследователей несколько убавился. Поводом для этого послужили многочисленные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, результаты которых достоверно показали, что эффективность стандартных схем интерферонотерапии при хронической HBV-инфекции не превышает 30% – 40% [14, 15, 16, 17]. Оптимизма данному варианту лечения ХГВ не прибавляла и его высокая стоимость [18]. В то же время на волне активного поиска препаратов, эффективных в отношении вируса иммунодефицита человека, стали появляться новые синтетические аналоги нуклеозидов. Так, в начале 90-х годов *in vitro* репликативную активность ВГВ удалось успешно ингибировать новым нуклеозидным аналогом – ЗТС, впоследствии получившим некоммерческое название ламивудин [19]. Этот препарат успешно прошел и многочисленные клинические испытания, а главное, удовлетворял немаловажному требованию с точки зрения общественного здравоохранения – он мог обеспечить доступность эффективного лечения ХГВ практически всем социальным категориям, в первую очередь за счет удобства приема, относительной недороговизны и безопасности длительного применения. Проводившееся в течение одного года в Китае рандомизированное, двойное слепое клиническое

исследование на 350 больных показало, что лечение ламивудином (25 или 100 мг 1 раз в сутки) приводило к значительному улучшению гистологической картины в сравнении с группой, получавшей плацебо [20]. Большинство пациентов (334) из этого исследования перешли в фазу дальнейшего испытания: то есть, больные, которые ранее получали ламивудин, рандомизированно распределялись либо на продолжение лечения им, либо на прием плацебо. Те пациенты, которые ранее принимали плацебо, стали лечиться ламивудином. В группе, получавшей этот препарат, в течение последующего года сохранялось уменьшение количества ДНК, сероконверсия по HBeAg, а также нормализация АЛТ. Это свидетельствовало о продолжающемся эффекте терапии в течение двух лет лечения. Последующие клинические исследования показали, что ламивудин эффективен не только у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени, но и при декомпенсированной патологии этого органа, а также в педиатрической практике [21]. Ламивудин хорошо проявил себя как средство профилактики реинфекции у больных после трансплантации печени [22, 23]. Полученные результаты, с учетом хорошей переносимости, удобного перорального приема и более низкой цены, сделали данный препарат оптимальным для лечения хронической HBV-инфекции. В конце 90-х годов успешно прошел клинические испытания и другой синтетический аналог, но уже нуклеотидов – адефовир дипивоксил. Как и ламивудин, его отличали удобство в применении, хорошая переносимость. На фоне его использования снижалась активность сывороточных трансаминаз, вирусной репликации, отмечалась положительная морфологическая динамика [24]. Однако достигнутые успехи были омрачены развитием резистентности ВГВ к новым противовирусным препаратам (в большей степени к ламивудину, чем к адефовиру). Эксперименты *in vitro* и длительные клинические наблюдения показали, что YMDD мутантные штаммы, вероятно, реплицируются менее активно, чем «дикие» типы вируса гепатита В, что объясняет медленное развитие резистентности к нуклеозидным аналогам [25]. На рисунках 1 и 2 представлены обобщенные данные по эффективности ламивудина и адефовира при ХГВ [20, 24, 26].

Таким образом, к началу XXI века было накоплено немало опыта по лечению хронической HBV-инфекции и окончательно сформулированы цели противовирусной терапии: HBeAg сероконверсия, негативация по ДНК ВГВ и элиминация HBsAg (с последующей эрадикацией хронической вирусной инфекции), снижение активности ХГВ (достижение состояния «неактивного носительства» в большинстве случаев), предупреждение прогрессии в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

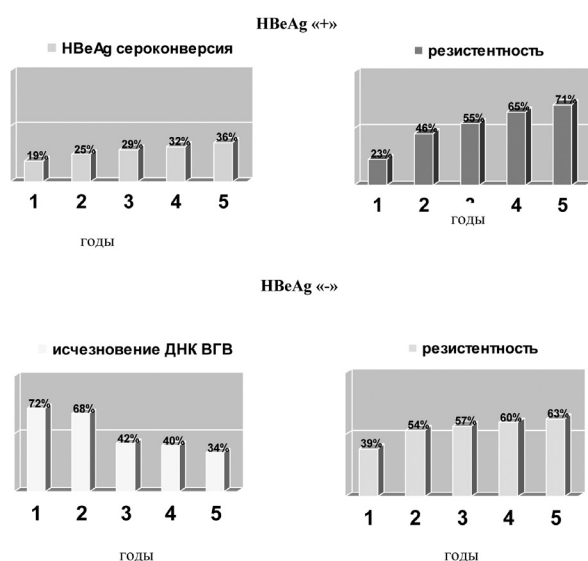


Рис. 1 Эффективность ламивудина у больных ХГВ

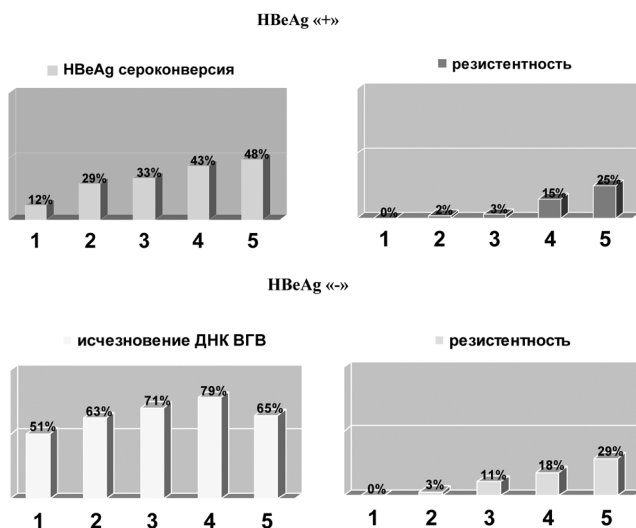


Рис. 2 Эффективность адефовира у больных ХГВ

Результаты многочисленных исследований отдаленных эффектов интерферонотерапии ХГВ позволили по-новому взглянуть на препарат с учетом появления передовой пролонгированной (пегилированной) формы (ПИФН). Так, одиннадцатилетнее наблюдение за НВeAg-положительными пациентами, получавшими стандартный интерферон, по сравнению с плацебо показало существенное снижение риска развития цирроза печени (18% и 34%), ГЦК (3% и 13%) и увеличение выживаемости (98% и 53%) [27].

В недавних работах было установлено, что частота элиминации НВsAg увеличивается со временем у пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне лечения стандартным интерфероном. В частности, клиренс НВsAg у НВeAg-положительных пациентов после успешной

интерферонотерапии составил 40% через 5 лет, 60% через 10 лет и 80% через 15 лет, а у НВeAg-негативных — 45% через 1,5 года наблюдения [28, 29]. Ранее в ретроспективном исследовании у 309 больных НВV циррозом печени, среднее наблюдение за которыми составило 5,7 лет, было показано, что элиминация НВsAg напрямую связана с повышением выживаемости больных ХГВ [30].

Таким образом, было определено существенное отличие терапии ХГВ интерферонами (иммуномодулирующий и противовирусный эффекты) от лечения аналогами нуклеоз(т)идов (только противовирусный эффект). Если пациент отвечал на определенной длительности интерферонотерапию, то развивается стойкий ответ, который мог приводить к элиминации НВsAg уже после лечения. В то же время нуклеоз(т)идные аналоги оказывали более мощный противовирусный эффект. Однако отсутствие влияния на иммунную систему и высокая частота рецидивов после прекращения лечения обосновывали их длительное назначение (годы) до наступления НВeAg сероконверсии, элиминации НВsAg или развития резистентности.

Появление пегинтерферона (ПИФН α -2a 180 мкг/сут. и ПИФН α -2b 1,5 мкг/кг/сут. 1 раз в неделю) позволило повысить эффективность терапии больных ХГВ [31, 32, 33, 34]. Так, частота НВeAg сероконверсии, по данным двух крупных рандомизированных исследований Janssen (2005) и Lau (2005), по окончании терапии составила 25% и 27% соответственно, через шесть месяцев наблюдения — 29%–32%, а через 12 месяцев — 42% по данным Lau. При этом было показано, что комбинация ПИФН с ламивудином в течение 1 года достоверно эффективнее моноинтерферонотерапии в процессе лечения, но становится сравнимой в процессе динамического наблюдения.

Кроме того, трехлетнее наблюдение за 266 НВeAg-положительными пациентами, получавшими ПИФН α -2b по 100 мкг в неделю в течение 52 недель и достигшими УВО, продемонстрировало высокую частоту элиминации НВeAg (81%), нормализацию активности АЛТ (77%), значительное снижение репликативной активности вируса менее 10 тыс. копий в мл (58%), клиренс НВsAg (30%). Следует отметить, что через полгода после завершения терапии элиминация НВsAg наблюдалась у 7% пациентов, а через 3 года у 11% [35]. В свою очередь, через год после завершения лечения 230 НВeAg-негативных пациентов ПИФН α -2a элиминация НВsAg составила 1%, через 3 года — 9%, через 4 года — 11%, а через 5 лет — 12% [36].

Анализ эффективности противовирусной терапии больных НВeAg-положительным ХГВ пегилированным интерфероном в зависимости от генотипа вируса показал наибольшую ее эффективность при генотипе А (оценивалась НВeAg сероконверсия) — 52%

(12 из 23 человек). Наименьшая эффективность отмечена при лечении пациентов с генотипом D — 22% (2 из 9 человек). Больные с генотипом B и C отвечали на лечение в 30% (23 из 76 человек) и 31% (50 из 162 человек) случаев соответственно [31]. В этой связи наилучшими кандидатами для проведения интерферонотерапии HBeAg-положительного ХГВ рассматривались пациенты с генотипами вируса A, B и C, имеющие высокую активность АЛТ (более двух норм) и/или низкую репликацию вируса ($<2,0 \times 10^8$ МЕ/мл) [37]. Следует отметить, что в России, особенно на европейской территории, частота встречаемости генотипа D достигает 96% [38]. С другой стороны, частота элиминации HBeAg у HBeAg-негативных больных с генотипом D, получивших 48-недельный курс противовирусного лечения ПИФН α -2a, была сопоставима со среднепопуляционной (11% — при генотипе D к 5 году наблюдения; 12% — в среднем при остальных генотипах), что обусловлено иммуномодулирующим эффектом препарата [36]. Поэтому в настоящее время генотип ВГВ, по мнению ведущих европейских экспертов, имеет недостаточную прогностическую ценность и как единственный критерий не должен исключать возможность проведения терапии [39].

В процессе мониторинга интерферонотерапии за больными ХГВ было установлено, что снижение концентрации HBeAg более информативно для прогнозирования УВО, чем снижение в крови уровня ДНК ВГВ (рис. 3). [40, 41]. Было продемонстрировано, что концентрация HBeAg в большей степени, чем уровень сывороточной ДНК ВГВ, отражает состояние внутрипеченочной и в особенности циркулярной, ковалентно замкнутой ДНК (cccDNA).

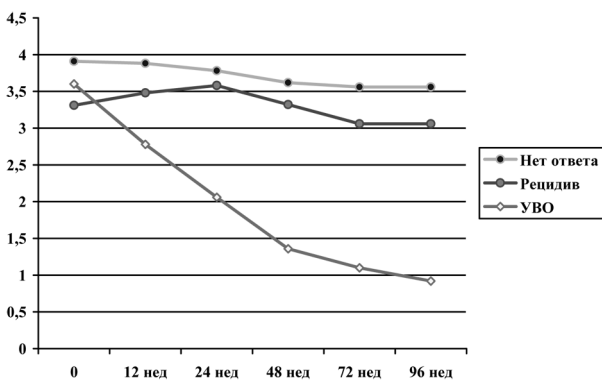


Рис. 3 Уровень HBeAg у пациентов с УВО, рецидивом и отсутствием ответа на лечение ПИФН α -2a (HBeAg -)

В последних исследованиях выявлена высокая прогностическая значимость количественного определения HBeAg как для HBeAg-положительных, так и HBeAg-негативных больных ХГВ. Показано, что 57% и 54% пациентов с концентрацией HBeAg менее 1500 МЕ/мл на 12-й и 24-й неделях интерферонотерапии достигали HBeAg сероконверсии через 6 месяцев после окончания лечения, а у 18% и 20% этих боль-

ных, соответственно, отмечалась элиминация HBeAg [42]. Mousari и соавт. обнаружили, что снижение содержания HBeAg более $0,5 \log$ МЕ/мл на 12-й неделе лечения ПИФН α -2a HBeAg-негативных пациентов достоверно предсказывало УВО (HBeV ДНК к 24-й неделе наблюдения менее 70 копий/мл) в 89% случаев, а снижение на $1 \log$ МЕ/мл на 24-й неделе — в 92%. Однако необходимо отметить, что к 12-й неделе лечения значимое снижение концентрации HBeAg в сыворотке крови отмечалось лишь у 19% пациентов, а на 24-й — у 25% [43].

В 2005 г. совещательный комитет по противовирусным препаратам Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США единогласно рекомендовал одобрить применение перорального противовирусного препарата энтекавир, ставшего третьим нуклеозидным аналогом и разрешенным для лечения HBV-инфекции. В 2006 г. тем же комитетом был одобрен четвертый аналог нуклеозидов, активный в отношении вируса гепатита В — телбивудин. Данные препараты отличали удобство в применении, безопасность и, в отличие от ламивудина и адефовира, значительно более выраженное подавление репликации ВГВ.

Так, исследование, проведенное на 715 HBeAg-положительных пациентах, по сравнению энтекавира (0,5 мг в сут. в течение 52 нед., 314 человек) и ламивудина (100 мг в сут. в течение 52 нед., 401 человек) показало, что терапия энтекавиром достоверно улучшила гистологическую картину, значительно снизила вирусную репликацию и активность сывороточных трансаминаз по сравнению с ламивудином. По безопасности применения препараты не уступали друг другу. Немаловажно отметить, что в ходе исследования к энтекавиру не наблюдалось развития резистентности [44]. Энтекавир показал аналогичную эффективность и в лечении HBeAg-негативных пациентов. В исследование было включено 648 больных. Препарат также сравнивался с ламивудином. Использовались те же терапевтические дозы, длительность лечения составила 52 недели [45]. Кроме того, 96-недельное применение энтекавира продемонстрировало отсутствие развития к нему резистентности [46].

Обобщенные данные по эффективности энтекавира представлены на рисунке 4.

В частично похожих по дизайну исследованиях проводилось сравнение телбивудина и ламивудина (GLOBE). В течение 104 недель HBeAg-положительные (921 человек) и HBeAg-негативные пациенты (446 человек) получали либо телбивудин (600 мг в сут.), либо ламивудин (100 мг в сут.). У обеих категорий пациентов телбивудин показал статистически значимую, более выраженную супрессию репликативной активности вируса, по сравнению с ламивудином. Безопасность исследуемых препаратов была полностью сопоставима. Однако у

25% HBeAg-положительных и у 11 HBeAg-негативных пациентов через 2 года развилась вирусная резистентность к телбивудину [47, 48].

Обобщенные данные по эффективности телбивудина представлены на рисунке 5.

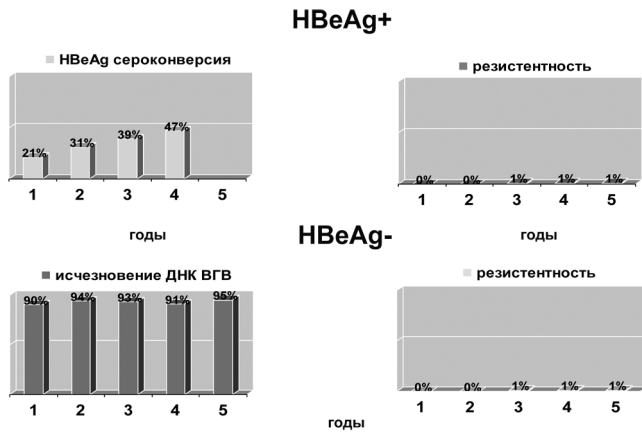


Рис. 4 Эффективность энтекавира при ХГВ

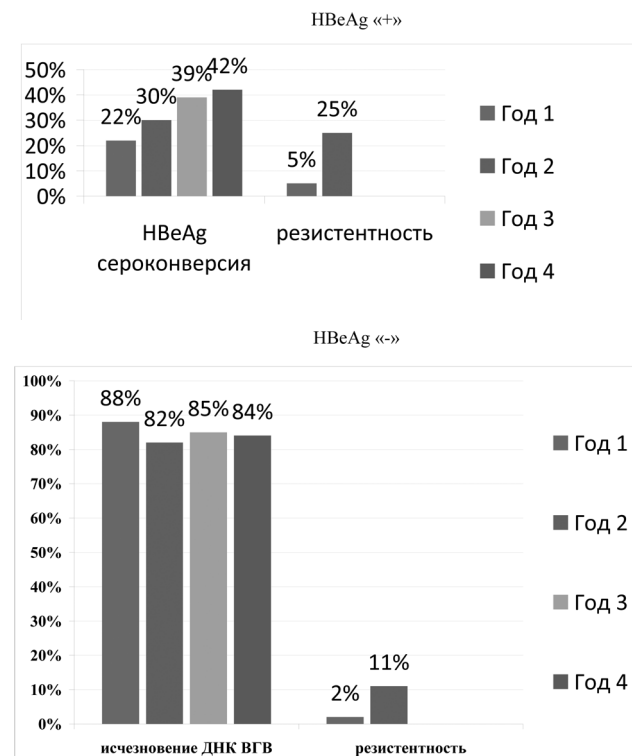


Рис. 5 Эффективность телбивудина при ХГВ

Результаты исследования GLOBE также продемонстрировали, что подавление репликации вируса ГВ к 24-й неделе лечения телбивудином является высокоинформативным критерием эффективности терапии через 2 года [47, 49]. Все это, а также опыт, накопленный в ходе многочисленных исследований по безопасности и эффективности нуклеоз(т)идных аналогов, позволило выработать алгоритм мониторинга больных ХГВ, получающих данные противовирусные препараты (рис. 6) [50].



Рис. 6 Алгоритм мониторинга больных ХГВ, получающих терапию нуклеоз(т)идами

В начале XXI века была обнаружена противовирусная активность в отношении ВГВ у нового нуклеотидного аналога тенофовира. С 2002 года начали проводиться клинические испытания данного препарата. Обобщенные данные по эффективности тенофовира как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных пациентов представлены на рис. 7 [51].

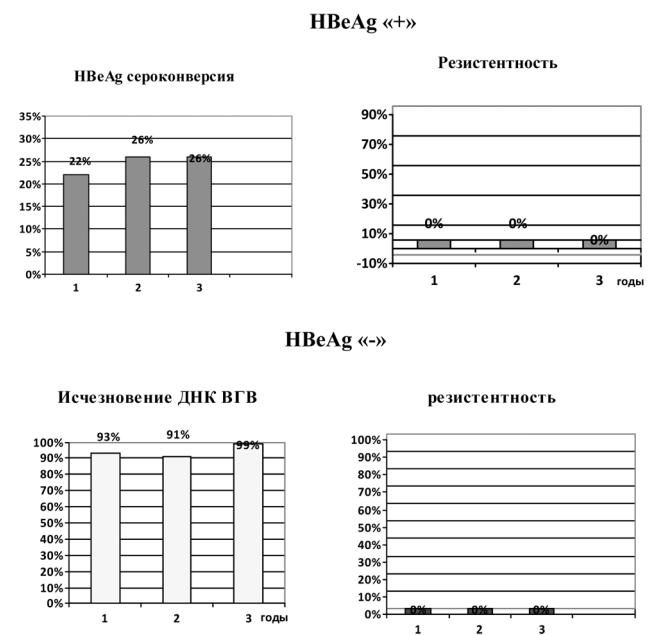


Рис. 7 Эффективность тенофовира при ХГВ

Обращает на себя внимание высокая противовирусная активность и отсутствие резистентности ВГВ к препарату в течение трех лет терапии. Это позволяет с оптимизмом смотреть на длительную многолетнюю монотерапию тенофовиром хронической HBV-инфекции. Следует отметить, что в отличие от большинства стран в РФ данный препарат пока еще не зарегистрирован.

Таким образом, на сегодняшний день результаты многочисленных клинических исследований эффективности и безопасности терапии ХГВ легли

в основу практических рекомендаций ведущих мировых ассоциаций по изучению печени. Наиболее удобными в практическом применении являются рекомендации Европейской ассоциации (EASL), где основными критериями для начала лечения как HBeAg-позитивных, так и HBeAg-негативных пациентов являются следующие [39]:

1. Уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл (для компенсированного HBV-цирроза достаточно положительной качественной ПЦР);

2. Активность АЛТ выше референтных величин (для компенсированного HBV-цирроза активность АЛТ не имеет значения);

3. Умеренная и выраженная некровоспалительная активность (A2-A3 по METAVIR);

4. Умеренный и выше фиброз (F2-F4 по METAVIR).

При этом терапия определенной длительности (для ПИФН 48 недель как при HBeAg-позитивном, так и HBeAg-негативном ХГВ; для нуклеоз(т)идов только при HBeAg-позитивном ХГВ до достижения HBeAg-сероконверсии с последующей 6 – 12-месячной пролонгацией) предпочтительна у пациентов с репликативной активностью ВГВ менее 2×10^6 МЕ/мл и активностью АЛТ более 3-х норм. Среди нуклеоз(т)идов к препаратам первой линии относятся энтекавир, телбивудин и тенофовир. При этом телбивудин следует продолжать только при неопределенной ДНК ВГВ на 24-й неделе лечения. В остальных случаях возможна длительная терапия энтекавиром или тенофовиром до наступления HBeAg-сероконверсии, элиминации HBsAg или развития резистентности.

Что касается возможности элиминации HBsAg на фоне лечения аналогами нуклеоз(т)идов, то в докладе Hoofnagle J.H. на последней конференции Европейского общества по изучению печени (2009 г.) была показана возрастающая вероятность HBsAg сероконверсии по мере увеличения длительности терапии (рис. 8).

Частота HBsAg сероконверсии

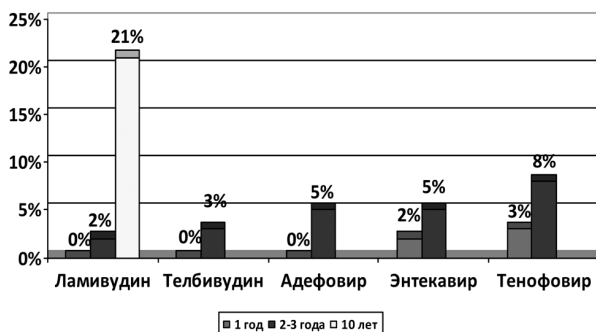


Рис. 8 Возможности длительной терапии аналогами нуклеоз(т)идов

Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных ХГВ, все же остается одна немаловажная проблема — экономическая составляющая тера-

пии. В исследовании Rajendra A. и Wong J.B. было показано, что стоимость лечения ПИФН в течение 1 года примерно соответствует стоимости терапии современными нуклеоз(т)идами в течение двух-трех лет. Это связано с иммуномодулирующим эффектом интерферона, развивающимся и длительно сохраняющимся даже после завершения лечения [52].

Что касается применения комбинированной терапии в качестве первой линии терапии у первичных пациентов с ХГВ в широком масштабе, то сегодня мы можем обсуждать только перспективы такого лечения, поскольку рандомизированных исследований недостаточно, чтобы судить об окончательной его эффективности. Данные исследования включали изучение комбинаций пегилированного интерферона с ламивудином или адефовиром и нуклеоз(т)идных аналогов (ламивудин с адефовиром). Вместе с тем, ограниченность полученных результатов заключалась в отсутствии исследований с использованием недавно зарегистрированных препаратов, таких как энтекавир, телбивудин и тенофовир. Более того, все режимы комбинированной терапии сводились к одновременному началу и окончанию лечения ПИФН и нуклеоз(т)идом. Хотя альтернативные способы назначения препаратов возможны. Например, начало терапии с нуклеоз(т)идного аналога с добавлением в последующем интерферона и/или продолжение лечения нуклеоз(т)идом после комбинированной терапии определенной длительности.

Совсем недавно весьма интересные результаты были получены голландскими гепатологами у 79 пациентов с ХГВ (37 HBeAg-позитивных и 42 HBeAg-негативных), которые в течение 48 недель получили комбинацию ПИФН- α -2a 180 мкг/нед и адефовира 10 мг/сут с последующим наблюдением до 5 лет. Обращают на себя внимание высокие показатели элиминации HBsAg (15%, 17% и 22%) и HBsAg-сероконверсии (13%, 17% и 17%) в конце лечения, через 24 и 72 недели наблюдения соответственно [53].

Суммируя известные данные фундаментальных и клинических исследований в гепатологии, следует отметить, что на сегодняшний день нет преимуществ комбинированного лечения больных ХГВ над монотерапией в отношении быстроты достижения супрессии ДНК ВГВ, частоты HBeAg-сероконверсии, HBsAg-сероконверсии и гистологического улучшения. Однако комбинированная терапия достоверно снижает показатель вирусной резистентности. Кроме того, комбинация ПИФН и ламивудина, как оказалось, в целом имеет аддитивный эффект на подавление репликации ВГВ.

Таким образом, еще раз необходимо подчеркнуть, что в настоящий момент у нас недостаточно данных, чтобы рекомендовать комбинированное

лечение как терапию первой линии для первичных пациентов с ХГВ. Однако она может быть использована лицами с повышенным риском осложнений основного заболевания: суб- и декомпенсированный НВВ-цирроз, НВВ/ВИЧ коинфекция, реципиенты печеночного трансплантата. Для пациентов с лекарственно-резистентными мутантными штаммами ВГВ комбинация нуклеоз(т)идов с отсутствием перекрестной резистентности и высоким генетическим барьером резистентности может быть рекомендована для профилактики последующего развития полирезистентности возбудителя.

Запланированные перспективные исследования должны помочь определить в будущем место комбинированной терапии. Среди главных задач: оценка эффективности новых нуклеоз(т)идов с высоким генетическим барьером резистентности как в комбинации с пегинтерфероном, так и между собой; изучение эффективности комбинированной терапии ПИФН определенной длительности и нуклеоз(т)идным аналогом при длительном использовании; анализ эффективности новой комбинации по сравнению с добавлением второго препарата к предыдущему при развитии лекарственной резистентности вируса; определение эффективности добавления нового препарата или переключения на него при недостаточном ответе на предшествующую терапию нуклеоз(т)идом.

Эволюция противовирусной терапии ХГД

В 1977 г. М. Ризетто открыл вирус гепатита D (ХГД), вызывающий дельта-инфекцию только при наличии у больного НВsAg. В 80-е годы, как было сказано выше, основной упор в лечении ХГВ, а соответственно и ХГД, исследователи делали на рекомбинантные интерфероны, которые показали недостаточную эффективность в отношении НВВ-инфекции и оказывали слабое воздействие на дельта-вирус [54]. В 90-е годы исследовались и подбирались дозировки простого рекомбинантного интерферона для лечения хронической HDV-инфекции, однако значимого эффекта в терапии ХГД достичь не удалось [55, 56, 57].

В начале XXI столетия с появлением пегилированных интерферонов эффективность противовирусной терапии ХГД несколько возросла. Так, в исследованиях с ПИФН α -2b 1,5 мкг/кг/нед, выполненных в 2004 и 2006 гг., частота УВО колебалась от 17% до 36%. Также необходимо отметить, что добавление к терапии рибавирина достоверно не увеличивало частоту УВО [58, 59].

Исследователями из Германии, Греции и Турции в 2006 г. под руководством М. Manns и С. Yurdaydin была выполнена оригинальная работа — HEP-NET/Международное исследование (HIDIT-1) по оценке эффективности и безопасности ПИФН α -2a и адефовира при ХГД. В исследо-

вание был включен 91 пациент: 39 в Турции; 43 в Германии; 9 в Греции. Больных рандомизировали на 3 группы: 1. — ПИФН α -2a 180 мкг/нед и Адефовир 10 мг/сут. (n=30); 2. — ПИФН α -2a 180 мкг/нед и плацебо (n=29); 3. — Адефовир 10 мг/сут (n=31). Курс лечения в каждой группе составил 48 недель, наблюдения — 24 недели. В ходе исследования была установлена интересная закономерность: содержание НВsAg достоверно не отражало уровень ДНК ВГВ. Напротив, отмечалась прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией НВsAg и уровнем РНК ВГД ($r=0,324$; $p=0,002$). Нормализация активности АЛТ к 48-й неделе терапии обнаруживалась у четверти больных во всех группах, за исключением пациентов, получавших монотерапию адефовиром. Репликативная активность ВГВ значимо снижалась у всех пациентов к 48-й неделе, однако в конце периода наблюдения возвращалась к исходному уровню. Уровень НВsAg у больных ХГД, получавших комбинацию ПИФН α -2a и адефовира, на фоне лечения достоверно снижался по сравнению с монотерапией ПИФН α -2a или адефовиром. При этом у трех пациентов первой группы (у двух в процессе терапии и у одного в ходе наблюдения) наблюдалась элиминация НВsAg. У всех больных на фоне терапии выявлялось достоверное снижение РНК HDV к 48-й неделе (рис. 9) [60, 61].

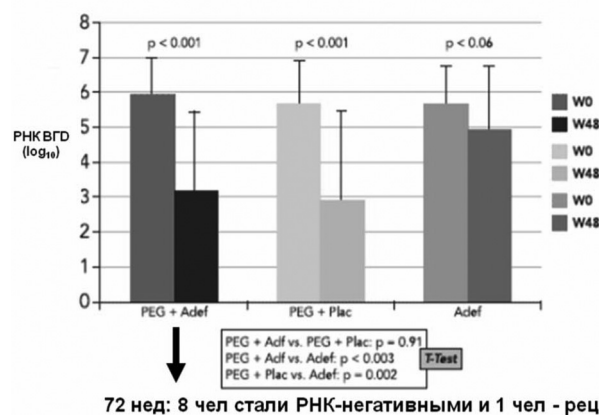


Рис. 9 Уровень РНК ВГД на фоне противовирусной терапии

Данное исследование продемонстрировало значимый противовирусный эффект ПИФН α -2a в отношении ВГД более чем у 40% пациентов (снижение вирусной нагрузки на 2 порядка и более): УВО развился у 27% пациентов. В то же время было показано, что адефовир не влияет на репликацию ВГД, но может использоваться у пациентов с высоким уровнем ДНК ВГВ. Комбинация же ПИФН α -2a и адефовира не имела преимуществ по сравнению с монотерапией ПИФН α -2a в отношении снижения репликативной активности ВГД, но достоверно влияла на уменьшение концентрации НВsAg и его элиминацию.

Эволюция противовирусной терапии ХГС

Несмотря на то, что вирус ГС (ВГС, HCV) был выделен М. Houghton и его коллегами в 1989 г. [62], взгляды на этиотропную терапию хронического гепатита С (ХГС) уже с начала 90-х годов претерпели значительные изменения. По настоящее время не останавливается процесс оптимизации лечения. Условно выделяют, а также прогнозируют следующие этапы в развитии противовирусной терапии HCV-инфекции: 1. Эмпирическая фаза (охватывает период с 1990 по 2000 гг.); 2. Фаза усовершенствования (2000 – 2010 гг.); 3. Фаза специфической направленности терапии (с 2011 г.), переходящая в этап, прогнозируемый как фаза «комбинации малых молекул» [63].

Эмпирическая фаза. В 90-е годы XX века, опираясь на опыт лечения ХГВ, в качестве этиотропного препарата стали исследовать рекомбинатные интерфероны. Вначале они применялись в монорежиме, подбирались дозировки, увеличивались сроки лечения с 6 до 12 месяцев, было установлено значение генотипов ВГС и вирусной нагрузки для прогнозирования результатов и длительности терапии. Появились и первые успехи, однако частота УВО (отсутствие РНК HCV в течение 24 недель после завершения лечения) не превышала 25%. Добавление к стандартному интерферону нуклеозидного аналога рибавирина, одобренного FDA в качестве противовирусного препарата, активного в отношении ВГС, в середине 90-х годов значительно повысило эффективность лечения [64, 65, 66, 67, 69]. В этот период активно изучались интенсивные режимы высокодозной интерферонотерапии, когда препарат пытались вводить ежедневно по 5 – 10 млн МЕ. Благодаря общим усилиям, к началу нового столетия удалось увеличить частоту УВО до 47% [68].

Фаза усовершенствования. В конце XX, начале XXI веков в клиническую практику начали внедряться пегилированные интерфероны (ПИФНа-2а и ПИФНа-2b). Применение этих препаратов в комбинации с рибавирином позволило сделать качественный прорыв в лечении хронической HCV-инфекции. Частота УВО (при всех генотипах вируса) возросла до 66%. Также было показано, что комбинированная противовирусная терапия более успешна у пациентов, инфицированных не первым и не четвертым генотипами вируса. Так, частота УВО при лечении пациентов с генотипом 1 HCV составила от 29% (при 24-недельном курсе терапии и дозе рибавирина 200 мг/сут.) до 52% (при 48-недельном курсе лечения и дозе рибавирина 1000 – 1200 мг/сут). В то же время у пациентов с генотипами вируса 2 и 3 УВО наблюдался у 79% – 84% как при 24, так и при 48-недельной терапии. Это позволило обозначить оптимальные сроки лечения и дозу рибавирина: для пациентов с генотипом 1 ВГС – 48 недель и

рибавирин 1000 – 1200 мг/сут. (в зависимости от массы больного), для больных с генотипами 2 и 3 – 24 недели и рибавирин 800 мг/сут. [70, 71].

Однако недостаточная эффективность комбинированной терапии ХГС требовала более точных прогностических критериев. На основании накопленного опыта такие критерии были сформулированы. Быстрый вирусологический ответ (БВО) – HCV РНК отрицательная к концу 4-й недели лечения (<50 МЕ/мл). Полный ранний вирусологический ответ (РВО) – БВО отсутствует, но HCV РНК не определяется на 12-й неделе лечения (<50 МЕ/мл). Частичный РВО – нет БВО, РНК HCV выявляется на 12-й неделе, но при снижении на 2log10 и более от исходной. Медленный вирусологический ответ (МВО) – отсутствие БВО, наличие частичного РВО и исчезновение вируса из сыворотки крови лишь на 24-й неделе терапии [72, 73].

Как показали результаты исследования, проведенного под руководством П. Марселина и доложенные на 18-й конференции Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени в 2008 г., частота УВО у пациентов с генотипом 1, достигших БВО, составила 87%. Однако таких лиц оказалось всего 16%. Больные, у которых наблюдался полный РВО, составили 68%, а частичный РВО – 27%. У пациентов, не достигших РВО, УВО был отмечен лишь в 5% случаев (рис. 10) [73].

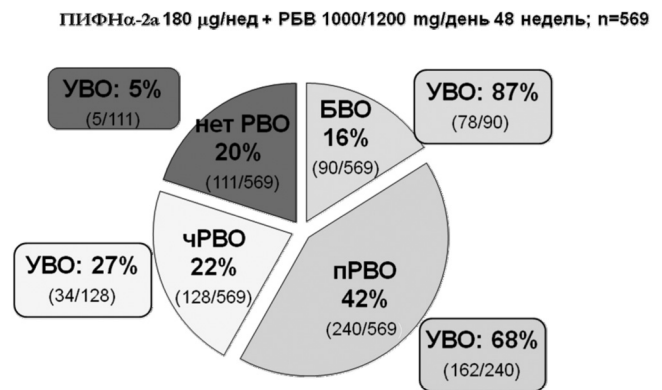


Рис. 10 УВО при генотипе 1b в зависимости от ответа в процессе лечения

Опираясь на сформулированные прогностические критерии и результаты клинических исследований, были предложены более эффективные схемы лечения хронической HCV-инфекции с генотипом 1. В частности, при БВО и низкой вирусной репликации (менее 800 000 МЕ/мл) больные ХГС могут получать лечение ПИФН и рибавирином в течение 24-х недель. Проведенные исследования показали, что в данной ситуации частота УВО на фоне полугодового лечения составила 93%, а годового – 96%. Необходимо отметить, что при высокой вирусной нагрузке, наличии метаболического синдрома, цирроза, ВИЧ коинфекции

и других неблагоприятных факторов, несмотря на высокую частоту УВО в двух группах, рецидивы заболевания достоверно реже встречались у больных, получавших терапию 1 год (4%), против 37% у пациентов, лечившихся 24 недели. Вот почему 24-недельная терапия у пациентов с 1 генотипом может быть рекомендована только при наличии БВО, исходно низкой вирусной нагрузке и отсутствии неблагоприятных прогностических факторов [74, 75].

Не меньшей прогностической ценностью обладает и РВО. Пациенты, у которых наблюдался полный РВО, достигали УВО, по данным разных авторов, от 52% до 77%. При этом продление сроков терапии до 72 недель достоверно не увеличивало частоту УВО [70, 76, 77, 78, 79, 80].

В свою очередь, больным, у которых наблюдался частичный РВО, а к 24-й неделе РНК ВГС не выявлялась (МВО), напротив, продление сроков лечения до 72-х недель достоверно увеличивало вероятность УВО (от 46% до 69%), в то время как при стандартных сроках терапии данной категории больных УВО отмечался в 16% – 52% [79, 81].

Таким образом, на основании полученного опыта, был предложен алгоритм лечения пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС (рис. 11).

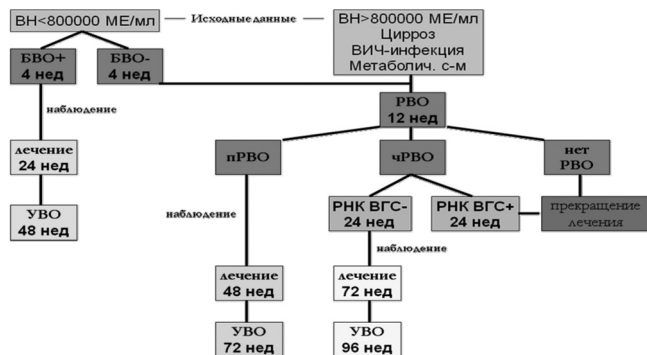


Рис. 11 Алгоритм лечения ХГС – генотип 1

Хорошо известно, что генотипы 2 и 3 ВГС наиболее благоприятны в прогностическом плане. На фоне стандартных режимов противовирусной терапии БВО наблюдается у 60% – 71% пациентов; полный РВО – у 24% – 29%; частичный РВО – у 1% – 3%; УВО – у 68% – 77%. При этом у пациентов с БВО при генотипах 2 и 3 УВО развивался в 86% случаев [82]. Встает закономерный вопрос: возможно ли укорочение длительности терапии при генотипах 2, 3 и БВО? В исследовании North-C было показано, что при наличии БВО частота УВО статистически значимо не различалась как при длительности терапии 14 недель (91%), так и при стандартном 24-недельном курсе лечения (95%) [83].

Однако в исследовании ACCELERATE, на первый взгляд, 16-недельный курс терапии у боль-

ных с БВО не продемонстрировал существенных преимуществ по сравнению с 24-недельным. Частота УВО, соответственно, составила 79% и 85% ($p=0,02$). В то же время у пациентов, достигших БВО и имевших исходно низкую репликацию ВГС (менее 400 000 МЕ/мл), частота УВО была сопоставима как при укороченном, так и при стандартном курсе лечения, приближаясь к 90% [84].

Второй вопрос, решение которого заинтересовало исследователей, нужно ли увеличение длительности терапии пациентам с генотипами 2 и 3 ВГС, не достигшим БВО? Как было доложено на 42-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению печени в 2007 г., частота УВО достоверно не различалась у данных пациентов, получавших лечение в течение 24-х и 48-ми недель (67% – 76%, $p=0,46$). Однако частота рецидивов заболевания была статистически значимо ниже у больных, пролеченных в течение 1 года (4 и 26%) [85]. В этой связи в настоящее время заканчивается клиническое исследование (NCORE 2/3) у пациентов с генотипами 2 и 3 и отсутствием БВО, для того чтобы ответить на поставленный вопрос о возможной пользе увеличения терапии до 48-ми недель.

Таким образом, на сегодняшний день, опираясь на имеющиеся результаты, предложен следующий алгоритм лечения больных ХГС с генотипами 2 и 3 ВГС (рис. 12).

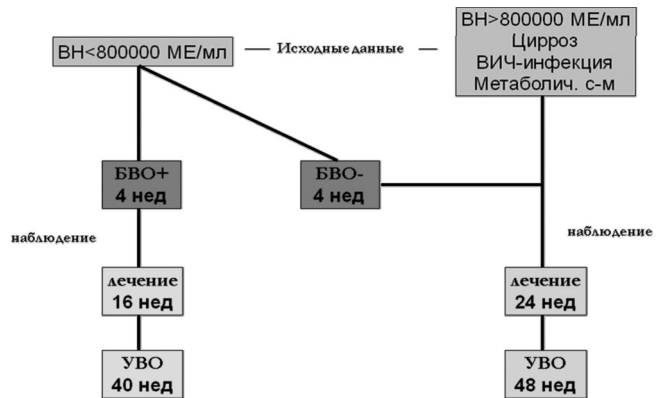


Рис. 12 Алгоритм лечения ХГС при генотипе 2,3

В настоящее время делаются попытки оптимизировать лечение больных ХГС и первым генотипом вируса, имеющих высокую репликативную активность ВГС и/или другие неблагоприятные прогностические факторы. Результаты некоторых пилотных исследований показали достоверное повышение частоты УВО при увеличении дозы ПИФН и рибавирина, по сравнению со стандартным курсом лечения [86]. В этой связи для окончательного суждения о необходимости повышения дозы используемых препаратов необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные исследования.

Этапы будущего терапии ХГС. Фаза специфической направленности терапии в отношении ВГС

Возможно, повышать дозировку ПИФН и рибавирин, а также длительность терапии не придется, по аналогии с использованием стандартного интерферона в конце 90-х годов, когда ему на смену пришел пегилированный интерферон. В настоящее время активно исследуются новые прямые с мощным противовирусным эффектом препараты — малые молекулы — ингибиторы полимеразы и протеазы ВГС, регистрация которых планируется в ближайшее время (табл. 1).

Таблица 1

Новые прямые противовирусные препараты

Ингибиторы протеазы	Ингибиторы полимеразы
Телапревир Боцепревир	R7128 PS-00868554
R7227 TMC 435	VI 207127 ANA 598
VI 201335 МК-7009	VCH-916 VCH-212
SCH 900518	ABT-333 МК-3281
	IDX 184

На эти лекарственные средства возлагается особая надежда. Уже сейчас результаты клинических исследований эффективности и безопасности теллапревира и боцепревира, используемых в качестве третьего компонента в комбинированной противовирусной терапии, показали, что УВО у пациентов с генотипом 1, получавших тройную терапию (ПИНФ α -2а, рибавирин, теллапревир или ПИНФ α -2b, рибавирин, боцепревир), достигает 69% и 75%, против 46% и 38% на фоне стандартных схем лечения, соответственно [87, 88].

Значительное снижение вирусной нагрузки при лечении не ответивших на стандартную терапию пациентов с генотипами 2 и 3 продемонстрировала тройная терапия с использованием нового ингибитора полимеразы R7128. Так, комбинация ПИНФ α -2а, рибавирин и R7128 приводила к БВО в 88% случаев по сравнению с 20% при стандартной терапии ПИНФ α -2а и рибавирином [89].

В данной статье не рассматриваются вопросы, связанные с противовирусной терапией у пациентов, которые не достигли УВО на первый курс лечения ПИФН и рибавирином. В настоящее время лишь пациенты с рецидивом после первого курса могут рассчитывать на повторную терапию большей длительности. Что касается пациентов, которые имеют частичный ответ или вообще «не отвечают» в процессе лечения, то все надежды специалистов связаны именно с внедрением в практику ингибиторов ферментов ВГС, которые должны помочь этой трудной категории больных.

Заключение

В заключении необходимо отметить, что золотым стандартом в оценке эффективности противовирусного лечения ХГС является УВО. В этой связи интересно 18-летнее наблюдение за 344 HCV-инфицированными пациентами, получившими монотерапию стандартным интерфероном и достигшими УВО. По результатам данного исследования, через 18 лет после окончания интерферонотерапии РНК HCV не определялась во всех образцах сыворотки крови и мононуклеаров. Она выявлялась в ткани печени только у двух из 114 человек (1,7%). Стабилизация или регрессия фиброза были отмечены у 88% пролеченных больных, а прогрессия фиброза (12%) ассоциировалась только с сопутствующей жировой болезнью печени. Биохимические показатели находились в пределах нормы у 94% пациентов. Таким образом, было показано, что УВО является длительным и ассоциируется с эрадикацией HCV-инфекции [90]. Это более чем убедительное доказательство значимости и необходимости этиотропной терапии у больных хроническими вирусными гепатитами.

Литература

1. Sherlock S. Course of long incubation (virus B) hepatitis / S. Sherlock // Brit. Med. Bull. 1972. — Vol.28. — P. 109—113.
2. Levene C. Incidence of antibodies against beta-lipoproteins (Ag system), and the factors influencing isoimmunisation in transfused patients in the U.S.A. and Italy / C. Levene, B.S. Blumberg, A. Vierrucci et al. // Lancet. — 1967. — Vol.2, №7516. — P. 582—585.
3. Dane D.S. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis / D.S. Dane, C.H. Cameron, M. Briggs // Lancet. — 1970. — Vol.1, №7649. — P. 695—698.
4. Vilela M.D. Action of an anti-viral on the Australia antigen in patients with hepatitis A virus and in healthy carriers / M.D. Vilela, W.A. Siqueira, L.D. Rodriguez et al. // G E N. — 1977. — Vol. 31, №3. — P. 149—155.
5. Whitley R. Vidarabine: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use / R. Whitley, C. Alford, F. Hess et al. // Drugs. — 1980. — Vol. 20, №4. — P. 267—282.
6. Auer I.O. Therapy of chronic hepatitis (author's transl) / I.O. Auer // Leber Magen Darm. — 1980. — Vol.10, №5. — P. 251—258.
7. Sherlock S. Treatment of chronic hepatitis / S. Sherlock // Ann Acad Med Singapore. — 1980 — Vol.9, №2. — P. 185—187.
8. Hafkin B. Effects of interferon and adenine arabinoside treatment of hepatitis B virus infection on cellular immune responses / B. Hafkin, R.B. Pollard, M.L. Tiku et al. // Antimicrob Agents Chemother — 1979. — Vol.16, №6. — P. 781—787.
9. Fattovich G. Long-term effect of low dose recombinant interferon therapy in patients with chronic hepatitis B / G. Fattovich, L. Brollo, S. Boscarro et al. // J.Hepatol. — 1989. — Vol.9, №3. — P. 331—337.
10. Coppens J.P. Prospective trial of recombinant leucocyte interferon in chronic hepatitis B: a 10-month follow-

- up study / J.P. Coppens, C. Cornu, E. Lens et al. // *Liver*. — 1989. — Vol.9, №5. — P. 307–313.
11. Porres J.C. Different doses of recombinant alpha interferon in the treatment of chronic hepatitis B patients without antibodies against the human immunodeficiency virus / J.C. Porres, V. Carreo, I. Mora et al. // *Hepatogastroenterology*. — 1988. — Vol.35, №6. — P. 300–303.
 12. Brook M.G. Histological improvement after anti-viral treatment for chronic hepatitis B virus infection / M.G. Brook, L. Petrovic, J.A. McDonald et al. // *J. Hepatol.* — 1989. — Vol.8, №2. — P. 218–225.
 13. Marcellin P. Vidarabine treatment of chronic active hepatitis associated with hepatitis B virus multiplication. A randomized multicenter study / P. Marcellin, D. Ouzan, F. Degos et al. // *Gastroenterol Clin. Biol.* — 1987. — Vol.11, №8-9. — P. 568–573.
 14. Di Biscigliè A.M. A randomized, controlled trial of recombinant alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B / A.M. Di Biscigliè, T.L. Fong, M.W. Fried et al. // *Am J Gastroenterol.* — 1993. — Vol.88, №11. — P. 1887–1892.
 15. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. / F. Tin, A. Liberati, A. Crax et al. // *J Hepatol.* 1993 Jun;18(2):154–62.
 16. Lok A.S. Treatment of chronic hepatitis B / A.S. Lok // *J. Viral. Hepat.* — 1994. — Vol.1, №2. — P. 105–124.
 17. Dusheiko G.M. Lamivudine treatment of chronic hepatitis B / G.M. Dusheiko // *Rev. Med. Virol.* — 1998. — Vol.8 — P. 153–159.
 18. Hong J.H. Current status of anti-HBV chemotherapy / J.H. Hong, Y. Choi, B.K. Chun et al. // *Arch Pharm. Res.* — 1998. — Vol.21, №2. — P. 89–105.
 19. Doong S.L. Inhibition of the replication of hepatitis B virus in vitro by 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine and related analogues / S.L. Doong, C.H. Tsai, R.F. Schinazi et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1991. — Vol.88, №19. — P. 8495–8499.
 20. Lai C.L. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group / C.L. Lai, R.N. Chien, N.W. Leung et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol.339. — P. 61–68.
 21. Sokal E. Doze finding and safety of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B / E. Sokal, E.A. Roberts, G. Mieli-Vergani et al. // *Hepatology.* — 1998. — Vol.28. — P. 489A.
 22. Grellier L. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis / L. Grellier, D. Mutimer, M. Ahmend et al. // *Lancet.* - 1996. — Vol.348. — P. 1212–1215.
 23. Perrilo R. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation / R. Perrilo, J. Rakela, J. Deinstage et al. // *Hepatology.* — 1999. — Vol.29. — P. 1581–1586.
 24. Hadziyannis S.J. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years / S.J. Hadziyannis, N.C. Tassopoulos, E.J. Heathcote et al. // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol.131, №6. — P. 1743–1751.
 25. Melegari M. Hepatitis B mutants associated with 3 TC and famciclovir administration are replication defective / M. Melegari, P.P. Scaglioni, J.R. Wands // *Hepatology.* — 1998. — Vol.27. — P. 628–633.
 26. Hadziyannis S.J. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B / S.J. Hadziyannis, G.V. Papatheodoridis, E. Dimou et al. // *Hepatology.* — 2000. — Vol.32, №4, Pt.1. — P. 847–851.
 27. Lin S.M. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma / S.M. Lin, M.L. Yu, C.M. Lee et al. // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol.46, №1. — P. 45–52.
 28. Lampertico P. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy / P. Lampertico, E. Del Ninno, M. Vigan et al. // *Hepatology.* — 2003. — Vol.37, №4. — P. 756–763.
 29. Moucari R. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up / R. Moucari, A. Korevaar, O. Lada et al. // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol.50, №6. — P. 1084–1092.
 30. Fattovich G. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) / G. Fattovich, G. Giustina, J. Sanchez-Tapias et al. // *Am J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol.93, №6. — P. 896–900.
 31. Lau G.K. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B / G.K. Lau, T. Piratvisuth, K.X. Luo et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol.352, №26. — P. 2682–2695.
 32. Janssen H.L. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial / H.L. Janssen, M. van Zonneveld, H. Senturk et al. // *Lancet.* — 2005. — Vol.365, №9454. — P. 123–129.
 33. Chan H.L. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone / H.L. Chan, N.W. Leung, A.Y. Hui et al. // *Ann Intern Med.* — 2005. — Vol.142, №4. — P. 240–250.
 34. Marcellin P. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B / P. Marcellin, G.K. Lau, F. Bonino et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Sep.
 35. Buster E.H. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b / E.H. Buster, H.J. Flink, Y. Cakaloglu et al. // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol.135, №2. — P. 459–467.
 36. Marcellin P. Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a / P. Marcellin, F. Bonino, G.K. Lau et al. // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol.136, №7. — P. 2169–2179. — e.1–4.
 37. Buster E.H. Factors that Predict Response of Patients with Hepatitis Be Antigen-Positive Chronic Hepatitis B to Peginterferon-alpha / E.H. Buster, B.E. Hansen, G.K. Lau et al. // *Gastroenterology.* — 2009. — Sep. 5. В печати.
 38. Нурмухаметова Е.А. Генотипы вируса гепатита В: потенциальное клиническое значение / Е.А. Нурмухаметова, Н.П. Блохина // *Фарматека.* — 2008. — Т.156, №2. — С.33–35.
 39. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association For The Study Of The Liver // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 50, №2. — P. 227–242.
 40. Brunetto M.R. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B / M.R. Brunetto, F. Moriconi, F. Bonino et al. // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol.49, №4. — P. 1141–1150.
 41. Moucari R. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients / R. Moucari, V. Mackiewicz, O. Lada et al. // *Hepatology.* — 2009. — Vol.49, №4. — P. 1151–1157.

42. Lau GKK HBsAg decline in patients treated with PEGASYS and its association with post-treatment response in HBeAg positive chronic hepatitis B. / GKK Lau // Presented at: Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). – Poster 083. – February 13–16, 2009; Hong Kong, China.
43. Moucari R. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up / R. Moucari, A. Korevaar, O. Lada et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol.50, №6. – P. 1084–1092.
44. Chang T.T. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B; BEHoLD A1463022 Study Group / T.T. Chang, R.G. Gish, R. de Man et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.354, №10. – P. 1001–1010.
45. Lai C.L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B; BEHoLD A1463027 Study Group / C.L. Lai, D. Shouval, A.S. Lok et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, №10. – P. 1011–1020.
46. Gish R.G. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B / R.G. Gish // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol.133. – P. 1437–1444.
47. Lai C.L. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B / C.L. Lai, E. Gane, Y.F. Liaw et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol.357. – P. 2576–88.
48. Liaw Y.F. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B; GLOBE Study Group / Y.F. Liaw, E. Gane, N. Leung et al. // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol.136, №2. – P. 486–495.
49. Zeuzem S. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B / S. Zeuzem, E. Gane, Y.F. Liaw et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol.51, №1. – P. 11–20.
50. Keeffe E.B. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update / E.B. Keeffe, D.T. Dieterich, S.H. Han et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol.6, №12. – P. 1315–1341.
51. Marcellin P. Tenofovir dioxoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B / P. Marcellin, E.J. Heathcote, M. Buti et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.359, №23. – P. 2442–2455.
52. Rajendra A. Economics of chronic hepatitis B and hepatitis C / A. Rajendra, J.B. Wong // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol.47, №4. – P. 608–617.
53. Takkenberg B. Baseline HBsAg level predict HBsAg loss in chronic hepatitis B patients treated with a combination of peginterferon alfa-2a and adefovir: an interim analysis / B. Takkenberg, H. Zaaijer, C. Weegink et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol 50 (Suppl 1). – P. S8.
54. Rizzetto M. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2 recombinant interferon / M. Rizzetto, F. Rosina, G. Saracco et al. // *J. Hepatol.* – 1986. – Vol.3. – Suppl.2. – P. 229–233.
55. Rosina F. A randomized controlled trial of a 12-month course of recombinant human interferon-alpha in chronic delta (type D) hepatitis: a multicenter Italian study / F. Rosina, C. Pintus, C. Meschievitz et al. // *Hepatology.* – 1991. – Vol.13, №6. – P. 1052–1056.
56. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a / P. Farci, A. Mandas, A. Coiana et al. // *N.Engl.J.Med.* – 1994. – Vol.330, №2. – P. 88–94.
57. Gaudin G.L. The French experience of treatment of chronic type D hepatitis with a 12-month course of interferon alpha-2B. Results of a randomized controlled trial / G.L. Gaudin, P. Faure, H. Godinot et al. // *Liver* – 1995. – Vol.15, №1. – P. 45–52.
58. Castelnau C. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up / C. Castelnau, F. Le Gal, M.P. Ripault et al. // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol.44, №3. – P. 728–735.
59. Niro G.A. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta / G.A. Niro, A. Ciancio, G.B. Gaeta et al. // *Hepatology.* – 2006. – Vol.44, №3. – P. 713–720.
60. Heidrich B. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe / B. Heidrich, K. Deterding, H.L. Tillmann et al. // *J. Viral Hepat.* – 2009. – № 12. – P. 883–94.
61. Yurdaydin C. Hepatitis D. / C. Yurdaydin, E.S. Koytak, J.S. Glenn // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2007. – Vol.10, №6. – P. 456–463.
62. Балаян М.С. Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь. – 2-е изд. / М. С. Балаян, М. И. Михайлов. – М., 1999. – 42 с.
63. Weisberg I. New Treatments for Hepatitis C: Life Cycle Lessons / I. Weisberg, S.H. Sigal, I.M. Jacobson // *Current Hepatitis Reports.* – 2007. – Vol.6. – P. 75–82.
64. Marcellin P. Recombinant human gamma-interferon in patients with chronic active hepatitis B: pharmacokinetics, tolerance and biological effects / P. Marcellin, M.A. Lioriot, N. Boyer et al. // *Hepatology.* – 1990. – Vol.12, №1. – P. 155–158.
65. Tripi S. Interferon-alpha alone versus Interferon-alpha plus Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Not Responding to Previous Interferon-alpha Treatment / S. Tripi, G. Di Gaetano, M. Soresi et al. // *BioDrugs.* – 2000. – Vol.13, №4. – P. 299–304.
66. Barbaro G. Interferon-alpha-2B and ribavirin in combination for chronic hepatitis C patients not responding to interferon-alpha alone: an Italian multicenter, randomized, controlled, clinical study / G. Barbaro, G. Di Lorenzo, M. Soldini et al. // *Am J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol.93, №12. – P. 2445–2451.
67. Clarysse C. Genotype, serum level of HCV-RNA and response to interferon-alpha treatment in patients with chronic hepatitis C / C. Clarysse, C. Van den Eynde, F. Nevens et al. // *Neth. J. Med.* – 1995. – Vol.47, №6. – P. 265–271.
68. Lee S.S. Pilot study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values / S.S. Lee, M. Sherman // *J. Viral Hepat.* – 2001. – Vol. 8, №3. – P. 202–205.
69. Saracco G. The long-term efficacy of interferon alfa in chronic hepatitis C patients: a critical review / G. Saracco, M. Rizzetto // *J. Gastroenterol., Hepatol.* – 1995. – Vol.10, №6. – P. 668–673.
70. Manns M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns, J.G. McHutchison, S.C. Gordon et al. // *Lancet.* – 2001. – Vol.358, №9286. – P. 958–965.
71. Hadziyannis S.J. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose; PEGASYS International Study Group / S.J. Hadziyannis, H. Jr. Sette, T.R. Morgan et al. // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol.140, №5. – P. 346–355.
72. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев. – Санкт-Петербург: Фолиант. – 2006. – 184 с.
73. Marcellin P. Improved Prediction of SVR by Differentiating Early Virologic Response (EVR) into Rapid Virologic Response (RVR), Complete EVR (cEVR) and Partial EVR

- (pEVR) in Genotype 1 Patients Treated with Peginterferon Alfa-2a (40KD) Pegasys) and Ribavirin (Copegus) / P. Marcellin, D. Jensen, S. J. Hadziyannis et al. // Hepatology International. – Vol.2, Supplement 3, №3 – 2008. – Abstract FP022. – P. 332.
74. Jensen D.M. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy / D.M. Jensen, T.R. Morgan, P. Marcellin et al. // J. Hepatol. – 2006. – Vol.43, №5. – P. 954–60.
75. Zeuzem S. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia / S. Zeuzem, M. Buti, P. Ferenci et al. // J. Hepatol. – 2006. – Vol.44, №1. – P. 97–103.
76. Fried M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol.347, №13. – P. 975–982.
77. Ferenci P. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin / P. Ferenci, M.W. Fried, M.L. Shiffman et al. // J. Hepatol. – 2005. – Vol.43, №3. – P. 425–433.
78. Berg T. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin / T. Berg, M. von Wagner, S. Nasser et al. // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.130, №4. – P. 1086–1097.
79. Sanchez – Tapias J.M. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment / J.M. Sanchez – Tapias, M. Diago, P. Escartin, J. Enriquez et al. // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.130, №4. – P. 1086–1097.
80. Bronowicki J.P. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin / J.P. Bronowicki, D. Ouzan, T. Asselah et al. // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.131, №4. – P. 1040–1048.
81. Pearlman B.L. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders / B.L. Pearlman, C. Ehleben, S. Saifee // J. Hepatol. – 2007. – Vol.46, №6. – P. 1688–1694.
82. Fried M.W., Rapid virological response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried // Program and abstracts of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. – J. Hepatol. – April 2008.
83. Dalgard O. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response / O. Dalgard, K. Bjoro, H. Ring-Larsen et al. // J. Hepatol. – 2008. – Vol.47, №1. – P. 35–42.
84. Shiffman M.L. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3; ACCELERATE Investigators / M.L. Shiffman, F. Suter, B.R. Bacon et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol.357, №2. – P. 124–134.
85. Willems B. 48 Weeks & High Ribavirin Dose May Improve SVR Rates for Genotype 2/3, French study / B. Willems // Program and abstracts of the 42nd Meeting of the European Association for the Study of Liver Diseases. – J. Hepatol. – April 2007.
86. Fried M.W. Improved outcomes in patients with hepatitis C with difficult-to-treat characteristics: randomized study of higher doses of peginterferon alpha-2a and ribavirin / M.W. Fried, D.M. Jensen, M. Rodriguez-Torres et al. // J. Hepatol. – 2008. – Vol.48, №4. – P.1033–1043.
87. Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM1) (SPRINT-2). In print // www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705432?term=SPRINT-2&rank=1.
88. Zeuzem S. Telaprevir in combination with peginterferon – alfa-2a with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: final results of the prove2 / S. Zeuzem, C. Hezode, P. Ferenci et al. // Abstract 243. – J. Hepatol. – 2008. – Vol.48, №4 (suppl). – P. 113 A.
89. Gane E.G. Antiviral activity of the HCV nucleocleod polymerase inhibitor R7128 in HCV genotype 2 and 3 prior non-responders: interim results of R7128 1500 mg BID with PEG-IFN and ribavirin for 28 days / E.G. Gane, M. Rodriguez-Torres, D.R. Nelson et al. // J. Hepatol., Abstract LB10. – 2008. – Vol.48, №4 (suppl). – P. 267 A.
90. Maylin S. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C / S. Maylin, M. Martinot-Peignoux, R. Moucari et al. // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.135, №3. – P. 821–829.

Контактная информация:

Жгданов К.В. Тел.: 8 (812) 542-92-14 E-mail: kvzhdanov@rambler.ru