Обзор

**Клиническое значение устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам прямого действия**

Christoph Sarrazin\*

## *J. W. Goethe-University Hospital, Medizinische Klinik 1, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany*

**Реферат**

Лечение хронического гепатита C противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) в большинстве случаев приводит к устойчивому вирусологическому ответу. Неэффективность терапии связана с далеко за- шедшим фиброзом, характером ответа на предшеству- ющую противовирусную терапию и вирусологически- ми факторами, такими как исходная вирусная нагрузка и субоптимальность взаимодействия между ПППД и точкой его приложения, обусловленная особенностями варианта вируса гепатита С (HCV). Аминокислотный полиморфизм вирусных белков NS3, NS5A и NS5B у раз- ных генотипов и подтипов HCV и даже штаммов одних и тех же генотипов и подтипов, снижающий эффектив- ность ПППД, называют вариантами, связанными с рези- стентностью (ВСР). Однако противовирусная терапия терпит неудачу обычно лишь при сочетании ВСР с дру- гими предрасполагающими вирусологическими факто- рами и особенностями организма больного, снижением чувствительности к дополнительной противовирусной терапии или недостаточной продолжительностью ле- чения. Настоящий обзор посвящен тестированию гено- и фенотипической устойчивости вируса и данным кли- нических исследований влияния ВСР на эффективность стандартной трехкомпонентной терапии, включающей софосбувир, симепревир или даклатасвир, и доступных схем без интерферона.

©2015 European Association for the Study of the Liver.

*Ключевые слова:* вирус гепатита C, хронический гепатит C, про- тивовирусные препараты прямого действия, устойчивость, про- тивовирусная терапия.

Получено 22 апреля 2015 г.; получено с поправками 15 сентября

2015 г.; принято в печать 15 сентября 2015 г.

\* Автор, ответственный за переписку. Tel.: +49 69 6301 5122;

fax: +49 69 6301 83112.

*E-mail*: sarrazin@em.uni-frankfurt.de.

*Сокращения:* HCV — вирус гепатита C; ВСР — варианты, связан- ные с резистентностью; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; УВО — устойчивый вирусологический ответ; ХГС — хронический гепатит С.

# Введение

До того как в 1989 г. стало известно, что вирус гепатита C (HCV) передается парентеральным (при медицинских ма- нипуляциях, таких как трансфузии компонентов крови, вакцинации и т. п., инъекционной наркомании, нанесении татуировок) и половым путем, распространенность хро- нического гепатита C (ХГС) была значительной: от 0,4–3 % в большинстве стран до эпидемического уровня (6–10 %) в таких странах, как Пакистан, Египет и Монголия [1, 2]. Исходя из информации крупных всемирных баз данных, в мире насчитывается от 64 млн до 103 млн больных вире- мическим ХГC [2]. В отсутствие отягощающих факторов, таких как алкоголизм или другие заболевания печени, ХГC прогрессирует медленно и приводит к циррозу толь- ко через 20–30 лет [3]. До открытия HCV и путей его рас- пространения им заразилось множество людей. Сейчас во многих странах возросло число больных, обратив- шихся за помощью на поздних стадиях заболевания [4]. Множеству больных безотлагательно требуется высоко- эффективная противовирусная терапия. Эффективность лечения пегилированным интерфероном-α и рибавири- ном относительно невелика. Частота эрадикации вируса приблизительно 50 %. Кроме того, интерферон-α оказы- вает выраженное побочное действие, которое делает не- возможным его применение у 50 % больных [5]. Успехи исследования молекулярной биологии HCV и разработ- ка к 1999 г. методов его культивирования *in vitro* облег- чили создание противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения ХГC. В настоящее время во многих странах одобрены к применению ПППД 4 классов, мишенями которых являются 3 белка HCV [6]. Ниже мы рассмотрим особенности их химической структуры и дей- ствия. При ХГC, в отличие от хронического гепатита B и ВИЧ-инфекции, целью терапии является эрадикация ви- руса, которая довольно часто (20–40 % случаев) наступа- ет и без лечения [7]. Отсутствие спонтанной эрадикации обусловлено той или иной степенью недостаточности иммунной системы. Механизм эрадикации пока не до конца ясен, но известны некоторые косвенные факто- ры макроорганизма, связанные со спонтанной или обу- словленной терапией эрадикацией, в т. ч. генотип IFNL4 (интерферон-λ4, прежнее название IL28B — интерлейкин

1012

Общая вирусная нагрузка в организме Вирусная нагрузка в плазме

1011

1010

109

108

107

6

Снижение вирусной нагрузки

Примеры разной интенсивности противовирусной терапии

~ порог чувствительности определения РНК HCV

пространенностью, долей в популяции квазивидов HCV, противовирусной активностью ПППД и генетическим барьером устойчивости вируса к ним, продолжительно- стью противовирусной терапии и индивидуальными осо- бенностями больного, такими как пол, генотип IFNL4 и стадия фиброза печени.

10

105 Монотерапия IFN

# Анализ генотипической устойчивости

4 Монотерапия АН

10 АН + RBV или NS5A + ИП

103

2

АН + NS5A/ИП или

Анализ генотипической устойчивости опирается на тех-

10 трехкомпонентная терапия

нологии секвенирования ДНК. Предел чувствительности

1 АН + NS5A/ИП + RBV

10

АН + NS5A + ИП ± увеличение

продолжительности терапии

Противовирусная терапия

(продолжительность)

определения доступными в настоящее время методами не дает возможности установить все существующие у больного варианты вируса, хотя высокая репликативная

Наличие затрудняющих терапию факторов (IL28B TT, высокая активность ISG, высокая активность IP10, цирроз, пожилой возраст, мужской пол, высокая исходная вирусная нагрузка,

HCV генотипа 1, исходная устойчивость вируса и др.)

Наличие способствующих

эффективности терапии факторов (IL28B CC, низкая активность ISG, низкая активность IP10, слабая выраженность фиброза, молодой возраст, женский пол, низкая исходная вирусная нагрузка,

HCV генотипа 2, отсутствие устойчивости вируса и др.)

активность HCV предрасполагает к точечным мутациям, непрерывно воспроизводящим все возможные одиноч- ные и двойные варианты [13]. В следующем разделе под наличием ВСР подразумевается, что они были выявлены тем или иным методом секвенирования, а под исходными, или первичными, ВСР — варианты, выявленные до нача- ла лечения.

**Рис. 1. Чувствительность к противовирусной терапии.** Снижение вирусной нагрузки, необходимое для эрадикации HCV, в зависимости от терапии и индивидуальных особенностей воз- будителя и больного. Согласно представленной гипотезе, сни- жение концентрации РНК HCV в сыворотке, необходимое для окончательного искоренения инфекции иммунной системой организма, зависит от используемых препаратов, продолжитель- ности терапии и ряда особенностей вируса и организма больного. ISG — интерферон-стимулируемые гены; IP10 — интерферон-γ- индуцируемый белок 10; IL28 — интерлейкин 28; RBV — рибави- рин; АН — аналоги нуклеоз(т)идов; ИП — ингибитор протеазы.

28B), уровень IP10 (интерферон-γ-индуцируемый белок

10) и др. [8, 9]. То, каких усилий потребует эрадикация HCV путем противовирусной терапии у больного, зави- сит от способности его иммунной системы подавлять инфекцию. В одних случаях для этого достаточно корот- кого курса не самого сильнодействующего препарата, в других — требуется продолжительная комбинированная терапия несколькими высокоактивными противовирус- ными препаратами. Установлено также, что независимы- ми прогностическими факторами вирусологического от- вета на терапию являются генотип HCV и стадия фиброза печени (рис. 1). Исходя из принципиальной возможности эрадикации HCV при разной ее вероятности в каждом от- дельном случае, о чем сказано выше, легко понять, что варианты, связанные с резистентностью (ВСР) к ПППД, для клинической практики при ХГC имеют иное значе- ние, чем при ВИЧ-инфекции и хроническом гепатите B. С другой стороны, описаны случаи эрадикации вируса у больных с исходными или селекционированными в ходе лечения ВСР HCV при кратковременной комбинирован- ной терапии ингибитором NS3-протеазы телапревиром, пэгинтерфероном и рибавирином и даже монотерапии телапревиром [10, 11], а вирусологические прорывы и ре- цидивы — у лиц без исходных ВСР при комбинированной терапии высокоактивными ПППД [12]. В данном обзоре значение ВСР рассматривается во взаимосвязи с их рас-

В большинстве случаев для выявления ВСР к опреде- ленным ПППД используют популяционное секвенирова- ние генома HCV, идентифицирующее их среди квазиви- дов HCV при частоте около 20 %. Технологии клонального и глубокого секвенирования позволяют надежно иден- тифицировать варианты вируса при частоте 0,5–1,0 % [14]. Однако до сих пор неясно, каков порог распростра- ненности ВСР в популяции вируса, выше которого они становятся клинически значимым прогностическим фак- тором отсутствия вирусологического ответа на терапию. Вследствие чрезвычайного разнообразия штаммов HCV и методологических ограничений любой метод секвени- рования может оставить невыявленным ВСР из-за пре- пятствующей амплификации вторичной структуры РНК этого вируса, трудности подбора праймеров и низкой рас- пространенности ВСР среди квазивидов HCV.

## *NS3-протеаза*

Вероятность первичной устойчивости к ПППД крайне вариабельна и во многом зависит от репликативной способности штамма. В ряде случаев устойчивость к ин- гибиторам NS3-протеазы сопровождается нарушением репликации, вследствие которого устойчивый штамм по- сле отмены терапии относительно быстро вытесняется вирусом дикого типа, что делает маловероятным первич- ное доминирование штаммов, устойчивых к ингибито- рам NS3-протеазы. Частота спонтанного возникновения 1 ВСР у HCV генотипа 1 при терапии большинством ин- гибиторов NS3-протеазы составляет 0,1–3,1 % (табл. 1). Возможность первичного выявления относительно высо- ка лишь у варианта Q80K, который в большинстве случа- ев репликативной способности не теряет. Вариант Q80K обладает устойчивостью разной степени к некоторым одобренным к применению ингибиторам NS3-протеазы (симепревиру, асунапревиру, паритапревиру). Интересно, что этот вариант обнаруживается почти исключительно в штаммах HCV подтипа 1a с частотой, зависящей от рас-

**Таблица 1. Естественная распространенность ВСР к нуклеотидным и ненуклеозидным ингибиторам NS3, NS5A, NS5B, выявлен-**

**ная путем популяционного секвенирования (ВСР, фенотипическая устойчивость которых превышает устойчивость дикого типа**

**> 2 раз)а**

Ген

Естественная распространенность в генотипах HCV

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант | HCV | Устойчивость к | 1a | 1b | 2 | 3 | 4 | Источник |
| V36A/C/G | NS3 | BOC/TVR/PTV | НН | НН | НД | НД | НД | [85, 120] |
| V36M | NS3 | BOC/TVR | 0,2–0,6 % | 0,1 % | НД | НД | НД | [85, 120, 121] |
| F43I/L/S/V | NS3 | SMV/ASV/PTV | НН | НН | НД | НД | НД | [17, 86, 97, 120] |
| T54A | NS3 | BOC/TVR | 0,1–1,9 % | НН | НД | НД | НД | [120–122] |
| T54S | NS3 | BOC/TVR | 0,4–3,1 % | 1,2–2,0 % | НД | НД | НД | [85, 86, 120, 121] |
| V55A | NS3 | BOC/TVR | 2,8 % | 0,4 % | НД | НД | НД | [120] |
| Y56H | NS3 | PTV | НН | НН | НД | НД | НД | [97, 120] |
| Q80K | NS3 | SMV/ASV/PTV | 4,8–75,0 % | 0,5–1,2 % | НД | НД | НД | [15] |
| Q80R | NS3 | SMV/ASV | 0,8 % | 0,6–0,7 % | НД | НД | НД | [21, 97, 120] |
| S122R | NS3 | SMV/ASV | НН | НН | НД | НД | НД | [97, 122] |
| R155K | NS3 | BOC/TVR/SMV/ASV/PTV | 0,2–0,9 % | НН | НД | НД | НД | [85, 97, 120, 121] |
| R155I/G/K/L/M/T/Q/S | NS3 | BOC/TVR/SMV/ASV/PTV | НН | НН | НД | НД | НД | [85, 120] |
| A156F/N/S/T/V | NS3 | BOC/TVR/SMV/ASV/PTV | НН | НН | НД | НД | НД | [17, 21, 85, 86, 97, |
|  |  |  |  |  |  |  |  | 120] |
| V158I | NS3 | BOC | НН | 0,1 % | НД | НД | НД | [120, 121] |
| D168E | NS3 | SMV/ASV/PTV | 0,2–0,3 % | 0,1–1,4 % | НД | НД | НД | [17, 85, 86, 97, 120] |
| D168G/H/V/TY | NS3 | SMV/ASV/PTV | НН | НН | НД | НД | НД | [17, 97, 120] |
| V170A | NS3 | BOC/TVR | НП | 0,1 % | НД | НД | НД | [85, 120] |
| M175L | NS3 | BOC | НП | 0,8–1,1 % | НД | НД | НД | [120, 121] |
| K24G/N | NS5A | LDV | НН | НП | НД | НД | НД | [25] |
| K24R | NS5A | LDV | < 1,0–1,5 % | НП | НД | НД | НД | [25, 123] |
| M28A | NS5A | DCV/LDV | 0,5 % | НП | НД | НД | НД | [25] |
| M28G | NS5A | LDV | НН | НП | НД | НД | НД | [25, 97] |
| M28T | NS5A | DCV/LDV/OMV | 0,4–1,8 % | НП | НД | НН | 82 % (M28L) | [25, 120, 124] |
| M28V | NS5A | OMV | 3,5 % | НП | НД | НД | НД | [97] |
| F28S | NS5A | DCV | НП | НП | НН | НД | НД | [125] |
| L28F/T | NS5A | DCV/OMV | НП | НН | 8 % (L28F) | НД | НД | [97, 120, 125] |
| Q30H/R/E/L/T | NS5A | DCV/LDV/OMV | 0,3–1,3 % | НП | НД | 90,4–100 % (Q30A) | 50–100 % (Q30R) | [25, 36, 97, 120, 124] |
| R30H | NS5A | DCV | НП | 0,4 % | НД | НД | НН | [120, 126] |
| R30S | NS5A | DCV | НП | НП | НД | НД | 10 % | [126] |
| R30G/H | NS5A | DCV | НП | НП | НД | НД | НН | [126] |
| A30K | NS5A | DCV | НП | НП | НД | 2,3–6,3 % | НД | [127] |
| L31M | NS5A | DCV/LDV | 0,9–1,8 % | 2,1–6,3 % | 74–85 % | 1 % | 92,5–100 % | [97, 120, 124–127] |
| L31I/F/V | NS5A | DCV/LDV/OMV | НН | 0,7–1,0 % | НД | НН | НД | [25, 97, 120, 124, 127] |
| P32L | NS5A | DCV/LDV | НН | < 0,5 % | НД | НН | НН | [25, 97, 120, 124] |
| S38F | NS5A | LDV | НН | НН | НД | НД | НД | [25, 97] |
| H58D | NS5A | DCV/LDV/OMV | < 1 % | НП | НД | НД | НД | [25, 97, 120, 123] |
| P58D | NS5A | LDV | НП | НН | НД | НД | НД | [25, 97] |
| A92K | NS5A | LDV | НН | НН | НД | НД | НД | [25, 97] |
| A92T | NS5A | LDV | НН | 2,8 % | НД | НД | НД | [25, 97] |
| C92R | NS5A | DCV | НП | НП | НН | НД | НД | [125] |
| Y93C/F/N | NS5A | DCV/LDV/OMV | НН–0,6 % | НН–0,7 % | НД | НН | НД | [25, 97, 120, 124] |
| Y93H | NS5A | DCV/LDV/OMV | < 1,5 % | 3,8–14,1 % | НН | 1,3–8,3 % | 5–13 % | [25, 36, 97, 120,124–127] |
| Y93S | NS5A | LDV | < 0,5 % | < 0,5 % | НД | НД | НД | [25] |
| S282T | NS5B | SOF | НН | НН | НН | НН | НД | [31, 85, 99, 120, 128, |
|  |  |  |  |  |  |  |  | 129] |
| M289I/L | NS5B | SOF | НН | 1,8 % | 3,5 % | НД | НД | [31] |
| C316Y | NS5B | DSV | 0,2–1,2 % | НН | НД | НД | НД | [36, 97, 120] |
| C316N | NS5B | DSV/SOF | НН | 10,9–35,6 % | НД | НД | 7,9 % | [29, 36, 97, 120] |
| C316H | NS5B | DSV/SOF | НН | 1,9–2,1 % | НД | НД | НД | [36, 97] |
| L320F | NS5B | SOF | НН | НН | НД | НД | НД | [31] |

**Таблица 1.** *Окончание*

Ген

Естественная распространенность в генотипах HCV

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант | HCV | Устойчивость к | 1a | 1b | 2 | 3 | 4 | Источник |
| S368T | NS5B | DSV | НН | НН | НД | НД | НД | [97] |
| N411S | NS5B | DSV | НН | НН | НД | НД | НД | [85, 97] |
| M414T | NS5B | DSV | 0,5 % | 0,4 % | НД | НД | НД | [120, 130] |
| M414I | NS5B | DSV | НН | НН | НД | НД | НД | [85, 120] |
| E446K/Q | NS5B | DSV | НН | НН | НД | НД | НД | [36] |
| Y448C | NS5B | DSV | НН | НН | НД | НД | НД | [85, 97, 120] |
| Y448H | NS5B | DSV | 0,2 % | 1,3 % | НД | НД | НД | [120] |
| A553I/T/V | NS5B | DSV | 6 % | НН | НД | НД | НД | [36] |
| G554S/Db | NS5B | DSV | НН | НН | НД | НД | НД | [85, 97, 120] |
| S556G | NS5B | DSV | 0,6–3,1 % | 7–16 % | 100 % | 100 % | 97 % | [29, 97, 130] |
| S556N/R | NS5B | DSV | 0,6–1,2 % | НН | НД | НД | НД | [97, 120, 130] |
| G558Rb | NS5B | DSV | НН | НН | НД | НД | НД | [36] |
| D559G | NS5B | DSV | НН | НН | НД | НД | НД | [85, 97, 120] |
| Y561H | NS5B | DSV | НН | НН | НД | НД | НД | [36] |

ASV — асунапревир; BOC — боцепревир; PTV — паритапревир; SMV — симепревир; TVR — телапревир; DCV — даклатасвир; LDV — ледипасвир; OMV — омбитасвир; DSV — дасабувир; SOF — софосбувир; НД — нет данных; НН — не наблюдался; НП — неприменимо из-за разницы аминокислотных последовательностей соответственно генотипам и подтипам HCV (NS3: аминокислоты V170 и M175 преобладают у HCV генотипа 1b. NS5A: K24, M28, Q30, H58 — у HCV генотипа 1a; F28 — у HCV генотипа 2a; L28 — у HCV генотипа 2b; A30 — у HCV генотипа 3).

a Кратность повышения устойчивости представлена как условный показатель, зависящий от метода определения и использованного репликона HCV. Прямого сравнения данных разных исследований не проводилось.

b Селекция варианта описана при неэффективности комбинированной терапии PTV/OMV/DSV, данных о EC нет.

50

пространенности HCV подтипа 1a единого происхождения (клады), среди населения данного региона. В Северной Америке вариант Q80K обнаруживается у 48 % больных с HCV генотипа 1a, в Южной Америке — приблизительно у 9 %, в Европе — приблизительно у 19 %, со значитель- ной разницей в частоте между отдельными странами этих континентов [15].

Опубликованных данных о естественной частоте воз- никновения устойчивых вариантов HCV других генотипов очень мало. По-видимому, спонтанным возникновением ВСР вследствие мутаций вирусной РНК обусловлено сни- жение противовирусной активности ингибиторов NS3- протеазы при ХГC, вызванном определенными генотипа- ми вируса. Например, S122R, с которым связана умеренная устойчивость к симепревиру, присутствует как естествен- ный вариант в штаммах HCV генотипа 2, а D168Q, прида- ющий высокую устойчивость к симепревиру, обнаружи- вается во всех штаммах вируса, выделенных от больных с HCV генотипа 3 [16, 17]. Снижение чувствительности к симепревиру у HCV генотипа 5, по-видимому, обусловлено Q80K как естественным вариантом. Примечательно, что при ХГC, вызванном HCV генотипа 4 или 6, при котором, по данным клинических исследований, симепревир высо- коэффективен, вариантов, обеспечивающих вирусу устой- чивость к ингибиторам NS3-протеазы, не описано [16, 17]. Однако отсутствие известных ВСР к определенным инги- биторам NS3-протеазы не гарантирует высокую противо- вирусную активность последних. Например, телапревир, по данным клинического исследования, оказался неэф- фективен против HCV генотипа 3, несмотря на отсутствие у больных первичных ВСР к нему [18]. Возможно, устойчи- вость обусловлена неизвестными вариантами, у которых нарушена способность связывать ингибитор.

Медианное время, необходимое для исчезновения до- ступных определению путем популяционного секвениро-

вания ВСР, зависит от того, устойчивость к какому инги- битору NS3-протеазы они вызывают. Для боцепревира, телапревира и симперевира периоды полужизни ВСР ге- нотипа 1a (1b) в вирусной популяции больных равны, по опубликованным данным, 14,0 (12,5), 10,6 (0,9) и 8,3 (5,5) мес. соответственно [19–21]. В отношении паритапревира исследован только HCV генотипа 1a. ВСР к ингибиторам NS3-протеазы после 24 нед. наблюдения обнаруживались у 46 % больных, после 48 нед. — у 9 % [22]. Более длитель- ные проспективные исследования персистирования ВСР с помощью клонального или глубокого секвенирования не- многочисленны. По их данным, после 4–5 лет наблюдения ВСР к ингибиторам NS3-протеазы обнаруживались лишь в единичных случаях [23, 24].

## *Ген NS5A*

В целом у пациентов с HCV генотипа 1 ВСР с первичной устойчивостью к ингибиторам NS5A встречаются чаще, чем к ингибиторам NS3. Частота спонтанного возникно- вения единичного ВСР, по данным разных исследований путем популяционного секвенирования, колеблется от 0,3 до 2,8 % (см. табл. 1). В отношении HCV генотипа 1b от- мечено два исключения: вариант L31M, обеспечивающий вирусу низкую или умеренную устойчивость к даклатас- виру и ледипасвиру, обнаруживается у 2,1–6,3 % больных, а наиболее часто выявляемый ВСР Y93H — у 3,8–14,1 % штаммов HCV генотипа 1b. Этот вариант вызывает устойчивость (от умеренной до высокой) ко всем трем одобренным к применению ингибиторам NS5A. При ис- пользовании более чувствительных методов первичные ВСР обнаруживаются еще чаще. Глубокое секвенирование штаммов вируса от 2000 участников большой програм- мы исследований II–III фазы выявило ВСР к ингибитору

NS5A ледипасвиру в 15,7 % из них при HCV генотипа 1a и в 16,4 % — при HCV генотипа 1b [25].

Исследования географического распределения пер- вичных ВСР ограничены. Распространенность большин- ства ВСР от географического региона не зависит. Y93H, по-видимому, при HCV генотипа 1b в Европе обнаружива- ется чаще, чем в США (у 15 и 9,3 % больных соответствен- но) [25].

Относительно других генотипов HCV данные очень ограничены. Отчасти устойчивость им придают те же ВСР, что и генотипу 1. Несколько подобных вариантов часто обнаруживается у не получавших противовирусной тера- пии больных (см. табл. 1).

Интересно, что штаммы с устойчивостью к ингибито- рам NS5A более склонны к длительному персистирова- нию, чем штаммы с устойчивостью к ингибиторам NS3- протеазы, т. к., по-видимому, сохраняют репликативную способность. По данным клинических исследований, штаммы с устойчивостью к ингибиторам NS5A обнаружи- вались у 85 % больных в течение 1–2 лет после неэффек- тивной терапии [22, 26, 27]. Почему распространенность естественных ВСР неожиданно низка, несмотря на сохран- ность репликативной способности, неясно. Возможно, это обусловлено трудно уловимыми различиями, первона- чальной селекцией иммунной системой или другими не- исследованными механизмами.

## *NS5B-полимераза*

Пока для терапии ХГС одобрен только один ненуклео- зидный ингибитор NS5B-полимеразы, связывающий до- мен «ладонь I». Варианты с первичной устойчивостью к дасабувиру обнаруживаются в 0,2–3,1 % случаев ХГC, вы- званного вирусом генотипа 1 (см. табл. 1). Исключением является вариант C316N, который встречается только в штаммах HCV генотипа 1b и представляет собой вариант, спонтанно возникающий с высокой (10,9–35,6 %) часто- той. Кроме того, при генотипе 1b чаще, чем при генотипе 1a, обнаруживается вариант S556G (7–25 *vs* 3–6 %). Оба упомянутых варианта обеспечивают невысокую устойчи- вость к дасабувиру. Вариант C316N в штаммах HCV гено- типа 1b в Европе выявляется чаще, чем в США (25 и 6 % соответственно) [28].

Данные относительно других генотипов, как и в слу- чае ингибиторов NS5A, ограничены. S556G как естествен- ный вариант обнаруживается в штаммах HCV генотипов 2, 3, 4 и 5 с частотой 97–100 %. Кроме того, наблюдаются спонтанные мутации в других точках, сопровождающи- еся устойчивостью к NS5B-полимеразе (например, вари- анты M289I/L, C316N), возникновением которых наряду с S556G, скорее всего, объясняется неэффективность да- сабувира при ХГC, вызванном иными, чем 1, генотипами HCV [29].

Данные о репликативной способности устойчивых к дасабувиру штаммов и возможности их персистиро- вания скудны. Однако и эти предварительные сведения указывают, что по крайней мере некоторые из подобных штаммов (например, вариант M414T, S556G) склонны к персистированию и при длительном проспективном на- блюдении обнаруживаются не менее года после неэффек-

тивной терапии. В целом ВСР к дасабувиру через 24 нед. еще определялись у 75 % больных, через 48 нед. — у 57 %. Интересно, что варианты с устойчивостью к ингибиторам NS5B, возникшие одновременно с устойчивыми к ингиби- торам NS5A, персистируют чаще, чем возникшие изолиро- ванно [22].

Наконец, пока не описаны естественные ВСР к нуклео- тидному аналогу софосбувиру, выявленные путем селек- ции *in vitro* (см. табл. 1). Это связано со значительным по- вреждением репликативной способности штаммов HCV, содержащих вариант S282T. Утратой этим вариантом репликативной способности объясняется и отсутствие, по опубликованным данным, вирусологических проры- вов после лечения софосбувиром. Единственный случай рецидива у больного, имевшего вариант S282T, произо- шел через несколько недель после окончания терапии в связи с его вытеснением диким типом вируса [30, 31]. По-видимому, это особый случай, обусловленный по- вторным длительным применением софосбувира после включавшей его неэффективной терапии [32]. Вызывают ли устойчивость к софосбувиру распространенные, спон- танно возникающие варианты с высокой репликативной способностью (L159F, C316N и V321A), пока не установле- но [33]. При рецидивах после терапии по схемам на основе софосбувира варианты L159F и V321A обнаруживаются с повышенной частотой, хотя на основании анализа репли- конов выявить у них устойчивость к софосбувиру не уда- лось [34].

## *Роль персистирования ВСР*

Вероятно, селекция ВСР происходит в отсутствие вирусо- логического ответа на терапию всегда, но в значительной части подобных случаев секвенирование не выявляет ВСР. При вирусологическом прорыве на фоне терапии ВСР обнаруживаются почти всегда, при рецидивах частота их выявления колеблется от 53 до 91 % в зависимости от продолжительности терапии, класса ПППД и терапевти- ческой схемы [20, 21, 25, 35, 36]. То, что в части случаев ВСР определить не удается, в значительной мере обусловлено недостаточной чувствительностью методов секвениро- вания, быстрым вытеснением ВСР диким типом вируса после завершения терапии и тем, что среди квазивидов в штаммах HCV ВСР составляют меньшинство. Кроме того, кратковременная терапия ПППД не приводит к полному искоренению вируса дикого типа, поэтому при рецидивах он преобладает в популяции вируса.

Длительное персистирование ВСР ВИЧ и HBV, селек- ция которых произошла в период противовирусной те- рапии на основе ПППД, препятствующее вирусологиче- скому ответу на терапию, обусловлено сохранением их репликативной способности за счет стабильности ДНК. Вследствие повреждения репликативной способности по- сле отмены ПППД доля ВСР среди квазивидов вируса бы- стро падает до уровня, недоступного определению путем популяционного секвенирования. Однако по опыту ле- чения ВИЧ-инфекции известно, что при повторном при- менении одного и того же препарата или препарата той же группы быстро происходит реселекция ВСР, составляв- ших меньшинство квазивидов [37]. Глубокое секвениро-

вание с биоинформационной оценкой нуклеотидных по-

следовательностей, на которые опирается полиморфизм, свидетельствует скорее о связи персистирования с ре- селекцией сохранившихся ВСР, чем о селекции идентич- ных ВСР, возникших заново [37]. У HCV нет стабильного ДНК-генома. Смена поколений происходит у него очень быстро — 1010–1012 вирионов в сутки при короткой про- должительности их полужизни (2–5 ч). Частота ошибок репликации составляет 10–3–10–5 мутаций на нуклеотид при одной репликации генома, что значительно выше ча- стоты мутаций ВИЧ и вируса гепатита B [38]. Результаты немногочисленных исследований повторного приме- нения одних и тех же ПППД при ХГC противоречивы. По одним данным, длительного персистирования и реселек- ции ВСР не наблюдалось, по другим — обнаруживалась возможность персистирования и реселекции [39–41]. Учитывая большое число больных, получающих в насто- ящее время пероральную ПППД-терапию и смену, по дан- ным клинических исследований, ограниченного числа хорошо известных генотипов и подтипов HCV разнообра- зием субтипов и штаммов даже при частоте устойчивого вирусологического ответа (УВО) 90–95 %, проблема пер- систирования, передачи и реселекции штаммов с ВСР мо- жет в недалеком будущем стать более важной [42].

Недавно были представлены результаты исследова- ния повторного лечения после неудачи терапии схемой софосбувир + ледипасвир ± рибавирин. При 24-недель- ном повторном применении софосбувира и ледипасвира УВО через 8 нед. наблюдался у 80 % больных, но через 12 нед. — только у 46 %. При наличии к началу повтор- ного курса поддающихся выявлению ВСР к ингибиторам NS5A частота УВО любой длительности составила только 60 %. Следовательно, от персистирования таких ВСР зави- сит выбор препаратов для повторной терапии [32].

# Фенотипический анализ устойчивости

У ВСР HCV обычно изменены места связывания или вза- имодействия белков-мишеней ПППД. ПППД, мишенями которых являются одни и те же белки HCV, имеют раз- личное химическое строение и разные места взаимодей- ствия с этими белками, поэтому уровень устойчивости к ним, вызванный ВСР, неодинаков. Уровень устойчивости для отдельных вариантов точечных мутаций обычно оце- нивают в клеточной культуре методами репликонного или ферментного анализа. Затем штаммы, содержащие эти ВСР, подвергают воздействию ПППД в возрастающих концентрациях и определяют, во сколько раз полумакси- мальная и 90%-эффективная (ингибирующая) концен-

подходящего препарата в случае устойчивости ко многим

ПППД [43, 44].

Неудачи ПППД-терапии не всегда непосредственно связаны с уровнем устойчивости определенного ВСР. Например, при общепринятой трехкомпонентной тера- пии симепревиром, пэгинтерфероном-α и рибавирином вариант Q80K, вызывающий невысокую устойчивость к ингибиторам NS3-протеазы, оказывает значительное воздействие на вирусологический исход терапии, тог- да как его влияние на исход комбинированной терапии симепревиром + нуклеотидный ингибитор софосбувир, по-видимому, менее значимо [45–47]. Вирусологический ответ на комбинированную ПППД-терапию зависит не только от наличия ВСР, но и других прогностических фак- торов. Например, на эффективность комбинации софос- бувир + ингибитор NS5A ледипасвир варианты с высокой устойчивостью к ингибиторам этого класса влияют, по- видимому, только в сочетании с другими факторами [25].

# Противовирусная активность и барьер устойчивости вируса к отдельным ПППД

В настоящее время при ХГC одобрено к применению 5 ин- гибиторов NS3-протеазы (боцепревир, телапревир, симе- превир, асунапревир, паритапревир), 3 ингибитора NS5A (даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир), 1 ненуклеозид- ный (дасабувир) и 1 нуклеотидный (софосбувир) инги- биторы NS5B-полимеразы. Кроме того, клинические ис- пытания II–III фазы проходят ингибиторы NS3-протеазы (ванипревир, гразопревир, совапревир, ABT-493), NS5A (элбасвир, велпатасвир/GS-5816, одаласвир/ACH-3102, ABT-530, MK-8408), ненуклеозидные (беклабувир, GS- 9669) и нуклеоз(т)идные ингибиторы NS5B (IDX-21437, ACH-3422) [48, 49]. Некоторые из них (гразопревир, ABT- 493, велпатасвир/GS-5816, элбасвир, ABT-530, MK-8408) относят к ПППД второго поколения, лишенным ограниче- ний профиля устойчивости для данного класса препара- тов и активным против более широкого круга генотипов и подтипов HCV.

Противовирусная активность ПППД, эффективных в качестве монотерапии при ХГC, вызванном вирусом ге- нотипа 1, и барьер устойчивости к ним других генотипов и подтипов исследуются, но результаты неоднозначны и клинические данные часто недоступны. Однако инги- бирующие концентрации для подавления репликации многих генотипов и подтипов HCV, определенные *in vitro*, могут помочь выбрать активные ПППД в случае неудачи предшествующей терапии несколькими препаратами этой группы.

трация [EC/IC

50

и EC/IC

], необходимая для подавления

их репликации или ферментативной активности выше, чем у вируса дикого типа. В табл. 2 представлены крат-

90

## *Генетический барьер устойчивости*

ности увеличения EC для различных ВСР и ПППД. Как и

50

в исследованиях генотипической устойчивости, они опре- делены преимущественно для HCV генотипов 1, 1a и ос- новных вариантов генотипа 1b.

Оценке фенотипической чувствительности к опреде- ленным ПППД совокупности квазивидов индивидуаль- ных штаммов больных посвящены единичные исследова- ния. Пока неясно, необходима ли такая оценка для выбора

Уже при клинических испытаниях первых ПППД (боце- превира и телапревира) стало очевидно, что несмотря на идентичность аминокислот в определенных позициях NS3-протеазы у HCV подтипов 1a и 1b, вероятность индуци- рованных терапией мутаций у этих подтипов весьма раз- лична [50, 51], т. к. одни и те же аминокислоты кодируются разными нуклеотидными триплетами. Например, для об-

**Таблица 2. Уровень устойчивости к ингибиторам NS3, NS5A и нуклеотидным и ненуклеозидным ингибиторам NS5B (варианты с**

**повышением > 2 раз устойчивости к ингибиторам NS3-протеазы и ингибиторам NS5A и NS5B)a**

EC50 (кратность повышения по сравнению с репликоном дикого

Ген

типа)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант | HCV | ПППД | ГТ1а | ГТ1b | ГТ2 | ГТ3a | ГТ4a | ГТ5a | ГТ6a | Источник |
| V36A/C/G/M | NS3 | BOC/TVR/PTV | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [63, 121, 131, 132] |
| F43S | NS3 | ASV/SMV | НД | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [65, 132] |
| F43I/V | NS3 | SMV | НД | 20–100 | НД | НД | НД | НД | НД | [132] |
| F43L | NS3 | PTV | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [63] |
| T54A/S | NS3 | BOC/TVR | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [121, 131] |
| V55A | NS3 | BOC/TVR | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [121, 131] |
| Y56H | NS3 | PTV | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [36] |
| Q80K | NS3 | ASV/PTV/SMV | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [21, 65, 130] |
| Q80R | NS3 | ASV/SMV | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [21, 65] |
| S122R | NS3 | ASV/SMV | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [16, 65] |
| R155Kb | NS3 | TVR/BOC/SMV/ ASV/PTV | 2–100 | 2–100 | НД | НД | НД | НД | НД | [21, 63, 65, 89, 131, 132] |
| R155G/T | NS3 | BOC/TVR/PTV | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [63, 131] |
| R155I/M/S/W | NS3 | TVR/PTV | 2–20 | 2–100 | НД | НД | НД | НД | НД | [63, 131] |
| A156F/G/S | NS3 | BOC/TVR/ASV | НД | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [65, 131, 132] |
| A156T/V | NS3 | BOC/TVR/ASV/ SMV/GZR | 2–20 | 20–> 100c | НД | НД | НД | НД | НД | [63, 65, 132] |
| V158I | NS3 | BOC | НУ | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [133] |
| D168A | NS3 | ASV/PTV/SMV/GZR | 20–100 | 20–100 | НД | НД | НД | НД | НД | [63, 65, 132] |
| D168C/E | NS3 | ASV/PTV/SMV/GZR | 2–100 | 2–100 | НД | НД | НД | НД | НД | [63, 65, 132] |
| D168G/N | NS3 | ASV/PTV/SMV/GZR | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [63, 65, 132] |
| D168H/T/K | NS3 | ASV/PTV/SMV/GZR | 20–100 | 20–> 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [63, 65, 132] |
| D168V/Y | NS3 | ASV/PTV/SMV | 20–> 100 | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [63, 65, 132] |
| D168Y | NS3 | GZR | НД | 4 | НД | НД | НД | НД | НД | [60, 67] |
| V170A | NS3 | BOC/TVR | НП | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [131, 132] |
| M175L | NS3 | BOC | НП | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [133] |
| K24G/N/R | NS5A | LDV | 2–100 | НП | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| Q24H | NS5A | DCV | НП | НД | НД | НД | НД | НД | 20–100 | [134] |
| T24A | NS5A | OMV | НП | НП | 2–100 | НД | НД | НД | НД | [71] |
| F28Sd | NS5A | DCV/OMV | НП | НП | > 100 | НД | НД | НД | НД | [71, 135] |
| L28Fd | NS5A | OMV | НП | НД | > 100 | НД | НД | НД | НД | [71] |
| L28I | NS5A | OMV | НП | НД | НД | НД | НД | 20–100 | НД | [71] |
| L28T | NS5A | DCV/OMV | НП | 20–> 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [54, 136] |
| L28V | NS5A | OMV | НП | НД | НД | НД | 20–100 | НД | НД | [71] |
| M28A/G | NS5A | DCV/LDV | > 100 | НП | НД | НД | НД | НД | НД | [25, 73] |
| M28T | NS5A | DCV/LDV/OMV | 20–> 100 | НП | НД | > 100 | НД | НД | НД | [25, 54, 71, 136, 137] |
| M28V | NS5A | OMV | 20–100 | НП | НД | НД | НД | НД | НД | [136] |
| A30K | NS5A | DCV | НП | НП | НД | 20–100 | НД | НД | НД | [127] |
| L30H | NS5A | DCV | НП | НП | НД | НД | > 100 | НД | НД | [126] |
| R30H | NS5A | DCV | НП | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [138] |
| Q30E | NS5A | DCV/LDV/OMV | > 100 | НП | НД | НД | НД | НД | НД | [25, 36, 73] |
| Q30H | NS5A | DCV/LDV/OMV | 2–> 100e | НП | НД | НД | НД | НД | НД | [71, 73, 74] |
| Q30R | NS5A | DCV/LDV/OMV | > 100 | НП | НД | НД | НД | НД | НД | [25, 73, 136] |
| Q30G/K | NS5A | LDV | > 100 | НП | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| Q30L/T | NS5A | LDV | 2–100 | НП | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| L31I | NS5A | LDV | 2–100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| L31F | NS5A | DCV/OMV | НД | 2–20 | НД | 20–100 | НД | > 100 | НД | [54, 71, 134, 136] |
| L31M | NS5A | DCV/LDV | > 100 | 2–> 100 | > 100 | > 100 | НД | НД | > 100 | [25, 73, 74, 127, 134, 135] |
| L31V | NS5A | DCV/LDV/OMV | > 100 | 2–100 | > 100 | > 100 | НД | > 100 | 20–100 | [25,71,73,127,130,134, 136] |
| P32L/S | NS5A | DCV/LDV | > 100 | 2–100 | НД | НД | НД | НД | > 100 | [25, 54, 134] |
| S38F | NS5A | LDV | 2–100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| H58D | NS5A | DCV/LDV/OMV | > 100 | НП | НД | НД | НД | НД | НД | [25, 73, 136] |
| P58D | NS5A | LDV | НП | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| T58A/N/S | NS5A | DCV/OMV | НП | НП | НД | НД | НД | НД | 2–> 100 | [71, 134] |
| A92K | NS5A | LDV | НД | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| A92T | NS5A | LDV | 2–100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| C92R | NS5A | DCV | НП | НП | 20–100 | НД | НД | НД | НД | [135] |

**Таблица 2.** *Окончание*

Ген

EC50 (кратность повышения по сравнению с репликоном дикого типа)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант | HCV | ПППД | ГТ1а | ГТ1b | ГТ2 | ГТ3a | ГТ4a | ГТ5a | ГТ6a | Источник |
| Y93C | NS5A | DCV/LDV/OMV | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [73, 74, 136] |
| Y93F | NS5A | LDV | 2–100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| Y93H | NS5A | DCV/LDV/OMV | > 100 | 20–> 100 | > 100 | > 100 | > 100 | НД | НД | [71,73,74,126,127,135, 136] |
| Y93N | NS5A | DCV/LDV/OMV | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [25, 73, 136] |
| Y93R | NS5A | DCV | НД | НД | НД | НД | > 100 | НД | НД | [126] |
| Y93S | NS5A | LDV | 2–100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [25] |
| S282T | NS5B | SOF | 2–20 | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | [81, 129] |
| M289L | NS5B | SOF | НП | НП | 2–20 | НД | НД | НД | НД | [81] |
| C316H/Yf | NS5B | DSV | > 100 | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [78, 130] |
| C316Nf | NS5B | DSV | НД | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| L320F | NS5B | SOF | 2–20 | НУ | НД | НД | НД | НД | НД | [129] |
| S368T | NS5B | DSV | НД | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| N411S | NS5B | DSV | НД | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| M414T | NS5B | DSV | 20–100 | 20–100 | НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| M414I | NS5B | DSV | НД | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [36] |
| E446K/Q | NS5B | DSV | 2–100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [36] |
| Y448C | NS5B | DSV | > 100 | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| Y448H | NS5B | DSV | > 100 | 20–100 | НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| A553T | NS5B | DSV | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [36] |
| A553V | NS5B | DSV | НД | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| G554Sg | NS5B | DSV | НД | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [36] |
| S556G | NS5B | DSV | 2–20 | 2–20 | НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| S556N | NS5B | DSV | 20–100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| S556R | NS5B | DSV | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [130] |
| G558Rg | NS5B | DSV | НД | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [36] |
| D559G | NS5B | DSV | > 100 | > 100 | НД | НД | НД | НД | НД | [139] |
| D559I/N/Vg | NS5B | DSV | НД | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [36] |
| Y561H | NS5B | DSV | 20–100 | НД | НД | НД | НД | НД | НД | [36] |

ASV — асунапревир; BOC — боцепревир; GZR — гразопревир; DCV — даклатасвир; DSV — дасабувир; LDV — ледипасвир; OMV — омбитасвир; PTV — паритапревир; SMV — симепревир; SOF — софосбувир; TVR — телапревир; ГТ — генотип; НД — нет данных; НП — неприменимо из-за разницы аминокислотных последовательностей соответственно генотипам и подтипам HCV; НУ — неустойчив.

a Кратность повышения устойчивости предложена как условный показатель, зависящий от метода определения и использованного репликона HCV. Прямого сравнения данных разных исследований не проводилось.

b R155K часто сочетается с повышающим репликативную способность вариантом V36.

c A156T вызывает только 2–20-кратное повышение устойчивости к асунапревиру у HCV подтипа 1b.

d F28 — преобладающая аминокислота при подтипе 2a, L28 — при подтипе 2b.

e Q30H вызывает 2–20-кратное повышение устойчивости к OMV и > 100-кратное к LDV и DCV.

f Связь с неэффективностью SOF неясна.

g Селекция этого варианта описана при неэффективности трехкомпонентной терапии PTV/OMV/DSV, относительно EC данных нет.

50

разования мутации R155K у HCV подтипа 1b требуется за- мена двух нуклеотидов в позиции кодона 155, тогда как у HCV подтипа 1a достаточно одной замены. Вследствие это- го варианты устойчивости после неэффективной противо- вирусной терапии по схемам на основе ингибиторов про- теазы у подтипов 1a и 1b различны [52, 53].

Аналогичная разница наблюдается и при образовании ВСР вследствие мутаций других генов HCV [54, 55].

Помимо разницы в числе необходимых для замены аминокислоты замен нуклеотидов важным препятствием для образования устойчивых вариантов HCV, по-видимому, является тип замены. Среди точечных мутаций РНК HCV, кодирующей NS5B-полимеразу, транзиции преобладают над трансверсиями [56]. Вследствие этого, вероятно, не- которые ВСР вообще встречаются редко или возникают только после длительного воздействия ПППД (например, S282T в гене NS5B или L31M в гене NS5A]) [32, 54].

## *Ингибиторы NS3-протеазы*

Противовирусная активность боцепревира в одобренной к применению дозе (800 мг 3 раза в сутки) как монопре- парата никогда не подвергалась оценке в клинических ис- следованиях. Однако максимальное снижение концентра- ции РНК HCV в сыворотке у больных с HCV генотипа 1 при приеме половины указанной дозы было относительно небольшим (в среднем 2,1 log МЕ/мл) [57]. Все осталь- ные ингибиторы NS3-протеазы при ХГC, вызванном ви- русом генотипа 1, в клинических испытаниях I фазы по- казали высокую противовирусную активность (снижение концентрации РНК HCV на 3,1–4,6 log МЕ/мл) (табл. 3). Оценка противовирусной активности против других ге- нотипов HCV *in vitro* дала неоднозначные результаты, а клинические ее исследования малочисленны (см. табл. 3). Связывание ингибиторов NS3-протеазы с активными

**Таблица 3. Клиническая противовирусная активность одобренных к применению ПППД (средний или медианный максимум падения вирусной нагрузки HCV после 3–14-дневной монотерапии [log10 МЕ/мл] без прямого сравнения)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Мишень | Доза | ГТ1 | ГТ2 | ГТ3 | ГТ4 | ГТ5 | ГТ6 | Источник |
| BOC | NS3 | 400 мг 3 раза в суткиa | 2,1 | 1,4 | 1,7 | — | — | — | [61, 140, 141] |
| TVR | NS3 | 750 мг 3 раза в сутки | 4,4 | 3,7 | 0,5 | 0,8 | — | — | [66, 142, 143] |
| SMV | NS3 | 200 мг 1 раз в суткиb | 3,9 | 2,7 | 0,04 | 3,5 | 2,2 | 4,4 | [58, 62] |
| PTV/r | NS3 | 100/100 мг 1 раз в суткиc | 4,0 | — | — | — | — | — | [63] |
| ASV | NS3 | 100 мг 2 раза в сутки | 3,1 | — | — | — | — | — | [64] |
| GZR | NS3 | 100 мг 1 раз в сутки | 4,6 | — | 2,5 | — | — | — | [59] |
| DCV | NS5A | 60 мг 1 раз в сутки | 3,8 | — | — | — | — | — | [72] |
| LDV | NS5A | 90 мг 1 раз в сутки | 3,1 | — | — | — | — | — | [74] |
| OMV | NS5A | 25 мг 1 раз в сутки | 3,0 | — | — | — | — | — | [71] |
| EBR | NS5A | 50 мг 1 раз в сутки | 4,6 | — | 3,1 | — | — | — | [75] |
| DSV | NS5B | 400 мг 2 раза в суткиd | 1,08 | — | — | — | — | — | [77] |
| SOF | NS5B | 400 мг 1 раз в сутки | 4,7 | 4,8e | 4,8e | — | — | — | [79, 80] |

ASV — асунапревир; BOC — боцепревир; GZR — гразопревир; DCV — даклатасвир; DSV — дасабувир; LDV — ледипасвир; OMV —

омбитасвир; PTV — паритапревир; SMV — симепревир; SOF — софосбувир; TVR — телапревир; ГТ — генотип.

a Одобренная к применению стандартная доза 800 мг 3 раза в сутки.

b Одобренная к применению стандартная доза 150 мг 1 раз в сутки.

c Одобренная к применению стандартная доза 150/100 мг 1 раз в сутки.

d Одобренная к применению стандартная доза 250 мг 2 раза в сутки.

e Данные для ГТ2 и ГТ3 представлены вместе.

участками фермента колеблется в широких пределах от генотипа к генотипу, т. к. сродство к этим ингибиторам зависит от генетических особенностей вируса, поэтому создать ингибитор NS3-протеазы с пангенотипической активностью трудно. Паритапревир как монопрепарат подвергался клиническим исследованиям только при ХГC с HCV генотипа 1, но выполнено подробное исследование противовирусной активности и профиля связывания си- мепревира в отношении других генотипов и подтипов [16, 58]. Препарат продемонстрировал высокую противови- русную активность против HCV генотипов 1, 4 и 6, но при генотипах 2, 3 и 5 среднее максимальное снижение кон- центрации вирусной РНК в сыворотке при монотерапии симепревиром невелико, в основном за счет естественно- го возникновения ВСР (см. табл. 3). Противовирусная ак- тивность гразопревира как монопрепарата в отношении HCV генотипа 3 изучена в 7-дневном исследовании [59]. При использовании общепринятой в настоящее время дозы 100 мг 1 раз в сутки препарат продемонстрировал умеренную противовирусную активность (см. табл. 3). Испытание высоких доз гразопревира прекращено из-за повышения активности печеночных ферментов у значи- тельной доли больных.

Косвенно о противовирусной активности ингибито- ров NS3-протеазы в отношении HCV разных генотипов и подтипов можно судить по результатам исследований *in vitro*. Сводные данные компаний-разработчиков и незави- симых исследовательских групп представлены в табл. 4. Все ингибиторы NS3-протеазы, одобренные к примене- нию до настоящего времени, обладают наиболее высокой связывающей способностью в отношении HCV генотипа 1 и существенно меньшей — в отношении генотипа 3. Три ингибитора NS3-протеазы, разработанных в последнее время (симепревир, паритапревир и асунапревир), *in vitro* продемонстрировали высокую противовирусную актив- ность также в отношении HCV генотипа 4. Активность *in vitro* против других генотипов и подтипов неоднородна (см. табл. 4). Ингибитор протеазы второго поколения гра-

зопревир теоретически должен быть активен против HCV всех генотипов, но *in vitro* активность оценивалась только на штаммах генотипов 1, 2 и 3 [60].

Благоприятствует образованию устойчивости ко всем используемым в настоящее время ингибиторам NS3-протеазы и то, что она часто бывает перекрестной. Секвенирование штаммов, полученных на раннем эта- пе терапии, выявило быстрое селекционирование ВСР. В большинстве случаев после начального падения ви- русной нагрузки наступали вирусологический прорыв или плато уровня вирусной нагрузки на протяжении 3–14 дней монотерапии [50, 57, 61–66]. Более высокий барьер развития устойчивости наблюдался у гразопреви- ра благодаря более высокой противовирусной активно- сти против типичных ВСР NS3, однако отмечались и слу- чаи неудачи лечения у пациентов с ВСР в тех же позициях, что и придававших устойчивость к ингибиторам протеа- зы NS3 первого поколения (R155, A156, D168) [67].

## *Ингибиторы NS5A*

Ингибиторы NS5A обычно активны против широкого круга генотипов HCV, т. к. структура мест взаимодействия этого белка более стабильна [6, 68]. К сожалению, клини- ческие испытания I фазы всех трех одобренных к приме- нению ингибиторов NS5A как монопрепаратов охватыва- ли только случаи ХГC с генотипом вируса 1 (см. табл. 3). Однако исследования *in vitro* и клинические исследова- ния комбинированной ПППД-терапии показали, что они активны и против других генотипов. Кроме того, косвен- но судить о противовирусной активности тех или иных ПППД против определенных генотипов HCV можно по выявляемости ВСР после вирусологически неэффектив- ного их применения в сочетании с другими противови- русными препаратами. По данным исследований репли- кации, даклатасвир (первый одобренный к применению ингибитор NS5A) обладает приблизительно одинаковой

**Таблица 4. Противовирусная активность ПППД *in vitro* против штаммов HCV дикого типа разных генотипов (без прямого сравнения)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ген | EC50 для различных генотипов, нмоль |  |
| Препарат |  | ГТ1a ГТ1b ГТ2a | ГТ3a | ГТ4a | ГТ5a | ГТ6a | Источник |
| BOC | NS3 | 368 356 385 (2a)750 (2b) | 803 | НД | НД | НД | [141] |
| BOC | NS3 | 200 |  |  |  |  | [144] |
| BOC | NS3 | 900 200–600 |  |  |  |  | [145] |
| BOC | NS3 | 65–425 НД 399–503 | 1215–1417 | 1387 | 403–875 | 141–435 | [146] |
| TVR | NS3 | 402 |  |  |  |  | [147] |
| TVR | NS3 | 280 354 |  |  |  |  | [148] |
| TVR | NS3 | 413 653 649 (2a)1119 (2b) | 3312 (3a) |  |  |  | [141] |
| TVR | NS3 | 149–456 НД 493–644 | 2000–2745 | 1949 | 539–695 | 124–412 | [146] |
| TVR | NS3 | 995 266–427 108–229 (2a)1236 (2b) | 2731 | 1137 | 38а | 86а | [149] |
| SMV | NS3 | 2,8 (без Q80K) 1,8 НД (2a)40 (с Q80K) 187 (2b/i/k) | 10 250 | 1,4 (4a)0,8 (4d)2,0 (4, 4c/f/h/k/o/q/r) | НД | НД | [16, 150, 151] |
| SMV | NS3 | 10–45 НД 77–91 | 2366–2476 | 5 | 109–127 | 56–78 | [146] |
| PTV/r | NS3 | 1,0 0,2 5,3 | 19 | 0,09 | НД | 0,69 | [63] |
| ASV | NS3 | 4,0 1,2–1,3 67–230 (2a)480 (2b) | 1162 | 1,8 | 1,7а | 0,9а | [149] |
| ASV | NS3 | 31–64 НД 67–159 | 2143–3712 | 37 | 79–82 | 55–96 | [146] |
| GZR | NS3 | 2,0 0,5 8,0 | 0,9а | НД | НД | НД | [60] |
| DCV | NS5A | 0,05 0,009 0,07–0,10 | 0,146 | 0,012 | 0,033 | НД | [69] |
| DCV | NS5A | 0,03–0,06 НД 0,09–0,10 | 0,54–0,91 | 0,02 | 0,03–0,04 | 0,03–0,07 | [146] |
| LDV | NS5A | 0,034 0,004 21–210 (2a)16–530 (2b) | 35 | 0,11 (4a)0,60 (4d) | 0,15 | 0,12 (6a)264 (6e) | [70, 152] |
| OMV | NS5A | 0,014 0,005 0,0008 (2a) | 0,019 | 0,0017 | 0,0032 | 0,366 | [71] |
| DSV | NS5B | 7,7 1,8 НД | НД | НД | НД | НД | [78] |
| SOF | NS5B | 44 48 37–47 (2a)20 (2b) | 16 | 40 (4a) | 15 | 14 | [81, 152] |

ASV — асунапревир; BOC — боцепревир; GZR — гразопревир; DCV — даклатасвир; DSV — дасабувир; LDV — ледипасвир; OMV —

омбитасвир; PTV — паритапревир; SMV — симепревир; SOF — софосбувир; TVR — телапревир; ГТ — генотип; НД — нет данных.

а

IC

50

для соответствующего фермента.

противовирусной активностью в отношении многих ге- нотипов [69], но касательно генотипа 3 она приблизи- тельно в 10 раз ниже, чем против других генотипов (см. табл. 4). Ледипасвир *in vitro* тоже активен против многих генотипов [70], но для подавления репликации HCV ге-

ВСР, в основном с мутациями в позициях 28, 30, 31, 58 и 93

[71–74].

Ингибитор NS5A второго поколения элбасвир, по дан- ным клинических исследований монотерапии, высокоак- тивен против HCV генотипов 1 и 3; *in vitro* барьер устойчи-

нотипов 2 и 3 требуется концентрация (EC

) в 1000 раз

вости к нему выше, чем к другим ингибиторам NS5A [75,

50

больше, чем для других генотипов, следовательно, в от-

ношении генотипов 2 и 3 она недостаточна (см. табл. 4). Омбитасвир обладает высокой активностью против HCV генотипов 1–5 [71]. Однако его активность против ге- нотипа 6 в 10–100 раз ниже, к тому же он выпускается только в виде комбинированного препарата с фиксиро- ванным сочетанием доз с другим ингибитором протеазы, паритапревиром, активным только против генотипов 1 и 4 (см. табл. 4). Генотипы 2–6 обнаруживают в клиниче- ской практике множество подтипов, значительно отлича- ющихся друг от друга последовательностью аминокислот. Об активности ингибиторов NS5A против разных подти- пов известно мало, хотя она может колебаться в широких пределах. Так, *in vitro* активность ледипасвира против HCV подтипов 6a и 6e различается в 1000 раз (см. табл. 4). Благоприятствует образованию устойчивости к инги- биторам NS5A и ее перекрестный характер по отношению к разным препаратам этой группы с быстрой, по данным исследований кратковременной монотерапии, селекцией

76].

## *Ненуклеозидные ингибиторы NS5B-полимеразы*

К применению пока одобрен только один ненуклеозид- ный ингибитор NS5B-полимеразы дасабувир, связыва- ющий домен «ладонь I». По данным его клинического исследования в разных дозах как монопрепарата, макси- мальное снижение концентрации РНК HCV в сыворотке составило в среднем 1,08 log МЕ/мл, что свидетельствует о противовирусной активности от низкой до умеренной [77]. *In vitro* исследована активность только в отношении подтипов 1a и 1b (см. табл. 4). Согласно биохимической оценке, дасабувир не подавляет NS5B-полимеразу HCV генотипов 2, 3 и 4 [78]. Барьер устойчивости к дасабуви- ру считают невысоким, хотя исследований методами сек- венирования при его применении как монотерапии не опубликовано. Исследования репликона, так же как и на-

блюдения при неудачах комбинированной терапии соче- таниями дасабувира с другими ПППД, выявили селекцию ряда ВСР [36, 77, 78].

## *Нуклеоз(т)идные ингибиторы NS5B-полимеразы*

100

80

УВО, %

60

40

20

0

УВО в отсутствие ВСР исх. УВО при наличии ВСР исх.

84

64 65

72 70

58

60

55

НД

BOC + PEG/R TVR + PEG/R SMV + PEG/R,SMV + PEG/R, DCV + PEG/R

Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы взаимо-

Доля больных

(ТН + ТП,

фазы II–III)

(ТН + ТП,

фаза III)

ГТ1a

ГТ1b

(ТН, фаза II)

действуют с активным участком NS5B-полимеразы, ко-

торый у всех генотипов и подтипов отличается высокой

с исх. ВСР 8%

5% 30%

НД 8%

стабильностью. Следовательно, эта группа ПППД, скорее всего, активна против всех генотипов и подтипов HCV. Опубликованы клинические исследования 2–12-недель- ной монотерапии нуклеотидным ингибитором полиме- разы софосбувиром при ХГC, вызванном HCV генотипов 1, 2 и 3 (см. табл. 3) [79, 80]. Кроме того, исследования *in vitro* продемонстрировали почти равную активность софосбувира против генотипов 1–6 [81], а клинические исследования — высокий барьер устойчивости к нему (отсутствие вирусологических прорывов на фоне моноте- рапии или применения с другими ПППД) [79, 80, 82–84]. За исключением единичных случаев, основные ВСР не об- наружены даже при вирусологической неэффективности терапии [31].

# Устойчивость вируса и одобренные схемы комбинированной терапии

## *Ингибитор протеазы + пэгинтерферон и рибавирин*

Наличие первичной устойчивости к общепринятой трех- компонентной терапии боцепревиром или телапревиром в сочетании с пэгинтерфероном и рибавирином мало- вероятно и не влияет на ее эффективность у ранее не леченных больных (рис. 2) [35, 85–89], поэтому предва- рительное тестирование не рекомендуется. Однако в не поддающихся лечению интерфероном случаях ответ на терапию коррелирует с наличием первичных ВСР [88–92]. В то же время при трехкомпонентной терапии, вклю- чающей симепревир, предварительная проверка устойчи- вости, согласно международным рекомендациям, показа- на. ВСР с мутациями в позициях 43, 122, 155, 168 и вариант Q80R встречаются редко (только у 1,3 % больных) и влия- ния на вирусологический исход терапии, по-видимому, не оказывают; однако относительно широко распространен вариант Q80K, придающий умеренную устойчивость к си-

**Рис. 2. Частота УВО на общепринятую трехкомпонентную**

**терапию у пациентов с HCV генотипа 1 в зависимости от на- личия ВСР до ее начала.** Пэгинтерферон (PEG) + рибавирин

(R) в сочетании с разными ПППД 24–48 нед. у ранее не получав- ших (ТН) и/или получавших (ТП) противовирусную терапию больных. Боцепревир (BOC) 800 мг 3 раза в сутки, исследова- ния II–III фазы (*n* = 2241). Учитывались имевшиеся до начала терапии ВСР с мутациями в позициях 36, 54, 55, 107, 155, 158, 170, 175 NS3-протеазы [133]. Телапревир (TVR) 750 мг 3 раза в сутки, исследования III фазы (*n* = 1414). Учитывались имевши- еся до начала терапии ВСР с мутациями в позициях 36, 54, 155 NS3-протеазы [153]. Симепревир (SMV) 150 мг 1 раз в сутки, ис- следование III фазы у не получавших лечения больных (*n* = 521). Данных относительно ВСР при HCV генотипа 1b не опубликова- но. При генотипе 1a проанализирован только вариант NS3 Q80K [21]. Даклатасвир (DCV) 20 или 60 мг 1 раз в сутки, исследование II фазы (*n* = 293). Учитывались имевшиеся до начала терапии ВСР с мутациями в позициях 31 и 93 NS5A [94]. Прямых сравнитель- ных исследований нет. ГТ — генотип; исх. — исходный (до начала терапии); НД — нет данных.

понентная терапия на основе симепревира не показана, если при предварительном тестировании обнаруживает- ся вариант Q80K.

## *Ингибитор NS5A + пэгинтерферон-α и рибавирин*

Трехкомпонентная терапия ингибитором NS5A дакла- тасвиром, пэгинтерфероном-α и рибавирином изуча- лась в клинических исследованиях с участием больных ХГC, вызванным HCV генотипов 1–4. В целом она при- водила к УВО чаще, чем двухкомпонентная терапия (пэгинтерферон-α + рибавирин + плацебо). При ХГC с HCV генотипа 1 частота УВО при трехкомпонентной терапии, как правило, достигала 59–60 %, но со значительными колебаниями в зависимости от подтипа HCV (55–57 % при подтипе 1a и 76–77 % при подтипе 1b). У 22 (6 %) из

мепревиру (8-кратное повышение EC

) [15, 21]. Вариант

365 больных до начала терапии обнаружены ВСР к инги-

Q80K обнаруживается почти исключительно в штаммах HCV подтипа 1a во всем мире с частотой около 30 %, по данным клинических исследований II–III фазы (см. выше) [21]. Частота УВО у не получавших терапии больных с HCV генотипа 1a при наличии Q80K составляет 58 %, без него — 84 % (см. рис. 2). Частота УВО при трехкомпонент- ной терапии на основе симепревира (58 %) у больных с Q80K статистически значимо не отличается от таковой при лечении пэгинтерфероном-α и рибавирином в от- дельности (52 %) [45, 46]. Такие же результаты отмечены при трехкомпонентной терапии на основе симепревира у больных, ранее не ответивших или не давших полно- ценного ответа на лечение [93]. Следовательно, трехком-

50

биторам NS5A (L31M/V и/или Y93H/N/S). Частота УВО у больных с исходными ВСР при подтипе 1a составила 33 %, тогда как при подтипе 1b — 80 % [94]. Из-за небольшого числа случаев обнаружения ВСР и одинаковой частоты УВО у лиц с исходными ВСР и без них, исследование не продемонстрировало явного влияния ВСР на вирусоло- гический исход терапии (см. рис. 2). Дать однозначное за- ключение относительно влияния исходных ВСР на успех терапии при генотипах 2, 3 и 4 по результатам клиниче- ских исследований невозможно из-за малочисленности групп с этими генотипами (по 6–12 больных) [94, 95]. Как правило, у них обнаруживались те же ВСР, что и при гено- типе 1. Кроме того, наличие до начала терапии Y93H или

A30K повышает риск последующего рецидива при гено-

типе 3. Вирусологически неэффективной терапия оказа- лась у 50 % (4 из 8) больных, исходно имевших Y93H или A30K, и только у 16 % (8 из 43) не имевших их [95].

## *Софосбувир + пэгинтерферон-α + рибавирин*

По данным большого клинического исследования III фазы, у ранее не получавших терапии больных с HCV генотипа 1 частота УВО составила 89 %, но со значитель- ным разбросом между подтипами (92 % при 1a *vs* 82 % при 1b) [96]. Это стало неожиданностью, т. к. частота УВО при обычной трехкомпонентной терапии на основе ин- гибитора NS3-протеазы или ингибитора NS5A при под- типе 1a ниже, что объясняют меньшей противовирусной активностью препаратов этих групп против HCV подтипа 1a. Вариант S282T, имеющий мутацию, которая, по наблю- дениям *in vitro*, делает его устойчивым к софосбувиру, не выявлен до начала терапии или при ее неэффективности ни разу [96]. Это связано с его низкой репликативной спо- собностью. Другие варианты, явно снижающие чувстви- тельность вируса к софосбувиру в клеточной культуре, неизвестны. Возможно, разница между подтипами 1a и 1b объясняется вариантом в позиции 316 NS5B-полимеразы, по которой штаммы подтипа 1a стабильны (C316), а штам- мы подтипа 1b полиморфны (C316N/H). Структурный анализ показывает, что C316N/H нарушает способность софосбувира взаимодействовать с активным участком NS5B-полимеразы [33]. По-видимому, разница в частоте УВО на общепринятую трехкомпонентную терапию при подтипах 1a и 1b объясняется распространенностью есте- ственного варианта C316N (10–30 % в зависимости от географического региона) при подтипе 1b HCV [33, 97]. Однако среди участников предшествующих лицензирова- нию клинических исследований больных с HCV подтипа 1b было мало, поэтому для окончательного заключения необходимы дальнейшие исследования.

## *Софосбувир + рибавирин*

В связи с ограниченной противовирусной активностью сочетания нуклеотидного ингибитора полимеразы со- фосбувира с рибавирином среди участников его кли- нических исследований мало больных с HCV генотипа 1 [79, 98]. При HCV генотипа 2, напротив, частота УВО при этой терапевтической схеме очень высока, вследствие чего мало больных, которым в связи с вирусологической неэффективностью показано выявление ВСР [79, 99]. Интересно, что некоторые случаи неэффективности те- рапии софосбувиром и рибавирином при генотипе 2, по- видимому, объясняются генетическим химеризмом. Гены, кодирующие структурные белки HCV, принадлежали ге- нотипу 2, а кодирующие неструктурные белки — исходи- ли из генотипа 1, что могло снизить чувствительность к сочетанию софосбувира с рибавирином [100].

Однако при HCV генотипа 3 неудачи терапии имеют место чаще, что дало возможность оценить, какую роль в них играет устойчивость вируса. Исходя из уточненных критериев отбора вариантов, потенциально связанных с устойчивостью, для вирусологической неэффективности

терапии могут иметь значение варианты L159F, V321A

S282R. Они не сопровождаются снижением чувствитель- ности к софосбувиру в клеточной культуре, но исследова- ния методами структурной биоинформатики указывают на нарушение взаимодействия с ними ингибиторов NS5B- полимеразы [33]. Весьма вероятно, что помимо исходных ВСР для вирусологического ответа на терапию важны такие индивидуальные факторы, как стадия фиброза пе- чени, генотип IFNL4 и ответ на предшествующие терапев- тические схемы на основе интерферона-α. Для выяснения роли генетической устойчивости вируса в неудачах стан- дартной для вызванного генотипами 2 и 3 ХГC терапии софосбувиром и рибавирином необходимы крупные ис- следования.

## *Ингибитор NS3-протеазы + ингибитор NS5A*

*Асунапревир + даклатасвир*

Сочетание ингибитора NS3-протеазы асунапревира с ин- гибитором NS5A даклатасвиром показало высокую эффек- тивность против HCV генотипа 1b, тогда как при генотипе 1a, по данным первоначального исследования, часто от- мечались вирусологические прорывы [101]. В силу этого эффективности схемы асунапревир + даклатасвир посвя- щены крупные исследования, а в Японии она сейчас при- нята как стандартная при ХГC, вызванном HCV генотипа 1b. Решающую роль в оценке этой схемы сыграло исследо- вание, в котором частота УВО в результате 24-недельной терапии у 643 больных с HCV генотипа 1b составила 82– 91 % [102]. Однако у больных (13 %), имевших исходные ВСР к асунапревиру или даклатасвиру (мутации в позиции D168 гена NS3 и в L31, Y93 гена NS5A), УВО наступил толь- ко в 39 % случаев, тогда как у остальных больных эрадика- ции вируса удалось достичь в 92 % случаев (рис. 3).

## *Симепревир + даклатасвир*

Кроме того, опубликовано клиническое исследование 12–24-недельной комбинированной терапии ингиби- тором NS3-протеазы симепревиром и даклатасвиром у сравнительно небольшой группы больных (*n* = 147) с HCV генотипа 1b. Частота УВО составила 65–95 % [159]. Отмечено влияние исходно имевшихся ВСР к ингибито- рам NS5A на частоту УВО (см. рис. 3) [159]. Больных с ге- нотипом вируса 1a среди участников этого исследования тоже мало. УВО достигнут у 67 % ранее не получавших терапии больных; у 7 из 9 участников, не ответивших на предшествующую терапию, произошел вирусологиче- ский прорыв. Очевидно, помимо низкой активности дан- ного сочетания против HCV генотипа 1a вероятность УВО зависит также от исходного наличия ВСР.

## *Гразопревир + элбасвир*

Недавно опубликованы результаты клинического исследо- вания III фазы сочетания гразопревира с элбасвиром при продолжительности терапии 12 нед. Исходное наличие ВСР к ингибитору NS3-протеазы на частоту УВО не повли- яло. ВСР, значимые для устойчивости к ингибитору NS5A, исходно имелись у 10 % больных с HCV генотипа 1a и у

УВО в отсутствие исх. ВСР УВО при наличии исх. ВСР УВО в отсутствие исх. Q80K УВО при наличии исх. Q80K

100 92 91

80

УВО, %

60 39 55

40

20

0

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ASV + DCV | SMV + DCV | GZR + EBR | GZR + EBR ± R | SMV + SOF | SMV + SOF | SMV + SOF |
| (ГТ1b, ТН + ТП, | (ГТ1b, ТН + ТП, | (ГТ1a, ТН, | (GT1a,TП, | (ГТ1a, ТН + ТП, | (ГТ1a, ТН + ТП, | (ГТ1a, ТН + ТП, |
| фаза III) | фаза II) | фаза III) | фаза III) | фаза III) | фаза III) | фаза III) |
| 24 нед. | 12–24 нед. | 12 нед. | 12–16 нед. | 8 нед. | 12 нед. | 12 нед. |

98 99

52

22

100

80

УВО, %

60

40

20

0

84 73

97 96 92

74

Доля больных

с исх. ВСР

13%

21% 6%

10%

Доля больных

без цирроза с циррозом

**Рис. 3. Частота УВО на комбинированную терапию инги- битором NS3-протеазы и ингибитором NS5A у пациентов с**

с исх. ВСР

42% 40% 47%

**HCV генотипа 1 в зависимости от наличия ВСР до ее начала.** Асунапревир (ASV) 100 мг 2 раза в сутки + даклатасвир (DCV) 60 мг 1 раз в сутки в течение 24 нед., клиническое исследование III фазы (*n* = 643). Учитывалось наличие до начала терапии ВСР с мутаци- ями в позиции 168 гена NS3-протеазы и 31, 93 гена NS5A. В связи с низким барьером резистентности больные с HCV генотипа 1a в исследование не включены [102]. Симепревир (SMV) 150 мг 1 раз в сутки + даклатасвир (DCV) 30 мг 1 раз в сутки 12–24 нед., кли- ническое исследование II фазы [159]. Гразопревир (GZR) 100 мг 1 раз в сутки + элбасвир (EBR) 50 мг 1 раз в сутки 12 или 16 нед., клиническое исследование III фазы (*n* = 841). Учитывалось нали- чие до начала терапии вариантов HCV подтипа 1a, повышающих устойчивость более чем в 5 раз (M/L28T/A, Q/R30E/H/RG/K/L/D, L31M/V/F, H58D, Y93C/H). Корреляции частоты УВО с их нали- чием до начала терапии при генотипе 1b не выявлено [104, 154]. Прямых сравнительных исследований не проводилось. ГТ — гено- тип; исх. — исходно (до начала терапии); ТН — ранее не получав- шие терапии; ТП — ранее получавшие терапию.

13 % — с HCV генотипа 1b. У последних наличие ВСР на ча- стоту УВО не повлияло, тогда как при генотипе 1a частота УВО у ранее не получавших терапии больных при наличии ВСР составила только 22 % против 98 % при их отсутствии [103]. Результаты у ранее получавших терапию больных аналогичны. Точно так же независимо от продолжитель- ности терапии (12 или 16 нед.) и ее дополнения рибавири- ном у больных с HCV генотипа 1a частота УВО при исход- ном наличии ВСР составила 52 %, без него — 92 % [104]. Примечательно негативное влияние ВСР, повышающих устойчивость более чем в 5 раз, как у не лечившихся ранее, так и у получавших противовирусную терапию больных (см. рис. 3) [103, 104]. Провести статистический анализ роли ВСР при генотипах 4 и 6 не удалось из-за малой чис- ленности соответствующих групп больных.

В целом барьер устойчивости к ингибиторам протеазы первого поколения, таким как асунапревир или симепре- вир, в сочетаниях с ингибитором NS5A относительно ни- зок, поэтому влияние исходных ВСР к NS3-протеазе и/или NS5A вполне очевидно. При ХГC, вызванном HCV генотипа 1a, применять указанную выше схему не следует. При ХГC с генотипом вируса 1b перед ее применением обязательна проверка устойчивости возбудителя. Барьер устойчивости к гразопревиру и элбасвиру выше. Их сочетание при ХГC с генотипом вируса 1b значительно эффективнее независи- мо от исходного наличия ВСР, но при генотипе 1a предва- рительное их тестирование представляется необходимым.

Интересно, что, по новейшим данным, основной ВСР к NS5A (Y93H) чаще выявляется у больных с благоприят-

**Рис. 4. Частота УВО на комбинированную терапию ингибито-**

**ром NS3-протеазы и нуклеоз(т)идным ингибитором NS5B у больных с HCV генотипа 1 в зависимости от исходного нали- чия или отсутствия ВСР.** Симепревир (SMV) 150 мг 1 раз в сут- ки + софосбувир 400 мг 1 раз в сутки ± рибавирин, 8- или 12-не- дельная терапия, клинические исследования III фазы (*n* = 413). Анализ соответственно исходному отсутствию или наличию Q80K при HCV генотипа 1a [108, 109]. Прямые сравнительные ис- следования не проводились. ГТ — генотип; исх. — исходно (до начала терапии); ТН — ранее не получавшие терапии; ТП — ра- нее получавшие терапию.

ными генотипами IFNL4 [105–107]. Если эти находки под- твердятся дальнейшими исследованиями, они могут объ- яснить неожиданную обратную корреляцию частоты УВО при двухкомпонентной терапии асунапревиром и дакла- тасвиром с частотой генотипа IFNL4-rs12979860, наблю- давшуюся в клиническом исследовании III фазы: частота УВО при благоприятном генотипе CC составила 76–89 %, тогда как при генотипе TT — 86–96 % [102].

## *Ингибитор NS3-протеазы + нуклеоз(т)идный ингибитор NS5B*

Комбинация симепревир + софосбувир ± рибавирин в те- чение 12 или 24 нед. первоначально изучена в небольшом проспективном исследовании II фазы [47]. Оно показало высокую (92 %) частоту УВО у ранее не получавших те- рапии и у не ответивших на предшествующую терапию больных как при ранних, так и при далеко зашедших ста- диях фиброза и циррозе. При генотипе 1b исходные ВСР обнаруживаются крайне редко, тогда как при генотипе 1a естественно возникший вариант Q80K встречается в зависимости от географического региона с частотой 10–50 % (см. выше) [15, 21]. При генотипе 1b вирусологи- ческой неэффективности данной терапевтической схемы не отмечено. В то же время вирусологический рецидив у 4 из 6 больных с генотипом 1a и исходным вариантом Q80K указывает на роль последнего в неэффективности терапии. В последующих исследованиях III фазы изуче- но сочетание симепревира и софосбувира без рибавири- на. Частота УВО у больных с HCV генотипа 1 без цирроза при 12-недельной терапии составила 97 %, при 8-недель- ной — 83 %. При 12-недельной терапии наличие исходно- го Q80K у больных с генотипом 1a на частоту УВО не по- влияло (96 *vs* 97 %), при 8-недельной — снизило ее (73 *vs* 84 %) (рис. 4) [108]. Аналогичный результат наблюдался

и при 12-недельной терапии у больных с HCV генотипа

УВО в отсутствие исх. ВСР УВО при наличии исх. ВСР

1a и циррозом (при исходном наличии Q80K частота УВО

74 %, без него — 92 %) (см. рис. 4) [109].

## *Ингибитор NS5A + нуклеоз(т)идный ингибитор*

100

80 78 67

УВО, %

60

40

20

0

98 96

87

71

95 97 98

83 87 87

## *Даклатасвир + софосбувир*

DCV + SOF

DCV + SOF

DCV + SOF + R

LDV + SOF

LDV + SOF LDV + SOF + R

(ГТ1–3 + ВИЧ, (ГТ1–4 + ВИЧ,

(ГТ1–4,

(ГТ1, ТН,

(ГТ1, ТН + ТП, (ГТ1, цирроз,

В исследованиях II фазы участвовало небольшое число боль-

ных (*n* = 167) ХГC с генотипом вируса 1, получавших дакла-

Доля

TН, фаза III) 8 нед.

TН + ТП,

фаза III) 12 нед.

классы A–C по Чайлду—Пью,

фаза III)

фазы II–III) 8 нед.

фазы II–III) 12 нед.

фазы II–III) 12–24 нед.

тасвир + софосбувир ± рибавирин в течение 12 (*n* = 82) или

больных

12 нед.

24 нед. (*n* = 85). Больные с циррозом были исключены. После исключения больных, у которых неэффективность терапии объяснялась невирусологическими причинами, частота УВО оказалась равной 100 % [110]. Участниками последующих исследований III фазы стали больные с HCV генотипов 1–6 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, с циррозом или перенес- шие трансплантацию печени. В целом при генотипе 1 часто- та УВО была высокой (82–98 %). Вирусологическая неэффек- тивность терапии наблюдалась в основном при HCV подтипа 1a в сочетании с кратковременностью лечения (8 нед.) и недостаточными дозами даклатасвира или с циррозом. К сожалению, пока недоступны полные данные о влиянии ис- ходных ВСР на эффективность терапии при других геноти- пах и подтипах HCV. По-видимому, наличие исходных ВСР к NS5A оказывает негативное влияние только в сочетании с другими неблагоприятными факторами, в частности с цир- розом (рис. 5).

## *Ледипасвир + софосбувир*

В клинических исследованиях схемы софосбувир + ле- дипасвир ± рибавирин участвовало более 2100 больных [82–84, 111]. Секвенированию гена NS5A подвергли более 99 % штаммов, выделенных до начала терапии. Кроме того, в отличие от других исследований 89 % штаммов подвергли не только популяционному, но и глубокому секвенированию. У HCV генотипа 1 исходные ВСР к ин- гибиторам NS5A обнаружили в 17 % случаев, если за по- роговую принимали их долю 1 % среди квазивидов HCV, и в 8 %, если за пороговую принимали их долю 20 %. Исходное наличие ВСР снизило частоту УВО ненамного (93 *vs* 97 %), но в большой выборке это снижение оказа- лось статистически значимым. При раздельном анализе УВО у больных с HCV генотипов 1a и 1b результаты те же [25]. Также проанализирована зависимость УВО от уровня устойчивости, который придают ВСР, и продолжительно-

с исх. ВСР 18% 16% 24% 12% 12% 12%

**Рис. 5. Частота УВО на комбинацию ингибитор NS5A + нуклеоз(т)идный ингибитор NS5B при HCV генотипа 1 в за- висимости от наличия ВСР исходно.** Даклатасвир (DCV) 30– 90 мг 1 раз в сутки + софосбувир (SOF) 400 мг 1 раз в сутки при 8- или 12-недельной терапии у больных с сопутствующей ВИЧ- инфекцией, исследования III фазы (*n* = 203). Число больных с ины- ми, кроме 1, генотипами HCV в этом испытании невелико [155, 156]. Даклатасвир (DCV) 60 мг 1 раз в сутки + софосбувир (SOF) 400 мг 1 раз в сутки + рибавирин (R) 12 нед. При далеко зашед- шем циррозе (классы A–C по Чайлду—Пью), исследование III фазы (59 больных, среди которых у меньшинства иные, кроме 1, гено- типы). При анализе учитывались ВСР к ингибиторам NS5A с му- тациями в позициях 28, 30, 31 и 93 [157]. Ледипасвир (LDV) 90 мг 1 раз в сутки + софосбувир (SOF) 400 мг 1 раз в сутки 8 или 12 нед., исследования II–III фазы (*n* = 2137). Ледипасвир (LDV) 90 мг 1 раз в сутки + софосбувир (SOF) 400 мг 1 раз в сутки ± рибавирин (R) 12 или 24 нед., исследования II–III фазы (*n* = 510). Учитывались ВСР к ингибиторам NS5A, повышающие устойчивость более чем в 100 раз (M28A/G, Q30E/H/G/K/R, L31I/M/V, P32L, H58D, A92K,

Y93C/H/N/S). При тестировании штаммов, выделенных от боль- шинства больных, использовали глубокое секвенирование [25, 112]. Прямые сравнительные исследования не проводились. ГТ — генотип; исх. — исходно (до начала терапии); ТН — ранее не полу- чавшие терапии; ТП — ранее получавшие терапию.

97 % вне зависимости от доли ВСР среди квазивидов HCV. У больных с циррозом также отмечено снижение частоты УВО при исходном наличии ВСР (см. рис. 5) [112].

Основной, по данным других исследований, вариант S282T, придающий устойчивость к софосбувиру, до нача- ла терапии ни в одном случае не выявлен. Не отмечено и корреляции между исходным наличием других ВСР к ин- гибиторам NS5B-полимеразы, в т. ч. N142T, L159F, S282G, C316N и L320F, и частотой УВО. В целом распространен- ность этих ВСР составила 2,5 %, а частота УВО — 100 %. Как и ожидалось, ВСР к ингибиторам NS3-протеазы в ко-

сти терапии. ВСР, повышающие EC

50

< 100 раз, не влияли

нечном счете не влияли на частоту УВО при применение

на частоту УВО независимо от состояния больных до на- чала терапии и ее продолжительности (8, 12 или 24 нед.)

комбинации софосбувир + ледипасвир [25].

У 76 % больных, не достигших УВО, имелись ВСР к ин-

(см. табл. 2). Однако ВСР, повышающие EC

50

> 100 раз,

гибиторам NS5A [25]. По недавно опубликованным дан-

значимо снижали частоту УВО при 8-недельной терапии. У больных, ранее не получавших лечения, при исходном наличии таких ВСР частота УВО составила 83 %, а при их отсутствии — 95 % (см. рис. 5). Объединенный анализ данных ранее леченных и не леченных больных выявил снижение частоты УВО при 12-недельной терапии (87 % у больных, исходно имевших ВСР, повышающие EC > 100 раз, против 97 % у не имевших ВСР; см. рис. 5). Частота УВО у пациентов с исходными мутациями устойчивости в позициях 24, 28, 30, 31 и 93 гена NS5A колебалась от 84 до

50

ным, длительное персистирование ВСР к ингибиторам NS5A после неэффективной терапии по разным схемам, включающим ледипасвир, отмечено при 96-недельном проспективном наблюдении у 86 % больных [27].

*Исследования при ХГC с иными, чем 1, генотипами HCV* Опыт применения софосбувира в сочетании с ингибито- рами NS5A, например даклатасвиром или ледипасвиром, при иных, чем 1, генотипах HCV очень ограничен. По опу-

бликованным до настоящего времени данным, частота УВО на эти сочетания высока и судить о значимости ВСР можно только по единичным случаям неэффективности

100

все без цирроза с циррозом 96 100

89

терапии [110, 113]. Рецидив после терапии схемой софос- 80

УВО, %

бувир + даклатасвир в клиническом исследовании II фазы 60

63 67 68

54

наблюдался у 1 больного с HCV генотипа 3. Исходно и во 40 33 25

время рецидива у него обнаружен вызывающий устойчи- 20

вость к NS5A полиморфизм (A30K) [110]. В клиническом 0

исследовании III фазы Ally-3 (152 пациента) вирусологи- ческий рецидив после 12-недельной терапии софосбуви-

DCV + SOF (ТН + ТП, фаза III)

Доля больных

DCV + SOF (ТН + ТП, фаза III)

A30X

DCV + SOF

(ТН + ТП, фаза III) Y93H

ром и даклатасвиром отмечен у 16 больных с HCV геноти-

па 3 [113]. У 6 из них устойчивый вариант Y93H выявлен

с исх. ВСР

10% 9%

до начала лечения и при рецидиве, у остальных ВСР к ин- гибиторам NS5A (в основном Y93H и только в 1 случае — L31I) появились только при рецидиве. Исходная распро- страненность уже имевшегося Y93H среди участников этого исследования составила 9 % (*n* = 13). Частота УВО при наличии Y93H составила 54 %, а в группе в целом — 89 %. Однако важную роль в возникновении рецидивов у больных с Y93H сыграл, по-видимому, цирроз печени. У больных без цирроза УВО наступил в 67 % (6 из 9) слу- чаев, тогда как при сочетании Y93H с циррозом — толь-

**Рис. 6. Частота УВО на терапию софосбувиром и даклатасви-**

**ром при HCV генотипа 3 в зависимости от наличия исходных ВСР к ингибиторам NS5A.** Даклатасвир (DCV) 60 мг 1 раз в сут- ки + софосбувир (SOF) 400 мг 1 раз в сутки 12 нед., исследование III фазы (*n* = 152). В анализе учтены обнаруженные при исходном тестировании ВСР к ингибиторам NS5A с мутацией в позиции M28V, полиморфизмом A30 (A30X) и Y93H [113]. ТН — ранее не получавшие терапии; ТП — ранее получавшие терапию.

УВО в отсутствие исх. ВСР УВО при наличии исх. ВСР

ко в 25 % (1 из 4) (рис. 6). Варианты с мутациями в по- зициях L31, M28 и A30 при исходном тестировании не встречались или определялись редко и явного влияния на вирусологическую эффективность терапии, вероятно, не оказывали [113]. Анализа устойчивости к комбинации софосбувир + ледипасвир пока среди опубликованных ис-

100

80

УВО, %

60

40

20

0

87 92 87

74

93 92 87

74

следований нет.

PTV/r + OMV +

DSV ± R

PTV/r + OMV + DSV ± R (ГТ1a,

ASV + DCV + BCV

(ГТ1a, ТН + ТП,

ASV + DCV +

BCV ± R

(ГТ1a, ТН, фаза II) ТН + ТП, фаза II)

без цирроза,

(ГТ1a, ТН + ТП,

## *Ингибиторы NS3-протеазы, NS5A и ненуклеозидный*

8 нед.

Доля больных

8–24 нед.

фаза III) 12 нед.

с циррозом, фаза III)

12 нед.

## *ингибитор NS5B*

с исх. ВСР

39% 52% 11% 10%


## *Паритапревир, усиленный ритонавиром +*

*омбитасвир + дасабувир*

Трехкомпонентная схема паритапревир, усиленный ри- тонавиром, + омбитасвир + дасабувир ± рибавирин одо- брена к применению по результатам большой программы клинических исследований, охватившей более 2500 боль- ных, но только приблизительно у 700 из них до начала терапии проводилось популяционное секвенирование вируса [36]. Распространенность ВСР к одному из инги- биторов у пациентов с HCV подтипа 1a составила 18 %, к двум — 0,4 %, а у пациентов с HCV подтипа 1b — 33 и 3 % соответственно. ВСР ко всем 3 ингибиторам не обнаруже- но ни в одном случае. Как и в других исследованиях, среди ВСР к ингибитору NS5A преобладали варианты M28 (8 % при HCV подтипа 1a) и Y93H (8 % при HCV подтипа 1b). Из ВСР к ненуклеотидному ингибитору NS5A дасабувиру при подтипе 1b преобладали C316N и S556G (15–17 %), при подтипе 1a — S556G/N/R (3 %). ВСР к ингибиторам NS3-протеазы Q80K, вызывающий относительно низкую устойчивость к паритапревиру, и другие ВСР при исход- ном тестировании обнаружены менее чем в 1 % случаев. Частота УВО в зависимости от наличия или отсутствия ВСР исходно анализировалась только в исследовании II фазы (391 больной). В целом при исключении вариан- тов Q80K при генотипе 1 наличие ВСР не влияло на ча- стоту УВО (91 *vs* 91 %). Однако среди тех, у кого терапия оказалась вирусологически неэффективной, преобладали

**Рис. 7. Частота УВО на трехкомпонентную терапию ингиби- тором NS3-протеазы, ингибитором NS5A и ненуклеозидным ингибитором NS5B при HCV генотипа 1 в зависимости от на- личия или отсутствия исходных ВСР.** Паритапревир, усилен- ный ритонавиром (PTV/r), 150/100 мг 1 раз в сутки + омбитасвир (OMV) 25 мг 1 раз в сутки + дасабувир (DSV) 250 мг 2 раза в сут- ки ± рибавирин (R), исследование II фазы (*n* = 406). Учитывались ВСР с мутациями в позициях 80 и 168 гена NS3, 28, 30, 31 и 93 гена NS5A и 556 и 316 гена NS5B [28]. Отдельный анализ (с учетом на- значенной терапии) подгруппы из 49 больных, получивших 8-не- дельную терапию, касался только варианта Q80K, вызывающего устойчивость к ингибиторам NS3-протеазы [158]. Асунапревир (ASV) 200 мг 2 раза в сутки + даклатасвир (DCV) 30 мг 2 раза в сут- ки + беклабувир (BCV) 75 мг 2 раза в сутки ± рибавирин (R), ис- следование III фазы (*n* = 415). Учитывались имевшиеся исходно ВСР с мутациями в позициях 28, 30, 31 и 93 в гене NS5A. Прямых сравнительных исследований не проводилось. ГТ — генотип; исх. — исходно (до начала терапии); ТН — ранее не получавшие терапии; ТП — ранее получавшие терапию.

больные с HCV подтипа 1a (91 %), поэтому представлял интерес отдельный анализ этой подгруппы. Наличие ВСР генов NS3, NS5A и/или NS5B до начала лечения в целом слегка снизило частоту УВО (87 *vs* 92 %) (рис. 7) [28]. Кроме того, снижение частоты УВО после 8-недельной терапии при исходном наличии Q80K (74 % *vs* 87 %) сви- детельствует о влиянии этого полиморфизма на эффек- тивность трехкомпонентной схемы (см. рис. 7). Данных о

влиянии на частоту УВО при трехкомпонентной терапии

исходных ВСР к двум препаратам и других факторов (12- или 24-недельной продолжительности терапии, наличия цирроза печени) пока не опубликовано [36].

У 85 % больных, не ответивших на трехкомпонент- ную терапию, имелись ВСР, вызывающие устойчивость по крайней мере к одному ее компоненту, у 58 % — ко всем трем. Недавно опубликованы результаты длительного проспективного наблюдения. В то время как ВСР к инги- биторам NS3-протеазы обнаруживались путем популяци- онного секвенирования после 1 года наблюдения только у 9 % больных, ВСР к ингибиторам NS5A и NS5B — у 96 и 57 % пациентов соответственно [22].

## *Асунапревир + даклатасвир + беклабувир*

В клиническом исследовании III фазы изучена еще одна схе- ма из 3 ПППД без нуклеоз(т)идного ингибитора: ингибитор протеазы асунапревир + ингибитор NS5A даклатасвир + не- нуклеозидный ингибитор домена «большого пальца 1» бе- клабувир. В течение 12 нед. ее получали больные без цирро- за. Частота УВО у больных с HCV подтипа 1a и исходным ВСР к ингибиторам NS5A (*n* = 34) и без них (*n* = 195) составила 74 и 93 % соответственно (см. рис. 7) [114]. Интересно, что при изучении той же схемы 3 ПППД у больных с циррозом наличие исходных ВСР к ингибиторам NS5A отчетливого влияния на частоту УВО не оказало, возможно, в связи с до- бавлением к терапии рибавирина у половины исследуемых (см. рис. 7) [115]. Следовательно, относительно небольшое негативное влияние ВСР на частоту УВО и распространен- ность отдельных из них при ПППД-терапии, направленной на три разных белка HCV, поддается дальнейшему сниже- нию путем добавления рибавирина. Однако, чтобы уяснить значение исходной устойчивости вируса, особенно при пло- хо поддающемся лечению ХГC с HCV подтипа 1a, необходи- мы дальнейшие исследования.

# Терапия «спасения»

Проведены клинические исследования ПППД-терапии без ингибитора NS3-протеазы, предназначенной для больных, не ответивших на трехкомпонентную схему, включавшую боцепревир или телапревир. В подобных случаях независимо от наличия ВСР к ингибиторам NS3- протеазы комбинация даклатасвир + софосбувир или ле- дипасвир + софосбувир обеспечивает УВО у большинства (94–100 %) больных [83, 110]. Влияние ВСР к ингибито- рам NS3-протеазы на эффективность повторной терапии включающими их схемами пока изучено недостаточно.

Данные относительно больных, не отвечающих на разные схемы комбинированной ПППД-терапии, скуд- ны. В 1 исследовании 12-недельная терапия софосбуви- ром и ледипасвиром привела к УВО у всех 14 больных с HCV генотипа 1, ранее не ответивших на 24-недельное лечение софосбувиром и рибавирином [116]. У 7 из этих 14 пациентов имелся далеко зашедший фиброз или цир- роз печени. У 1 больного после завершения терапии со- фосбувиром и рибавирином непостоянно обнаруживался вариант S282T, у всех остальных нуклеотидная последо- вательность NS5B соответствовала дикому типу вируса

[116]. В другом исследовании больным, в основном с HCV

генотипа 3, после неэффективного 12–24-недельного курса софосбувира с рибавирином провели 12-недель- ную терапию интерфероном, рибавирином и софосбуви- ром или 24-недельную — софосбувиром и рибавирином. Предварительный анализ результатов продемонстри- ровал высокую эффективность 12-недельной трехком- понентной терапии (УВО в 92 % случаев) и недостаточ- ную — повторного 24-недельного курса софосбувира с рибавирином (частота УВО только 63 %) [117].

У 1 больного с HCV генотипа 1, не ответившего на 8-не- дельную терапию софосбувиром и ледипасвиром, УВО удалось достичь после 24-недельного курса тех же препа- ратов, дополненного рибавирином, несмотря на наличие ВСР к ингибиторам NS5A и вызывающего высокую устой- чивость к софосбувиру варианта S282T [118]. В 41 случае неэффективности 8–12-недельного курса софосбувир + ледипасвир ± рибавирин была проведена 24-недельная терапия софосбувиром и ледипасвиром. В целом частота УВО на нее составила 71 %, но из 11 больных, не ответив- ших на предшествующий 12-недельный курс, УВО насту- пил только у 5 (45 %). Исход терапии был связан с устой- чивостью к ингибиторам NS5A [32].

Продолжаются исследования резервных схем терапии для больных, у которых ПППД неэффективны.

По-видимому, повторный, более длительный курс препаратами той же группы в некоторых случаях эффек- тивен, хотя их противовирусная активность снижается. Скорее всего, при выборе наилучших терапевтических схем для ранее не ответивших на противовирусную те- рапию больных важно учитывать дополнительные фак- торы: стадию фиброза, состояние до лечения, продолжи- тельность предшествующей терапии и т. п. Учитывая, что у не ответивших на ПППД-терапию больных часто имеют- ся многочисленные ВСР, которые снижают, хотя и нерез- ко, частоту УВО, и что неудача терапии, весьма вероятно, может быть связана с накоплением прогностически не- благоприятных факторов, предварительное выявление ВСР может помочь выбрать подходящие ПППД. Учитывая высокую стоимость этих препаратов, выбор наиболее эффективных из них для повторной терапии особенно важен. Согласно современным рекомендациям, следует подождать результатов клинических исследований, а при необходимости не откладывать повторную терапию, ис- пользовать, насколько возможно, ПППД другой группы, исходя из данных анализа устойчивости [119].

# Перспективы

В клинических исследованиях сочетания ПППД для приема внутрь показали высокую эффективность при ХГC. В боль- шинстве случаев частота УВО превышала 90 %. При сочета- нии ингибиторов NS3-протеазы первого поколения и ин- гибиторов NS5A, барьер устойчивости к которым невысок, наличие исходной устойчивости вируса оказывает большое влияние на частоту УВО, что делает необходимым предва- рительное тестирование устойчивости. При терапии одним препаратом или сочетанием высокоактивных ПППД разных групп с высоким генетическим барьером устойчивости ви- руса наличие исходно устойчивых вариантов мало влияет на

частоту УВО, но для ответа на терапию важны дополнитель-

ные прогностические факторы. Таким образом, невозможно дать единые рекомендации использовать предварительное тестирование устойчивости для оптимального выбора схе- мы ПППД-терапии при определенных генотипах или подти- пах HCV, кратковременной терапии или наличии цирроза. Требуются дальнейшие исследования целесообразности применения дорогостоящих схем ПППД-терапии в регио- нах с ограниченными возможностями финансирования и предварительного тестирования устойчивости к первона- чальным схемам комбинированной ПППД-терапии с целью избежать ее неэффективности и дополнительных затрат на повторное лечение.

Разрабатывается ряд ПППД второго поколения. Особенно необходимы препараты, эффективные при ХГC с HCV генотипа 3 с гарантированной активностью против всех остальных генотипов и подтипов. Достичь этой цели, значительно облегчающей лечение ХГC, непросто из-за оби- лия подтипов HCV: повышение активности против одних подтипов сопряжено с риском ее утраты против других.

Пока четко не определены терапевтические схемы, эф- фективные у больных, ранее не ответивших на примене- ние ПППД всех групп. Хотя частота УВО на ПППД-терапию достигает 95 %, остается немало больных, у которых она оказалась неэффективной. Опубликованные исследова- ния свидетельствуют о том, что более чем в 80 % случаев это связано с наличием в популяции вируса вариантов, вызывающих устойчивость к 1, 2 или 3 группам ПППД. Кроме того, неудачи ПППД-терапии, по-видимому, неред- ко обусловлены сочетанием нескольких неблагоприят- ных факторов. Один из путей достижения эффекта — бо- лее длительный повторный курс тех же препаратов, тем более что после первоначальной 24-недельной терапии рецидивы наблюдаются очень редко. Однако предвари- тельные исследования в небольших группах больных ука- зывают на снижение при этом эффективности лечения. Как альтернативу можно рассматривать смену классов ПППД. Поскольку селекция наиболее распространенных ВСР к нуклеотидным ингибиторам маловероятна, препа- раты этой группы можно применять повторно. Высокая вероятность селекции ВСР к ингибиторам NS5A и перси- стирования таких ВСР препятствует широкому использо- ванию препаратов данной группы в схемах ПППД-терапии первой линии. Заслуживают клинических исследований все подходы к лечению больных, не ответивших на ком- бинированную ПППД-терапию: смена групп ПППД, увели- чение продолжительности курсов, дополнение терапии рибавирином и, наконец, при устойчивости к нескольким группам ПППД — их сочетание с пэгинтерфероном-α.

# Спонсоры

CS получил грант на исследование от «Deutsches Zentrum fur Infektionsforschung (DZIF), TTU Hepatitis».

# Конфликты интересов

Консультативные комитеты и наблюдательные группы компаний Abbvie, Abbott, Achillion, Boehringer Ingelheim,

BMS, Janssen, Merck/MSD и Gilead, Roche. Гранты и под-

держка исследования от компаний Abbott, Roche, Merck/ MSD, Gilead, Janssen, Siemens и Qiagen. Лекторская и пре- подавательская деятельность в компаниях Bristol-Myers Squibb, Gilead, Abbott, Abbvie, Roche, Merck/MSD, Janssen, Siemens и Boehringer Ingelheim.

# Благодарности

Автор благодарит д-ра Julia Dietz за поиск литературы и сбор данных.

# Литература

[14]