

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С

Хронический гепатит С (ХГС) – воспаление печени, обусловленное персистенцией вируса гепатита С (HCV) более 6 мес. без тенденции к улучшению. Заболевание характеризуется высокой социальной значимостью в силу развития у значительной части инфицированных таких отдаленных тяжелых последствий, как цирроз и первичный рак печени (гепатоцеллюлярная карцинома).

Эпидемиология

Распространенность хронической HCV-инфекции в мире составляет от 0,5 до 2%, что в среднем соответствует 71 млн человек по оценкам экспертов. Существуют области с высокой распространенностью заболевания: более 6% в некоторых областях Африки и Саудовской Аравии, 10% в Индии, 16% в изолированных поселениях в Японии.

В Российской Федерации отмечено значительное снижение случаев острого гепатита С (ОГС): в 2000 г. показатель заболеваемости ОГС составлял 22,2 на 100 тыс. населения, тогда как в 2016 г. снизился до 1,47 на 100 тыс. населения. Заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС), напротив, неуклонно растет: 39,26 на 100 тыс. населения в 2016 г. по сравнению с 32,0 на 100 тыс. населения в 2005 г.

Инфекция вирусом гепатита С в России является лидирующим фактором поражения печени среди всех гепатотропных вирусов, на долю которого приходится более 80% всех вирусных болезней печени. Примечательным фактом является то, что в последние годы подавляющее большинство впервые диагностированных случаев ХГС на стадии начальных изменений печени составляют лица младше 40 лет, тогда как выраженный фиброз и цирроз печени чаще выявляется у лиц старше 55 лет. Эти данные могут свидетельствовать о лидирующей роли внутривенной наркомании в структуре современной инфицированности и минимизации роли медицинских манипуляций в передаче инфекции.

Изменение значимости путей передачи инфекции несколько видоизменило современную генотипическую структуру заболевания в РФ. Доминирующая многие годы роль 1b генотипа HCV перестала являться таковой в связи с увеличением числа больных с 3 генотипом HCV. Таким образом, в настоящее время на долю 1b приходится от 50 до 53%, 3 генотипа – от 38 до 42%. Редко в российской популяции встречается 2 генотип HCV. Улучшение методов лабораторной диагностики позволило выявить рекомбинантный генотип HCV (1b/2k) среди лиц с ранее диагностированным 2 генотипом, на долю которого приходится около 1% больных.

Пути передачи аналогичны таковым при HBV-инфекции, однако роль полового пути минимальна: среди супружеских пар, в которых один из партнеров инфицирован HCV, вероятность передачи менее 1% в год, однако она возрастает при анальных контактах. Перинатальная трансмиссия от матерей, больных ХГС, также низка – 3,5-6%, за исключением сочетания ХГС с ВИЧ-инфекцией, при которой частота передачи HCV достигает 14-16%.

Этиология и патогенез

Вирус гепатита С (HCV) – РНК-содержащий вирус диаметром 55 нм, покрытый оболочкой, относящийся к семейству Flaviviridae. Вирус характеризуется высокой частотой мутаций участков генома, кодирующих белки E1 и E2/NS1, что обуславливает значительную изменчивость HCV и возможность одновременного инфицирования разными типами вируса.

В качестве основного механизма повреждения печени при HCV-инфекции рассматривается иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. Вирус обладает способностью к внепеченочной репликации, что может приводить у отдельных пациентов к развитию системных проявлений. Наиболее хорошо изучена связь длительно персистирующей HCV-инфекции со смешанной криоглобулинемией.

При хронизации HCV-инфекции в ее острую фазу не наблюдается активный вирус-специфический CD4+ Т-клеточный ответ, отмечается преобладание Т-хелперов 2-го типа и продуцируемых ими цитокинов. Считается, что вирус способен влиять на процесс активации Т-хелперов, нарушая их взаимодействие с цитотоксическими лимфоцитами. Предполагается возможность процессинга неиммуногенных фрагментов вирусных белков, нарушающих их распознавание и, следовательно, активации Т-хелперов.

Гуморальный иммунный ответ при HCV-инфекции, характеризующийся продукцией антител, направленных против структурных и неструктурных антигенов HCV, не защищает от повторного инфицирования даже гомологичными штаммами вируса. Тем не менее, экспериментальные исследования установили образование специфических антител к белкам вирусной оболочки E1 и E2 (преимущественно к гипервариабельному региону HVR1), обладающих способностью к нейтрализации вируса. Высокая гетерогенность HVR1 в совокупности с чрезвычайной изменчивостью в процессе инфекции обуславливают неэффективность гуморального иммунного ответа, так как нейтрализующее действие постоянно продуцируемых антител оказывается ограниченным во времени.

Клиническая картина и естественное течение

подавляющее большинство пациентов узнает о болезни случайно. Часто ведущей и единственной жалобой является быстрая утомляемость. Реже наблюдается тупая непостоянная боль или тяжесть в правом подреберье, как правило, обусловленные сопутствующей дисфункцией желчевыводящих путей, еще реже – тошнота, снижение аппетита, кожный зуд, артралгии и миалгии. Следует помнить, что сам диагноз ХГС нередко выступает причиной депрессии и соматоформных расстройств.

Внепеченочные проявления HCV-инфекции наблюдаются существенно реже, чем считалось ранее. Описаны смешанная криоглобулинемия (проявляется пурпурой, артралгиями, поражением почек, реже – нервной системы), мембранозный гломерулонефрит, синдром Шегрена, красный плоский лишай, аутоиммунная тромбоцитопения, поздняя кожная порфирия.

ОГС хронизируется у 60-85% пациентов. Наибольшие шансы на выздоровление имеют молодые женщины с желтушной формой острой HCV-инфекции.

Прогрессирование фиброза печени имеет нелинейный характер и длится около 20-40 лет от момента инфицирования. У части больных этот процесс происходит чрезвычайно медленно; это

более характерно для лиц без тяжелых сопутствующих заболеваний, инфицированных генотипом 1b. Прогрессирование болезни с формированием фиброза и цирроза печени чаще происходит при инфицировании генотипом 3 или 1b с наличиемотягощающих факторов. Через 20–30 лет после инфицирования HCV вероятность развития цирроза печени колеблется от 4 до 45%. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы при хронической HCV-инфекции в подавляющем большинстве случаев происходит на цирротической стадии, а 5-летний кумулятивный риск развития опухоли у пациентов на данной стадии болезни варьирует в пределах от 5 до 30%.

Диагностика

Антитела к вирусу (анти-HCV) могут не выявляться у лиц с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, у новорожденных от матерей-носителей или при использовании недостаточно чувствительных методов диагностики. Основной маркер наличия вируса в организме – наличие определяемой рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С – РНК HCV в крови человека (качественным или количественным методом). В случае ее отсутствия диагноз ХГС не может считаться подтвержденным. Если планируется противовирусная терапия, обязательно определение генотипа и, в некоторых случаях, субтипа вируса (выделяют 7 генотипов и более 200 субтипов) и вирусной нагрузки (количество копий или МЕ вирусной РНК в 1 мл крови). Вирусная нагрузка – величина относительно постоянная, не коррелирует с активностью и скоростью прогрессирования ХГС. Имеются указания на более интенсивное прогрессирование болезни при инфицировании 3-м генотипом HCV, вероятно, за счет индукции инсулинорезистентности *in situ*.

Уровень АЛТ редко достигает высоких значений (**не превышает 4-5 норм**) и подвержен спонтанным колебаниям. Постоянно нормальная активность трансаминаз у 20% пациентов не коррелирует с выраженностью гистологических изменений. При повышении активности АЛТ в 10 и более раз можно с высокой степенью вероятности предполагать наличие мостовидных некрозов.

Гистологическая картина не имеет патогномоничных признаков, однако для ХГС характерно, помимо неспецифических воспалительно-некротических изменений, сочетание жировой и гидропической дистрофии, а также образование лимфоидных фолликулов. В ряде работ установлена четкая корреляция выраженности воспаления и фиброза с вероятностью формирования цирроза. Методы неинвазивной диагностики фиброза аналогичны таковым при ХГВ (см.).

Дополнительно целесообразно определение генотипа пациента по аллельному варианту полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 гена интерлейкина 28В, который при инфицировании 1-м генотипом HCV служит важным предиктором эффективности противовирусной терапии с использованием интерферон-содержащих схем.

Лечение

Учитывая реальную возможность излечения HCV-инфекции, любой инфицированный HCV пациент может рассматриваться в качестве потенциального кандидата на противовирусную терапию (ПВТ). Однако особенности естественного течения хронической HCV-инфекции свидетельствуют об относительно невысоком риске прогрессирования ХГС до стадии цирроза печени, что позволяет выделять пациентов с неблагоприятным (по данным биопсии печени или неинвазивных методов диагностики фиброза) течением заболевания как первоочередных кандидатов на лечение. Таким образом, ПВТ в первую очередь должно назначаться пациентам с признаками прогрессирующего фиброза печени.

Основная цель лечения ХГС – достижение устойчивого вирусологического ответа, характеризующегося невозможностью выявления сывороточной HCV РНК через 6 мес. после окончания противовирусной терапии. В 99,8% случаев это отражает полное отсутствие вируса в организме человека. После истечения этого срока рецидивы крайне редки, однако многие эксперты рекомендуют выполнение дополнительного анализа через год. Устойчивый ответ сопровождается элиминацией вируса из гепатоцитов, что подтверждается отсутствием HCV РНК в ткани печени при полимеразной цепной реакции *in situ*.

Вирусологический ответ сопровождается биохимическим (нормализация АЛТ и АСТ) и гистологическим (снижение индекса гистологической активности и индекса фиброза) ответом. Последний может быть отсроченным, особенно при исходном фиброзе высокой степени. Отсутствие биохимического и гистологического ответа при достижении вирусологического требует тщательного исключения других причин повреждения печени.

Лечению подлежат пациенты с высоким риском формирования цирроза печени, который определяется по биохимическим и гистологическим признакам. Накоплены данные об ускоренном прогрессировании ХГС, обусловленного инфицированием 3-м генотипом HCV, ввиду инициации последним феномена инсулинорезистентности *in situ*.

Эксперты международных гепатологических ассоциаций рекомендуют придерживаться принципа «ответ-ориентированной терапии», то есть индивидуального изменения схемы и длительности противовирусного лечения в зависимости от начального ответа на него.

На эффективность противовирусной терапии в наибольшей степени влияют следующие факторы:

- **Генотип HCV:** 2 > 3 > 1b > 1a; генотип 4 ≈ 1b, генотипы 5, 6 ≈ 3
- **Вирусная нагрузка:** результаты хуже при высокой виремии (> 2 млн копий/мл или 600 тыс ME/мл), чем при низкой (< 2 млн копий/мл или 600 тыс ME/мл); наилучшие результаты при исходном количестве вируса < 400 тыс копий/мл или 100 ME/мл
- **Цирроз печени** (стадия F4 по METAVIR); ухудшение результатов противовирусной терапии при прогрессировании фиброза от стадии 0 до стадии 3 продемонстрировано не во всех исследованиях
- **Генетический полиморфизм интерлейкина 28В** (rs12979860) CC > CT > TT
- **Избыточная масса тела**
- **Ко-инфекция ВИЧ**
- **Отсутствие ответа** на предшествующую терапию пегинтерфероном-α и рибавирином (см. ниже)

Противовирусная терапия с использованием интерферонов

С появлением препаратов прямого противовирусного действия схемы терапии с использованием стандартного интерферона-альфа потеряли свою актуальность в силу низкой эффективности, неблагоприятного профиля безопасности и длительности курса лечения, в несколько раз превышающей современные режимы лечения. Пегилированный интерферон продолжает использоваться в схемах с рибавирином (стандартный режим терапии) и с ингибиторами протеазы.

Варианты ответа на терапию

Для прогнозирования ответа на лечение в процессе противовирусной терапии введены понятия быстрого, раннего и медленного и устойчивого вирусологического ответа.

- **Быстрый вирусологический ответ:** снижение сывороточной концентрации HCV РНК при использовании

высококочувствительной полимеразной цепной реакции (≤ 50 МЕ/мл или 200 копий/мл; оптимально – ≤ 15 МЕ/мл) до неопределяемого уровня через 4 нед после начала противовирусной терапии. В случае его достижения при условии завершения полного курса лечения вероятность устойчивого вирусологического ответа (см. ниже) составляет $\sim 90\%$.

- **Ранний вирусологический ответ:** снижение сывороточной концентрации HCV РНК до неопределяемого уровня или более чем в 100 раз ($2 \log^{10}$) при использовании высококочувствительной ПЦР через 12 нед после начала противовирусной терапии. Ранний ответ в соответствии с вышеозначенными критериями подразделяется на полный и неполный. Если ранний вирусологический ответ не достигнут, продолжение противовирусной терапии с целью достижения устойчивого вирусологического ответа нецелесообразно (вероятность $< 10\%$).

- **Медленный вирусологический ответ:** снижение сывороточной концентрации HCV РНК до неопределяемого уровня через 24 нед после начала противовирусной терапии. Целесообразно определение в случае неполного раннего вирусологического ответа (снижение сывороточной концентрации HCV РНК более чем в 100 раз ($2 \log^{10}$) через 12 нед после начала лечения, но не до неопределяемого уровня). В случае медленного ответа пролонгация курса противовирусной терапии до 72 нед сопряжено с увеличением вероятности устойчивого ответа.

- **Устойчивый вирусологический ответ:** неопределяемый уровень HCV РНК в сыворотке через 24 нед после окончания терапии; иногда также выделяют **долгосрочный вирусологический ответ**, характеризующийся отсутствием сывороточной HCV РНК через 48 нед и более после окончания терапии.

Также выделяют *варианты неблагоприятного ответа*

- **«Нулевой» ответ:** через 12 нед терапии уровень HCV РНК снизился менее чем в 100 раз ($2 \log^{10}$) от исходного уровня
- **Частичный ответ:** через 12 нед терапии уровень HCV РНК снизился более чем в 100 раз ($2 \log^{10}$) от исходного уровня, но HCV РНК определяется и через 12, и через 24 нед лечения
- **Вирусологический прорыв:** повторное появление HCV РНК в сыворотке крови после достижения вирусологического ответа (неопределяемого уровня HCV РНК) в любое время в процессе противовирусной терапии
- **Рецидив:** появление HCV РНК в сыворотке после окончания успешного курса терапии (достижение неопределяемого уровня HCV РНК на момент окончания лечения)

Стандартная терапия ХГС ПегИФН-альфа и рибавирин может быть рекомендована при наличии благоприятных факторов ответа на интерферонсодержащую терапию, а также при отсутствии возможности использования других схем лечения.

Предикторами высокой эффективности лечения являются:

- генотип 1b HCV
- генотип СС аллеля rs12979860 интерлейкина 28b
- начальная стадия заболевания печени (F0-F2 по шкале METAVIR по данным гистологического исследования печени или результатам эластографии печени)
- низкая исходная вирусная нагрузка (HCV РНК менее 600 000 МЕ/мл)
- женский пол
- возраст моложе 40 лет
- европеоидная раса
- индекс массы тела менее 25 кг/м²
- повышенная активность трансаминаз
- отсутствие сопутствующихотягощающих заболеваний, способных ускорить темпы прогрессирования заболевания (инсулинорезистентность, в том числе сахарный диабет 2 типа, системные заболевания соединительной ткани и др.)

В настоящее время ПегИФН- альфа 2a или ПегИФН- альфа 2b в сочетании с рибавирином могут быть применены у пациентов с генотипом 1,2 и 3 HCV. Длительность терапии для генотипа 1 составляет 48 недель, для генотипов 2 и 3 - 24 недели, причем для 2 и 3 генотипов стандартная терапия в РФ на сегодняшний день остается единственной доступной опцией.

Инъекции пегилированного интерферона проводятся 1 раз в неделю подкожно, рибавирин назначается ежедневно внутрь в 2 приема (при нечетном количестве единиц рибавирина (табл. или капс.) большая доза принимается в вечернее время. ПегИФН-альфа 2a используется в фиксированной дозе 180 мкг/нед, ПегИФН-альфа 2b — из расчета 1,5 мкг/кг массы тела в неделю. Доза рибавирина при использовании ПегИФН-альфа 2b рассчитывается на основании веса пациента: ≤65 кг — 800 мг; >65–85 кг — 1000 мг; >85–105 кг —1200 мг; >105 кг — 1400 мг; при использовании ПегИФН-альфа 2a: <75 кг — 1000 мг; ≥75 кг — 1200 мг. В процессе лечения, при возникновении рибавирин-индуцированной анемии, доза рибавирина может быть снижена. Незначительно влияющей на конечную эффективность лечения

является редукция дозы рибавирина после констатации быстрого вирусологического ответа не более чем на 28 суток не менее чем до 600 мг/сут.

В РФ одобрены несколько комбинированных схем лечения пациентов с 1 генотипом: основой данных режимов терапии является комбинация ПегИФН-альфа и рибавирина, а с целью улучшения результатов терапии третьим (в некоторых случаях и четвертым) компонентом выступают препараты прямого противовирусного действия.

Ингибиторы вирусной протеазы теллапревир и боцепревир являются представителями первой генерации препаратов этого класса и в настоящее время не используются в схемах тройной терапии. Отсутствие их применения на современном этапе обусловлено также неблагоприятным профилем безопасности в сравнении с современными представителями.

Симепревир, сохраняя эффективность класса первых ингибиторов протеазы, обладает более высоким профилем безопасности, сопоставимым с двойной терапией. Добавление симепревира к стандартной ПВТ не приводит к увеличению количества нежелательных явлений, в том числе при циррозе печени. Симепревир принимается однократно в суточной дозе 150 мг на протяжении 12 недель в сочетании со стандартной терапией, далее лечение продолжается еще 12 недель комбинацией ПегИФН-альфа и рибавирина. Итоговая длительность тройной терапии с симепревиrom для пациентов, ранее не получавших терапию или с рецидивом после предшествующей двойной терапии составляет 24 недели даже при наличии цирроза печени. При включении в схему лечения ХГС симепревира частота УВО составляет 80% для нелеченых пациентов, 79-85% – для пациентов с предшествующим рецидивом, 75% – для пациентов с предшествующим частичным ответом и 51% – при отсутствии какого-либо ответа в процессе предшествующего лечения. Критерием отмены ПВТ по причине ее неэффективности считается наличие HCV РНК ≥ 25 МЕ/мл через 28 суток лечения, то необходимо отменить все три препарата.

Нарлапревир является ингибитором NS3/4a-сериновой протеазы HCV, применяется вместе с ритонавиром в комбинации с препаратами ПегИФН и рибавирина и только у пациентов с генотипом 1 HCV без цирроза печени, как ранее нелеченных, так и имевших неудачный опыт при лечении двойной схемой (ПегИФН и рибавирин). ПегИФН-альфа, рибавирин, нарлапревир в дозе 200 мг 1 раз в сутки, бустеризированный ритонавиром (100 мг 1 раз в сутки) применяются в течение 12 недель, затем лечение

продолжается в стандартном режиме ещё 12 недель. Общая продолжительность лечения составляет 24 недели. Критерием отмены ПВТ является наличие РНК HCV >100 МЕ/мл через 12 недель терапии, свидетельствующем о недостаточной эффективности лечения и малой вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа. Эффективность комбинированной терапии с нарлапревиром и ритонавиром у пациентов с 1 генотипом HCV без цирроза печени ранее не получавших противовирусной терапии составляет 89%, а у ранее безуспешно леченных стандартной терапией 69,7%. Максимальные результаты лечения зарегистрированы у нелеченных лиц с фиброзом F0-F1 - 92,2% УВО 24.

Одобрённой и доступной в Российской Федерации схемой ПВТ на сегодняшний день является квадротерапия, включающая помимо стандартной комбинации ПегИФН-альфа и рибавирина пангенотипический ингибитор NS5A - **даклатасвир** и ингибитор протеазы NS3/4A вируса гепатита С **асунапревир**. Данная комбинированная схема используется для лечения генотипа 1 HCV на протяжении 12 недель, далее лечение продолжается ещё 12 недель в стандартном режиме. Даклатасвир принимается в дозе 60 мг в сутки 1 раз, асунапревир - дважды в сутки по 100 мг. Данная схема ПВТ может назначаться на любой стадии заболевания печени, включая компенсированный цирроз печени лицам ранее не получавшим лечение, а также пациентам с предшествующей неэффективностью терапии. Эффективность квадротерапии по данным проведенных исследований составил 92,9% у пациентов с генотипом 1 (87% у пациентов с генотипом 1a и 99% у пациентов с генотипом 1b), кроме того уровень УВО был высоким независимо от наличия неблагоприятных для ответа на стандартную терапию факторов и не отличался от такового у лиц как с наличием, так и с отсутствием цирроза печени. Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших квадротерапию, не отличалась от таковой у пациентов, получавших двойную терапию ПегИФН-альфа и рибавирином.

Тройная терапия с **софосбувиром** - нуклеотидным аналогом, ингибитором NS5B РНК-зависимой полимеразы HCV является пангенотипической схемой, успешно применяемой для ранее нелеченных пациентов, а также используемой для перелечивания лиц, не ответивших на стандартную, тройную и безынтерфероновую ПВТ. Ограничением для приема софосбувира, согласно действующей инструкции к препарату, является тяжелая или терминальная почечной недостаточности (при клиренсе креатинина КК < 30 мл/мин). Комбинация ПегИФН-альфа, рибавирина и софосбувира в дозе 400 мг 1 раз в сутки

используется на протяжении 12 недель вне зависимости от генотип HCV. Эффективность превышает 90%.

Безынтерфероновые схемы противовирусной терапии

Комбинация «3D» (паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир) является полностью безынтерфероновой комбинацией для лечения ХГС (генотип 1). Препарат включает 3 компонента прямого противовирусного действия (DAA, Direct Acting Antivirals), в связи с этим он получил неофициальное обозначение 3D (сокращение от 3DAA). В состав препарата входят ингибитор протеазы *паритапревир* (ранее АВТ-450), ингибитор NS5A *омбитасвир* (ранее АВТ-267) и нуклеотидный ингибитор полимеразы NS5B *дасабувир* (ранее АВТ-333). Эти компоненты применяются в таблетированной форме, длительность курса лечения для большинства пациентов составляет 12 нед. Различные механизмы действия препаратов в схеме дополняют друг друга и позволяют минимизировать риск вирусологической неудачи за счет отсутствия перекрестной резистентности HCV к различным классам DAA. Как показали результаты регистрационных исследований, стадия фиброза печени и вариант полиморфизма гена ИЛ 28В не оказывали существенного влияния на исходы лечения, а частота достижения УВО оставалась стабильно высокой во всех подгруппах пациентов, приближаясь к 90-100%. При этом только у 1% пациентов отмечены нежелательные явления, потребовавшие отмены терапии.

Частота УВО у пациентов с ко-инфекцией ХГС/ВИЧ-1 в группе 24-недельного лечения равнялась 96,9%. У больных ХГС, перенесших трансплантацию печени, УВО достигнут в 97% случаев. Препарат принимается в виде 2 комбинированных таблеток, содержащих 75 мг омбитасвира, 12,5 мг паритапревира и 50 мг ритонавира вместе с пищей и монотаблетки дасабувира 250 мг дважды в день во время еды. При генотипе 1b курс лечения составляет 12 недель для лиц с компенсированным циррозом печени и пациентов с фиброзом, ранее не ответивших на предшествующий курс ПВТ. Срок терапии может быть сокращен до 8 недель для ранее нелеченных пациентов со стадией заболевания F0-F2 по шкале METAVIR. Дополнительного назначения рибавирина не требуется. Пациентам с генотипом 1a HCV без цирроза печени 3D-терапия может быть назначена на 12 недель с рибавирином (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75кг или ≥75кг, соответственно в сутки), при наличии цирроза печени продолжительность аналогичной терапии следует увеличить

вдвое. Результаты реальной клинической практики позволили продемонстрировать 97%-100% УВО у лиц без цирроза печени и 96%-99% с F4 по шкале METAVIR.

Комбинация даклатасвира и асунапревира продолжительностью приема в 24 недели может быть использована для лечения лиц, инфицированных 1b генотипом HCV на любой стадии заболевания, включая компенсированный цирроз печени не получавшим ранее лечение, так и после неудачи стандартной терапией. Данная схема не предполагает добавления рибавирина ни в каких группах больных ХГС. Фармакокинетика препаратов позволяет применять данную комбинацию у пациентов с ХГС вне зависимости от степени нарушения функции почек. По данным международного исследования эффективность терапии комбинации даклатасвира и асунапревира (в том числе у пациентов с циррозом печени) в группе ранее нелеченых пациентов составляла 91%, у пациентов, не ответивших на терапию ПегИФН-альфа и рибавирином – 82%, в группе пациентов, имевших исходно противопоказания или непереносимость интерферонов – 83%. При отсутствии исходно мутаций резистентности HCV в регионе NS5A в позициях L31 и Y93 эффективность терапии достигала 97%, 92,4%, 91,4% соответственно в упомянутых группах.

Безынтерфероновая схема терапии, включающая сочетание **софосбувира и даклатасвира** может назначаться пациентам с 1, 2 и 3 генотипами HCV. Данный режим может быть использован у лиц ранее не получающих терапии и у пациентов с генотипом 1b не ответивших на предшествующий курс ПВТ без использования ПППД на любой стадии заболевания печени. Длительность курса терапии для перечисленных категорий больных составит 12 недель без применения рибавирина. Продолжительность терапии софосбувиром и даклатасвиром для пациентов с генотипом 3 на стадии цирроза печени должна составлять 24 недели. Кроме того, с целью увеличения эффективности лечения необходимо добавление рибавирина (1000 и 1200 мг в зависимости от массы тела – <75 кг и ≥75 кг, соответственно). Софосбувир 400 мг и даклатасвир 60 мг принимаются 1 раз в день в фиксированное время. Подобная комбинация с рибавирином на протяжении 24 недель позволила в целом получить 98% уровень УВО даже на стадии некомпенсированного цирроза печени.

Одной из широко используемых в мире комбинаций для лечения генотипа 1 HCV является сочетание **софосбувира и ледипасвира** (ингибитора NS5A). Препарат выпускается в виде комбинированной таблетки, содержащей 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира, которая принимается 1 раз в день. Показаниями для подобной терапии является инфекция генотипом 1 HCV. Для пациентов с 1b генотипом, в том числе с компенсированным циррозом печени длительность терапии составляет 12 недель без рибавирина. Лечение может быть сокращено до 8 недель у лиц с F0-F2 по шкале METAVIR и уровнем исходной вирусемии менее 6 млн МЕ/мл ($6,8 \log_{10}$). Необходимость добавления рибавирина возникает в случае наличия 1a генотипа при неэффективном предшествующем курсе лечения без использования ПППД на любой стадии заболевания печени.

С 2016 года одобренной в РФ схемой безинтерфероновой терапии является комбинация **симепревира и софосбувира** для лечения ХГС генотипа 1. Комбинация Соврида с софосбувиром принимается 1 раз в сутки по 150 мг и 400 мг соответственно в течение 12 недель без рибавирина. Согласно результатам исследования у пациентов без цирроза печени, независимо от опыта терапии, частота УВО составила 95-97%, у пациентов с циррозом печени и уровнем альбумина более 40 г/л - 94%, а у лиц с циррозом печени и исходным значением плотности печеночной ткани 12,5-20 кПа по данным фиброэластографии - 100%.

Современными одобренными схемами безинтерфероновой терапии в настоящее время являются комбинации элбасвира и grazопревира, софосбувира и велпатасвира, а также глекапревира и пибрентасвира. Все перечисленные комбинации являются пангенотипическими, от предшествующих режимов ПППД их отличает максимально высокая эффективность, минимальный порог формирования резистентности, удобство применения (комбинация 2 веществ в 1 таблетке для использования), максимально короткий курс ПВТ, составляющий 8-12 недель.

Элбасвир является высокоэффективным ингибитором NS5A HCV, а grazопревир - ингибитором протеазы NS3/4A. Преимуществом комбинации элбасвира (100 мг) и grazопревира (50 мг) в 1 таблетке 1 раз в день является отсутствие необходимости в продлении терапии или добавлении рибавирина при наличии исходных мутаций, приводящих к резистентности NS5A региона у пациентов с 1b генотипом. В случае терапии пациентов с 1a генотипом HCV с наличием NS5A-мутаций и уровнем HCV РНК >800000 МЕ/мл ($5.9 \log_{10}$ МЕ/мл) терапию следует назначить на 16 недель в сочетании с рибавирином (1000

и 1200 мг в зависимости от массы тела <75 кг и ≥75 кг, соответственно).

Комбинация софосбувира 400 мг и велпатасвира 100 мг в одной таблетке для однократного приема в сутки является универсальной и назначается на 12 недель. Данная схема с добавлением рибавирина может быть использована в случае наличия мутации Y93H в NS5A регионе у пациентов с генотипом 3 на любой стадии заболевания печени с высокой вероятностью излечения.

Ультракороткий курс в 8 недель с эффективностью более 98% при любом генотипе HCV может обеспечить комбинация глекапревира (ингибитора сериновой протеазы NS3/4A) в суточной дозе 300 мг и пибрентасвира (ингибитора репликазы NS5A) в дозе 120 мг (3 таблетки в сутки для однократного приема) для пациентов без цирроза печени ранее не получающих терапии. В случаях наличия ЦП курс лечения продлевается до 12 недель. Для лиц с 3 генотипом HCV и предшествующим неудачным опытом лечения любыми схемами курс терапии составит 16 недель.