

© Д.А. Лиознов, Н.В. Дунаева, Н.Х. Чунг, О.В. Горчакова, Т.В. Антонова, 2019
УДК 616.36-002.2

Д.А. Лиознов^{1,2,*}, Н.В. Дунаева³, Н.Х. Чунг⁴, О.В. Горчакова¹, Т.В. Антонова¹ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ²Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия, ³отделение соматической патологии, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия, ⁴кафедра внутренних болезней, Медицинский и фармацевтический университет, г. Хошимин, Вьетнам

РЕФЕРАТ

Хронический гепатит С (ХГС) является одной из распространенных хронических вирусных инфекций. Современные достижения в терапии ХГС позволили ВОЗ разработать Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. с целью его элиминации к 2030 г. Противовирусные препараты новых поколений обладают терапевтической эффективностью более 98% и широкими показаниями для применения. В то же время, имеются особые группы пациентов, у которых ограничен выбор схемы противовирусной терапии и отличается ее эффективность от общей популяции больных ХГС. В обзорной статье приводятся данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях ХГС и современных подходах к терапии заболевания. Особое внимание уделено больным с внепеченочными проявлениями хронической ВГС-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, терапия, внепеченочные проявления

Д.А. Lioznov^{1,2,*}, N.V. Dunaeva³, N.H. Chung⁴, O.V. Gorchakova¹, T.V. Antonova¹ CHRONIC HEPATITIS C: MODERN CONDITION OF THE PROBLEM

¹Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, ²Influenza Research Institute A.A. Smorodintseva, Saint Petersburg, Russia, ³Unit of Somatic Pathology, Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia, ⁴Department of Internal Medicine, University of Medical and Pharmaceutical, Ho Chi Minh City, Vietnam

ABSTRACT

Chronic hepatitis C (CHC) is one of the common chronic viral infections. Current advances in the treatment of chronic hepatitis C have allowed WHO to develop a Global health sector strategy on viral hepatitis for 2016–2021 with the purpose of its elimination by 2030. Antiviral drugs of new generations have therapeutic efficacy of more than 98% and wide indications for use. At the same time, there are special groups of patients in whom the choice of antiviral therapy regimen is limited and its effectiveness differs from the general population of patients with chronic hepatitis C. This review provides data on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations of CHC, and current approaches to the treatment of the disease. Particular attention is paid to patients with extrahepatic manifestations of chronic HCV infection.

Keywords: chronic hepatitis C, therapy, extrahepatic manifestations

Для цитирования: Лиознов Д.А.*, Дунаева Н.В., Чунг Н.Х., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы. Нефрология 2019; 23 (4): 36-46. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46

For citation: Lioznov D.A.*, Dunaeva N.V., Chung N.H., Gorchakova O.V., Antonova T.V. Chronic hepatitis C: modern condition of the problem. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 36-46. (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46

Заболевания, вызванные вирусами гепатитов В и С (ВГС), относятся к убиквитарным инфекциям. На них приходится 96 % смертности от всех видов гепатита [1]. Учитывая значимость этих заболеваний, в 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. Целью стратегии является элиминация вирусного гепатита как угрозы здоровью населения к 2030 г. путем сокращения новых случаев инфицирования на 90 % и смертности на 65 %.

*Лиознов Д.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии. Тел. (812) 338-60-40, E-mail dlioznov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3643-7354

Следует отметить, что в настоящее время меняются оценки распространенности ВГС-инфекции. Согласно данным ВОЗ в мире живет 71 миллион человек, страдающих хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) [1], что практически в два раза меньше по сравнению с более ранними показателями в 130–160 миллионов [2, 3]. Длительное время бремя болезни завышалось, так как учитывали всех лиц с положительным результатом теста на антигены к ВГС (anti-HCV) в сыворотке крови («серопревалентность»), в том числе пациентов, которые спонтанно избавились от вируса или в результате эффективной противовирусной терапии (ПВТ) [4]. Кроме того, в прошлом диагностические экспресс-тесты на anti-HCV часто были неточными, давая

ложноположительные результаты [5, 6, 7]. Среднюю частоту виремии оценивали в 70 %, хотя установлено, что она варьирует от 43 % в Центральной Азии до 81 % на юге Азии [4]. Метаанализ исследований в странах Африки южнее Сахары обнаружил, что только у 51 % пациентов, имеющих anti-HCV, выявляли вирусную РНК [8]. В последние годы распространенность ХГС начинает снижаться в некоторых странах благодаря профилактическим мерам и новым возможностям терапии.

Геном ВГС состоит из одной цепи РНК, которая кодирует один длинный полипротеин. После идентификации ВГС в конце 1980-х годов было признано шесть основных генотипов (нумеруются от 1 до 6). Каждый генотип далее подразделяется на ряд подтипов. Полные геномы генотипов вируса отличаются друг от друга на 30–35 % на уровне нуклеотидов, тогда как подтипы внутри генотипа – менее чем на 15 % [9, 10, 11]. Совсем недавно генотип 7 был зарегистрирован в Канаде у иммигранта из Центральной Африки [12] и затем у 4 больных ХГС в Республике Конго [11, 13].

ВГС демонстрирует высокое генетическое разнообразие, характеризующееся, в том числе, региональными различиями в распространенности генотипов [4, 14]. На глобальном уровне доминируют генотип 1 (44–46 % всех случаев ВГС-инфекции), затем генотип 3 (25–30 %) [2, 14]. В Российской Федерации оценочное число лиц с anti-HCV составляет около 4,5 % населения, или более 6 миллионов человек [15]. В то же время, по оценкам экспертов, количество лиц с определяемой РНК ВГС, то есть пациентов, нуждающихся в противовирусной терапии, более 4,5 миллионов человек (3,2 % населения страны). Среди больных ХГС преобладают генотип 1b ВГС (52,8 %) и генотип 3 (36,3 %), реже генотипы 2 (8,1 %) и 1a (2,1 %) [16].

Гепатит С является антропонозной гемоконтактной вирусной инфекцией [17, 18, 19]. Заболевание вызывает РНК-содержащий вирус, отнесенный к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*. Возбудитель был выделен М. Houghton и его коллегами в 1989 г. [20, 21, 22]. ВГС передается с биологическими жидкостями организма человека, прежде всего с кровью. Инфицирование чаще всего происходит при употреблении инъекционных наркотиков, небезопасном проведении парентеральных медицинских манипуляций, переливании инфицированной крови и ее продуктов.

ВГС-инфекция может протекать в острой и хронической форме. Острый гепатит С редко выявляют вследствие обычно бессимптомного характера заболевания. По данным многих ис-

следований, примерно 10–45 % инфицированных лиц спонтанно избавляются от вируса в течение 6 месяцев после заражения без какого-либо лечения; в то время как у остальных ВГС сохраняется в организме (персистирует) [1, 23–26]. Персистенция ВГС приводит к развитию хронической инфекции и риску формирования фиброза и цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Переход в хроническую форму гепатита С обычно является субклиническим [27]. После развития хронического гепатита возможен спонтанный клиренс вируса, но частота его незначительна (менее 2 %) [28, 29].

Точное определение времени клиренса ВГС при остром гепатите трудновыполнимо вследствие «молчаливого» начала заболевания. Не до конца ясны механизмы персистенции ВГС, приводящие в большинстве случаев к хронической инфекции [30–32]. В то же время генетическое разнообразие вируса и его высокая мутационная активность позволяют возбудителю избегать распознавания иммунной системой [30, 33].

Для естественного течения хронического гепатита С (ХГС) характерна продолжительная субклиническая форма [27, 34]. Как правило, это медленно прогрессирующие состояния, характеризующиеся непрерывным воспалительным процессом в ткани печени, что приводит к развитию фиброза. В свою очередь, длительная персистенция воспалительного процесса и гибель гепатоцитов определяют развитие цирроза печени. Так, спустя 20–30 лет после заражения ВГС цирроз формируется у 10–20 % пациентов. При наличии цирроза печени ежегодный риск развития ГЦК и декомпенсации заболевания составляют 1–5 % [27, 35, 36] и 3–6 % [7, 37] соответственно. После эпизода декомпенсации ХГС риск смерти в течение года – от 15 % до 20 % [27] и 5-летняя выживаемость – около 50 % [38].

ХГС обычно прогрессирует медленно в течение первых двух десятилетий заболевания. Однако отмечено, что ряд факторов могут способствовать ускорению патологического процесса. К ним относят: употребление алкоголя, коинфекция ВИЧ и/или вирусом гепатита В, мужской пол, гепатостеатоз, резистентность к инсулину (и другие факторы, связанные с метаболическим синдромом), определенные генетические характеристики хозяина [39]. Эти факторы изменяют скорость развития фиброза, цирроза печени и ГЦК, но значение каждого из этих факторов остается еще неопределенным [40].

Важным клиническим и эпидемиологическим аспектом ВГС-инфекции является то, что с момента заражения ВГС хронический гепатит

длительное время протекает без симптомов, или в субклинической форме. Большинство (от 40 до 80 %) инфицированных длительное время не знают о заболевании [41–46]. Такое течение ХГС служит объективной причиной, затрудняющей распознавание хронического поражения печени и установление истинных сроков инфицирования [47, 48]. Учитывая, что у значительного числа больных ХГС не установлен диагноз, они подвержены риску прогрессирования заболевания и развития осложнений, а также являются скрытыми источниками инфекции.

Особого внимания заслуживает возможность формирования системной, внепеченочной симптоматики при ВГС-инфекции, спектр которой многообразен и включает поражения практически всех органов и систем организма [49].

Повреждение почек относится к одному из наиболее значимых системных проявлений ХГС, поскольку в ряде случаев клинические проявления заболевания дебютируют с почечной симптоматикой [50] и/или клиника поражения почек доминирует в картине ХГС и определяет ближайший прогноз [50–53]. Клинические проявления поражения почек у больных ХГС могут варьировать от бессимптомных изменений в анализах мочи (протеинурии, микрогематурии) до развития нефротического синдрома, быстро прогрессирующего нефритического синдрома и острого повреждения почек ренального характера.

Прогрессирование патологического процесса в почках может привести к развитию терминальной почечной недостаточности и стать непосредственной причиной смерти больного или потребовать применения дорогостоящих технологий заместительной почечной терапии – диализа или трансплантации. Следует подчеркнуть, что развившееся хроническое повреждение почек, даже протекающее субклинически и расцениваемое как сопутствующее заболевание, отчетливо ассоциируется со значительным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [54]. Так, сердечно-сосудистая смертность среди больных ХГС с признаками повреждения почек составляет 60 % по данным одного из многоцентровых исследований [55].

Патогенетические механизмы формирования почечной патологии у больных ХГС требуют дальнейших исследований. Ранее нами подробно освещались достижения в исследовании этиологии, патогенеза, клинических проявлений нефрологической патологии у больных ХГС [56]. За прошедшее десятилетие не произошло

кардинальных сдвигов. Наиболее изучаемым и изученным аспектом по-прежнему является повреждение почек, опосредованное развитием смешанной криоглобулинемии II типа с отложением криоглобулин-содержащих иммунных комплексов в сосудах почек и развитием мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита I типа. Обсуждаются также непосредственное повреждение нефроцитов вирусом гепатита С с развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза и повреждение, опосредованное реакцией местных и системных иммунных клеток на иммунные комплексы, содержащие компоненты вируса (в отсутствие криоглобулинемии). В последнем случае могут развиваться морфологически различные варианты гломерулопатий – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, мембранозная гломерулопатия, IgA нефропатия, узелковый периартериит [57]. Определенный вклад в повреждение почек, вероятно, вносят запускаемый ВГС оксидативный стресс системного и локального (в почках) характера [58–60], нарушение метаболизма гомоцистеина [61], развитие метаболического синдрома [62], избыточный синтез провоспалительных цитокинов [63].

Залогом прекращения некровоспалительных процессов в печени при ХГС, приводящих к фиброзу и циррозу, декомпенсации заболевания и развитию ГЦК, является успешная ликвидация ВГС из организма [27, 64, 65, 66]. Терапия ХГС длительное время являлась сложным вопросом. Однако в настоящее время достигнут значительный прогресс в лечении заболевания. Эти успехи – результат многочисленных исследований на протяжении двух с половиной десятилетий после идентификации ВГС в 1989 г. По данным Ассоциации фармацевтических исследований и производителей Америки, только с 1998 по 2014 г. проведены клинические испытания 77 препаратов, которые оказались неэффективными в терапии ХГС [67].

В настоящее время основной целью терапии ХГС является элиминация ВГС из организма после окончания курса терапии, так называемый устойчивый вирусологический ответ (УВО). Устойчивая элиминация вируса достигается в 99 % случаев после того, как РНК ВГС не определяется в сыворотке крови в течение 24 недель после окончания лечения (УВО-24) [68, 69]. В 2011 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) приняло новый показатель эффективности терапии – УВО через 12 недель после окончания лечения (УВО-12) в качестве конечной точки для

будущих клинических исследований, поскольку рецидив ВГС-инфекции обычно происходит в течение первых 12 недель после окончания курса ПВТ [29].

В ретроспективе разработка препаратов для противовирусной терапии ХГС способствовала прогрессу эффективности излечения от незначительного числа больных, получавших ПВТ, до 90 % и более сегодня [70–72].

Первым средством для лечения ХГС был рекомбинантный интерферон альфа (простой интерферон), препарат для инъекционного введения. Интерферон альфа был впервые описан в 1957 году, но только через 30 лет после обнаружения, его начали использовать для лечения вирусного гепатита С [73]. Рассматривают два различных, но взаимодополняющих механизма противовирусного эффекта интерферон альфа: а) индукция антивирусного состояния в инфицированных клетках, что приводит к прямому ингибированию репликации ВГС и б) иммуномодулирующий эффект, который усиливает специфический противовирусный иммунный ответ хозяина и способствует разрушению инфицированных клеток [74]. Еще до идентификации ВГС как причины заболевания, в экспериментальном исследовании в 1986 году, использовали интерферон для лечения больных гепатитом «ни А, ни В» [75]. Результаты этого исследования спровоцировали несколько контролируемых исследований эффективности интерферона в терапии гепатита «ни А, ни В», и его частичная эффективность была подтверждена.

Монотерапия интерфероном в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 24 недель приводила к исчезновению ВГС после курса лечения примерно у трети пациентов. У большинства из них, однако, развивался рецидив, и в итоге УВО-24 составил около 6 % [76, 77]. Ряд исследований, проведенных в 1990-х годах с целью установления оптимальной дозы и продолжительности лечения ХГС, показал, что увеличение продолжительности курса терапии до 48 недель повысило УВО до 16–20 % [78].

Рибавирин представляет собой аналог пуринового нуклеозида с широкой противовирусной активностью [79]. Механизм действия рибавирина при ХГС остается недостаточно ясным [78, 80]. Установлено, что применение рибавирина в виде монотерапии приводит к снижению активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), но не концентрации РНК ВГС [81, 82].

Комбинация рибавирина и интерферона альфа обеспечивает синергический эффект в отношении

ВГС. Показатель УВО при комбинированном применении составляет 34 % после 24 недель лечения и до 42 % после 48 недель [83, 84].

Пегилированный интерферон альфа представляет собой продукт пегилирования молекулы интерферона – присоединение инертных полимеров полиэтиленгликоля. Крупный молекулярный размер соединения приводит к более длительному периоду полураспада вследствие уменьшения клиренса, сохраняя при этом биологическую активность вещества, и позволяет использовать удобную дозировку введения препарата – один раз в неделю.

Монотерапию пегилированным интерфероном альфа применяли у пациентов, имеющих противопоказания к приему рибавирина, прежде всего почечную недостаточность, гемоглобинопатии и сердечно-сосудистые заболевания. УВО в этих случаях достигал 39 % [78, 85–89]. В клинических испытаниях при комбинированном применении пегилированного интерферона альфа и рибавирина общий показатель УВО составил до 56 % [90, 91, 92].

Усилия исследователей были сосредоточены на повышении частоты УВО у больных ХГС, не получавших прежде лечение, путем подбора оптимальной дозы интерферонов и рибавирина, и продолжительности лечения, что имело частичный успех [93–95]. Кроме того, во многих исследованиях пытались определить предиктивные факторы ответа на лечение данными схемами. В эпоху «двойной терапии» простым или пегилированным интерфероном и рибавирином предикторы ответа помогали в прогнозировании ее эффективности, принятии решения о начале лечения и необходимости прекратить или сократить продолжительность курса терапии. Предикторы ответа на терапию ХГС могут быть разделены на факторы возбудителя (генотип вируса, базовый уровень РНК ВГС, специфические вирусные мутации) и факторы хозяина – больного (возраст, пол, раса, степень фиброза печени, генотип ИЛ-28b, предыдущий ответ на ПВТ и др.) и вирусологический ответ в процессе лечения [96, 97, 90, 98]. «Плохие» прогностические факторы включали такие переменные, как вирусный генотип (особенно 1a и 4 по сравнению с генотипами 1b и 2), высокую вирусную нагрузку ($\geq 800\,000$ МЕ/мл), отсутствие ответа на предыдущую терапию или рецидив, мужской пол, возраст старше 55 лет, афроамериканская раса, ожирение (индекс массы тела > 30), генотип ИЛ-28b, несущий Т-аллель [99].

Следует отметить, что интерфероны и рибавирин могут вызывать серьезные побочные эффек-

ты, развитие которых необходимо учитывать при лечении больных ХГС. К побочным эффектам, связанным с приемом интерферонов, относятся супрессия костного мозга, гриппоподобные симптомы, психические расстройства и развитие аутоиммунных расстройств. Основной нежелательный эффект рибавирина – гемолитическая анемия [90, 91, 100]. Побочные эффекты у 10–20 % больных приводят к преждевременному прекращению курса терапии и еще у 20–30 % пациентов требуют модификации дозы. Следует отметить, что эти данные зарегистрированы в рамках клинических испытаний с тщательным отбором пациентов. В реальной клинической практике доля пациентов, прекративших лечение или потребовавших изменение дозы препаратов, больше [101].

Кроме того, существует ряд противопоказаний к назначению простых и пегилированных интерферонов и рибавирина: неконтролируемая депрессия, психоз или эпилепсия; беременность; нежелание соблюдать адекватную контрацепцию; тяжелые сопутствующие заболевания. Использование пегилированного интерферона также не рекомендуют больным нейтропенией (менее 1500 в мм³) и/или тромбоцитопенией (менее 90 000 в мм³) [102].

Таким образом, лечение ХГС препаратами интерферонов и комбинированными схемами, включающими рибавирин, изменило терапевтические подходы к ВГС-инфекции, улучшило прогноз и исходы заболевания, однако назначение терапии было достаточно сложным процессом.

Накопление знаний о структуре и жизненном цикле ВГС и патогенезе вызываемого им заболевания способствовало исследованиям для разработки методов лечения, направленных на сам вирус. Появление препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД) частично объясняются уроками, полученными в процессе разработки лекарств для терапии ВИЧ-инфекции [103]. Появление на фармакологическом рынке ПППД против ВГС произвело настоящую революцию в лечении ХГС. Основными целями ПППД являются протеаза NS3/4A, NS5B полимеразы и репликационный комплекс NS5A вируса.

Первые ПППД для лечения пациентов с генотипом 1 ВГС – селективные ингибиторы протеазы (телапревир и боцепревир) были одобрены в 2011 году. В сочетании с пегилированными интерферонами альфа и рибавирином этот режим лечения повышал УВО до 70 % при продолжительности лечения от 24 до 48 недель [104–110]. Однако прием обоих препаратов был связан с серьезны-

ми побочными эффектами, прежде всего анемией (у 40–57 % больных) [111]. Такая тройная терапия оказалась опасна в условиях реальной клинической практики, особенно у пациентов с прогрессирующим поражением печени [112]. В настоящее время эти препараты не рекомендуются к применению.

В 2013 г. были одобрены два новых ПППД – симепревир и софосбувир. Симепревир – также пероральный ингибитор протеазы, применяется в сочетании с пегилированными интерферонами альфа и рибавирином, курс терапии составляет 12–24 недель. В клинических испытаниях симепревир повышал уровень излечения до 80 % у больных ХГС (генотип 1) [113].

Также в 2013 г. на рынок поступил софосбувир. Этот препарат был одобрен для использования в сочетании с рибавирином и еженедельной инъекцией пегилированного интерферона альфа для генотипов 1, 2, 3 и 4. Следует отметить, что терапия софосбувиром обеспечивала общий уровень излечения до 90 % всего за 12 недель и со значительно меньшим числом побочных эффектов [114].

Софосбувир является первым в своем классе NS5B-ингибитором полимеразы [115]. Активная трифосфатная форма софосбувира нацелена на высококонсервативный активный участок полимеразы ВГС, и по этой причине софосбувир обладает пангенотипической противовирусной активностью, хотя и с некоторыми различиями в потенции, что было подтверждено в экспериментах *in vitro* с использованием системы репликона ВГС [7, 116, 117]. Софосбувир выступает в качестве базовой основы большинства современных и, возможно, будущих схем и комбинаций ПППД, что обусловлено пангенотипической противовирусной активностью, высоким барьером резистентности и профилем безопасности [7, 116]. Софосбувир имеет относительно небольшое число взаимодействий с другими лекарствами [118, 119].

К новейшим ПППД, зарегистрированным в России для лечения больных ХГС (генотипов 1, 3 и 4), относится комбинированный препарат Зепатир[®], включающий элбасвир (NS5A ингибитор) / grazопревир (NS3/4A ингибитор протеазы), который принимается внутрь по 1 таблетке один раз в сутки. При генотипе ХГС 1b элбасвир/гразопревир может быть назначен в течение 12 или 8 недель (у пациентов с фиброзом F0-F2), при генотипе 3 препарат элбасвир/гразопревир назначают в сочетании с софосбувиром в течение 12 недель.

Согласно европейским рекомендациям 2018 года по лечению больных ХГС ПППД распределены в 2 группы:

I. Пан-генотипические препараты или их комбинации

1. Софосбувир
2. Софосбувир / велпатасвир
3. Софосбувир / велпатасвир / воксилапревир
4. Глекапревир / пибренасвир

II. Специфичные к генотипу препараты или их комбинации

1. Софосбувир / ледипасвир
2. Паритапревир / омбитасвир / ритонавир
3. Дасабувир
4. Гразопревир/Элбасвир

В настоящее время множество ПППД для лечения ХГС в процессе разработки и выхода на рынок. Все они, вероятно, будут использоваться в комбинированных режимах приема препаратов для преодоления барьера резистентности ВГС [120].

Современный подход к лечению ХГС основан на назначении схем, включающих пероральные пангенотипические препараты, и, конечно, с вероятным 100 % УВО. Появление высокоэффективных препаратов для терапии ХГС, расширение их ряда и повышение доступности для больных определяют возможность в ближайшей перспективе достигнуть элиминации вирусного гепатита С.

В то же время пристальное внимание клиницистов привлекают пациенты с внепеченочными проявлениями заболевания и/или с коморбидной патологией, нуждающиеся в персонализированном подходе с учетом их состояния и сопутствующей терапии.

К особой группе пациентов при определении схемы и режима противовирусной терапии относятся больные ХГС с нарушенной функцией почек. Терапия таких больных может представлять значительные трудности в связи с необходимостью в ряде случаев сочетания этиотропного (противовирусного) лечения, иммуносупрессивной терапии и патогенетической коррекции нарушений функции почек и учета степени снижения функции почек.

Применение интерферона короткого действия и пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином [121] позволило значительно повысить эффективность терапии. Однако в связи с необходимостью дозировать рибавирин в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), риском необратимого ухудшения функции почек, а также побочными эффектами интерферонов данный режим рекомендовался в руководствах Евро-

пейской (EASL) и Американской (AASLD) ассоциаций по изучению болезней печени и Международного фонда по улучшению исходов у больных заболеваниями почек (KDIGO) в модифицированных дозировках. Проводить терапию подобных пациентов рекомендовалось в специализированных центрах, имеющих опыт лечения пациентов с сочетанной патологией, под контролем мультидисциплинарной команды. В связи с чем в нашей стране интерферонсодержащие режимы терапии ХГС у пациентов с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции (в том числе с повреждением почек) не применялись, и широко не использовались практическими врачами [53, 123, 124].

Внедрение в клиническую практику безинтерфероновых схем противовирусной терапии, основанных на использовании препаратов с прямым противовирусным действием, стало переломным в судьбах многих пациентов с ВГС-ассоциированным повреждением почек. Многие схемы на основе ПППД применяют у пациентов с тяжелым повреждением почек, в том числе находящихся на гемодиализе или после выполненной трансплантации почки. Так, в 2015 г. крупнейшие международные ассоциации по изучению заболеваний печени – Европейская и Американская – рекомендовали проводить противовирусную терапию в приоритетном порядке вне зависимости от уровня вирусной нагрузки и степени фиброза пациентам с клинически значимыми внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции, поскольку назначение терапии может уменьшить риск смерти больных от тяжелых внепеченочных проявлений [125, 126].

К 2018 г. ведущие международные эксперты [127–129] выработали практически единые рекомендации по терапии больных ХГС с повреждением почек с учетом скорости клубочковой фильтрации. Так, пациентам, имеющим СКФ более 30 мл/мин/1,73м², безинтерфероновая терапия назначается по общим принципам. В свою очередь, больным ХГС с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² рекомендуются препараты, выводящиеся преимущественно печенью (таблица). Соответствующие рекомендации разработаны и для пациентов, перенесших трансплантацию почки.

Таким образом, накопленный к настоящему времени опыт применения ПППД у пациентов с повреждением почек свидетельствует об их высокой вирусологической эффективности и хорошей переносимости, сопоставимой с таковой у больных ХГС без повреждения почек [130–137]. Однако следует учитывать, что полного или частично-

Таблица / Table

**Международные рекомендации по терапии хронического гепатита С
у пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м²**
**International recommendations for treatment of chronic hepatitis C
in patients with GFR less than 30 ml / min / 1.73 m²**

Генотип ВГС	Препараты	AASLD, 2018	EASL, 2018	KDIGO, 2018
1a	Элбасвир 50 мг/гразопревир 100 мг	+	+	+
	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
	Дасабувир; Омбитасвир+ Паритапревир+ Ритонавир	-	-	+
	Даклатасвир 60 мг + асунапревир 100 мг	-	-	+
1b	Элбасвир 50 мг/гразопревир 100 мг	+	+	+
	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
	Дасабувир; Омбитасвир+ Паритапревир+Ритонавир	-	+	+
	Даклатасвир 60 мг + асунапревир 100 мг	-	-	+
2	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
3	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
4	Элбасвир 50 мг/гразопревир 100 мг	+	+	+
	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
5-6	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+

го клинического нефрологического ответа удается достигнуть не всегда [133–135], вследствие чего патогенетическая терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками и элиминационные методы не теряют своей актуальности. При проведении терапии ХГС у больных с патологией почек, особенно перенесших трансплантацию почки и получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия ПППД с препаратами патогенетической и симптоматической терапии. Для этого можно использовать готовые рекомендации, например, на сайте <https://www.hep-druginteractions.org/>.

В заключение следует отметить, что безопасность и эффективность терапии ХГС современными противовирусными препаратами привели к тому, что в настоящее время в мире проводятся пересадки почки от доноров, инфицированных ВГС, вирус негативным реципиентам, с последующим проведением противовирусной терапии реципиента почки [138–141]. В свою очередь, пересадка почки от ВГС-позитивного донора ВГС-позитивному реципиенту с последующей терапией оказалась экономически и в части увеличения продолжительности качественного периода жизни реципиента (за счет уменьшения периода ожидания) даже более выгодной, чем лечение ВГС-инфекции у донора с последующей пересадкой почки и лечением реципиента [142].

Последние достижения в разработке противовирусных препаратов, четкие и обоснованные рекомендации по показаниям и схемам их применения дают надежду абсолютному большинству

больных ХГС на излечение от этой инфекции независимо от сопутствующей патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. WHO. Global hepatitis report 2017 [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Blach, S, Zeuzem S, Manns M et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2016; 2 (3): 161–176
3. Lavenchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107–115
4. Everson GT, Towner WJ, Davis VN et al. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized. *Ann Intern Med* 2015; 163 (11): 818–826
5. Bjoerkvoll B, Viet L, OI HS et al. Screening test accuracy among potential blood donors of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV to detect hepatitis B and C virus infection in rural Cambodia and Vietnam. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health* 2010; 41 (5): 1127–1135
6. Cavalcante LN, Lyra AC. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. *World Journal of Hepatology* 2015; 7 (12): 1617–1631
7. Kayali Z, Schmidt WN. Finally sofosbuvir: an oral anti-HCV drug with wide performance capability. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2014; 7: 387–398
8. Rao VB, Johari N, du Cros P et al. Hepatitis C seroprevalence and HIV co-infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (7): 819–824
9. Anderson JC, Simonetti J, Fisher DG et al. Comparison of different HCV viral load and genotyping assays. *J Clin Virol* 2003; 28 (1): 27–37
10. Simmonds P, Bukh J, Combet C et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42 (4): 962–973
11. Smith DB, Bukh J, Kuiken C et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59 (1): 318–327
12. Murphy DG, Willems B, Deschênes M et al. Use of se-

quence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (4): 1102–1112

13. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J et al. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from Central Africa. *J Clin Microbiol* 2015; 53 (3): 967–972

14. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 2015; 61 (1): 77–87

15. Чуланов ВП, Пименов НН, Мамонова НА и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. *Терапевтический архив* 2015; 11: 5–10 [Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova ON et al. Chronic hepatitis C as a problem of public health in Russia today and tomorrow. *Therapeutic Archive* 2015; 11: 5–10]

16. Пименов НН, Вдовин АВ, Комарова СВ и др. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С. *Терапевтический архив*; 2013(11): 4–9 [Pimenov NN, Vdovin AV, Komarova SV et al. Relevance and prospects for the implementation in Russia of a single Federal registry of patients with viral hepatitis B and C. *Therapeutic archive*; 2013 (11): 4–9]

17. Козлов ВК, Стельмах ВВ, Радченко ВГ. *HCV – инфекция: Современная стратегия комплексного лечения*. Пособие для врачей. СПб, Диалект, 2008; 80 [Kozlov VK, Stelmakh VV, Radchenko VG. *HCV infection: A modern integrated treatment strategy*. Manual for doctors. SPB, Dialect, 2008; 80]

18. Лобзин ЮВ. *Вирусные гепатиты*, СПб.: Фолиант, 1999; 104 [Lobzin SE. *Viral hepatitis*, SPB.: Foliant, 1999; 104]

19. Нечаев ВВ, Иванов АК, Пантелеев АМ. Социально-значимые инфекции. Часть I. Моноинфекции: туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, СПб.: ООО «Береста», 2011; 439 [Nechaev VV, Ivanov AK, Panteleev AM. Socially significant infections. Part I. Monoinfection: tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis, SPB.: Beresta LLC, 2011; 439]

20. Жданов КВ, Лобзин ЮВ, Гусев ДА, Козлов КВ. *Вирусные гепатиты*, СПб.: Фолиант, 2011; 304 [Zhdanov KV, Lobzin SE, Gusev YES, Kozlov KV. *Viral hepatitis*, SPB: Foliant, 2011; 304]

21. Серова ВВ, Апросина ЗГ. *Хронический вирусный гепатит*, Москва: Медицина, 2004; 384 [Serov VV, Aprosina ZG. *Chronic viral hepatitis*, Moscow: Medicine, 2004; 384]

22. Franco S, Barcons MG, Basagoiti FP et al. Characterization and evolution of NS5A quasiespecies of hepatitis C virus genotype 1b in patients with different stages of liver disease. *Journal of Medical Virology* 2003; 71: 195–204

23. Lee MH, Yang HI, Lu SN et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012; 206 (4): 469–477

24. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006; 13 (1): 34–41

25. Rehmann B, Bertolotti A. Immunological aspects of antiviral therapy of chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Hepatol* 2015; 61 (2): 712–721

26. Kao JH, Ahn SH, Chien RN et al. Urgency to treat patients with chronic hepatitis C in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(5): 966–974. doi: 10.1111/jgh.13709

27. Rachel HW, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2014; 61: 58–68

28. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, Furuta S. Natural History of Hepatitis C. *Intervirology* 1994; 37: 101–107

29. Mauss S, Rockstroh J, Wedemeyer H et al. *Hepatology – A Clinical text book*, 8-е изд., перераб. и доп., Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2017; 729

30. Bartenschlager R, Baumert TF, Bukh J et al. Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: Considerations for scientists and funding agencies. *Virus Research* 2018; 248: 53–62

31. de Groen RA. *Understanding the Innate Immune Response in Viral Hepatitis: Interferons and NK Cells* [Электронный ресурс] Erasmus University Rotterdam, 2017; Режим доступа:

<http://hdl.handle.net/1765/101848>

32. Ishii S, Koziel MJ. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. *Clinical immunology* 2008; 128 (2): 133–147

33. Burke KP, Cox AL. Hepatitis C Virus Evasion of Adaptive Immune Responses- A Model for Viral Persistence. *Immunologic research* 2010; 47 (1): 216–227

34. Ascione A, Tartaglione T, Di Costanzo GG. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2007; 39(Suppl): S4–S7

35. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 34S–38S

36. Fattovich G, Giustina G, Degos F et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463–472

37. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349 (9055): 825–832

38. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40 (5): 823–830

39. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease Progression in Chronic Hepatitis C: Modifiable and Nonmodifiable Factors. *Gastroenterology* 2008; 134 (6): 1699–1714

40. Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. *Hepatol Int* 2012; 6 (4): 684–695

41. Cadieux G, Campbell J, Dendukuri N. Systematic review of the accuracy of antibody tests used to screen asymptomatic adults for hepatitis C infection. *CMAJ Open* 2016; 4(4): E737–E745

42. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (6): 873–879

43. Ha S, Totten S, Pogany L, Wu J, Gale-Rowe M. Hepatitis C in Canada and the importance of risk-based screening. *Can Commun Dis Rep* 2016; 42(3): 57–62

44. Mitchell AE, Colvin HM, Palmer R. Beasley Institute of Medicine recommendations for the prevention and control of hepatitis B and C. *Hepatology* 2010; 51 (3): 729–733

45. Papatheodoridis GV, Tsochatzis E, Hardtke S, Wedemeyer H. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver Int* 2014; 34 (10): 1452–1463

46. Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nature medicine* 2013; 19(7): 850–858

47. Жевнерова СН, Антонова ТВ, Ковалева ВА. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С на ранних сроках развития. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова* 2016; 23 (4): 45–49 [Zhevnerov CH, Antonova TV, Kovalev VA. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in the early stages of development. Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. Acad. I.P. Pavlova 2016; 23 (4): 45–49]

48. Соринсон СН. *Вирусные гепатиты*. СПб.: Тега, 1997, 326 [Sorinson CH. *Viral hepatitis*. SPB.: Teza, 1997, 326]

49. Sherman AC, Sherman KE. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection: navigating CHASM. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015; 12(3): 353–361

50. Wong W, Denton M, Rennke HG, Lin J. Hepatitis C, proteinuria and renal insufficiency. *Am J of Kidney Dis* 2004; 44(5): 924–929

51. Милованова СЮ, Лопаткина ТН, Козловская ЛВ, Краснова ТН. Моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб) в лечении HCV-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита тяжелого течения. *Тер архив* 2007; 6: 69–72 [Milovanova SYu, Lopatkina TN, Kozlovskaya LV, Krasnova TN. Monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in the treatment of severe HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Ter archive* 2007; 6: 69–72]

52. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Сиповский ВГ и др. Случай криоглобулинемического гломерулонефрита при гепатите С. *Нефрология* 2007; 11 (4): 99–103 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskiy VG, etc. A case of cryoglobulinemic

glomerulonephritis in hepatitis C. *Nephrology* 2007; 11 (4): 99–103]

53. Смирнов АВ, Трофименко ИИ. Быстро прогрессирующий нефритический синдром у пациентки с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с хроническим вирусным гепатитом. *Нефрология* 2010; 14 (1): 104–112 [Smirnov AV, Trofimenko II. Fast-progressing nephritic syndrome in a patient with cryoglobulinemic vasculitis associated with chronic viral hepatitis. *Nephrology* 2010; 14 (1): 104–112]

54. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardio-renal continuum: pathogenetic bases of preventive nephrology. *Nephrology* 2005; 9 (3): 7–15]

55. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 69–82

56. Добронравов ВА, Дунаева НВ. Поражение почек и хронический вирусный гепатит C. *Нефрология* 2008; 12(4): 9–19 [Dobronravov VA, Dunaeva NV. Kidney damage and chronic viral hepatitis C. *Nephrology* 2008; 12 (4): 9–19]

57. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 12(8): 1337–1342

58. Medvedev R, Ploen D, Hildt E. HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016:9012580

59. Tural E, Sezer S, Ibis A, Bilgic A, Ozdemir N, Aldemir D, Haberal M. The influence of hepatitis C infection activity on oxidative stress markers and erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2010 Jun; 42(5): 1629–1636

60. Arciello M, Gori M, Balsano C. Mitochondrial dysfunctions and altered metals homeostasis: new weapons to counteract HCV-related oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013:971024

61. Mustafa M, Hussain S, Qureshi S et al. Study of the effect of antiviral therapy on homocysteinemia in hepatitis C virus-infected patients. *BMC Gastroenterol* 2012; 12:117

62. Lim T. Metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection: does it still matter in the era of directly acting antiviral therapy. *Hepat Med* 2014; 6: 113–118

63. González-Reimers E, Quintero-Platt G, Martín-González C, Pérez-Hernández O, Romero-Acevedo L, Santolaria-Fernández F. Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016 May 14; 22(18): 4427–4437

64. Лопаткина ТН. Новое в лечении хронических вирусных гепатитов [Электронный ресурс] *Лечащий Врач* 2007; 1. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/01/4534659> [Lopatkina TH. New in the treatment of chronic viral hepatitis [Electronic resource] The attending physician 2007; 1. Access Mode]

65. Anderson JP, Tchetgen EJ, Lo Re V et al. Antiretroviral Therapy Reduces the Rate of Hepatic Decompensation Among HIV- and Hepatitis C Virus-Coinfected Veterans. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 719–727

66. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308 (24): 2584–2593

67. Washington DC Twenty-Five Years of Progress Against Hepatitis C: Setbacks and Stepping Stones. *PhRMA* 2014: 20

68. Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon α -2b or peginterferon α -2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat* 2013; 20: 524–529

69. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139: 1593–1601

70. Gedda A, Ibrahim YE, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *Journal of Translational Internal Medicine* 2017; 5 (1): 8–17

71. Marinho RT, Barreira DP. Hepatitis C, stigma and cure. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(40): 6703–6709

72. Wikto SZ, Scott JD. What is the impact of treatment for hepatitis C virus infection? / *Lancet* 2017; 390 (10090): 107–109

73. Friedman RM, Contente S. Treatment of Hepatitis C Infections with Interferon: A Historical Perspective. *Hepatitis Research and Treatment* 2010; 1: P. 1–4

74. Sen G. Viruses and interferons. *Annual Review of Microbiology* 2001; 55: 255–281

75. Hoofnagel JH, Mullen KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575–1578

76. Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321(22): 1501–1506

77. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C et al. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1506–1510

78. Chen CH, Yu ML. Evolution of Interferon-Based Therapy for Chronic Hepatitis C [Электронный ресурс] *Hepat Res Treat* 2010; 2010. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990099/> [Chen CH, Yu ML. Hepatitis C Evolution of Interferon-Based Therapy [Electronic resource] *Hepat Res Treat*. 2010; 2010. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990099/>]

79. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436 (7053): 967–972

80. Satoh S, Mori K, Onomura D et al. Ribavirin suppresses hepatic lipogenesis through inosine monophosphate dehydrogenase inhibition: Involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase-related kinases and retinoid X receptor α . *Hepatology Communications* 2017; 1(6): 550–563

81. Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997; 26(2): 473–477

82. Dusheiko G, Main J, Thomas H et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled trial. *J Hepatol* 1996; 25(5): 591–598

83. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492

84. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C. *Lancet* 1998; 352(9138): 1426–1432

85. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343(23): 1673–1680

86. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34(2): 395–403

87. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33(2): 433–438

88. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343(23): 1666–1672

89. Zeuzem S. Do differences in pegylation of interferon alfa matter? *Gastroenterology* 2010; 138(1): 34–36

90. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 975–982

91. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286): 958–965

92. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Bastie A et al. Fac-

tors effecting treatment responses to interferon-alpha in chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1996; 174(1): 1–7

93. Berg T, von Wagner M, Nasser S et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1086–1109

94. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 275–279

95. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46: 1688–1694

96. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 645–652

97. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425–433

98. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43:954–960

99. Rosen H. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2429–2438

100. Hadziyannis SJ, Sette HJ, Morgan TR et al. Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140(5):346–355

101. Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK. The way forward in HCV treatment – finding the right path. *Nature Reviews Drug Discovery* 2007;6:991–1000

102. EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014 / European Association for the Study of the Liver (EASL). *J Hepatol* 2014;61(2):373–395

103. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55(9):1350–1359

104. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver. *Hepatology* 2011; 54: 1433–1444

105. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360: 1839–1850

106. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705–716

107. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360:1827–1838

108. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292–1303

109. Poordad F, Bruno S, Manns MP et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195–1206

110. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–1024

111. Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver International* 2012; 32: 32–38

112. Maasoumy B, Port K, Markova AA et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013; 8(2):e55285

113. Alexopoulou A, Karayiannis P. Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the*

Hellenic Society of Gastroenterology 2015; 28(1):55–65

114. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–1887

115. Schinazi RF, Shi J, Whitaker T. “Sofosbuvir (Sovaldi): The First-in-Class HCV NS5B Nucleotide Polymerase Inhibitor”. *Innovative Drug Synthesis*. / под общ. ред. J.J. Li, D.S. Johnson . NJ, USA: *John Wiley & Sons* 2015:341 с

116. Alberti A, Piovesan S. The evolution of the therapeutic strategy in hepatitis C: Features of sofosbuvir and indications. *Digestive and Liver Disease* 2014;46 (Suppl 5): S174–S178

117. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 447–462

118. Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(1):36–45

119. Koff R. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(5): 478–487

120. Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010; 376:1467–1475

121. Alric L, Plaisier E, Thébaud S et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J of Kidney Dis* 2004 Apr; 43(4): 617–623

122. Дунаева НВ, Гезей МА, Колпашникова ЕЮ, и др. Опыт терапии пегилированным интерфероном альфа и рибавирином хронического гепатита С, осложненного развитием смешанной криоглобулинемии. *Вестник НовГУ* 2017;106(8):75–82 [Dunaeva NV, Gezey MA, Kolpashchikova EY et al. Experience in the treatment of pegylated interferon alpha and ribavirin of chronic hepatitis C, complicated by the development of mixed cryoglobulinemia. *Herald of Novgorod State University* 2017; 106 (8): 75–82]

123. Игнатова ТМ, Козловская ЛВ, Гордовская НБ и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив* 2017;89(5):46–52 [Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB et al. Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus: 20 years of treatment experience. *Therapeutic Archives* 2017; 89 (5): 46–52]

124. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology* 2015 Jul; 63(1): 199–236

125. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015 Sep;62(3):932–954

126. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018 Oct 30;67(10): 1477–1492

127. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018 Aug;69(2):461–511

128. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2018;8:91–165

129. Дунаева НВ, Карев ВЕ, Воробьева ОА и др. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложненного системным криоглобулинемическим васкулитом. *Журнал Инфектологии* 2016;8(2):40–47 [Dunaeva NV, Karev VE, Vorobyova OA et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis C, complicated by systemic cryoglobulinemic vasculitis. *Journal of Infectology* 2016; 8 (2): 40–47]

130. Li T, Qu Y, Guo Y, Wang Y, Wang L. Efficacy and safety of

direct-acting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis. *Liver Int* 2017 Jul;37(7):974–981

131. Muñoz-Gómez R, Rincón D, Ahumada A et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience. *J Viral Hepat* 2017 Jun;24(6):464–471

132. Fernández I, Muñoz-Gómez R, Pascasio JM et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017 Apr;66(4):718–723

133. Дунаева НВ, Колпашикова ЕЮ, Романова СЮ и др. Терапия препаратами прямого противовирусного действия хронического гепатита С, осложненного развитием смешанной криоглобулинемии. *Журнал Инфектологии* 2018;10(4):53–63 [Dunaeva NV, Kolpashchikova EY, Romanova SY et al. Therapy with direct antiviral drugs of chronic hepatitis C, complicated by the development of mixed cryoglobulinemia. *Journal of Infectology* 2018; 10 (4): 53–63]

134. Santoriello D, Pullela NK, Uday KA, et al. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated With Direct-Acting Antiviral Therapy. *Kidney Int Rep* 2018 Apr 10;3(4):985–990

135. Suda G, Ogawa K, Morikawa K, Sakamoto N. Treatment of hepatitis C in special populations. *J Gastroenterol* 2018 May;53(5):591–605

136. Corson M, Moch A, Saab S. Hepatitis C Virus Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and in Kidney Transplant Recipients. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2018 May;14(5):280–285

137. Goldberg DS, Abt PL, Reese PP; THINKER Trial Investigators. Transplanting HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med* 2017 Sep 14;377(11):1105

138. Kamalkiran M, Ravikiran V, Shashidhar C, Prasad KVR, Yeldandi V. Kidney Transplantation from a Hepatitis C Virus-positive Donor to a Hepatitis C Virus-negative Recipient. *Indian J Nephrol* 2018 Nov-Dec;28(6):488–489

139. Durand CM, Bowring MG, Brown DM et al. Direct-Acting Antiviral Prophylaxis in Kidney Transplantation From Hepatitis C Virus-Infected Donors to Noninfected Recipients: An Open-Label Nonrandomized Trial. *Ann Intern Med* 2018 Apr 17;168(8):533–540

140. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA et al. Twelve-Month Outcomes After Transplant of Hepatitis C-Infected Kidneys Into Uninfected Recipients: A Single-Group Trial. *Ann Intern Med* 2018 Sep 4;169(5):273–281

141. Eckman MH, Woodle ES, Thakar CV, Paterno F, Sherman KE. Transplanting Hepatitis C Virus-Infected Versus Uninfected Kidneys Into Hepatitis C Virus-Infected Recipients: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 2018 Aug 21;169(4):214–223

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

Author information:

Доцент Лиюзнов Дмитрий Анатольевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, д.м.н., доцент; Тел.: (812) 338-60-40, E-mail dlioznov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3643-7354. 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица проф. Попова, д. 15/17, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, заместитель директора по научной работе

Assistant professor Dmitry A. Lioznov MD, PhD, DMedSci Affiliations: 197022, Russia, 6/8 Lev Tolstoy st., St. Petersburg, Russia, First Pavlov State Medical University, Head of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Phone: 7(812) 338-60-

40, dlioznov@yandex.ru. 197376, prof. Popov street, 15/17, St. Petersburg, Russia, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Deputy Director for Research

Доцент Дунаева Наталья Викторовна, канд. мед. наук 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179. Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, заведующая отделением соматической патологии. Тел.: +7-921-741-88-20; E-mail:nvch@mail.ru ORCID: 0000-0002-9504-0827

Assistant professor Natalia V. Dunaeva, MD, PhD Affiliations: 190103, Russia, 179 nab. Obvodny kanal, St. Petersburg, Russian Federation, Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, Head of the outpatient medical Department, MD, PhD, associate professor, Phone: +7(921) 741-88-20, E-mail: nvch@mail.ru

Чунг Нгуен Хыу

Вьетнам, г. Хошимин, ул. Хонг Банг, д. 217. Медицинский и фармацевтический университет города Хошимина, ассистент кафедры внутренних болезней, заочный аспирант Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Тел.: (+84) 37-67-68-616, E-mail: chung43@mail.ru

Nguyen Huu Chung, MD Affiliations: Vietnam, Ho Chi Minh city, №217 Hong Bang st., Medical and Pharmaceutical University of Ho Chi Minh city, assistant of Department of Internal Medicine, extramural PhD student of the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur. Phone: (+84) 37-67-68-616, E-mail: chung43@mail.ru

Горчакова Ольга Владимировна, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, к.м.н. Тел.: +7(812)338-70-58; E-mail gorchakova-spmu@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5458-4329

Olga V. Gorchakova, MD, PhD, Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 6/8, the First St. Petersburg state medical University. Acad. I. P. Pavlova, researcher at the laboratory of chronic viral infections SIC, assistant of the Department of infectious diseases and epidemiology, Phone +7(812)338-70-58; E-mail gorchakova-spmu@yandex.ru

Проф. Антонова Тамара Васильевна, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии. Тел.: +7(812)338-70-58; E-mail antonovavt28@yandex.ru ORCID: 0000-0002-1784-6235 Prof. Antonova Tamara Vasilyevna, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy str. 6/8, the First St. Petersburg state medical University. Acad. I.P. Pavlova, Department of infectious diseases and epidemiology, Phone +7(812)338-70-58; E-mail antonovavt28@yandex.ru

Поступила в редакцию: 25.02.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 25.02.2019

Accepted for publication: 21.05.2019