

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ И ПОЛИМЕРАЗЫ

*Р. Г. Мязин, Д. Н. Емельянов, О. Ю. Свириденко,
И. Ю. Стаценко, В. С. Сергеев*

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолгГМУ

Хронический вирусный гепатит С (ВГС) на сегодняшний день представляет серьезную медико-биологическую и социальную проблему и занимает доминирующее место среди вирусных гепатитов. В настоящее время в мире насчитывается более 350 млн носителей вирусного гепатита С, при этом в подавляющем большинстве случаев заболевание приобретает хронический характер [1]. Инфицирование вирусом гепатита С характеризуются развитием вторичных заболеваний (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) и синдромов (лейкопения, депрессия и др.), что приводит к неблагоприятным исходам [1, 2].

Целью данного обзора является рассмотрение комплекса новых высокоэффективных средств противовирусной терапии (ПВТ), которые сегодня применяются для лечения вирусного гепатита С в мире и в России.

В последние 40 лет в мире происходил интенсивный поиск этиотропной терапии ВГС. Во многих странах мира создавались и изучались препараты, направленные на подавление репликации вирусов гепатита и их элиминацию. В настоящее время предложено несколько групп противовирусных препаратов, обладающих (доказано) высокой противовирусной эффективностью: рекомбинантные и пегилированные интерфероны-альфа и аналоги нуклеозидов, составлявшие широко известную «двухкомпонентную схему» ПВТ – интерферон + рибавирин. Однако эти препараты в процессе проведения лечения ими давали высокий процент побочных эффектов. Также оставал желать лучшего и устойчивый вирусологический ответ (УВО) у пациентов с 1-м и 4-м генотипами ВГС, несмотря на удлинение времени лечения с 6 месяцев до 1 года. Таким образом, до начала использования в клинической практике новых классов противовирусных препаратов – ингибиторов протеазы и ингибиторов полимеразы, именно первый генотип ВГС, наиболее распространенный в России, а также 4-й генотип ВГС ухудшали прогноз лечения [1, 7].

Детальное изучение биологической структуры вируса гепатита С позволило выделить ряд целевых мишеней – белков, принимающих участие в механизмах репликации вируса. Среди этих белков-мишеней ключевыми оказались протеаза NS3/4A, а также полимеразы NS5A и NS5B вируса гепатита С.

Ингибиторы протеазы NS3/4A сегодня являются основой для этиотропной терапии ВГС. Протеаза NS3/NS4A необходима для репликации вируса при посттрансляционной обработке. Ингибиторы протеазы проникают в инфицированные вирусом клетки и блокируют активность вирусного фермента протеазы, препятствуя расщеплению вирусного белка на структурные компоненты, необходимые ВГС для образования новых копий.

Ингибиторы полимеразы оказывают воздействие на вирусные белки. Белок NS5A принимает участие в репликации ВГС, являясь компонентом репликационного комплекса. Подавление его активности приводит к подавлению активности вируса гепатита С. Фермент NS5B имеет в высокой степени схожую структуру при всех генотипах ВГС, благодаря чему является идеальной мишенью для лекарственной терапии. Ингибиторы полимеразы можно разделить на два класса: аналоги нуклеозидов/нуклеотидов и ненуклеозидные ингибиторы.

Разработка системы субгеномной репликации позволила создать препараты прямого действия, направленные на этиотропное лечение ВГС.

Наступление «эры» препаратов прямого противовирусного действия – ингибиторов протеазы и полимеразы, в корне изменило ситуацию с резистентными к ПВТ генотипами ВГС, и резко повысило УВО у данной категории пациентов. Уже сегодня в США и Европе разрешены к применению несколько высокоэффективных схем лечения гепатита С ингибиторами протеазы и полимеразы без использования интерферонов и рибавирина.

Замещение препаратов «классической схемы» новыми средствами сократило сроки лечения, значительно уменьшило число побочных эффектов ПВТ, позволив проводить терапию пациентам с циррозами печени, а также с трансплантированной печенью [4].

Первое поколение препаратов группы ингибиторов протеаз прошло регистрацию в 2011 г. Это были препараты «Виктрелис» и «Инсиво», которые зарегистрированы и в России.

Виктрелис (Vocsepvir; MCD Pharmaceuticals, группа компаний Merck & Co, США). Боцепревир является ингибитором протеазы NS3 вируса гепатита С. Ковалентно, но обратимо он связывается с активным серином (Ser139) протеазы NS3 с помощью

функциональной группы альфа-кетоамида, тормозя репликацию вируса в клетках-хозяевах, инфицированных ВГС. Виктрелис применяется для лечения первого генотипа хронического ВГС в комбинации с ПЕГ-ИФН- α и рибавирином у взрослых пациентов, которые лечатся впервые, или у тех, у кого терапия оказалась неэффективной, при отсутствии декомпенсации функции печени.

Схема лечения: по 4 капсулы (800 мг) 3 раза в день во время еды. Суточная доза виктрелиса составляет 2400 мг, то есть 12 капсул по 200 мг. Препарат присоединяют к двойной ПВТ на пятой неделе лечения.

Длительность лечения зависит от вирусологического ответа на 8, 12 и 24-й неделе ПВТ (табл. 1).

Таблица 1

Определение продолжительности лечения препаратом «Виктрелис»

Пациенты	Уровень HCV-RNA. Результат 4-я неделя	Уровень HCV-RNA. Результат 8-я неделя	Рекомендации
Ранее нелеченные	Не определяется	Не определяется	Продолжать трехкомпонентную терапию до 28 недель
	Определяется	Определяется	Продолжить трехкомпонентную терапию до 36 недель, затем пегинтерферон + рибавирин до 48 недель
Частично ответившие на предыдущую терапию или получившие рецидив	Не определяется	Не определяется	Продолжать трехкомпонентную терапию до 36 недель
	Определяется	Определяется	Продолжить трехкомпонентную терапию до 36 недель, затем пегинтерферон + рибавирин до 48 недель

Если у пациента уровень РНК ВГС на 12-й неделе больше или равен 100 МЕ/мл или обнаруживается на 24-й неделе, нужно завершить лечение [5, 6].

Инсиво (Telaprevir; Janssen-Cilag International NV, Бельгия). Телапревир – ингибитор сериновой NS3/4A протеазы вируса гепатита С, которая необходима для репликации вируса. Применяется для лечения первого генотипа хронического ВГС у взрослых пациентов, в том числе с компенсированным циррозом печени, а также имевших рецидив на терапию, или не имевших ответа на предыдущую ПВТ. Схема лечения: 6 таблеток по 375 мг в 3 приема перорально ежедневно (2250 мг в сутки). Препарат «Инсиво» следует назначать в комбинации с ПЕГ-ИФН- α

и рибавирином в течение первых 12 недель терапии. При достижении отрицательной РНК ВГС в дальнейшем терапия интерферонами и рибавирином должна быть продолжена в течение еще 12 недель. При положительной РНК ВГС на 4-й и 12-й неделях лечения, а также при циррозах печени терапия интерферонами и рибавирином продолжается еще на протяжении 36 недель [7].

Появление «три-терапии» позволило увеличить частоту УВО у первичных больных до 79 %, у больных с нулевым ответом – до 41 %, у больных с частичным ответом – до 61 % и у больных с рецидивом – до 86 %. Крайне важно отметить, что тройная терапия позволила в ряде случаев снизить продолжительность лечения с 48 до 24 недель [5–7].

Однако препараты «Виктрелис» и «Инсиво» нельзя применять в качестве монотерапии или только с ПЕГ-ИФН- α или только с рибавирином. При проведении тройной терапии с боцепревирином и телапревирином у больных было выявлено значительное увеличение частоты нежелательных явлений, в особенности таких, как анемия, сыпь, перианальный зуд и др., что послужило причиной прерывания ПВТ или увеличения затрат на лечение дополнительными дорогостоящими препаратами (эритропоэтины).

Недостатками тройной терапии также следует считать длительность терапии не менее 48 недель у всех больных с нулевым ответом и циррозом печени, а также у части больных с рецидивом, не ответивших на тройную терапию, и то, что пациенту приходится принимать в день большое число таблеток.

Второе поколение ингибиторов протеаз позволило значительно уменьшить дозировку действующего вещества, что сократило побочные эффекты, и увеличить УВО.

Совриад (Simeprevir; Janssen-Cilag С.р.А., Италия). Препарат зарегистрирован в России. Симепревири ингибирует протеолитическую активность рекомбинантных протеаз вируса гепатита С генотипов 1a и 1b NS3/4A. Совриад в сочетании с ПЕГ-ИФН- α и рибавирином используется в течение первых 12 недель лечения у взрослых пациентов с первым генотипом ВГС с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение было неэффективным. Препарат «Совриад» нельзя применять в виде монотерапии. Схема лечения: 1 капсула (150 мг) внутрь 1 раз в день во время еды ежедневно в течение 12 недель. У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной «три-терапии» с препаратом «Совриад» лечение ПЕГ-ИФН- α и рибавирином должно быть продолжено еще в течение 12 недель (общая продолжительность ПВТ – 24 недели). У больных с неэффективностью предшествующей терапии (отсутствие ответа или частичный ответ), включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной «три-терапии» с препаратом «Совриад» лечение

ПЕГ-ИФН- α и рибавирином продолжают еще в течение 36 недель (общая продолжительность терапии – 48 недель).

Частота УВО «три-терапии» с симепревирином составляет в разных группах больных от 80 до 91 %, а в группе с циррозом печени – от 60 до 80 %.

Олизио (Simeprevir; Medivir Pharmaceuticals, группа компаний Janssen R&D, Ирландия). Препарат «Олизио» (симепревири) представляет собой ингибитор протеазы NS3/4A. Его эффективность и безопасность оценивалась в клиническом исследовании COSMOS, в ходе которого принимали участие пациенты с распространенным фиброзом печени (со стадиями фиброза от F3 до F4 по шкале METAVIR), ранее не получавшие лечение, а также больные, не ответившие на предыдущее лечение на всех стадиях фиброза (от F0 до F4 по шкале METAVIR). Эта форма симепревири позволяет отказаться при проведении ПВТ от ИФН- α и рибавирина. Данное лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с ингибитором полимеразы софосбувирином (sofosbuvir) у взрослых пациентов, страдающих хроническим гепатитом С 1-го генотипа. Олизио принимается один раз в день внутрь на протяжении 12 недель.

Совальди (Sofosbuvir; Gilead Sciences Inc., США) является нуклеозидным ингибитором РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С и применяется для лечения хронического ВГС в качестве компонента комбинированной схемы противовирусной терапии у взрослых пациентов, подавляя репликацию ВГС. В настоящее время софосбувири в сочетании с другими противовирусными препаратами входит в состав основных рекомендуемых схем в соответствии с европейскими и американскими протоколами лечения ВГС, а также протоколами ВОЗ. Аналоги (дженерики): MPI Viropack; Grateziano; Sofolanork; Sofocivir (Египет); Нерсинат; Нерсвири; SoviНер; Virso; Resof (Индия); Нопетавири (Бангладеш). Препарат «Совальди» (софосбувири) применяется в сочетании с рибавирином, если у пациента диагностирован ВГС 2-го и 3-го генотипа, либо с рибавирином и ПЕГ-ИФН- α , если пациент страдает ВГС 1-го и 4-го генотипов. Рекомендованная доза – 1 таблетка (400 мг) один раз в день во время еды (табл. 2).

Схемы лечения препаратом «Совальди» пациентов с ВГС

Генотипы пациентов	Схема лечения	Срок лечения, недели
1 и 4	Совальди + ПЕГ-ИФН- α -2b + рибавирин	12
2	Совальди + рибавирин	12
3	Совальди + рибавирин	24

У взрослых пациентов ВГС с генотипом 1 и 4, которые ранее не получали какую-либо ПВТ, уровень излечения «три-терапией» с включением в нее препарата «Совальди» составил 90 %.

При ВГС генотипа 5 или 6 применяется комбинация совальди (софосбувир) + ПЕГ-ИФН- α + рибавирин более 12 недель. Схема действует и для пациентов с совместной инфекцией гепатита С и ВИЧ. Длительность терапии может быть увеличена до 24 недель, особенно у пациентов с одним или несколькими факторами риска – прогрессирующим фиброзом печени, высокой исходной вирусной нагрузкой, черной кожей, отсутствием в прошлом ответа на ПВТ рибавирином и ИФН- α .

Тем не менее, чтобы достичь эффективного лечения без интерферона на основе софосбувира, нужно добавлять к нему ингибитор NS5A (Ledipasvir, Daclatasvir или Velpatasvir) [4].

Гарвони (Harvoni/Ledipasvir + Sofosbuvir; Gilead Sciences Inc., США) представляет собой первый в мире комбинированный препарат для терапии 1-го генотипа хронического ВГС без пегилированного интерферона и рибавирина, который включает ингибитор полимеразы NS5A ледипасвир в дозе 90 мг и нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B софосбувир в дозе 400 мг. Добавление в комбинацию к софосбувиру ингибитора полимеразы NS5A ледипасвира позволило эффективно бороться даже против штаммов вируса гепатита С с пониженной чувствительностью к софосбувиру. Прием гарвони проводится 1 раз в день внутрь вне зависимости от приема пищи в течение 12 недель. Гарвони позволяет добиться у пациентов с 1-м генотипом ВГС, ранее не принимавших попыток терапии, УВО в 96 % случаев. Добавление к терапии рибавирина не оказывало влияния на увеличение частоты ответов на лечение, но увеличивало побочные эффекты (клинические исследования ION,

n = 1518). В группах, где применялся рибавирин, наиболее частыми побочными эффектами были утомляемость, головная боль, тошнота и бессонница. Анемия, которая является распространенным побочным эффектом, связанным с рибавирином, отмечалась у 0,5 % пациентов в группах без рибавирина против 9,2 % пациентов в группах с приемом рибавирина. Результаты ION исследований показывают, что этот простой, безопасный и короткий курс противовирусной терапии с режимом одноразового приема препарата «Софосбувир» (ледипасвир) может обеспечить высокие показатели эффективности лечения среди пациентов с генотипом 1 ВГС, устраняя необходимость использования, как интерферона так и рибавирина [8, 9].

Даклинза (Daklatasvir; Bristol-Myers Squibb, США) – это ингибитор вирусного белка NS5A, который используется при репликации вируса гепатита С внутри гепатоцитов и, таким образом, препятствует поступлению вируса из зараженных клеток печени в кровь.

Препарат «Даклинза» предназначен для лечения гепатита С (генотипы вируса: 1–4) в комбинации с другими лекарственными средствами (табл. 3). В настоящее время даклинза (даклатасвир) применяется вместе с препаратом «Совальди» (софосбувир), с препаратом «Сунвепра» (асунапревир) и с препаратами ПЕГ-ИФН- α + рибавирин.

Через 12 недель после того, как пациенты, для которых терапия даклинзой была первичной, прошли курс лечения, у 90 % из них отмечается УВО. Среди пациентов, уже проходивших ранее курс лечения от гепатита С ПЕГ-ИФН- α и рибавирином (и не получивших устойчивого вирусологического ответа на лечение), УВО через 12 недель после проведенной терапии был выявлен в 82 % случаев.

Препарат оказывает одинаковое действие, как при генотипе 1, так и при генотипе 4.

Таблица 3

**Рекомендуемые схемы и продолжительность комбинированной ПВТ
с использованием препарата «Даклинза»**

Генотип вируса и категория пациентов	Схема терапии	Длительность терапии
Генотип 1 или 4, пациенты без цирроза	Даклинза + совальди (софосбувир)	12 недель. Возможно продление терапии до 24 недель у пациентов, ранее лечившихся другими препаратами, включая схемы терапии с ингибиторами протеазы NS3/4A
Генотип 1 или 4, пациенты с компенсированным циррозом	Даклинза + совальди (софосбувир)	24 недели. Может добавляться рибавирин для пациентов с очень поздней стадией заболевания печени
Генотип 3, пациенты с компенсированным циррозом или имевшие ранее неудачную терапию	Даклинза + совальди (софосбувир) + рибавирин	24 недели
Генотип 4	Даклинза + пегинтерферон-альфа + рибавирин	24 недели даклинза в сочетании с 24–48 неделями приема пегинтерферон-альфа и рибавирина. Если на 4-й и 12-й неделях терапии вирус в крови не определяется, то все три препарата применяются в течение 24 недель. Если только на 12-й неделе вирус перестанет определяться в крови, то даклинза применяется 24 недели, а пегинтерферон и рибавирин – 48 недель

Препарат применяется по одной таблетке в день внутрь в установленной дозе 30 или 60 мг. Препарат всегда должен применяться в комплексе с другими лекарственными средствами. Курс лечения продолжается от 12 до 24 недель.

В 2015 г. в Японии одобрена новая комбинированная терапия без применения препаратов ПЕГ-ИФН- α и рибавирина, предназначенная для лечения пациентов с генотипом 1 ВГС. В ее состав входят препараты «Даклинза» (Daclatasvir) и «Сунвепра» (Asunaprevir) – ингибитор протеазы NS3 компании Bristol-Myers Squibb. По результатам клинических исследований 87,7 % у пациентов с ВГС 1-го генотипа, ранее не проходивших ПВТ, на 24 неделе лечения был достигнут УВО. Среди тех больных, что ранее получали ПЕГ-ИФН- α и рибавирин, однако такое лечение оказалось неэффективным или у пациентов была отмечена непереносимость препаратов, устойчивый вирусологический ответ был зафиксирован в 82 % случаев.

Данная безинтерфероновая терапия препаратами «Даклинза» и «Сунвепра» подходит также для больных с компенсированным циррозом печени.

В США и ЕС также зарегистрирована и одобрена комбинация препаратов Viekira Pak, включающая препараты Viekirax (омбитасвир/паритапревир/ритонавир) и Exviera (дасабувир) производства компании AbbVie. Это полностью пероральная схема лечения, не требующая применения интерферонов. Данная комбинация предназначена для лечения ВГС генотипа 1, в том числе у пациентов с компенсированным циррозом печени, у пациентов, находящихся на заместительной терапии, у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ-1 и у пациентов, которые перенесли пересадку печени. Кроме того, препарат Viekirax одобрен для использования в комбинации с рибавирином у пациентов с генотипом 4. Комбинация содержит три новых антивирусных препарата – омбитасвир, ингибитор NS5A (25 мг), паритапревир, ингибитор протеазы NS3/4A (150 мг), усиливаемый 100 мг ритонавира (в одной таблетке) для приема 1 раз в день, а также дасабувир, нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B (250 мг) для приема два раза в день без рибавирина или с рибавирином. Схема Viekirax + Exviera применяется в течение 12 недель без рибавирина или с рибавирином и 24 недели, если у пациента генотип 1a и цирроз.

На сегодняшний день зарегистрирована еще одна высокоэффективная комбинация препаратов без использования интерферонов и рибавирина. Она названа «прорывом в терапии» ВГС 1-го и 4-го генотипов. Режим «однотаблеточной» комбинированной терапии ВГС, включающей ингибитор протеазы grazoprevir вместе с ингибитором NS5A элбасвир производства компании Merck& Co, США, у пациентов с хроническим ВГС 4-го генотипа, а также с хроническим ВГС 1-го генотипа у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе продемонстрировал более чем 90 % эффективность по УВО [10–13]. Интересно, что пациенты с ВГС 1-го и 4-го генотипов, получавшие только таблетку grazoprevir/элбасвир, достигли УВО после 12 недель лечения в 98 % случаев. В другой группе пациентов, где в схеме терапии grazoprevir/элбасвир дополнительно использовался рибавирин, УВО спустя 12 недель лечения был достигнут лишь в 93 % случаев.

Другие комбинации противовирусных препаратов, применяющиеся сегодня для терапии 1-го и 4-го генотипов ВГС [4]:

- 1) ПЕГ-ИФН- α + рибавирин + софосбувир;
- 2) ПЕГ-ИФН- α + рибавирин + симепревив;
- 3) ПЕГ-ИФН- α + рибавирин + даклатасвир;
- 4) софосбувир + симепревив
(\pm рибавирин);
- 5) софосбувир + даклатасвир
(\pm рибавирин);
- 6) софосбувир + рибавирин.

Клинические примеры

На кафедре пропедевтики внутренних болезней ВолгГМУ в течение 2013–2015 гг. нами проведена успешная трехкомпонентная ПВТ 1-го генотипа хронического гепатита С у двух пациентов при включении в схему лечения препарата из группы ингибиторов протеаз боцепревив (виктрелис).

Клинический пример 1: пациенту Т., 19 лет, с диагнозом: «Хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, высокая вирусная нагрузка $1,0 \times 10^6$ МЕ/мл», время болезни (8,0 \pm 0,5) лет, стадия фиброза 0–1 по шкале METAVIR по данным эластографии печени, ранее не проходившему ПВТ, проведена стандартизированная ПВТ пегилированным

интерфероном-альфа-2а пегасис в дозе 135 мкг подкожно 1 раз в 7 дней, аналогом нуклеозидов рибавирин в суточной дозе 1000 мг ежедневно в два приема (400 мг + 600 мг) в течение 4 недель. После 1-го месяца терапии вирусная нагрузка вновь определена на исходно высоком уровне. С 5-й недели лечения в схему ПВТ был включен третий препарат из группы прямых ингибиторов протеаз виктрелис в капсулах дозировкой по 200 мг ежедневно внутрь по 4 капсулы трижды в день (2400 мг в сутки).

Уже на 8-й неделе ПВТ, через 4 недели после присоединения к лечению ингибитора протеаз, был достигнут УВО с отрицательными данными ПЦР на РНК ВГС. Пациент был классифицирован как нативный или быстро ответивший на лечение, в связи с чем ему стало возможным значительное сокращение сроков ПВТ с 12 до 7 месяцев. В течение 6 месяцев пациент получал трехкомпонентную ПВТ, на фоне которой у него развились умеренная депрессия, кожная сыпь и лейкопения до $2,4 \times 10^9$ /л. Побочные эффекты ПВТ были эффективно купированы использованием профильных патогенетических средств. При вирусологическом исследовании на 12-й, 24-й неделях лечения, после окончания ПВТ и в динамике спустя 6 и 12 месяцев после ее окончания отмечался неопределяемый уровень РНК HCV в сыворотке крови, другие клинико-лабораторные показатели оставались стабильными [3].

Клинический пример 2: пациент М., 62 лет, с диагнозом: «Хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, вирусная нагрузка $2,4 \times 10^4$ копий/мл», время болезни (10,0 \pm 1,8) лет, стадия фиброза 3 по шкале METAVIR, по данным эластографии печени, ранее не проходившему противовирусную терапию (ПВТ), проведена стандартизированная ПВТ пегилированным интерфероном-альфа-2b ПегИнtron в дозе 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в 7 дней, аналогом нуклеозидов ребетол в суточной дозе 1200 мг ежедневно в два приема (600 мг + 600 мг) в течение 4 недель. После 1-го месяца терапии вирусная нагрузка вновь определена на исходном уровне. С 5-й недели лечения в схему ПВТ был включен третий препарат из группы прямых ингибиторов протеаз виктрелис в капсулах дозировкой по 200 мг ежедневно внутрь по 4 капсулы трижды в день (2400 мг в сутки).

На 8-й неделе ПВТ, через 4 недели после присоединения к лечению ингибитора протеаз, уровень вирусной нагрузки снизился в 100 раз, а при исследовании на 12-й неделе ПВТ был достигнут УВО с отрицательными данными ПЦР на РНК ВГС. Пациент был классифицирован как нативный или быстро ответивший на лечение, в связи с чем ему стало возможным значительное сокращение сроков ПВТ с 12 до 7 месяцев. В течение 6 месяцев пациент получал трехкомпонентную ПВТ, на фоне которой у него на 4-м месяце ПВТ развились панцитопения со снижением уровня E_t до $1,8 \times 10^{12}$ /л, снижением H_b до 62 г/л, снижением Le до $2,3 \times 10^9$ /л, снижением T_r до 78×10^9 /л, что после консультации гематолога потребовало применения стимулятора эритропоэза рекармон без особого эффекта. Нарастала слабость, и пациенту было проведено два курса гемотрансфузий по 3 внутривенные капельные процедуры с объемом каждой

дозы крови 350 мл на 5-м и 7-м месяцах ПВТ. Также с 5-го месяца лечения доза рибавирина была уменьшена с 1200 мг до 1000 мг, а перед окончанием лечения до 800 мг/сут. Все это позволило закончить лечение в стандартные сроки – после 28 недели с сохранением эффектов ПВТ.

При вирусологическом исследовании на 12-й, 24-й неделях лечения, после окончания ПВТ и через 6 месяцев после ее окончания у пациента отмечается неопределяемый уровень РНК ВГС в сыворотке крови, другие клинико-лабораторные показатели после окончания ПВТ пришли в норму.

Таким образом, впервые в Волгоградском регионе двум пациентам с 1b генотипом HCV-инфекции была проведена успешная трехкомпонентная ПВТ, которая позволила добиться быстрого УВО и сократить сроки лечения почти вдвое.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. – М.: М-Вести, 2005. – 536 с.
2. Емельянов Д. Н., Свириденко О. Ю., Мязин Р. Г. // Гепатология. – 2004. – № 4. – С. 42–48.
3. Мязин Р. Г., Емельянов Д. Н., Стаценко И. Ю. // Рос. жур. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. XXIV, № 5, прил. 44. – С. 77.
4. Alessio Agherno // 24-th Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). – Istanbul, Turkey. – 2015, 12–15 March.
5. Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B. R., et al. // N. Engl. J. Med. – 2011. – № 364 (13). – P. 1195–1206.
6. Bacon B. R., Gordon S. C., Lawitz E., et al. // N. Engl. J. Med. – 2011. – № 364 (13). – P. 1207–1217.
7. FDA Approves Incivek (telaprevir) for People with Hepatitis C // Vertex Press Releases. – 2011, May 23.
8. Gilead Reports Interim Data From Phase 2 LONESTAR Study // Press Releases. – 2013, May 11.
9. Gilead Announces SVR12 Rates From Three Phase 3 Studies Evaluating a Once-Daily Fixed-Dose Combination of Sofosbuvir and Ledipasvir for Genotype 1 Hepatitis C Patients // Press Releases. – 2012, December, 14.
10. Angela Chen // The Wall Street Journal, Business. – 2015, April, 8.
11. Lawitz E., Gane E. J., Pearlman B., et al. // American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. – Boston. – 2014, November, 7–12. – Abst. 196.
12. Sulkowski M. S., Hezode C., Gerstoft J., et al. // American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. – Boston. – 2014, November, 7–12. – Abst. 236.
13. Lawitz E., Poordad F., Gutierrez J. A., et al. // American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. – Boston. – 2014, November, 7–12.