

**СТАНОВЛЕНИЕ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Бригида К.С., Шарипова И.П.

**ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С ТЕРАПИЯСИНИНГ РИВОЖЛАНИШ ТАРИХИ**

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Бригида К.С., Шарипова И.П.

**FORMATION OF THERAPY FOR VIRAL HEPATITIS C**

Mirzaev U.H., Rakhimova V.Sh., Brigida K.S., Sharipova I.P.

*Научно-исследовательский институт вирусологии,  
Ташкентский институт усовершенствования врачей*

*Гепатит С вируслариға бевосита таъсир хусусиятига эга дори воситаларининг (интерферонсиз даво терапияси) пайдо бўлишини олимлар гепатит С нинг устидан қозонилган ғалаба ва гепатологиядаги инқилоб деб ҳисоблашмоқда. Чунки ушбу дори воситалари терапияни анча муваффақиятли ва хавфсиз ўтишига катта ҳисса қўшмоқда. Вирусларнинг қондан ўқолиши даво муолажаларининг ижобий натижалар билан яқунланаёганининг далилидир.*

**Калит сўзлар:** гепатит С, даво, вирусга қарши даво муолажалари, турғун вирусологик жавоб.

*The emergence of new direct-acting antiviral drugs (this scheme is also called hepatitis C non-interferon therapy) is considered by scientists and doctors as a revolution in hepatology and predicts an early victory over hepatitis C. Now, the course of treatment has become much more successful and safe. The criterion for the success of treatment is the achievement of a stable virologic response, that is, the non-appearance of the hepatitis C virus.*

**Key words:** hepatitis C, treatment, antiviral drugs, resistant virologic response.

**Ч**ерез тернии – к звездам  
Луций Анней Сенека

В 1975 году в журнале «Лансет» впервые появилась статья Харвея Альтера о наличии неизвестного вида вируса гепатита, который передавался трансфузионным путем. Данный вид вируса не обнаруживался тест-системами, применяемыми для диагностики гепатита А и В, в связи с чем было предложено название «гепатит ни-А, ни-В». Процесс обнаружения возбудителя продолжался в течение 15 лет. Были использованы все методы, применяемые для выявления гепатита А и В, включая иммунодиффузию, фиксацию комплемента, флуоресцентную микроскопию, радио- и ферментный иммуноанализ, электронную микроскопию, методы молекулярной биологии и изучение вируса *in vivo* путем заражения животных. Последние два метода дали свои результаты в 1989 году, этот год который и считается годом открытия вируса гепатита С [1].

С момента обнаружения вируса гепатита С учеными во главе с Чу прошло почти три десятилетия. Несмотря на прогресс медицины, на практике специалисты очень часто сталкиваются с гепатитом С.

Изучение естественного течения вирусного гепатита С (ВГС) свидетельствует о том, после острой инфекции самоизлечение отмечается только у 15-25% пациентов, у остальных 75-85% развивается хроническая инфекция с постановкой диагноза при виремии более 6 месяцев. В свою очередь хроническое воспаление печени в конечном итоге вызывает структурные повреждения печени – фиброз, который, прогрессируя, приводит к развитию цирроза печени у 10-15% хронически инфицированных лиц. Прогрессирование болезни обуславливают множество факторов, наиболее значимыми из которых являются фактор хозяина, фактор вируса [10].

К летальному исходу обычно приводят различные осложнения цирроза печени, такие как асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром и развитие гепатоцеллюлярного рака печени. К сожалению, болезнь может прогрессировать бессимптомно до тех пор, пока не начнутся осложнения.

*Дела человеческие... не могут быть постоянно удачными.*

Геродот Становление терапии вирусного гепатита С происходило в течение длительного времени. Первые попытки лечить гепатит С предпринимались еще до определения самого вируса. В 1981 году была опубликована статья «Хронический гепатит: роль кортикостероидов», в которой рассказывалось об отсутствии пользы и о выраженных побочных эффектах при применении больших доз кортикостероидов [8]. В 1985 году группа ученых во главе с S.C. Pappas в рамках пилотного исследования внутривенно использовали ацикловир в дозе 5 и 10 мг/кг, который при гепатите ни-А ни-В оказался неэффективным [13].

*Не все золото, что блестит. Русская пословица*

Очевидным выбором терапии начала эры лечения вирусного гепатита С явился альфа-интерферон, который с хорошим эффектом применялся в лечении хронического гепатита В с дельта агентом. Изначально альфа-интерферон получили 10 человек в клинике Института Национального здоровья в 1984 году. Подкожно вводилось 5 млн единиц интерферона альфа 2b (IFN- $\alpha$ ) один раз в день, в течение 16 недель. Результаты были обнадеживающими, кроме одного факта: интерферон плохо переносился пациентами с гепатитом ни-А ни-В и развившимся циррозом печени данной этиологии, что часто требовало снижения дозировки [9]. Далее были проведены по снижению дозировки и кратности введения интерферона. В 1991 году FDA (US Food and Drug Administration) одобрил применение интерферона альфа 2b при хроническом вирусном гепатите С.

*Одна речь – еще не ученость, одна буря – еще не сезон дождей. Индийская пословица*

Вскоре первоначальный энтузиазм от применения интерферона альфа 2b погас. Проведенные после 90-х годов большие исследования показали низкий устойчивый вирусологический ответ (УВО). УВО у пациентов с терапией до 24-х недель IFN- $\alpha$  составлял всего 6%. Но он увеличивался до 13-19% при удлинении терапии до 48 недель. При этом пациенты с генотипом 1 имели показатели УВО еще меньше: 2% с 24-недельным и 7-11% с 48-недельным курсом терапии. К тому же терапия обладала большими недостатками в виде побочных эффектов, которые осо-

бенно тяжело проявлялись у людей с цирротическим поражением печени [12].

В 1991 году начали появляться сообщения о нежелательных побочных эффектах [11]. В последующем специалистами был накоплен большой опыт применения IFN-терапии, после которой в организме происходили различные аутоиммунные изменения IFN.

*Хороша ложка к обеду. Русская народная пословица*

Почти одновременно с IFN- $\alpha$  шведскими учеными был применен аналог гуанозина – рибавирин. Он оказал высоко активным в отношении многих как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов. Однако применение препарата в виде монотерапии особых клинических эффектов не дало. Рибавирин снижал уровни АЛТ во время приема, но после прекращения терапии показатели возвращались к исходным значениям. Также монотерапия рибавирином не способствовала изменениям в морфологии печеночной ткани [3]. Это обстоятельство побудило ученых применить рибавирин и IFN- $\alpha$  комплексно.

Проведенные крупномасштабные многоцентровые, рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические испытания показали эффективность вышеуказанной комбинации в 35-43% случаев. К 1999 году комплексная схема рибавирина и IFN- $\alpha$  комплексно была утверждена в качестве стандартной терапии хронического вирусного гепатита С.

Особенностью такой терапии являлись подъемы и снижения уровня вирусной нагрузки, что обозначило проблему необходимости постоянного подавления вирусной нагрузки вируса гепатита С. Решением стала химическая модификация молекулы интерферона. Суть модификации состояла не в изменении структуры, а в физико-химической трансформации, достигаемой соединением молекулы интерферона с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Процесс соединения лекарственного препарата с ПЭГ получил название «пегилирование». Подобная химическая модификация фармакологических препаратов пептидной структуры была направлена на улучшение переносимости, снижение иммуногенности, повышение периода их полужизни, постоянное подавление вирусной нагрузки и как следствие всего перечисленного, на значительное повышение качества жизни в процессе лечения. IFN- $\alpha$ 2a связали с полиэтиленгликолем с разветвленной цепью, молекулярной массой 40-кД, тогда как IFN- $\alpha$ 2b был связан с линейной молекулой полиэтиленгликоля с массой 12-кД. Их период полувыведения после пегилирования увеличился соответственно от 5 до 75 часов и от 4 до 30 часов [4]. Пегилированный интерферон по многим показателям был лучше своего предшественника: легче переносился, меньше элиминировался иммунной системой организма после введения и дольше действовал. Стандарты диктовали назначение пегилированного интерферона  $\alpha$ 2a в количестве 180  $\mu$ г, один раз в неделю, а  $\alpha$ 2b – в количестве 1,5  $\mu$ г/кг тела также один раз в неделю.

Спустя некоторое время ученые обнаружили прямую зависимость УВО от генотипа вируса. Наиболее устойчивым к терапии оказался 1 генотип вируса гепатита С. Только 1 генотип вируса требовал терапии длительностью 48 недель и назначения рибавирина в зависимости от массы тела пациента, тогда как у других генотипов УВО наблюдался после 24 недель лечения с фиксированной дозой рибавирина 800 мг. Даже при такой терапии УВО наступал у 42-46% больных с генотипом 1, в то время как 2 и 3 генотипы показывали 76-82%.

Благодаря многочисленным исследованиям был сформулирован ряд независимых предикторов УВО, к числу которых относились молодой возраст, отсутствие стеатоза печени, малый уровень фиброза, отсутствие инсулинорезистентности со стороны пациента, генотип и вирусная нагрузка.

Большое количество накопленных данных, результаты клинических испытаний и практический опыт позволили разработать критерии оценки эффективности терапии на основании вирусологического ответа. Для этого вирусная нагрузка проверялась перед терапией, на 4-й, 12-й и 24-й неделях, сразу по окончании терапии и спустя 24 недели. Каждый период терапии имел свою характеристику: отсутствие вирусов при количественном измерении спустя 4 недели после начала терапии назывался немедленным вирусологическим ответом (НВО); ранний вирусологический ответ (РВО) – минимальное количество вирусов по окончании 4-х недель и отсутствие их на 12-й неделе терапии; медленный вирусологический ответ (МВО) характеризовался присутствием минимального количества вирусов на 12-й неделе терапии и отсутствием их на 24-й неделе. Пациенты с РВО очень часто нуждались в продолжении лечения до 48 недель, а тем, у кого был МВО, рекомендовалась 72-недельная терапия, но с учетом переносимости препаратов [16].

Большим открытием в изучении наступления УВО стал полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, Genome-Wide Association Studies) полиморфизма гена интерлейкина 28В, связанный с устойчивым вирусологическим ответом. При этом полиморфизмы интерлейкина 28В rs12979860 отвечали за получение ответа, а полиморфизмы rs8099917 были тесно связаны с отсутствием ответа на противовирусную терапию. Благоприятными аллелями являлись rs1297960 СС и rs8099917 ТТ. Все другие полиморфизмы интерлейкина 28В указывали на отрицательный прогноз. Определение полиморфизма интерлейкина 28В позволяет прогнозировать вероятность достижения УВО с чувствительностью более 60% и специфичностью около 80%. Также была отмечена связь полиморфизма rs12979860 с возникновением гепатоцеллюлярной карциномы. Носительство этого аллеля расценивается в сочетании с другими известными факторами риска как независимый фактор риска.

Изучение полиморфизма гена интерлейкина 28В, наряду с другими факторами прогноза, дало возможность более четко определить прогноз течения инфекции и оценить эффективность лечения. Это являлось важным шагом к индивидуализированной противовирусной терапии, позволяющим определять сроки лечения и дозы препаратов.

Несмотря на высокую специфичность и чувствительность определения полиморфизма интерлейкина 28В, все же самым верным способом оценки эффективности терапии остается определение вирусной нагрузки [5].

*Кто ж его посадит, он же памятник! Дженгльмены удачи*

Предпосылкой к дальнейшим шагам по улучшению качества предоставляемого лечения явилась разработка клеточных культур для культивирования ВГС. Но основной проблемой изучения вируса стала изменчивость генома. Данная проблема долго препятствовала изучению свойств вируса. После множества попыток, наконец, удалось культивировать вирус гепатита С на фетальных гепатоцитах человека. Позже были открыты способы культивирования вируса в Т- и В-лимфоцитах. При культивировании в этих средах адаптация вируса занимала период до 1-го года. Приходилось десятки раз пересаживать вирус с одной среды в другую из-за выработки клетками собственного эндогенного интерферона. К тому же вирус обладал цитопатическим действием, которое разрушало клеточные культуры. После экспериментов большинство сред показали себя негодными для культивирования.

Решением проблемы стала линия клеток Нuh-7, на которых культивирование осуществлялось с 1982 года. Сама по себе линия клеток Нuh-7 представляет собой хорошо диф-

ференцированную клеточную линию карциномы, производную от гепатоцитов, которая была первоначально взята из опухоли печени у 57-летнего японского мужчины учеными Х. Накабайши и Д. Сато. Только к 1999 году удалось разработать систему репликонов на основе линии клеток Huh-7, которая давала возможность изучать вирус. На основе данной линии были открыты особенности репликации и мутаций генотипов гепатита С – 1b, 1a, 2a. В ходе изучения характеристик вируса, линия клеток Huh-7 претерпела несколько модификаций и изменений, что дал результат в виде самостоятельного синтеза инфицирующих частиц ВГС *in vitro* [2].

*Блины, которые пошли колом...*

Изучение клеточных культур и возможность культивирования вируса положило начало разработке новой эры препаратов для терапии вирусного гепатита С. Данные препараты действовали на определенные участки вируса, лишая его способности к репликации. Одним из первых представителей препаратов прямого противовирусного действия (ППД) стал BILN 2061, разработанный Boehringer Ingelheim. BILN 2061 являлся ингибитором протеазы NS3/4A. Позже он получил название сипупревив (simeprevir). К сожалению, препарат не получил дальнейшего развития с учетом токсичности, но положил начало разработке таких препаратов ППД как симепревив (simeprevir) и данопревив (danoprevir). Другими представителями первого поколения явились совместный продукт Vertex Pharmaceuticals и Johnson&Johnson, VX-950 – телапревивир (bosceprevir) разработанный Schering-Plough, в последующем производившийся Merck. Эти препараты показали высокую эффективность в клинических исследованиях. Назначались ни в тройной терапии вместе с интерфероном и рибаверином и без, с разной длительностью. Разные дозировки, длительность приема, эффективность терапии вызывали затруднения. К тому же оба препарата приводили к тяжелой анемии, а телапревивир вызывал кожные аллергические реакции с редкими, но серьезными осложнениями, такими как синдромы Стивена – Джонсона и ДРЕСС-синдром, с летальными исходами. Несмотря на эти недостатки, ППД 1-го поколения были приняты с энтузиазмом [6].

Ожидаемые и реальные результаты применения этих препаратов у больных оказались разными. Исследования, проведенные французскими учеными CUPIC, которые назначали терапию больным с циррозом печени, показали провальные результаты в виде огромного количества побочных эффектов и летальных исходов. Нежелательные эффекты терапии чаще проявлялись у больных с незначительными признаками начинающейся портальной гипертензии, и синтетической недостаточности печени. У 41% больных, имевших количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  и гипоальбуминемию менее  $35 \text{ г/л}$ , отмечались серьезные побочные эффекты во время терапии. Препараты телапревивир и боцепревивир также отличались более низким уровнем УВО и имели высокую токсичность [15].

На сегодняшний день перечень препаратов ППД намного расширен и позволяет блокировать жизненный цикл ВГС на многих этапах. Современные препараты ППД включают ингибиторы протеазы NS3-4A, ингибиторы нуклеотидных аналогов РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), нуклеозидные ингибиторы ВГС RdRp и ингибиторы неструктурного 5A белка (NS5A). Эти препараты отличает активность против различных генотипов ВГС и низким порогом резистентности.

Ингибиторы NS3-4A-протеазы связывают каталитический конец фермента и блокирует посттрансляционную обработку вирусного белка. Первая волна первого поколения ингибиторов протеазы NS3-4A телапревивир и боцепревивир были особенно активны в отношении генотипа 1,

имели низкую устойчивость к резистентности и, как было отмечено выше, плохо переносились пациентами. Вторая волна ингибиторов протеазы NS3 – активны против генотипов 1, 2 и 4 и имеют низкий порог резистентности.

Ингибиторы протеазы второго поколения NS3-4A обладают пангенотипической противовирусной активностью и более высоким барьером для устойчивости [14].

Нуклеотидные аналоги действуют как ложные субстраты для ВГС RdRp, приводя к прекращению образования цепи после включения во вновь синтезированной вирусной РНК. Нуклеотидные аналоги активны против всех генотипов ВГС и имеют высокий барьер к развитию устойчивости. Нуклеозидные ингибиторы ВГС RdRp связываются с одним из 4 аллостерических концов фермента и изменяют конформацию RdRp, тем самым блокируя его каталитическую функцию.

Ингибиторы NS5A связываются с доменом белка NS5A и блокируют его способность к регулированию репликации ВГС. Кроме того, ингибиторы NS5A ингибируют сборку и высвобождение вирусных частиц. Некоторые ингибиторы NS5A первого поколения обладают пангенотипической активностью, тогда как другие являются низкоактивными против генотипа 3. Они имеют низкий порог устойчивости. Ингибиторы NS5A второго поколения активны против всех генотипов [7].

Выгода должна получаться постепенно, ибо так она более ценна. Николо Макиавелли

Постепенно препараты ППД начали показывать более обнадеживающие результаты. К 2014 году исследования начали исключать из схем терапии интерферон, а в дальнейшем и рибаверин. К началу 2015 года место интерферона и рибаверина заняли ППД комбинации, такие как софосбувир + ледипасвир, софосбувир + даклатавир и т.д. Наряду с этими препаратами пробовались и такие препараты, как паритопревивир, омбитасвир и дасабувир, усиленные ритонавиром. Последние были применены в виде трехкомпонентной терапии и показали высокие результаты у ВИЧ/ВГС ко-инфицированных пациентов и у лиц после трансплантации печени.

На сегодняшний день фармакотерапия вирусного гепатита С не стоит на месте. К огромному сожалению, среди больных встречаются лица, у которых имеется резистентность к одному, двум и даже к трем линиям препаратов ППД. Но эра разработки новых препаратов против ВГС продолжается. На данный момент на стадии разработки и клинического испытания находятся новые схемы лечения. Они включают препараты, основанные на аналогах нуклеозидов; не содержат тройные комбинации; имеют высокую устойчивость к развитию резистентности.

#### Литература

- Alter H.J., Holland P.V., Morrow A.G. et al. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis // *Lancet*. – 1975. – Vol. 2 (7940). – P. 838-841.
- Behnam M.A.M., Nitsche Ch., Boldescu V., Klein Ch.D. The medicinal chemistry of dengue virus // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59, №12. – P. 5622.
- Di Bisceglie A.M., Shindo M., Fong T.L. et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 16, №3. – P. 649-654.
- Dienstag J.L. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features // *Gastroenterology*. – 1983. – Vol. 85. – P. 439-462.
- Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. – 2009. – Vol. 461. – P. 399-401.
- Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54. – P. 1433-1444.
- Guedj J., Dahari H., Uprichard S.L., Perelson A.S. The hepatitis C virus NS5A inhibitor daclatasvir has a dual mode of action and leads

to a new virus half-life estimate // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 7. – P. 397-399.

8. Hoofnagle J.H. Chronic hepatitis: the role of corticosteroids // W. Szmunes, H.J. Alter, J.E. Maynard; editors. Viral hepatitis: the 1981 International Symposium. – Philadelphia, Pennsylvania: Franklin Institute Press, 1981. – P. 573-583.

9. Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report // New Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315. – P. 1575-1578.

10. Krugman S., Giles J.P. Viral hepatitis. New light on an old disease // J.A.M.A. – 1970. – Vol. 212. – P. 1019-1029.

11. Maccari S., Bassi C., Giovanni A.G., Plancher A.C. A Case of Arthropathy and Hypothyroidism during Recombinant Alpha-Interferon Therapy // Clin. Rheum. Dec. – 1991. – Vol. 10, Issue 4. – P. 452-454.

12. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1485-1492.

13. Pappas S.C., Hoofnagle J.H., Young N. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with acyclovir: pilot study // J. Med. Virol. – 1985. – Vol. 15. – P. 1-9.

14. Pawlotsky J.M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C //

J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59. – P. 375-382.

15. Pawlotsky J.M. The science of direct-acting antiviral and host-targeted agent therapy // Antivir. Ther. – 2012. – Vol. 17. – P. 1109-1117.

16. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2013. – Vol. 369. – P. 1-15.

### СТАНОВЛЕНИЕ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Бригида К.С., Шарипова И.П.

*Появление новых противовирусных препаратов прямого действия (эту схему называют еще безынтерфероновой терапией гепатита С) ученые и врачи считают революцией в гепатологии и предсказывают скорую победу над гепатитом С. Ведь теперь проведение курса лечения стало гораздо более успешным и безопасным. Критерием успешности лечения является достижение устойчивого вирусологического ответа, то есть не выявление вируса гепатита С.*

**Ключевые слова:** гепатит С, лечение, противовирусные препараты, устойчивый вирусологический ответ.

