

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В В СОСТАВЕ ДВОЙНОЙ СХЕМЫ (ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА 2В И РИБАВИРИН) ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ГЕНОТИПАМИ 2 И 3. ОПЫТ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А.И. Павлов¹, С.М. Кириллов¹, Д.С. Пономаренко¹, А.К. Хаваншанов¹, Ж.В. Фадина¹, И.В. Бобкова¹, В.И. Васенко¹, Г.А. Володина¹, Т.Ю. Куликова¹, Ю.Н. Линькова², М.А. Морозова²

¹ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого, Москва, Россия

² ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Efficacy and safety of cepeginterferon alfa-2b in double treatment regimen (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3. Experience of real clinical practice

A.I. Pavlov¹, S.M. Kirillov¹, D.S. Ponomarenko¹, A.K. Havanshanov¹, J.V. Fadina¹, I.V. Bobkova¹, V.I. Vasenko¹, G.A. Volodina¹, T.Yu. Kulikova¹, Yu.N. Linkova², M.A. Morozova²

¹ Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Moscow, Russia

² JSC «BIOCAD», St. Petersburg, Russia

Резюме

Цель: проанализировать опыт применения цепэгинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цепэгинтерферон альфа-2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3 в клинической практике; оценить эффективность, безопасность и переносимость лечения.

Материалы и методы. С февраля 2013 г. по март 2016 г. в Центре гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневого 73 пациента с хроническим гепатитом С (ХГС) получали противовирусную терапию (ПВТ) с применением двойной схемы, включающей цепэгинтерферон альфа-2b (цеПЭГ-ИФН альфа-2b) и рибавирин. Эффективность лечения оценивалась по частоте достижения вирусологического ответа через 24 недели после окончания терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО24).

В процессе лечения фиксировались все случаи нарушения самочувствия пациентов и отклонений от нормы в лабораторных тестах крови. Выраженность нежелательных явлений оценивалась в соответствии с классификацией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Результаты. 73 пациента с ХГС, генотипом 2 и 3, получали цеПЭГ-ИФН альфа-2b 1,5 мкг/кг/нед. и рибавирин 800–1400 мг/сут в зависимости от массы тела в течение 24 недель. УВО 24 был зафиксирован у 94,7% (n=54) пациентов с 3 генотипом HCV и у 93,7% (n=15) пациентов с 2 генотипом. В течение первых 12 недель терапии у большинства пациентов отмечена нормализация активности сывороточных трансаминаз. Все наблюдавшиеся нежелательные явления были характерны для интерферона и рибавирина.

Abstract

The objective: to analyze the experience of use of cepeginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3 in clinical practice, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of this treatment regimen.

Materials and methods. From 2013 to 2016 a total of 73 patients with chronic hepatitis C (CHC) received antiviral therapy with cepeginterferon alfa 2b (cePEG-IFN alfa-2b) and ribavirin in the Center for Gastroenterology and Hepatology of FSBE «Vishnevsky Third Military Clinical Hospital» of Russian Ministry of Defence. Treatment efficacy was assessed by the rate of sustained virologic response (SVR) on 24 week after completion of antiviral therapy. All cases of deterioration of the patient's condition and laboratory abnormalities were registered throughout the treatment period and follow up. Severity of adverse events was assessed in accordance with the classification of CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Results. 73 CHC patients genotype 2/3 received cePEG-IFN alfa-2b 1.5 µg/kg/week and ribavirin 800-1400 mg/day based on body weight for 24 weeks. SVR 24 was registered in 94,7% (n=54) of patients with HCV genotype 3 and in 93,7% (n=15) patients with genotype 2. During the first 12 weeks of therapy the normalization of serum transaminase activities was registered. All adverse events were typical for interferon/ribavirin treatment regimen.

Conclusion. According to our data the use of double treatment regimen (CePEG-IFN alfa-2b and ribavirin) is reasonable in patients who don't have negative predictive factors of response to IFN-based therapy. The SVR rate in this group of patients was 94.5%.

Заключение. В работе представлен опыт применения комбинации цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирина у пациентов с 2 и 3 генотипом HCV. Согласно полученным нами данным, при применении цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирина у пациентов, не имеющих предикторов неблагоприятного исхода терапии, частота УВО составила 94,5%.

Ключевые слова: хронический гепатит С, генотип 2 и 3, противовирусная терапия, цепагинтерферон альфа-2b.

Введение

В мире около 185 млн человек инфицированы вирусом гепатита С, в странах Восточной Европы и Средней Азии насчитывается более 9 млн HCV-инфицированных [1]. В РФ, по официальным данным, в 2015 г. заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) составила 38,04 на 100 тыс. населения [2]. Вероятно, что реальная распространенность инфекции значительно выше. Обеспокоенность вызывает также то, что наибольшую часть больных составляют люди молодого и трудоспособного возраста: более чем в 60% случаев инфекция регистрируется у людей в возрасте от 20 до 39 лет [3].

Генотипическая структура HCV неоднородна. По данным национального регистра больных вирусными гепатитами, в РФ у 50,6% пациентов выявляется 1b генотип HCV, на долю 3 генотипа приходится 35,8% случаев, на долю 2 генотипа — 8,2% [4].

Как известно, HCV-инфекция характеризуется длительным бессимптомным течением. В отсутствие лечения у ряда пациентов происходит постепенное прогрессирование фиброза, развитие цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Основной мерой профилактики прогрессирования заболевания и снижения заболеваемости является проведение специфической противовирусной терапии. В настоящее время Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует рассматривать в качестве кандидатов для ПВТ всех HCV-инфицированных. При этом определены категории тех пациентов, которым необходимо срочное начало ПВТ, и та группа больных, у которых лечение может быть отложено. В соответствии с рекомендациями EASL лечение должно быть начато незамедлительно у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, выраженным фиброзом, у коинфицированных ВИЧ [5].

Выделен ряд факторов вируса и «хозяина», ассоциированных с более быстрым прогрессированием ХГС. Известно, что со стороны пациента предикторами неблагоприятного течения заболевания и отсутствия ответа на ПВТ являются зрелый возраст, мужской пол, повышение уровня АЛТ, выраженный фиброз, ряд генетических особенно-

Key words: chronic hepatitis C genotype 2 or 3, antiviral therapy, cepeginterferon alfa-2b.

стей и метаболических нарушений, коинфекция вирусами гепатита В и ВИЧ, злоупотребление алкоголем, курение. К факторам вируса, определяющим течение ХГС, относят в первую очередь генотип и уровень вирусной нагрузки.

В нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с 3 генотипом HCV развитие фиброза печени происходит значительно быстрее. Интересными представляются результаты исследования, выявившие корреляцию между 3 генотипом HCV и развитием стеатоза печени и инсулинорезистентности. По опубликованным данным, у 70% инфицированных 3 генотипом HCV имеет место стеатоз печени [6]. При этом после элиминации HCV из организма отмечалась регрессия гистологических изменений и нормализация чувствительности к инсулину. У пациентов с циррозом печени 3 генотип HCV является независимым фактором риска развития ГЦК [7].

Таким образом, при 3 генотипе HCV в целях профилактики быстрого прогрессирования фиброза печени и развития ГЦК приоритетно лечение не только пациентов с циррозом печени, но и больных, находящихся на ранней стадии заболевания. Кроме того, проведение ПВТ пациентам со слабо выраженным фиброзом, как правило, ассоциировано с более высокой эффективностью лечения и меньшей частотой нежелательных явлений, экономически более выгодно.

В настоящее время для лечения пациентов с 2 и 3 генотипами HCV EASL предлагает использовать следующие схемы ПВТ: ПЭГ-ИФН, рибавирин и софосбувир в течение 12 недель (2 и 3 генотип), софосбувир и рибавирин в течение 12 недель (2 генотип) или 24 недель (3 генотип), софосбувир и даклатасвир в течение 12 недель (2 и 3 генотип). В регионах, где доступ к препаратам прямого противовирусного действия (ПППД) ограничен стандартом лечения, остается применение ПЭГ-ИФН и рибавирина в течение 24 недель [5].

В РФ ПППД доступны небольшому числу пациентов, в связи с чем по-прежнему востребована двойная схема ПВТ, включающая ПЭГ-ИФН и рибавирин. Многолетний опыт применения интерферонсодержащих режимов позволил выявить ряд предикторов благоприятного ответа на лече-

ние, выстроить алгоритм наблюдения за пациентами в ходе терапии, определить тактику коррекции нежелательных явлений.

Наиболее доступным из представленных на рынке РФ ПЭГ-ИФН является цеПЭГ-ИФН альфа-2b, показавший в ряде рандомизированных клинических исследований как минимум не меньшую эффективность по сравнению с другими зарегистрированными ПЭГ-ИФН и благоприятный профиль безопасности у HCV-моноинфицированных и HCV/ВИЧ-коинфицированных пациентов [8 – 10].

Цель исследования — проанализировать опыт применения цеПЭГ-ИФН альфа-2b в составе двойной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин) у пациентов с ХГС, генотипом 2 и 3, в условиях реальной клинической практики; оценить эффективность, безопасность и переносимость лечения.

Материалы и методы

С февраля 2013 г. по март 2016 г. в Центре гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального Военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского 73 пациентам с ХГС проводилась ПВТ с применением двойной схемы, включающей цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин.

До начала лечения всем больным было проведено обследование с целью определения показаний, противопоказаний к ПВТ и выбора оптимальной лечебной тактики. У всех пациентов был исследован генотип HCV. Оценка степени фиброза выполнена у 60 больных при помощи волновой эластометрии на аппарате УЗИ экспертного класса, 13 пациентов отказались от проведения исследования.

Уровень вирусной нагрузки определяли до начала лечения, далее на 12-й неделе терапии и через 24 недели после окончания лечения. Отсутствие определяемого уровня HCV РНК на 12-й неделе терапии является положительным прогностическим признаком ответа на лечение — ранний вирусологический ответ (РВО). Эффективность лечения оценивалась по частоте достижения вирусологического ответа через 24 недели после окончания терапии — устойчивый вирусологический ответ (УВО24).

Всем пациентам проводилось исследование клинического анализа крови, определялся уровень основных маркеров цитолиза, холестаза, уровень общего билирубина, в процессе лечения отслеживали динамику указанных показателей.

Для оценки безопасности применявшейся схемы ПВТ в процессе лечения фиксировались все случаи нарушения самочувствия пациентов и отклонений от нормы в лабораторных тестах крови. Выраженность нежелательных явлений оцени-

валась в соответствии с классификацией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Результаты и обсуждение

В анализ эффективности и безопасности применения двойной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин) включены 73 пациента с ХГС (75,3% мужчины, n = 55, 23,7% женщины, n = 18). У 78,1% (n = 57) пациентов был выявлен 3 генотип HCV, у 21,9% (n = 16) пациентов был обнаружен 2 генотип HCV. Все пациенты получали цеПЭГ-ИФН альфа 2b 1,5 мкг/кг/нед. и рибавирин 800 – 1400 мг/сут в зависимости от массы тела в течение 24 недель. Средний возраст пациентов составил 37,7 ± 10 лет.

Анализ результатов эластометрии, выполненной у 60 из 73 пациентов, показал, что у большинства больных (60%, n = 40) имел место слабо выраженный и умеренный фиброз (F1 – F2 METAVIR), у 25% (n = 15) пациентов фиброз отсутствовал (F0 METAVIR). Пациентов с циррозом печени в представленной группе не было (рис. 1).

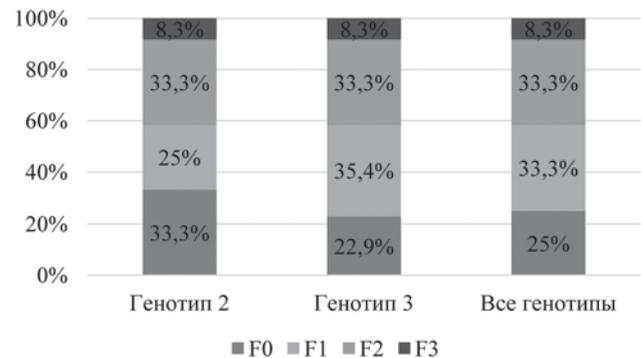


Рис. 1. Распределение пациентов по степени фиброза (n = 60)

Все пациенты (100%) получали ПВТ впервые.

Исходно преобладали пациенты с низким и умеренным уровнем вирусной нагрузки: HCV РНК 10^5 – 10^7 МЕ/мл.

24-недельный курс ПВТ завершили 72 пациента. У одного пациента (мужчина, 43 лет, генотип 3, стадия фиброза F2) на фоне ПВТ было отмечено резкое повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ более 13 норм, а АСТ – более 11 норм), проведено обследование, диагностирован аутоиммунный гепатит I типа, тяжелого течения. ПВТ была прекращена досрочно. Назначена иммуносупрессивная терапия. В настоящее время пациент получает комбинированное иммуносупрессивное лечение преднизолоном и азатиоприном в стандартных дозировках с положительным эффектом.

Оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с принципами mITT анализа, т.е. в анализ были включены все пациенты (n = 73), получившие хотя бы одну дозу цеПЭГ-ИФН альфа-

2b. Всего УВО 24 достигли 94,5% (n = 69) пациентов. УВО 24 был зафиксирован у 94,7% (n = 54) пациентов с 3-м генотипом HCV и у 93,7% (n = 15) пациентов со 2-м генотипом (рис. 2).

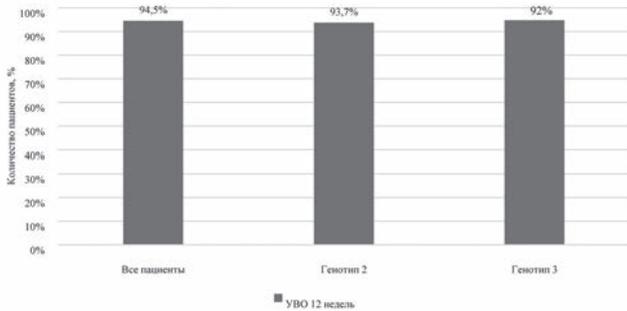


Рис. 2. Эффективность применения двойной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин, у пациентов со 2-м и 3-м генотипом HCV (n = 73)

Исходно у большинства пациентов отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ до 4–5 норм. На фоне лечения была отмечена положительная динамика уровня маркеров цитолиза. Через 4 и 12 недель терапии активность сывороточных трансаминаз нормализовалась у 78% (n = 57) и 84% (n = 61) пациентов соответственно. На момент окончания лечения (24 недели терапии) у 96% (n = 70) пациентов уровень сывороточных трансаминаз находился в пределах референсных значений (рис. 3).

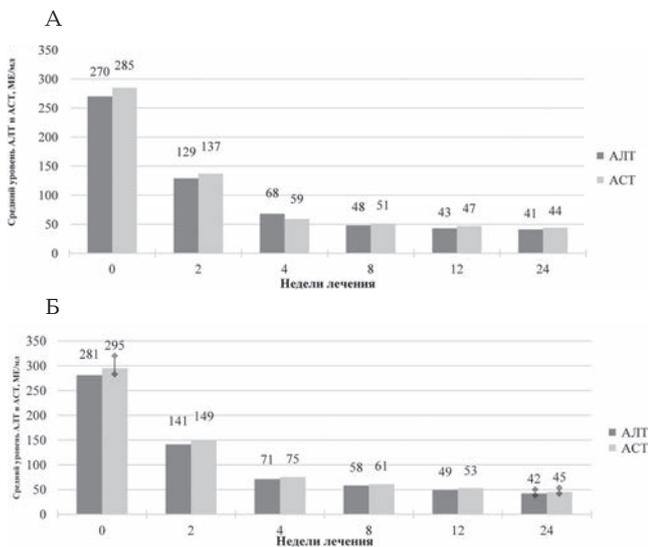


Рис. 3. Динамика уровня маркеров цитолиза у пациентов с хроническим гепатитом С, на фоне двойной противовирусной терапии с включением цеПЭГинтерферона альфа-2b и рибавирина: А – генотип 2; Б – генотип 3

У 3 пациентов был зафиксирован рецидив инфекции: 1 пациент (мужчина, 51 год) с 2 генотипом HCV и 2 пациента (мужчина, 47 лет, и женщина, 63 лет) с

3 генотипом HCV. Все пациенты (n = 3) с рецидивом инфекции обладали рядом общих факторов, вероятно, повлиявших на эффективность ПВТ: возраст старше 40 лет, исходно высокая вирусная нагрузка (уровень HCV РНК более 105 МЕ/мл), ожирение 2–3 ст. У двух пациентов ранее был установлен диагноз сахарного диабета 2 типа. У одного из пациентов определялся выраженный фиброз (F3).

При анализе безопасности оценивались любые отклонения в самочувствии и лабораторных показателях всех 73 пациентов. На фоне терапии не было зарегистрировано ни одного летального исхода. Все наблюдавшиеся нежелательные явления были характерны для интерферона и рибавирина. Большинство пациентов (83,6%, n = 61) на фоне лечения предъявляли жалобы на ухудшение самочувствия, проявлявшееся слабостью, гриппоподобным синдромом; повышение температуры отмечали 45,2% (n = 33) пациентов. Как правило, данные симптомы были слабо или умеренно выражены, быстро купировались после приема ибупрофена. У 6,8% (n = 5) пациентов на фоне лечения отмечено появление кожных высыпаний, потребовавших местного лечения.

Наиболее частые лабораторные отклонения были представлены анемией и тромбоцитопенией. Снижение уровня гемоглобина было зафиксировано у 10,9% (n = 8). Во всех случаях выраженность анемии соответствовала 1 степени по СТСАЕ, какой-либо коррекции терапии в связи с этим не проводилось. Снижение уровня тромбоцитов было отмечено у 9,6% (n = 7) пациентов; выраженность тромбоцитопении у большинства пациентов соответствовала 1 степени по СТСАЕ. Одному пациенту в связи со снижением уровня тромбоцитов менее $90 \times 10^9/\text{л}$ был назначен Элтромбопаг 25 мг/сут в течение 4 недель, на фоне лечения уровень тромбоцитов нормализовался. После окончания лечения у всех пациентов была отмечена нормализация гематологических показателей (табл.).

Таблица

Нежелательные явления, зафиксированные при применении двойной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин) у пациентов с ХГС 2 и 3 генотипа (n=73)

Нежелательное явление	Частота	Выраженность	Коррекция
Гриппоподобный синдром	83,6% (n = 61)	Умеренная	НПВП
Субфебрилитет/лихорадка	45,2% (n = 33)	Легкая	НПВП
Тромбоцитопения	9,6% (n = 7)	Легкая и средняя	Элтромбопаг
Кожные высыпания	6,8% (n = 5)	Лёгкая	Наружные средства
Анемия	10,9% (n = 8)	Легкая	Не требовалась

Таким образом, при применении двойной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) можно отметить хороший профиль безопасности, все зарегистрированные нежелательные явления были ожидаемы, слабо или умеренно выражены, обратимы.

Учитывая широкую распространенность 2 и 3 генотипов HCV в нашей стране, актуальным представляется обсуждение наиболее эффективных, безопасных и, вместе с тем, доступных схем ПВТ у данной категории больных. В РФ, как и в ряде других стран, востребованными остаются режимы терапии, включающие ПЭГ-ИФН. Согласно рекомендациям EASL 2015 г., данная схема остается стандартом лечения ХГС в случаях, когда применение ПППД по каким-либо причинам невозможно.

В повседневной клинической практике при выборе оптимального режима терапии врачу приходится учитывать не только соотношение эффективности и безопасности препаратов, но и финансовые аспекты лечения. В том случае, если у пациента имеется высокая вероятность достижения УВО как при применении более доступного интерферонсодержащего режима, так и более дорогой безинтерфероновой схемы, целесообразно назначение более доступной схемы ПВТ. Учитывая высокую эффективность ПВТ с включением ПЭГ-ИФН у пациентов с 2 и 3 генотипом HCV, выбор схемы, содержащей ПЭГ-ИФН и рибавирин, в качестве терапии первой линии представляется вполне оправданным.

Учитывая высокий канцерогенный потенциал 3 генотипа HCV, немаловажно, что применение ПЭГ-ИФН в составе схем ПВТ ассоциировано со снижением риска развития ГЦК, в том числе у пациентов с циррозом печени и лиц, не достигших УВО [11–12]. Данных о долгосрочных эффектах безинтерфероновых режимов терапии в настоящее время еще нет.

В одной из недавно опубликованных работ предложена балльная система оценки вероятности достижения УВО при применении ПЭГ-ИФН и рибавирина у пациентов с 3-м генотипом HCV. В качестве факторов, определяющих вероятность УВО, были выделены: возраст, масса тела, наличие цирроза печени, уровень АЛТ, тромбоцитов и вирусной нагрузки. Вероятность УВО оценивалась по сумме полученных баллов. Частота УВО у пациентов, набравших 9–10 баллов, составляла 86% [13].

Опыт применения комбинации цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирина, представленный в данной работе, является примером персонализированного подхода к выбору лечебной тактики. В данном случае выбор схемы терапии был основан на прогнозируемой эффективности и

безопасности лечения. Двойная схема ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин) назначалась пациентам молодого возраста без сопутствующих заболеваний, со 2-м и 3-м генотипами HCV, слабо выраженным фиброзом, ранее не получавшим ПВТ. Такая тактика позволила достичь высоких показателей эффективности лечения – УВО достигли 94,5% пациентов. При этом у большинства пациентов не было зафиксировано нежелательных явлений, требовавших снижения дозы или прерывания терапии, что, как известно, негативно сказывается на эффективности лечения. У одного пациента лечение было прекращено досрочно в связи с диагностированием аутоиммунного гепатита. С другой стороны, развитие различных аутоиммунных заболеваний неоднократно описано в литературе при применении ПЭГ-ИФН для лечения ХГС [14–18]. Таким образом, развитие аутоиммунного гепатита на фоне ПВТ является редким ожидаемым нежелательным явлением. С другой стороны, данная патология могла являться фоновым состоянием, проявившим себя клинически на фоне ПВТ.

Пациенты, не ответившие на лечение, обладали рядом факторов, заведомо снижающих эффективность терапии – выраженный фиброз, тяжелые сопутствующие заболевания. Немаловажно, что в случае отсутствия ответа на лечение у врача имеется возможность выбора альтернативной схемы – тройной терапии, включающей ПЭГ-ИФН, рибавирин и ПППД, либо безинтерфероновой режима.

Заключение

В работе представлен опыт применения комбинации цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирина у пациентов с 2 и 3 генотипом HCV. Данная схема ПВТ хорошо изучена, доступна большинству пациентов с ХГС. Эффективность и безопасность ее применения подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях и повседневной клинической практике. Согласно полученным нами данным, при применении цеПЭГ-ИФН и рибавирина у пациентов, не имеющих предикторов неблагоприятного исхода терапии, частота УВО составила 94,5%.

Литература

1. Global, regional, and national age-specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-171
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2015 года (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Доступно по: http://rosпотреbnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525.

3. Пименов Н. Н., Чуланов В. П., Комарова С. В. и соавт. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — 3. С. 4-10.

4. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. и соавт. Социально-экономическое бремя гепатита С: методология оценки и трудности расчета в Российской Федерации.

5. Доступно по: <http://www.healthconomics.ru/item/14159-sotsialno-ekonomicheskoe-breymya-gepatita-s-metodologiya-otsenki-i-trudnosti-rascheta-v-rossijskoj-federatsii>

6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015; 63: 199–236.

7. Jhaveri R, McHutchison J, Patel K, Qiang G, Diehl AM. Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis.* 2008; 197: 283–291.

8. Nkontchou G, Ziolk M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2011; 18: 516–522.

9. Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А. и соавт. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепагинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования) // РЖГТК. 2014. Т. 14, №24. С 53-64

10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01889433>

11. Нагимова Ф.И., Рассохин В.В., Линькова Ю.Н. и др. Цепагинтерферон альфа-2b в терапии хронического гепатита С у ВИЧ инфицированных пациентов (итоговые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14, № 1. С. 5–13.

12. Miyake Y., Iwasaki Y., Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer.* 2010; 127:989-996

13. Nazir S., Amanullah, Mufariq S., Usman K. Preventive role of interferon in hepatocellular carcinoma in non-responder hepatitis B and C patients. *JPMI.* 29 (4): 284-287

14. Asselah T, Thompson AJ, Flisiak R, et al. A Predictive Model for Selecting Patients with HCV Genotype 3 Chronic Infection with a High Probability of Sustained Virological Response to Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. Liu C-H, ed. *PLoS ONE.* 2016;11(3): 0150569.

15. Kogure T, Ueno K, Fukushima K, Nagasaki F, Inoue J, Kakazu E, et al. Fulminant hepatic failure in a case of autoimmune hepatitis in hepatitis C during peg-interferon-alpha 2b plus ribavirin treatment. *World J Gastroenterology.* 2007; 13:4394-4397

16. Lorke J, Erhardt A, Haussinger D. Induction of autoimmune hepatitis by pegylated interferon alpha-2b in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12): xx

17. Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Acute exacerbation of liver disease during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1406-1408

18. Papo T, Marcellin P, Bernuau J, Durand F, Poynard T, Benhemou JP. Autoimmune chronic hepatitis exacerbated by alpha-interferon. *Ann Intern Med.* 1992; 116:51-53

19. Eisenburg J. Interferon or C virus-induced autoimmune chronic hepatitis? Report of personal observations and review of the literature. *Fortschr Med.* 1994; 112:317-321

References

1. Global, regional, and national age-specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-171

2. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. On the state sanitary and epidemiological wellbeing of the population in the Russian Federation in 2014: State report. Moscow : Rospotrebnadzor, 2015. (in Russian). http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525

3. Pimenov N. N., Chulanov V. P., Komarova S. V. et al. Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance// *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni* — 2012. — 3. С. 4-10.

4. Yushchuk N.D., Znoiko O.O., Dudina K.R. i soavt. Sotsial'no-ekonomicheskoe breymya gepatita S: metodologiya otsenki i trudnosti rascheta v Rossiiskoi Federatsii. Доступно по: <http://www.healthconomics.ru/item/14159-sotsialno-ekonomicheskoe-breymya-gepatita-s-metodologiya-otsenki-i-trudnosti-rascheta-v-rossijskoj-federatsii>

5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015; 63: 199–236.

6. Jhaveri R, McHutchison J, Patel K, Qiang G, Diehl AM. Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis.* 2008; 197: 283–291.

7. Nkontchou G, Ziolk M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2011; 18: 516–522.

8. Mayevskaya M.V, Znoyko O.O., Klimova Ye.A. et al. Treatment of chronic hepatitis C by cepeginterferon alpha-2b in combination to ribavirin (Final results of randomized comparative clinical study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2014; 2(24): 53-64 (in Russian)

9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01889433>

10. Nagimova F, Rassokhin V, Linkova Y et al. Cepeginterferon alfa-2b in combination with ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients co-infected with HIV-1 (final results of a multicenter randomized study). *Infekcionnye bolezni.* 2016;14(1):5-13.

11. Miyake Y., Iwasaki Y., Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer.* 2010; 127:989-996

12. Nazir S., Amanullah, Mufariq S., Usman K. Preventive role of interferon in hepatocellular carcinoma in non-responder hepatitis B and C patients. *JPMI.* 29 (4): 284-287

13. Asselah T, Thompson AJ, Flisiak R, et al. A Predictive Model for Selecting Patients with HCV Genotype 3 Chronic Infection with a High Probability of Sustained Virological Response to Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. Liu C-H, ed. *PLoS ONE.* 2016;11(3): 0150569.

14. Kogure T, Ueno K, Fukushima K, Nagasaki F, Inoue J, Kakazu E, et al. Fulminant hepatic failure in a case of autoimmune hepatitis in hepatitis C during peg-interferon-alpha 2b plus ribavirin treatment. *World J Gastroenterology.* 2007; 13:4394-4397

15. Lorke J, Erhardt A, Haussinger D. Induction of autoimmune hepatitis by pegylated interferon alpha-2b in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12): xx

16. Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Acute exacerbation of liver disease during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1406-1408

17. Папо Т, Marcellin P, Bernuau J, Durand F, Poynard T, Benhemoу JP. Autoimmune chronic hepatitis exacerbated by alpha-interferon. *Ann Intern Med.* 1992; 116:51-53

18. Eisenburg J. Interferon or C virus-induced autoimmune chronic hepatitis? Report of personal observations and review of the literature. *Fortschr Med.* 1994; 112:317-321

Авторский коллектив:

Павлов Александр Игоревич – начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского, д.м.н., заслуженный врач РФ, главный гастроэнтеролог; тел.: +7-903-156-49-10, e-mail: doctor-pavlov@mail.ru

Кириллов Сергей Михайлович – заведующий гастроэнтерологическим отделением центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского, д.м.н., заслуженный врач РФ; тел.: +7-916-603-68-54, e-mail: kirillovcm@yandex.ru

Пономаренко Дмитрий Сергеевич – начальник гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского, к.м.н.; тел.: +7-926-723-23-97, e-mail: ponomarenko_med@mail.ru

Хаваншанов Алишер Курбанович – старший ординатор гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-915-084-08-50, e-mail: ali_mos@rambler.ru

Фадина Жанна Вячеславовна – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-977-262-23-13, e-mail: fadina@inbox.ru

Бобкова Ирина Владимировна – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-903-125-85-88

Васенко Валентина Ивановна – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского, к.м.н.; тел.: +7-905-580-70-36; e-mail: valentinavassenko@mail.ru

Володина Галина Александровна – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-915-387-12-98

Куликова Татьяна Юрьевна – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-915-476-33-42, e-mail: tankool@mail.ru

Линькова Юлия Николаевна – медицинский директор по инфекционным заболеваниям ЗАО «БИОКАД», к.м.н.; тел.: 8(495)992-66-28, e-mail: Linkova@biocad.ru

Морозова Мария Андреевна – медицинский эксперт 2 категории ЗАО «БИОКАД», к.м.н.; тел.: +7-985-910-28-13, e-mail: morozovama@biocad.ru