

Г.В. Сапронов<sup>1</sup>, Л.И. Николаева<sup>2</sup>

### НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2; <sup>2</sup>ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16

*Цель данного обзора – проанализировать возможности традиционной терапии и новые открывающиеся перспективы и подходы к персонализированной терапии пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Рассмотрены факторы вируса и пациента, которые оказывают влияние на эффективность терапии интерфероном- $\alpha_2$  и рибавирином. Представлены данные о молекулярном механизме действия этих лекарственных препаратов. Рассмотрены новые противовирусные препараты (ингибитор протеазы) и фармакологические вещества, находящиеся в разработке и направленные на полимеразу вируса и белок NS5A.*

**Ключевые слова:** гепатит С, противовирусная терапия, препараты направленного действия

G. V. Sapronov<sup>1</sup>, L. I. Nikolaeva<sup>2</sup>

#### NEW PERSPECTIVES OF PERSONALIZED THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation, 123836; <sup>2</sup>Ivanovsky Institute of Virology, 16, Gamaleya Str., Moscow, Russian Federation, 123098

*The aim of this review – to analyze the possibilities of traditional therapy and opening new perspectives and approaches to personalized therapy of patients with chronic viral hepatitis C. There are considered the viral and patient factors that have an impact on the efficacy of therapy with interferon- $\alpha_2$  and ribavirin. There are presented data on the molecular mechanism of action of these drugs preparations. There are considered new antiviral drugs (protease inhibitors) and pharmacological agents being under development and targeted to viral polymerase and protein NS5A.*

**Key words:** hepatitis C, antiviral therapy, target-action drugs

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) прочно занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии. Сложившаяся в нашей стране в 1990–2000-х годах неблагоприятная эпидемиологическая ситуация с гепатитом С сегодня характеризуется неуклонным ростом выявления хронических форм этого гепатита во всех возрастных группах, что, вероятно, будет наблюдаться еще около десяти лет [1].

Цель данного обзора – проанализировать открывающиеся новые перспективы и новые подходы к персонализированной терапии ХВГС, поскольку в последнее время значительно расширились возможности лекарственной терапии. Кроме того, в настоящее время установлен целый ряд различных факторов, позволяющих прогнозировать ответ на терапию и контролировать естественное течение болезни, что, безусловно, расширяет возможности успешного лечения. Вся логика медицины подводит нас к индивидуальному подходу лечения больного ХВГС.

Вирус гепатита С (ВГС), идентифицированный в 1989 г., входит в отдельный род *Hepacivirus* семей-

ства *Flaviviridae* [2, 3]. Его вирусная частица имеет сферическую форму размером около 55 нм [4–6]. Под оболочкой вируса находится нуклеокапсид диаметром около 45 нм, в который упакован геном ВГС – одноцепочечная линейная РНК. Эта РНК имеет положительную полярность и содержит около 9600 нуклеотидных остатков. В ней находится одна открытая рамка считывания, ограниченная с 5'-го и 3'-го концов нетранслируемыми областями. Геном ВГС кодирует крупный белок-предшественник, полипротеин, из которого с участием клеточных и вирусных ферментов образуются все полипептиды вируса. Их локализация в полипротеине имеет следующую последовательность: core-E1-E2-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B.

Структурные белки вируса, формирующие вирион, представлены нуклеокапсидным протеином (core) и двумя оболочечными гликопротеинами (E1 и E2). К неструктурным полипептидам ВГС, которые участвуют в процессах репликации, трансляции и инициации сборки вируса, относятся: виropорин (p7), NS2-протеаза, сериновая протеаза-хеликаза (NS3/4A) с кофактором (NS4A), компоненты репликативного комплекса (NS4B и NS5A) и РНК-зависимая РНК-полимераза (NS5B).

В геноме ВГС в нуклеотидных последователь-

---

Для корреспонденции: Сапронов Георгий Витальевич, доцент каф. инфекционных болезней, канд. мед. наук, e-mail: geo8@inbox.ru

ностях имеются существенные различия, поэтому вирус классифицируют на 6 генотипов и около 90 субтипов [7]. Кроме того, вирус существует в организме больного как квазивид, т.е. набор близкородственных вариантов, которые имеют различия в структуре РНК и в вирусных белках. Этот набор (или вирусная популяция) с течением болезни постепенно меняется. Основной причиной появления новых вариантов вируса являются мутации, которые возникают из-за отсутствия механизма исправления ошибок у вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Современная терапия гепатита С базируется на комбинации препаратов пэгилированного интерферона- $\alpha_2$  (пэгИФН- $\alpha_2$ ) и рибавирина. В настоящее время накоплен огромный опыт применения комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) как в Российских, так и международных многоцентровых клинических исследованиях. Однако полного успеха достичь удастся не всегда, особенно при терапии пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1.

По данным исследования IDEAL, у пациентов с вирусом субтипа 1b комбинированная терапия позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) примерно в 42–48% случаев, в то время как для больных, инфицированных генотипами 2 или 3, почти в 76–88% [56]. К сожалению, у 15–20% пациентов через несколько лет после комбинированной терапии, включая пэгилированные формы интерферона, наблюдается рецидив заболевания [7, 9].

Сегодня с большой долей вероятности мы можем сказать, что достижение УВО при терапии во многом зависит от генетических факторов больного и вируса. Их комбинации создают разнообразие форм течения ХВГС, вариативность достижения вирусологического ответа в процессе лечения (быстрый, ранний, поздний, устойчивый) и длительность ремиссии после лечения. Под вирусными факторами мы понимаем генотип ВГС, вирусную нагрузку, чувствительность ВГС к интерферону, выражающуюся в кинетике снижения РНК вируса в первые недели лечения. К факторам пациента относим возраст, пол, длительность заболевания, стадию фиброза, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, этническую принадлежность и полиморфизм генов, а также ряд других менее изученных параметров.

В исследованиях в рамках программы EPIC при пошаговом многофакторном регрессионном анализе наиболее значимыми прогностическими факторами достижения УВО оказались: генотип вируса 2 и 3 против 1 ( $p < 0,0001$ ), исходная выраженность фиброза печени по шкале METAVIR F2 против F4 ( $p < 0,0001$ ), исходный уровень виремии менее 600 000 МЕ/мл против виремии более 600 000 МЕ/мл ( $p = 0,0223$ ) [10]. Среди факторов терапии нужно выделить правильно подобранную дозу препаратов и стабильность их применения без снижения дозы и перерывов в лечении.

## Терапия ИФН- $\alpha_2$ и рибавирином

Терапия ХГС представляет достаточно сложную задачу, включающую учет различных факторов вируса и человека. Обеспечение быстрой кинетики снижения вирусной нагрузки и достижение УВО можно считать основными задачами противовирусной терапии хронического гепатита С.

Несомненно, золотым стандартом лечения ХВГС остается в настоящее время ранняя комбинированная терапия ИФН- $\alpha_2$  и рибавирином. По мнению С.Н. Соринсона [11], ее преимущество определяется еще не успевшими развиться, негативными последствиями хронической инфекции и, отсутствием репликативного преимущества резистентных к интерферону вариантов ВГС [11]. Если лечение начато в острой фазе инфекции, то вероятность достичь УВО существенно выше – до 90%. В более поздние сроки при уже сформировавшемся хроническом гепатите с каждым годом возможность оказания действенной помощи снижается. До настоящего времени наиболее оптимальным для терапии гепатита С был конъюгированный с полиэтиленгликолем, т.е. пэгилированный, ИФН- $\alpha_2$  в сочетании с рибавирином.

ИФН- $\alpha_2$  – это цитокин, компонент врожденной иммунной системы человека. Открытие А. Айзексом и Дж. Линденманом в 1957 г. интерферона было одним из событий, которое явилось ключом к разгадке неизвестного до тех пор феномена интерференции вирусов, согласно которой организм после заражения одним вирусом становился невосприимчивым к другим. Система интерферонов является интегральной частью иммунной системы, обеспечивающей координацию, пролиферацию, дифференцировку и активацию эффекторных клеток иммунитета.

При терапии ХВГС после подкожного введения больному молекула ИФН- $\alpha_2$  связывается специфически со своим рецептором IFNAR, который присутствует на поверхности гепатоцитов и ряда других клеток. Процесс связывания завершается передачей сигнала на два ассоциированных с рецептором внутриклеточных белка – на тирозиновые киназы Jak1 и Tyk2. Они фосфорилируются и активируют компоненты передачи сигнала и активации транскрипции, называемые STAT1 и STAT2, входящие в сигнальный путь Jak-STAT. Активированные STAT1 и STAT2 переносятся в ядро, где специфически связываются с промоторными элементами почти сотни стимулируемых ИФН- $\alpha$  генов.

Продукты этих генов обладают антивирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. Они влияют на апоптоз инфицированной клетки, метаболизм липидов, синтез и деградацию белков и на реакцию клетки на чужеродные молекулы. Наиболее известные белки, кодируемые ИФН-стимулируемыми генами, – это 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза, протеинкиназа R, активируемая двуцепочечной РНК, и Мх-белки [12]. ИФН- $\alpha$  оказывает действие как на инфицированные клетки, так и на иммунную систему в целом: регулирует экспрессию МНС класса II и привлечение им-

мунных клеток, стимулирует секрецию цитокинов и деление иммунных клеток.

Известно, что в прошлые годы в клинической практике широко применялся ИФН- $\alpha_2$  короткого срока действия с назначением препарата три раза в неделю. Это приводило к скачкообразному изменению концентрации ИФН- $\alpha_2$  в крови и было неудобно для применения пациентом. В настоящее время общепризнано, что более эффективной является пэгилированная форма ИФН- $\alpha_2$ , в которой интерферон постепенно высвобождается из комплекса с полиэтиленгликолем, обеспечивая стабильную концентрацию препарата в крови, что приводит к большей эффективности терапии.

С целью улучшения фармакокинетики и повышения биодоступности в последние годы изучались различные модификации ИФН- $\alpha_2$ . Одним из возможных вариантов является альбуферон- $\alpha$ , который представляет собой форму ИФН- $\alpha_2$  и сывороточного альбумина человека. Препарат обладает выраженной противовирусной активностью и хорошей переносимостью при более длительном периоде полураспада по сравнению с традиционным «коротким» или ПЭГ ИФН- $\alpha_2$  [13].

Вторым препаратом комбинированной терапии является рибавирин. Как показано в экспериментах *in vivo*, рибавирин (нуклеозидный аналог) функционирует как легкий ингибитор репликации ВГС, однако он значительно повышает эффективность лечения и предотвращает рецидив заболевания [14, 15]. О молекулярном механизме действия рибавирина еще продолжают дискуссии. Выдвинуто несколько гипотез: участие в усилении ответа Т-хелперов 1-го типа в ингибировании инозитолмонофосфатдигидрогеназы (что приводит к снижению в клетке пула гуанозинтрифосфатов и дезоксигуанозинтрифосфатов), прямое ингибирование активности РНК-зависимой РНК-полимеразы и усиление внутриклеточных эффектов ИФН- $\alpha_2$  [14].

Однако, учитывая накопление рибавирина в эритроцитах и в ряде случаев значительную гематотоксичность, возникает необходимость искать новые препараты, позволяющие заменить рибавирин. Вместо рибавирина, вероятно, скоро будет применяться препарат тарибавирин (*taribavirin*) с улучшенным профилем побочных эффектов. Особенностью является его более высокая концентрация в гепатоцитах, что ассоциируется с более низкой частотой гемолитической анемии [17].

#### **Факторы ВГС, влияющие на эффективность лечения**

Основные факторы ВГС, влияющие на эффективность ПБТ и изученные к настоящему времени, – это генотип, вирусная нагрузка и кинетика снижения вирусемии через 4 нед после начала терапии. Однако остаются до конца неясными причины различной частоты достижения УВО при разных генотипах вируса, наличие резистентности к проводимой ПБТ у пациентов с «благоприятными» генотипами 2 и 3, наличие «прорывов» (появление РНК ВГС после пе-

риода ее отсутствия) во время лечения и рецидивы репликации вируса после окончания терапии. В данном обзоре мы коснемся лишь некоторых факторов.

Согласно данным исследования IDEAL, вероятность достижения УВО при терапии ПЭГ ИФН- $\alpha_2$  и рибавирином напрямую зависит от генотипа вируса гепатита С и составляет для 2-го и 3-го генотипа – 76–88%, для 1b субтипа 42–48% [18, 19]. В странах Западной и Центральной Европы лучше всего отвечают на терапию пациенты (европейцы) со 2-м генотипом. Чуть хуже на терапию отвечают пациенты с субтипом 3a, склонные к развитию жирового гепатоза, который серьезно влияет на достижение УВО. Хуже всех отвечают пациенты, инфицированные субтипом 1b. Аналогичная ситуация наблюдается и в Российской Федерации. Причем у пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1 или 4, снижение вирусной нагрузки в процессе лечения наступает позже, чем в случае вируса генотипа 2 или 3.

Уровень вирусной нагрузки – один из факторов ВГС, учитывающихся при назначении ПБТ. В исследованиях IDEAL было показано, что при стадиях фиброза печени F3-F4 (по METAVIR) и благоприятном генотипе С/С в полиморфном локусе rs12979860 гена IL-28B вероятность достижения УВО зависела от вирусной нагрузки, составляя 63% при концентрации РНК ВГС  $\leq 600\,000$  МЕ/мл и лишь 37% при вирусемии более 600 000 МЕ/мл [8]. Таким образом, исходная вирусная нагрузка перед началом ПБТ является важным предиктором достижения УВО для пациентов с фиброзом печени F3 и F4.

Еще один вирусный фактор, влияющий на эффективность ПБТ, – это неблагоприятные мутации в отдельных вирусных белках. Такие мутации выявлены в белках NS5A, E2, NS3 и нуклеокапсидном протеине. Как впервые установили N. Enomoto и соавт. [20], мутации в участке ISDR (регион, определяющий чувствительность к ИФН- $\alpha_2$ , расположен в белке NS5A), предсказывают исход терапии у пациентов из Японии и Азии. Однако у пациентов из Европы и Америки такой зависимости не наблюдается [21–23]. Еще одна более протяженная зона, частично перекрывающаяся с участком ISDR, в белке NS5A может блокировать действие ИФН- $\alpha_2$ . Это участок PKR-BD, он способен связывать ИФН-индуцируемую и РНК-активируемую протеинкиназу R (PKR), нарушая тем самым существенный компонент противовирусной защиты [24]. Мутации в этой зоне достоверно чаще обнаруживаются у пациентов с УВО. Относительно роли еще одного участка этого же белка, петли V3, нет однозначного мнения [22, 24].

Две мутации в зоне нуклеокапсидного белка, которые приводят к замене в 70-й и 91-й аминокислотных позициях этого протеина, влияют на эффективность терапии ПЭГ ИФН- $\alpha_2$  и рибавирином у коренных жителей Японии, больных ХВГС и инфицированных вирусом субтипа 1b [25, 26]. Для европейских пациентов более значима мутация в 70-й позиции нуклеокапсидного белка. Остаток аргинина в этом положении достоверно чаще выявлялся у пациентов с УВО, у них наблюдалось



более быстрое снижение РНК ВГС в первые 8 нед лечения [27].

В С-концевой части белка E2 расположен участок, называемый РePHD, гомологичный по структуре фрагменту киназы PKR, индуцированной ИФН, и рибосомальному фактору eIF2 $\alpha$ . Из-за этого сходства нарушается фосфорилирование киназы и останавливается антивирусный эффект, проявляющийся на уровне регуляции активности рибосом [28]. Однако однозначного мнения о влиянии мутаций в этом регионе на эффективность терапии до сих пор не найдено [28, 29]. Возможно, еще в одном белке, в NS3, существуют мутации, влияющие на эффективность терапии пэгИФН- $\alpha$ , и рибавирином на уровне регуляции активации компонента STAT1 [30]. Однако этот аспект еще не достаточно изучен.

Еще один вирусный фактор – это скорость снижения вирусной нагрузки в процессе лечения. В исследованиях IDEAL было показано, что уже через 4 нед после начала лечения можно выявить пациентов, которые не достигнут УВО при лечении пэгИФН- $\alpha_{2b}$  и рибавирином. Снижение вирусной нагрузки, особенно ее скорость, основной и, возможно, самый весомый прогностический фактор достижения УВО и ранней оценки эффективности проводимой терапии. Однако для пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1 или 4, снижение виремии в процессе лечения может наступать несколько позже, чем в случае вируса генотипа 2 или 3 [8]. Важным в этом случае является тот факт, что субтип 1b обладает большей репликативной активностью, что дает ему более высокую вирусную нагрузку. Считается, что скорость снижения вирусной нагрузки зависит также от мутационной активности ВГС в организме больного и чувствительности к интерферону квазивариантов вируса.

Поскольку главное место в ранней оценке эффективности терапии и достижения быстрого вирусологического ответа отводится обнаружению РНК ВГС в крови через 4 нед терапии, то это накладывает и определенные требования к чувствительности диагностических тест-систем. Методики выделения РНК ВГС совершенствуются, чувствительность тестов увеличивается. Для правильной оценки достижения вирусологического ответа РНК ВГС надо определять тестом с высокой чувствительностью, не менее 10–15 МЕ/мл [31]. Это особенно важно, так как до сих пор в некоторых лабораториях используют тест-системы с порогом в 250–500 МЕ/мл. В таких случаях основной критерий оценки эффективности ПБТ – достижение УВО – будет определен неверно, а больные, не достигшие УВО, тем не менее, попадут в группу с эффективным результатом лечения.

Удобным и перспективным дополнением к вирусологическому критерию эффективности ПБТ являются оценка титров вирусспецифических антител до начала терапии и контроль их снижения в процессе лечения. На сегодняшний день опубликованы данные, прямо указывающие на связь снижения титров иммуноглобулинов М и G к отдельным белкам ВГС с достижением быстрого вирусологического ответа

(БВО) [32]. Установлено, что при титре иммуноглобулина М и суммарных антигенов ВГС 1:32 и выше вероятность достижения УВО очень низкая. Это позволяет использовать более дешевый иммуноферментный тест для оценки величины титра анти-ВГС-IgM как предиктора УВО еще до начала терапии.

### **Молекулярно-генетические факторы пациента, влияющие на результат терапии**

Среди наиболее значимых генетических факторов пациентов, влияющих на эффективность терапии, следует отметить полиморфизм гена интерферона- $\lambda 3$  (ИФН- $\lambda 3$ ). В 2009 г. три независимые группы исследователей, проводя полногеномные сравнения по многочисленным группам пациентов, достигших или не достигших УВО при проведении ПБТ, показали, что однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) рядом с геном IL-28B ассоциирован с высокой вероятностью успеха в терапии [33–35]. Ген IL-28B кодирует недавно открытый ИФН- $\lambda 3$ , аллельные варианты полиморфных локусов влияют и на вероятность самопроизвольной элиминации ВГС в острой фазе инфекции [36].

Выявлено четыре ОНП около гена IL-28B, но лишь для трех показано влияние на достижение УВО при терапии. К настоящему времени наиболее изученной является роль двух полиморфных локусов rs12979860 и rs8099917 гена IL-28B в разных этнических группах больных гепатитом С. Молекулярный механизм ассоциации этих полиморфизмов с вероятностью достижения УВО пациентами при терапии не установлен. Есть предположение, что этот ОНП влияет на продукцию мРНК ИФН- $\lambda 3$  [34, 35]. Как все интерфероны, ИФН- $\lambda 3$  оказывает антивирусный и иммуномодулирующий эффект. Хотя механизм антивирусного действия ИФН- $\lambda 3$  при ВГС-инфекции еще не установлен, этот интерферон удачно дополняет и, вероятно, усиливает антивирусные эффекты ИФН- $\alpha$ . Если у пациента выявлен аллельный вариант C/C в локусе rs12979860 и вариант T/T в локусе rs8099917 по полиморфизму гена IL-28B, то вероятность достичь УВО высока – до 70–90% [33–35].

Как установлено недавно, дисбаланс в экспрессии некоторых генов в гепатоцитах может быть связан с эффективностью ПБТ [37]. Еще до начала терапии уровень экспрессии некоторых ИФН-стимулируемых генов оказывается повышенным только у пациентов, которые закончат терапию безуспешно. Удалось идентифицировать два гена IFI27 и CXLC9, экспрессия которых в гепатоцитах с большой вероятностью (около 100%) предсказывает неуспех в ПБТ и с меньшей вероятностью достижение УВО (70%) [38]. Аналогичные данные были получены при анализе мРНК в мононуклеарных клетках периферической крови и макрофагах печени [39]. Отсутствие мРНК белка MxA в макрофагах печени является предиктором с высокой вероятностью (до 98%) невозможности достичь УВО.

В экспрессии генов еще одной группы биологически важных веществ хемокинов обнаружены различия у пациентов, достигших и не достигших

УВО. Хемокины являются пептидными регуляторами процесса воспаления [40, 41]. Установлено, что у больных, не достигших УВО, повышен уровень мРНК хемокина CXCL10, называемого также IP-10 (интерферон- $\gamma$ -индуцируемый белок 10). При этом в крови присутствует укороченный вариант IP-10, который функционирует как антагонист полноразмерной формы хемокина и не может обеспечить привлечение Т-лимфоцитов в зону воспаления [42]. Это приводит к нарушению Т-клеточного звена иммунного ответа, выполняющего важную роль в ограничении вирусной инфекции в печени. Недавно выявлена взаимосвязь между отдельными аллельными формами гена IL-28B и содержанием IP-10 [43]. Повышенное содержание в крови хемокина IP-10 достоверно чаще выявлялось у пациентов с неблагоприятными аллельными формами гена IL-28B.

### **Ингибиторы протеазы как препараты направленного действия**

Неструктурные белки ВГС являются актуальной мишенью для поиска новых лекарственных препаратов, потому что они выполняют важные функции в жизненном цикле вируса, а некоторые из них, например сериновая протеаза (NS3/4A), являются «ахиллесовой пятой». Почти 20 лет продолжались работы над созданием ингибиторов для NS3/4A-протеазы. Однако созданию ингибиторов для сериновой протеазы ВГС препятствовала очень сложная пространственная организация субстратсвязывающего участка белка.

Сериновая NS3/4A протеаза – уникальный ключевой фермент ВГС, участвующий в ряде важных процессов жизненного цикла вируса. Она выщепляет из полипротеина почти все неструктурные белки ВГС и принимает активное участие в ускользании вируса от внутриклеточных защитных механизмов и вызывает дисбаланс в действии иммунокомпетентных клеток. Поэтому этот белок как мишень очень перспективен.

Сегодня получены два класса ингибиторов: пептидомиметические (имитирующие пептиды) и непептидные вещества. Одним из первых препаратов, показавших эффективность применения ингибиторов протеазы, было вещество BILN 2061 (фирма-разработчик Boehringer Ingelheim), которое снижало вирусную нагрузку в 100–1000 раз после двух дней применения пациентами, инфицированными ВГС генотипа 1 [44]. Однако препарат не прошел клинические испытания из-за выраженной кардиотоксичности.

Недавно долгие годы упорного труда по созданию ингибиторов сериновой протеазы завершились успехом. С 2011 г. открылась новая эра терапии для пациентов с ХВГС, инфицированных вирусом генотипа 1, когда происходит сочетание трех препаратов: пэгИФН- $\alpha_2$ , рибавирина и одного из ингибиторов сериновой протеазы боцепревира (разработчик Merck) или телапревира (разработчик Vertex/Tibotec) [44]. Это принципиально новая схема лечения, поскольку в ней впервые появляется ингибитор вирусной сери-

новой протеазы. Это событие ознаменовало новый стандарт ПВТ STAT-C-терапию (от «specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C»).

Данные III фазы клинических испытаний тройной терапии, показали, что около 65–75% ранее не леченых пациентов с генотипом 1b и 40–50% больных, завершивших терапию пэгИФН- $\alpha_2$  и рибавирином безуспешно, могут достичь УВО при тройной терапии [45].

Боцепревир – кетоамидный пептидомиметик, выполняющий роль ложного субстрата для протеазы и селективно и обратимо связывающийся с ее активным центром. Выраженная противовирусная активность боцепревира установлена в основном в отношении вируса генотипа 1 и в меньшей степени в отношении ВГС генотипов 2 и 3 [46].

Как показано, в 2011 г. в исследовании SPRINT-2 (HCV Serine Protease Inhibitor Therapy 2), проведенном с участием 1097 пациентов, комбинированная терапия пэгИФН- $\alpha_2$  и рибавирином в сочетании с боцепревиrom показала примерно 1,5-кратный прирост в частоте УВО в сравнении с контрольной двойной терапией. Доля пациентов, достигших УВО, в первом варианте составила 63–66% и лишь 38% для второго варианта [47]. Если в первые 4 нед, когда проводилась двойная терапия, так называемая вводная фаза, был достигнут БВО, а затем на 44-й неделе назначалась тройная терапия, то возможность достижения УВО достигала 96%. Достижение БВО при тройной ПВТ значительно нивелировало действие других негативных факторов, таких как высокая вирусная нагрузка в начале лечения и исходная стадия фиброза F3-F4. Важными прогностическими факторами для достижения УВО при тройной терапии с применением боцепревира являлись: уровень вирусной нагрузки перед началом терапии, скорость снижения виремии во время “вводной фазы” введения препаратов, достижение вирусологического ответа на 4-й и 8-й неделях лечения, исходная стадия фиброза печени [47].

У некоторых пациентов на фоне тройной терапии отмечался вирусный «прорыв», связанный с селективным отбором устойчивых вирусных вариантов. Показано, что у пациентов, имеющих снижение вирусной нагрузки более чем на один десятичный логарифм к 4-й неделе лечения, резистентные варианты определялись лишь у 5%. В то время как при отсутствии быстрого вирусологического ответа они выявлялись почти у 50% больных. В первичной структуре сериновой протеазы резистентных вариантов ВГС обнаружены следующие замены аминокислотных остатков: V36M/I, T54S/A, V55A, R155K/T, A156S, V158 I, V170A/T [48].

Боцепревир имеет хорошую биодоступность при пероральном применении и зарегистрирован в США и странах Евросоюза для комбинированной терапии пэгИФН- $\alpha_2$  и рибавирином в дозе 800 мг (4 капсулы по 200 мг) 3 раза в сутки с 7–9-часовым интервалом для различных групп больных. В настоящее время препарат проходит регистрацию в Российской Федерации. В процессе лечения недопустимо снижение

дозы боцепревира, тем более временное прекращение его приема. После прекращения приема боцепревира возобновление его использования недопустимо.

По структуре телапревир напоминает линейный тетрапептид с активной кетоамидной группой, которая реагирует с каталитическим серином вирусной протеазы, формируя с ней ковалентный комплекс. В процессе клинических испытаний телапревир выяснилось, что возможны селекция вируса и накопление устойчивых мутантных вариантов вируса, которые почти такие же, как для боцепревир. Однако в большинстве случаев эти резистентные формы ВГС уже присутствуют до лечения как минорные варианты вирусной популяции, составляя 0,3–2% [49, 50]. Как установлено, резистентные к телапревиру варианты ВГС имеют низкую скорость репликации и сохраняют чувствительность к пэгИФН- $\alpha_2$  и рибавирину. Поэтому тройная терапия позволяет достичь УВО у 31–84% больных в зависимости от того, как был завершен предыдущий курс лечения двойной терапией: без УВО или с частичным ответом, или с рецидивом [45].

В стадии изучения находится целый ряд перспективных ингибиторов NS3-протеазы ВГС, так называемые препараты 2-го поколения: RG7227 (макроциклический нековалентный селективный ингибитор NS3/4A), данопревир (Intermune, Roche) и симепревир (TMC435, Janssen).

### Разработка ингибиторов вирусной полимеразы

РНК-зависимая РНК-полимераза – ключевой фермент репликации вирусного генома. Установлена его трехмерная структура, по которой полимеразы соответствует «правосторонним» ферментам с доменами «ладонь», «большой палец» и «пальцы» [51]. В организме человека этот фермент отсутствует, поэтому его ингибиторы не изменяют активность ферментов клеткой пациента.

Существует два структурно различных класса ингибиторов: это нуклеозидные аналоги (НА), которые обычно конкурируют за активный участок полимеразы, и нунуклеозидные аналоги (ННА), которые обладают значительно более высокой специфичностью и действуют путем прямой интерференции с активным участком либо путем связывания с аллостерическим участком, предотвращая процесс инициации.

Один из представителей НА – препарат RG7128, который является цитидиновым аналогом, напоминающим естественный субстрат полимеразы [52]. Он связывается с активным центром полимеразы и встраивается в растущую цепь РНК, приводя к терминации. Структура активного центра полимеразы ВГС консервативна, поэтому препарат эффективен для всех генотипов вируса. На фоне применения RG7128 редко образуются мутантные резистентные варианты. При тройной терапии пэгИФН- $\alpha_2$  и рибавирином и препаратом RG7128 у 85% ранее не леченных пациентов с 1-м генотипом вируса достигался ранний вирусологический ответ [53]. Приме-

нение этого препарата в течение 4 нед одновременно с пэгИФН- $\alpha_2$  и рибавирином у пациентов, которые были инфицированы вирусом генотипа 2 или 3 и ранее завершили ПБТ безуспешно, показало возможность получить УВО у 63–67% больных. Побочные эффекты от применения RG7128 были умеренно выражены, клинические испытания препарата продолжаются.

Недавно продемонстрирована перспективная схема терапии только ингибиторами, один из которых предназначен для вирусной полимеразы RG7128, другой – для сериновой протеазы RG2772 (данопревир) [54]. У ранее не леченных больных ХГС и у пациентов, безуспешно завершивших предыдущий курс ПБТ, после 2 нед лечения вирусная нагрузка снизилась почти на 5 логарифмов [54]. При увеличении длительности приема этих ингибиторов до 24 нед РНК ВГС не определялась во всех группах пациентов. Исследуется возможность использования у больных, впервые начинающих ПБТ, только одних ингибиторов полимеразы и протеазы, но с учетом аллельных вариантов полиморфных локусов гена IL-28B.

В стадии изучения находятся ННА к разным аллостерическим участкам полимеразы, которые влияют на ее активность. Применение такого типа ингибиторов чаще, чем в случае НА, приводит к формированию резистентных вариантов фермента. К 1-му участку полимеразы разработан ингибитор МК-3281 [55]. При 7-дневной монотерапии у больных с ХВГС генотипа 1 (лучше при субтипе 1b) или 3 отмечено быстрое и значительное снижение вирусной РНК без серьезных побочных эффектов. Ко 2-му участку одним из перспективных препаратов является VX-222, который находится в клинической фазе испытаний [56]. Монотерапия этим препаратом в течение трех дней снижала вирусную нагрузку на 3 порядка, включая пациентов с генотипом 1 ВГС. Побочные эффекты в виде диареи, головной боли были незначительно выражены. Как ингибитор 3-го участка исследуется препарат ANA-598, который планируется к использованию совместно с пэгИФН- $\alpha_2$  и рибавирином [57]. К 4-му участку одним из наиболее перспективных ингибиторов является компонент GS-9190 (тегобувир), который находится в фазе клинических испытаний. Он и еще один препарат GS-7977 (софосбувир) планируется к применению в комбинированной терапии одновременно с пэгИФН- $\alpha_2$  и рибавирином [58].

### Создание препаратов, направленных на белок NS5A

Вирусный белок NS5A выполняет много функций, но наиболее важная – это сборка репликативного комплекса ВГС. Поэтому этот протеин является актуальной мишенью для терапии направленного действия. Один из перспективных ингибиторов белка NS5A – препарат BMS-790052 (даклавир) [59]. Клинические испытания по применению этого препарата одновременно с пэгИФН- $\alpha_2$  и рибавирином у пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1,



позволили получить первичный, т.е. по окончании ПВТ, вирусологический ответ у 83% больных [60]. Изучение препарата продолжается. В клинических испытаниях находится еще одно подобное потенциально фармакологическое вещество GS-5885, которое, планируется применять без ИФН- $\alpha_2$  и рибавирин [61].

## Заключение

Таким образом, разработка и появление новых препаратов для терапии ХВГС облегчает решение целого ряда проблем, связанных с персонифицированной терапией пациентов. Во-первых, появились препараты, значительно повышающие эффективность терапии больных, инфицированных генотипом 1, особенно с высокой вирусной нагрузкой. Во-вторых, применение ингибиторов сериновой протеазы позволяет повысить вероятность достижения УВО у больных со стадией фиброза F3 и F4 по METAVIR, у больных с метаболическими нарушениями, генетически обусловленными заболеваниями. И в-третьих, у группы пациентов «неответчиков» появилась реальная надежда на достижение УВО.

Согласно рекомендациям AASLD, обсуждается вопрос о признании тройной терапии с ингибиторами протеаз как стандартной для первичных пациентов с генотипом 1 вирусного гепатита С с длительностью в 48 нед. Также тройная терапия рекомендована для пациентов, завершивших двойную ПВТ с частичным или «нулевым» ответом [62, 63].

В связи с этим хочется вспомнить слова Конфуция: «Путь в тысячу ли начинается с одного шага». Действительно, с этих препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, начинается терапия нового уровня, где мишенью для лекарственных препаратов становятся ключевые белки ВГС. Впереди перспективные разработки, которые позволят надеяться на успех даже тем больным, кто не достигнет УВО при существующей тройной терапии. Набор препаратов-ингибиторов для разных белков ВГС позволит подойти к специальной схеме лечения пациентов с ХВГС, которые не могут применять пэгИФН- $\alpha_2$  [64].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдаренко А.Д. Прогнозирование проявлений эпидемиологического процесса гепатита С на основе компьютерного моделирования. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2009.
2. Robbins P.S., Myers G., Howard C. et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on virus taxonomy. Arch. Virol. 1998; 143: 2493–2503.
3. Choo Q.-L., Kuo G., Weiner A.L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359–62.
4. Yu X., Qiao M., Atanasov I. et al. Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles. Virology. 2007; 367: 126–34.
5. Nielsen S.U., Bassendine M.F., Martin C. et al. Characterization of hepatitis C RNA-containing particles from human liver by density and size. J. Gen. Virol. 2008; 89: 2507–17.
6. Gastaminza P., Dryden K.A., Boyd B. et al. Ultrastructural and biophysical characterization of hepatitis C virus particles, produced in cell culture. J. Virol. 2010; 84: 10999–11009.
7. Simmonds P., Bukh J., Combet C. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. J. Hepatol. 2005; 42: 962–73.
8. Бурневич Э. Уроки IDEAL. Врач. 2008; Специальный выпуск: 1–20.
9. Nelson D.R., Davis G.L., Jacobson I. et al. Вирусный гепатит С: критическая оценка подходов к лечению. Клиническая гастроэнтерология и гепатология (русское изд.). 2009; 2: 339–57.
10. Poynard T., McHutchison, Goodman Z. et al. (for the ALGOVIRC Project Group). Is an «a la carte» combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? Hepatology. 2000; 31: 211–18.
11. Соринсон С.Н. В кн.: Вирусные гепатиты. СПб.: Теза; 1998: 201–44.
12. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Interferon-based therapy of hepatitis C. Adv. Drug Deliv. Rev. 2007; 59: 1222–41.
13. Huang Z., Murray M.G., Secrist J.A. Recent development of therapeutics for chronic HCV infection. Antiviral res. 2006; 71: 351–62.
14. Pawlotsky J.M., Dahari H., Neumann A.U. et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2004; 126: 703–14.
15. Hezode C., Forestier N., Dusheiko G. et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 1839–50.
16. Hofmann W.P., Herrmann E., Sarrazin C. et al. Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms. Liver Int. 2008; 28: 1332–43.
17. Gish R.G., Arora S., Rajender Reddy K. et al. Virological response and safety outcomes in therapy-naïve patients treated for chronic hepatitis C with taribavirin or ribavirin in combination with pegylated interferon alfa-2a: randomized, phase 2 study. J. Hepatology. 2007; 47: 51–9.
18. Hadziyannis S.J., Sette H. Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon- $\alpha$ -2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann. Intern. Med. 2004; 140: 346–55.
19. Roulot D., Bourcier V., Grando V. et al. Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection. J. Viral. Hepatol. 2007; 14: 460–7.
20. Enomoto N., Sakuma I., Asahira Y. et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. J. Clin. Invest. 1995; 96: 224–30.
21. Brillet R., Penin F., Hezode C. et al. The nonstructural 5A protein of hepatitis C virus genotype 1b does not contain an interferon sensitivity-determination region. J. Infect. Dis. 2007; 195: 432–41.
22. Yuan H.J., Jain M., Snow K.K. et al. Evolution of hepatitis C virus NS5A region in breakthrough patients during pegylated interferon and ribavirin therapy. J. Viral. Hepatol. 2010; 17: 208–16.
23. Jardim A.C., Yamasaki L.H., de Queiroz A.T. Quasispecies of hepatitis C virus genotype 1 and treatment outcome with peginterferon and ribavirin. Infect. Genet. Evol. 2009; 9: 689–98.
24. Munoz de Rueda P., Casado J., Paton R. et al. Mutation in E2-PerHD, NS5A-PKRBD, NS5A-ISDR, and NS5A-V3 of hepatitis C virus genotype 1 and their relationships to pegylated interferon-ribavirin therapy responses. J. Virol. 2008; 82: 6644–53.
25. Akuta N., Suzuki F., Sezaki H. et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. Intervirology. 2005; 48: 372–80.
26. Akuta N., Suzuki F., Hirakawa M. et al. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. J. Med. Virol. 2009; 81: 452–8.
27. Alestig E., Arnholm B., Eilard A. et al. Core mutations, IL-28B polymorphisms and response to peginterferon/ribavirin treatment in Swedish patients infected with hepatitis C virus genotype 1 infection. BMC Infect. Dis. 2011; 11: 124–30.
28. Taylor D.R., Shi S.T., Romano P.R. et al. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PRK by HCV E2 protein. Science. 1999; 285: 107–10.
29. Boicic F., Sede M., Moretti F. et al. Analysis of the PKR-eIF2 $\alpha$  phosphorylation homology domain (PePHD) of hepatitis C virus genotype 1 in HIV-coinfected patients by ultra-deep pyrosequencing.

- ing and its relationship to responses to pegylated interferon-ribavirin treatment. *Arch. Virol.* 2012; 157: 703–11.
30. *Noguchi T., Otsubaki T., Ando I.* et al. Isolation and gene analysis of interferon alpha-resistant cell clones of the hepatitis C virus subgenome. *Virology.* 2008; 375: 424–32.
  31. *Chevalies S., Asselah T.* Mechanism of non-response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2011; 55: S31–41.
  32. *Николаева Л.И., Макашова В.В., Петрова Е.В.* и др. Снижение содержания антител к вирусу гепатита С при антивирусной терапии. *Биомедицинская химия.* 2009; 55: 201–12.
  33. *Ge D., Fellay J., Thompson A.J.* et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461: 399–401.
  34. *Suppiah V., Moldovan M., Ahlensiel G.* et al. IL-28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nature Genet.* 2009; 41: 1100–4.
  35. *Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M.* et al. Genome-wide association with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1105–9.
  36. *Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P.* et al. Genetic variation in IL-28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461: 798–801.
  37. *Sarasin-Filipowicz M., Oakeley E.J., Duong F.H.* et al. Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *Prec. Natl. Acad. Sci. (USA).* 2008; 105: 7034–9.
  38. *Asselah T., Bieche I., Bedossa P.* et al. Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut.* 2009; 58: 846–58.
  39. *McGilvray I., Feld J.J., Chen L.* et al. Hepatic cell-specific gene expression better predicts HCV treatment outcome than IL28B genotype. *Gastroenterology.* 2012; 142: 1122–31.
  40. *Butera D., Marukian S., Iwamaye A.E.* et al. Plasma chemokine levels correlate with the outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis C. *Blood.* 2005; 106: 1175–82.
  41. *Ji X., Cheung R., Cooper S.* et al. Interferon alfa regulated gene expression in patients initiating interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 37: 610–21.
  42. *Casrouge A., Decalf J., Ahloul M.* et al. Evidence for an antagonist form of the chemokine CXCL10 in patients chronically infected with HCV. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 308–17.
  43. *Lagging M., Askarieh G., Negro F.* et al. Response prediction in chronic hepatitis C by assessment of IP-10 and IL28B-related single nucleotide polymorphisms. *PLoS ONE.* 2011; 6: e17232.
  44. *Hinrichsen H., Benhamou Y., Wedemeyer H.* et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterol.* 2004; 127: 1347–55.
  45. *Pawlotsky J.M.* The results of phase III clinical trial with telaprevir and boceprevir presented at The Liver Meeting 2010: a new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology.* 2011; 140: 746–54.
  46. *Silva M., Kasserra C., Gupta S.* et al. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *Hepatol. Int.* 2011; 5: 355–8.
  47. *Sanchez-Tapias J.M.* Treatment of HCV genotype 1 naïve patients with triple therapy: who, when and how long. *Giner P., Forns X., Abraldes J.G., eds.* In: *Therapy liver diseases.* Barcelona: Elsevier Doyma; 2011: 23–2.
  48. *Kwo P.Y., Vinayek R.* The therapeutic approaches for hepatitis c virus: protease inhibitors and polymerase inhibitors. *Gut Liver.* 2011; 5: 406–17.
  49. *Bartels D.J., Zhou Y., Zhang E.Z.* et al. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naïve subjects. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 800–7.
  50. *Robinson M., Tian Y., Delaney W.E.* et al. Preexisting drug-resistance mutations reveal unique barriers to resistance for distinct antivirals. *Prec. Natl Acad. Sci. (USA).* 2011; 108: 10290–5.
  51. *Bressanelli S., Tomei L., Roussel A., et al.* Crystal structure of RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Prec. Natl Acad. Sci. (USA).* 1999; 96: 13034–9.
  52. *Guedi J., Dahari H., Shudo E.* et al. Hepatitis C viral kinetics with the nucleoside polymerase inhibitor mericitabine (RG7128). *Hepatology.* 2011; 55: 1030–7.
  53. *Lalezari J., Gane E., Rodriguez-Torres M.* et al. Potent antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 with PEG-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500 mg bid for 28 days. *J. Hepatol.* 2008; 48 (Suppl. 2): S29.
  54. *Gane E.J., Roberts S.K., Stedman C.A.* et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet.* 2010; 376: 1467–75.
  55. *Brainard D.M., Anderson M.S., Petry A.* et al. Safety and antiviral activity of NS5B polymerase inhibitor MK-3281, in treatment-naïve genotype 1a, 1b and 3 HCV-infected patients. *Hepatology.* 2009; 50 (Suppl. 4): 263A.
  56. *Rodriguez-Torres M., Lawitz E., Conway B.* et al. Safety and antiviral activity of the HCV non-nucleoside polymerase inhibitor VX-222 treatment-naïve genotype 1 HCV-infected patients. *J. Hepatol.* 2010; 52 (Suppl. 1): S14.
  57. *Lawitz E., Rodriguez-Torres M., Rustgi V.K.* et al. Safety and antiviral activity of ANA-598 in combination with pegylated interferon alpha2a plus ribavirin in treatment-naïve genotype 1 chronic HCV patients. *J. Hepatol.* 2010; 52 (Suppl. 1): S467.
  58. *Shih I., Vliegen I., Peng B.* et al. Mechanistic characterization of GS-9190 (tegobuvir), a novel non-nucleoside inhibitor of HCV NS5B polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55: 4196–203.
  59. *Gao M., Nettles R.E., Belema M.* et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature.* 2010; 465: 96–100.
  60. *Nettles R., Chien C., Chung E.* et al. BMS-790052 is a first-in-class potent hepatitis C (HCV) NS5A inhibitor for patients with chronic HCV infection: results from a proof-of-concept study. *Hepatology.* 2008; 48 (Suppl. 1): 1025A.
  61. *Lawitz E.J., Gruener D., Hill J.M.* et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, three-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. *J. Hepatol.* 2012; 57: 24–31.
  62. *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; 54: 1433–44.
  63. *Casey L.C., Lee W.M.* Hepatitis C virus therapy update 2013. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013; 29: 243–9.
  64. *Kanda T., Yokosuka D., Omada M.* Treatment of hepatitis C virus infection in future. *Clinical and Translational Medicine.* 2013; 2: www.clintransmed.com/ content/2/1/9.

## REFERENCES

1. *Gaydarenko A.D.* Forecasting of manifestations of epidemiological process of hepatitis C on the basis of computer modeling. Avtoref. of Thesis ... Candidate of Biol. Sci. Moscow; 2009.
2. *Robbins P.S., Myers G., Howard C.* et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on virus taxonomy. *Arch. Virol.* 1998; 143: 2493–2503.
3. *Choo Q.-L., Kuo G., Wiener A.L.* et al. Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Sci.* 1989; 244: 359–62.
4. *Yu X., Qiao M., Atanasov I.* et al. Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles. *Virology.* 2007; 367: 126–34.
5. *Nielsen S.U., Bassendine M.F., Martin C.* et al. Characterization of hepatitis C RNA-containing particles from human liver by density and size. *J. Gen. Virol.* 2008; 89: 2507–17.
6. *Gastaminza P., Dryden K.A., Boyd B.* et al. Ultrastructural and biophysical characterization of hepatitis C virus particles, produced in cell culture. *J. Virol.* 2010; 84: 10999–11009.
7. *Simmonds P., Bukh J., Combet C.* et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatol.* 2005; 42: 962–73.
8. *Burnevich E.Z.* Lessons of IDEAL. Doctor. 2008. Special release: 1–20.
9. *Nelson D.R., Davis G.L., Jacobson I.* et al. Hepatitis C virus: a critical appraisal of approaches to therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 397–414.
10. *Poynard T., McHutchison, Goodman Z., et al.* (for the ALGOVIRC Project Group). Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology.* 2000; 31: 211–18.
11. *Sorinson S.N.* In: *Viral hepatitis.* St. Petersburg: Thesa; 1998: 201–44.



12. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Interferon-based therapy of hepatitis C. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59: 1222–41.
13. Huang Z., Murray M.G., Secrist J.A. Recent development of therapeutics for chronic HCV infection. *Antiviral research.* 2006; 71: 351–62.
14. Pawlotsky J.M., Dahari H., Neumann A.U. et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterol.* 2004; 126: 703–14.
15. Hezode C., Forestier N., Dusheiko G., et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. Med.* 2009; 360: 1839–50.
16. Hofmann W.P., Herrmann E., Sarrazin C. et al. Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms. *Liver Int.* 2008; 28: 1332–43.
17. Gish R.G., Arora S., Rajender Reddy K., et al. Virological response and safety outcomes in therapy-naïve patients treated for chronic hepatitis C with taribavirin or ribavirin in combination with pegylated interferon alfa-2a: randomized, phase 2 study. *J. Hepatology.* 2007; 47: 51–9.
18. Hadziyannis S.J., Sette H. Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 346–55.
19. Roulot D., Bourcier V., Grando V. et al. Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection. *J. Viral. Hepatol.* 2007; 14: 460–7.
20. Enomoto N., Sakuma I., Asahira Y. et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 224–30.
21. Brillet R., Penin F., Hezode C. et al. The nonstructural 5A protein of hepatitis C virus genotype 1b does not contain an interferon sensitivity-determination region. *J. Infect. Dis.* 2007; 195: 432–41.
22. Yuan H.J., Jain M., Snow K.K. et al. Evolution of hepatitis C virus NS5A region in breakthrough patients during pegylated interferon and ribavirin therapy. *J. Viral. Hepat.* 2010; 17: 208–16.
23. Jardim A.C., Yamasaki L.H., de Queiróz A.T. Quasispecies of hepatitis C virus genotype 1 and treatment outcome with peginterferon and ribavirin. *Infect. Genet. Evol.* 2009; 9: 689–98.
24. Munoz de Rueda P., Casado J., Paton R. et al. Mutation in E2-PerHD, NS5A-PKRBD, NS5A-ISDR, and NS5A-V3 of hepatitis C virus genotype 1 and their relationships to pegylated interferon-ribavirin therapy responses. *J. Virol.* 2008; 82: 6644–53.
25. Akuta N., Suzuki F., Sezaki H. et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology.* 2005; 48: 372–80.
26. Akuta N., Suzuki F., Hirakawa M. et al. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J. Med. Virol.* 2009; 81: 452–8.
27. Alestig E., Arnholm B., Eilard A. et al. Core mutations, IL-28B polymorphisms and response to peginterferon/ribavirin treatment in Swedish patients infected with hepatitis C virus genotype 1 infection. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 124–30.
28. Taylor D.R., Shi S.T., Romano P.R. et al. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PRK by HCV E2 protein. *Sci.* 1999; 285: 107–10.
29. Boicic F., Sede M., Moretti F. et al. Analysis of the PKR-eIF2alpha phosphorylation homology domain (PePHD) of hepatitis C virus genotype 1 in HIV-coinfected patients by ultra-deep pyrosequencing and its relationship to responses to pegylated interferon-ribavirin treatment. *Arch. Virol.* 2012; 157: 703–11.
30. Noguchi T., Otsubaki T., Ando I. et al. Isolation and gene analysis of interferon alpha-resistant cell clones of the hepatitis C virus subgenome. *Virology.* 2008; 375: 424–32.
31. Chevaliez S., Asselah T. Mechanism of non-response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2011; 55: S31–41.
32. Nikolaeva L.I., Makashova V.V., Petrova E.V. et al. The decline in antibodies to hepatitis C virus during antiviral therapy. *Biochemistry (Moscow). Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2009; 3(2): 202–9.
33. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461: 399–401.
34. Suppiah V., Moldovan M., Ahlensiel G. et al. IL-28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1100–4.
35. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., et al. Genome-wide association with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1105–9.
36. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL-28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461: 798–801.
37. Sarasin-Filipowicz M., Oakeley E.J., Duong F.H. et al. Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *PNAS (US).* 2008; 105: 7034–9.
38. Asselah T., Bieche I., Bedossa P. et al. Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut.* 2009; 58: 846–58.
39. McGilvray I., Feld J.J., Chen L. et al. Hepatic cell-specific gene expression better predicts HCV treatment outcome than IL28B genotype. *Gastroenterol.* 2012; 142: 1122–31.
40. Butera D., Marukian S., Iwamaye A.E. et al. Plasma chemokine levels correlate with the outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis C. *Blood.* 2005; 106: 1175–82.
41. Ji X., Cheung R., Cooper S. et al. Interferon alpha regulated gene expression in patients initiating interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 37: 610–21.
42. Casrouge A., Decalf J., Ahloulay M., et al. Evidence for an antagonist form of the chemokine CXCL10 in patients chronically infected with HCV. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 308–17.
43. Lagging M., Askarieh G., Negro F. et al. Response prediction in chronic hepatitis C by assessment of IP-10 and IL28B-related single nucleotide polymorphisms. *PLoS ONE.* 2011; 6: e17232.
44. Hinrichsen H., Benhamou Y., Wedemeyer H. et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterol.* 2004; 127: 1347–55.
45. Pawlotsky J.M. The results of phase III clinical trial with telaprevir and boceprevir presented at The Liver Meeting 2010: a new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterol.* 2011; 140: 746–54.
46. Silva M., Kasserra C., Gupta S. et al. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *Hepatol. Int.* 2011; 5: 355–8.
47. Sanchez-Tapias J.M. Treatment of HCV genotype 1 naïve patients with triple therapy: who, when and how long. *В кн.: Giner P., Forns X., Abruñales J.G., ред. Therapy liver diseases. Barcelona: Elsevier Doyma; 2011: 23–2.*
48. Kwo P.Y., Vinayek R. The therapeutic approaches for hepatitis C virus: protease inhibitors and polymerase inhibitors. *Gut Liver.* 2011; 5: 406–17.
49. Bartels D.J., Zhou Y., Zhang E.Z. et al. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naïve subjects. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 800–7.
50. Robinson M., Tian Y., Delaney W.E. et al. Preexisting drug-resistance mutations reveal unique barriers to resistance for distinct antivirals. *PNAS (US).* 2011; 108: 10290–5.
51. Bressanelli S., Tomei L., Roussel A., et al. Crystal structure of RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *PNAS (US).* 1999; 96: 13034–9.
52. Guedi J., Dahari H., Shudo E. et al. Hepatitis C viral kinetics with the nucleoside polymerase inhibitor mericitabine (RG7128). *Hepatology.* 2011; 55: 1030–7.
53. Lalezari J., Gane E., Rodriguez-Torres M. et al. Potent antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 with PEG-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500 mg bid for 28 days. *J. Hepatol.* 2008; 48 (Suppl. 2): S29.
54. Gane E.J., Roberts S.K., Siedman C.A. et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet.* 2010; 376: 1467–75.
55. Brainard D.M., Anderson M.S., Petry A. et al. Safety and antiviral activity of NS5B polymerase inhibitor MK-3281, in treatment-naïve genotype 1a, 1b and 3 HCV-infected patients. *Hepatology.* 2009; 50 (Suppl. 4): 263A.
56. Rodriguez-Torres M., Lawitz E., Conway B. et al. Safety and antiviral activity of the HCV non-nucleoside polymerase inhibitor VX-222 treatment-naïve genotype 1 HCV-infected patients. *J. Hepatol.* 2010; 52 (Suppl. 1): S14.
57. Lawitz E., Rodriguez-Torres M., Rustgi V.K. et al. Safety and antiviral activity of ANA-598 in combination with pegylated interferon

- alpha2a plus ribavirin in treatment-naïve genotype 1 chronic HCV patients. *J. Hepatol.* 2010; 52 (Suppl. 1): S467.
58. Shih I., Vliegen I., Peng B. et al. Mechanistic characterization of GS-9190 (tegobuvir), a novel non-nucleoside inhibitor of HCV NS5B polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55: 4196–203.
  59. Gao M., Nettles R.E., Belema M. et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature.* 2010; 465: 96–100.
  60. Nettles R., Chien C., Chung E. et al. BMS-790052 is a first-in-class potent hepatitis C (HCV) NS5A inhibitor for patients with chronic HCV infection: results from a proof-of-concept study. *Hepatology.* 2008; 48 (Suppl. 1): 1025A.
  61. Lawitz E.J., Gruener D., Hill J.M. et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, three-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. *J. Hepatol.* 2012; 57: 24–31.
  62. 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; 54: 1433–44.
  63. Casey L.C., Lee W.M. Hepatitis C virus therapy update 2013. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013; 29: 243–9.
  64. Kanda T., Yokosuka D., Omada M. Treatment of hepatitis C virus infection in future. *Clinical and Translational Medicine.* 2013; 2: www.clintransmed.com/content/2/1/9.

Поступила 15.04.13

**Сведения об авторах:**

**Николаева Людмила Ивановна**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., e-mail: L.i.nikolaeva@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.2-002.72-036.22

**Е.Н. Кочубеева, А.В. Липницкий, М.А. Гришина****ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОКЦИДИОИДОМИКОЗА**

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, 7

*Кокцидиоидомикоз – респираторное заболевание, вызываемое диморфными грибами рода Coccidioides. Это эндемичный микоз, в связи с чем для точного и своевременного установления диагноза необходим сбор эпидемиологического анамнеза с учетом пребывания пациента в эндемичных районах. Возбудители кокцидиоидомикоза в сапробной фазе растут и размножаются в почвах США, а также некоторых регионов Центральной и Южной Америки. Кроме того, завозные случаи кокцидиоидомикоза диагностированы во многих странах мира.*

**Ключевые слова:** кокцидиоидомикоз, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, эндемичные микозы

E. N. Kochubeeva, A. V. Lipnitskiy, M. A. Grishina

**THE EPIDEMIOLOGY OF COCCIDIOIDOMYCOSIS**

Volgograd Anti-Plague Research Institute, 7, Golubinskaya Str., Volgograd, Russian Federation, 400131

*Coccidioidomycosis - a respiratory disease caused by a dimorphic fungi of the genus Coccidioides. It is endemic mycosis, and therefore for accurate and timely diagnosis it is necessary to collect epidemiological history with taking into account the patient's stay in endemic districts. Causative agents of coccidioidomycosis in saprobe phase grow and multiply in soils of United States, as well as of some regions of Central and South America. In addition, imported cases of coccidioidomycosis were diagnosed in many countries over the world.*

**Key words:** coccidioidomycosis, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, endemic mycoses.

Миграция населения, снижение естественной резистентности организма, загрязнение окружающей среды и ятрогенные воздействия – основные причины роста заболеваемости населения микозами в мире и их возрастающей значимости в настоящее время. Среди десятков тысяч микроскопических грибов-возбудителей поверхностных и системных микозов имеется немногочисленная группа первичных патогенных микромицетов, которые способны вызывать особо опасные (глубокие) микозы у лиц с нормальным иммунным статусом. К ним относят возбудителей кокцидиоидомикоза – *Coccidioides immitis* и *C. posadasii*, гистоплазмоза – *Histoplasma capsulatum*,

бластомикоза – *Blastomyces dermatitidis*, паракокцидиоидомикоза – *Paracoccidioides brasiliensis*. Это диморфные грибы, существующие во внешней среде в виде мицелиальной (сапробной) формы, а в организме человека и животных – в тканевой (паразитической) форме. В соответствии с существующими санитарно-эпидемиологическими правилами перечисленные возбудители относятся ко второй группе патогенности [2].

Грибы рода *Coccidioides* – наиболее вирулентные представители первичных грибных патогенов человека и животных. Они включены в число потенциальных агентов биотерроризма, так как отвечают большинству требований, предъявляемых к объектам такого рода. Основные инфицирующие элементы – артроспоры (артроконидии) – отличаются высокой инфекционностью и устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов, поэтому могут быть при-

**Для корреспонденции:** Кочубеева Екатерина Николаевна, науч. сотр. лаб. микроскопических грибов, e-mail: alekseevka-sever@yandex.ru