

Лечение хронического гепатита С, вызванного вирусом 3 генотипа

Д.Т. Абдурахманов¹, Е.И. Сидорова², С.В. Моисеев^{1,2}

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

²Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Вирус гепатита С 3 генотипа (НСV-3) по распространенности уступает только НCV-1 и в странах Европы, включая Российскую Федерацию, является причиной 20-30% случаев НCV-инфекции. В эру интерферонотерапии НCV-3 не считали “трудным” генотипом вируса, учитывая достаточно высокую среднюю частоту ответа на лечение. Однако эффективность пегилированного интерферона- α и рибавирин значительно снижается в некоторых подгруппах пациентов, инфицированных НCV-3, в частности с циррозом печени. При этом НCV-3-инфекция характеризуется частым развитием стеатоза и ускоренным прогрессированием заболевания печени. Более того, НCV-3 оказался устойчивым ко многим пероральным препаратам прямого противовирусного действия, что препятствовало внедрению эффективных и безопасных безинтерфероновых схем терапии хронического гепатита, вызванного НCV-3. Разработка подобных схем стала возможной после появления препаратов, таких как софосбувир и даклатасвир, обладающих активностью в отношении всех генотипов вируса, включая НCV-3. В современных рекомендациях ассоциаций гепатологов применение даклатасвира и софосбувира \pm рибавирин рассматривается как одна из оптимальных схем лечения хронического гепатита С, вызванного НCV-3.

Ключевые слова. *Хронический гепатит С, вирус 3 генотипа, софосбувир, даклатасвир, велпатасвир.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 11-16.

В настоящее время описаны по крайней мере 6 генотипов и десятки субгенотипов вируса гепатита С (НСV) [1], распространение которых отличается в разных странах мира. В России, США, Европе и некоторых других странах чаще всего встречается вирус 1 генотипа (НСV-1) (рис. 1) [2], в то время как на втором месте по распространенности находится НCV-3 (22-30% пациентов) [3]. Например, по данным исследования, проводившегося в Российской Федерации, НCV-1 был выявлен у 55,7% из 562 пациентов с хронической НCV-инфекцией, НCV-3 – у 35,1%, НCV-2 – у 8,2%, других/смешанных генотипов – у 1,1% [4]. В дру-

гом исследовании доля пациентов, инфицированных НCV-1, среди 388 больных была сопоставимой (50,3%), а доля пациентов с НCV-3 достигла 44,8% [5].

Механизмы прогрессирования болезни печени при инфицировании НCV-3

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что хронический гепатит, вызванный НCV-3, характеризуется более тяжелым течением, чем хронический гепатит, обусловленный другими генотипами НCV [6,7]. F. Kanwal и соавт. в ретроспективном исследовании проанализировали течение хронического гепатита С в зависимости от генотипа вируса у 110 484 американцев с НCV-инфекцией [8]. После внесения поправки на демографические и клинические показатели риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, инфицированных НCV-3, был, соответственно, на 31% и 80% выше, чем у пациентов с НCV-1. Сходные данные были получены в другом ретроспективном исследовании у 28769 пациентов с НCV-инфекцией [9]. В этом исследовании наличие инфекции, вызванной НCV-3, по сравнению с инфицированием НCV-1 ассоциировалось с увеличением смертности на 17% ($p < 0,001$), риска развития декомпенсированного цирроза печени на 42% ($p < 0,05$) и гепатоцеллюлярной карциномы на 63% ($p < 0,001$).

При мета-анализе 8 исследований, протокол которых предполагал проведение биопсии печени ($n=3182$), было показано, что инфекция, вызванная НCV-3, в 1,52 раза увеличивает риск ускоренного прогрессирования фиброза печени [10]. Однако по данным мета-анализа 3068 пациентов с хроническим гепатитом С инфицирование вирусом 3 генотипа ассоциировалось не с фиброзом, а со стеатозом печени, который был независимым предиктором прогрессирования фиброза [11]. Таким образом, неблагоприятный эффект НCV-3, по-видимому, опосредуется его способностью вызывать стеатоз. L. Rubbia-Brandt и соавт. выявили стеатоз печени у 41% из 101 пациента с НCV-инфекцией, у которого отсутствовали другие факторы риска жировой дистрофии печени [12]. У пациентов, инфицированных НCV-3, имелась тесная корреляция между индексом стеатоза и титром внутрипеченочной НCV RNA, которая отсут-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

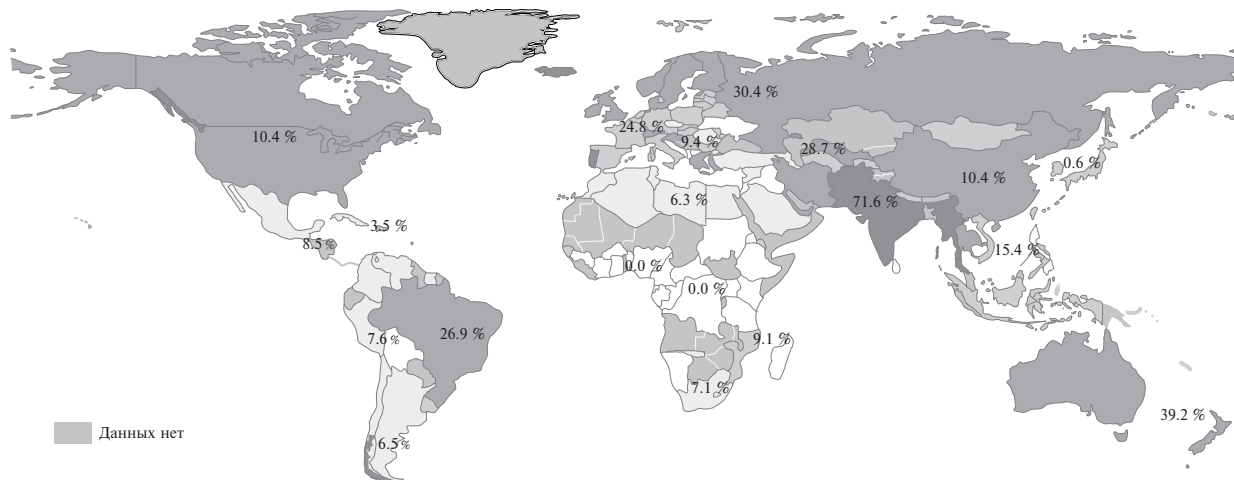


Рис. 1. Доля (%) HCV-3 среди генотипов HCV в разных странах мира [7]

ствовала у пациентов с HCV-1. Сходные результаты были получены в другом исследовании у 176 больных хроническим гепатитом С [13]. У пациентов с инфекцией, вызванной HCV-3, тяжесть стеатоза прямо зависела от вирусной нагрузки, в то время как у больных, инфицированных HCV-1, она была связана с индексом массы тела, употреблением алкоголя и индексом гистологической активности. Приведенные данные свидетельствуют о том, что развитие стеатоза может быть следствием прямого цитопатического действия HCV-3, а не только воспаления и традиционных факторов риска, таких как ожирение или употребление алкоголя. Подтверждением этой концепции может служить тот факт, что эффективная противовирусная терапия у пациентов с HCV-инфекцией, вызванной вирусом 3 генотипа, сопровождалась значительным уменьшением стеатоза печени, причем этот эффект не зависел от изменений массы тела [14]. Следует отметить, что стеатоз сам по себе не вызывает провоспалительное состояние, а скорее отражает воздействие других липогенных факторов, таких как перекисное окисление липидов и инсулинорезистентность, которые усиливают фиброгенез [7].

Точные механизмы развития стеатоза, вызванного HCV-3, остаются неизвестными. Полагают, что вирус может оказывать влияние на различные медиаторы метаболизма и транспорта липидов в печени, в том числе микросомальный белок, переносящий триглицериды (МТТР), белок 1с, связывающий стерол-регулирующие элементы (SREBP-1с), и рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR- α) [15].

МТТР вызывает связывание липидов с аполипопротеином В с образованием липопротеидов очень низкой плотности, которые обеспечивают удаление триглицеридов из печени в кровь [16]. Соответственно, ингибирование МТТР под действием HCV способствует накоплению триглицеридов в печеночной ткани. Хотя все генотипы HCV способны подавлять функцию

МТТР, наибольшей ингибирующей активностью обладали белки HCV-3а [17].

SREBP-1с — это фактор транскрипции, который регулирует синтез холестерина и жирных кислот [18]. Активация SREBP-1с вызывает усиление синтеза триглицеридов в печени. С. Jacket-Cram и соавт. выявили увеличение активности этого белка и экспрессии промотера синтетазы жирных кислот в присутствии белка HCV 3а генотипа [19].

Еще одним возможным механизмом стеатогенеза под действием HCV-3 может быть ингибирование PPAR- α , которое приводит к снижению разрушения триглицеридов и накоплению жирных кислот в ткани печени. В одном исследовании HCV-3 вызывал значительное снижение экспрессии мРНК этого медиатора по сравнению с HCV-1 [20].

Лечение хронического гепатита С, вызванного вирусом 3 генотипа

В эру интерферонотерапии наличие HCV-инфекции, вызванной вирусом 3 генотипа, скорее имело благоприятное значение, так как частота стойкого вирусологического ответа (СВО) на комбинированную терапию пегилированным интерфероном- α и рибавирином у таких пациентов достигала 66-80% и значительно превышала частоту ответа при инфицировании HCV-1 и HCV-4 [21]. При этом длительность противовирусной терапии у пациентов с HCV-3 была короче и обычно не превышала 6 мес. Однако в последние годы подходы к лечению хронического гепатита С значительно изменились. Появление пероральных препаратов прямого противовирусного действия позволило отказаться от применения интерферона- α и в ряде случаев рибавирина, значительно повысить эффективность и улучшить безопасность противовирусной терапии и сократить ее длительность (до 12 недель) у пациентов с хронической инфекцией, вызванной HCV-1. В настоящее время частота СВО при 12-недельном применении безинтер-

ТАБЛИЦА 1. Результаты клинических исследований препаратов прямого противовирусного действия у пациентов, инфицированных HCV-3

Название исследования	Схема	Длительность лечения (нед)	Число пациентов с HCV-3	СВО12 у первичных пациентов, n (%)		СВО12 у пациентов, не ответивших на пред. терапию, n (%)	
				Без цирроза	С циррозом	Без цирроза	С циррозом
FISSION	SOF + RBV	12	359	102/183 (56)	—	—	—
FUSION	SOF + RBV	12	127	14/38 (37)	5/26 (19)	—	—
	SOF + RBV	16	—	25/40 (63)	14/23 (61)	—	—
POSITRON	SOF + RBV	12	98	57/84 (68)	3/14 (21)	—	—
VALENCE	SOF + RBV	24	261	87/92 (95)	12/13 (92)	85/98 (87)	29/47 (62)
BOSON	SOF + RBV	16	196	58/70 (83)	12/21 (57)	41/54 (76)	17/36 (47)
		24	199	67/72 (90)	18/22 (82)	44/54 (81)	6/34 (76)
		24	152	73/75 (90)	11/19 (58)	32/34 (94)	9/13 (69)
ALLY-3	DCV + SOF	12	152	—	7/8 (88)	—	14/15 (93)
ALLY-3+	DCV + SOF + RBV	12	24	—	12/12 (100)	—	12/14 (86)
ASTRAL-3	SOF + VEL	16	26	—	—	—	—
		12	558	160/163 (98)	40/43 (91)	31/34 (93)	34/37 (89)

Примечание: SOF - софосбувир, RBV - рибавирин, DCV - дактасвир, VEL - велпатасвир, СВО12 - стойкий вирусологический ответ через 12 недель после завершения противовирусной терапии

фероновых пероральных схем противовирусной терапии у таких больных превышает 95%. Более того, применение препаратов прямого противовирусного действия в значительной степени нивелировало роль неблагоприятных предикторов ответа на лечение, в том числе цирроза печени и неэффективной предыдущей терапии. В то же время успехи в лечении инфекции, вызванной HCV-3, оказались менее значительными, так как вирус этого генотипа устойчив ко многим новым препаратам прямого противовирусного действия.

Первым пероральным препаратом, обладающим высокой активностью в отношении HCV-3, стал софосбувир, ингибирующий NS5B-полимеразу. Эффективность терапии софосбувиром (400 мг) в сочетании с рибавирином в подобранной по массе тела дозе в лечении инфекции, вызванной HCV-3, изучалась в нескольких исследованиях, в которые включали пациентов, инфицированных HCV-2 и HCV-3. Результаты противовирусной терапии у пациентов, инфицированных HCV-3, приведены в табл. 1. В целом эффективность этой схемы оказалась недостаточной. Даже у первичных пациентов без цирроза печени частота ответа (СВО12) на 12-недельную терапию софосбувиром/рибавирином составляла всего 37-68%, а при наличии цирроза печени была еще ниже (19-21%). Увеличение длительности лечения до 16 недель и особенно 24 недель позволило улучшить результаты лечения. Например, в исследовании BOSOM частота ответа (СВО12) на 24-недельную терапию софосбувиром/рибавирином у первичных пациентов с циррозом печени и без цирроза печени достигла 90% и 82%, соответственно. У пациентов, не ответивших на предыдущую терапию, эффективность 24-недельного курса была высокой (87%) только при отсутствии цирроза, в то время как при его наличии она снижалась до 62%. Следует отметить, что в этом исследовании наиболее высокой эффективностью обладала 12-недельная противовирусная терапия софосбувиром, пегилированным интерфероном-α и рибавирином, при применении которой частота СВО12 практически во всех группах пациентов, инфицированных HCV-3, превышала 90%. Однако необходимость включения пег-

лированного интерферона-α в схему противовирусной терапии не соответствует современному стремлению использовать пероральные безинтерфероновые схемы лечения, которые предпочтительно не должны также предполагать назначение рибавирина.

Дактасвир — это ингибитор NS5A, обладающий активностью в отношении всех генотипов HCV, в том числе HCV-3 [22]. Эффективность 12-недельной противовирусной терапии дактасвиром (60 мг/сут) и софосбувиром (400 мг/сут) у 152 больных, инфицированных HCV-3, изучалась в открытом неконтролируемом исследовании ALLY-3 [23]. При отсутствии цирроза печени частота СВО12 оказалась высокой как у первичных пациентов (90%), так и больных, не ответивших на предыдущую противовирусную терапию (86%). Однако при наличии цирроза печени в тех же подгруппах эффективность комбинированной терапии снижалась до 58-69%, хотя число пациентов с циррозом печени было небольшим. До начала лечения мутации NS5A, ассоциирующиеся с резистентностью, в частности Y93H, встречались редко, однако они были причиной неэффективности противовирусной терапии примерно у половины пациентов, не ответивших на лечение.

ALLY-3+ — рандомизированное контролируемое исследование, целью которого было изучение влияния рибавирина и увеличения длительности лечения с 12 до 16 недель на эффективность терапии дактасвиром и софосбувиром у больных с HCV-инфекцией, вызванной вирусом 3 генотипа [24]. В исследование были включены первичные и не ответившие на предыдущую противовирусную терапию пациенты с выраженным фиброзом (n=14) и циррозом печени (n=36). В целом частота СВО12 у пациентов, получавших 12- и 16-недельный курс противовирусной терапии дактасвиром, софосбувиром и рибавирином, составила 88% и 92%, соответственно, в том числе у пациентов с циррозом печени — 83% и 89%. В этом исследовании были зарегистрированы всего 4 рецидива инфекции (по 2 в каждой группе). Таким образом, присоединение рибавирина к дактасвиру/софосбувиру привело к улучшению результатов лечения у пациентов с выраженным

фиброзом или циррозом печени, в то время как увеличение длительности терапии существенно не отразилось на ее эффективности.

Возможный подход к повышению эффективности даклатавира/софосбувира у пациентов с циррозом печени — увеличение длительности терапии до 24 недель. Результаты различных схем терапии двумя препаратами ± рибавирином сравнивали во французском открытом исследовании у 282 больных, инфицированных HCV-3 [25]. Как и в исследовании ALLY-3, эффективность 12-недельного курса лечения даклатавиром/софосбувиром была высокой (96,0%) и сопоставимой с таковой 24-недельного курса противовирусной терапии (100%). У пациентов с циррозом печени частота ответа (СВО12) на 12-недельную терапию даклатавиром/софосбувиром составила 69,7% (23/33), в то время как продолжение лечения в течение 24 недель привело к увеличению частоты СВО12 до 85,9% (116/135). При 12-недельном применении даклатавира/софосбувира с рибавирином у пациентов с циррозом печени частота СВО12 составила 100%, однако в этой группе было всего 4 больных, что не позволяет сделать какие-либо выводы по поводу эффективности данной схемы. При 24-недельном применении трех препаратов частота СВО12 была сопоставимой с таковой при 24-недельном курсе лечения даклатавиром/софосбувиром (81,3% и 85,9%, соответственно).

Таким образом, полученные данные показали, что увеличение длительности терапии даклатавиром/софосбувиром у больных циррозом печени, инфицированных HCV-3, приводит к значительному увеличению частоты СВО12, в то время как включение рибавирина в схему 24-недельной терапии не оказывало существенного влияния на ее результаты.

Велпатасвир — это еще один ингибитор NS5A, обладающий активностью в отношении всех генотипов HCV, включая HCV-3. В Российской Федерации этот препарат не зарегистрирован. Эффективность и безопасность 12-недельной терапии софосбувиром/велпатасвиром и 24-недельной терапии софосбувиром/рибавирином у первичных и не ответивших на предыдущую противовирусную терапию пациентов с инфекцией, вызванной HCV-3, сравнивали в исследовании ASTRAL-3 [26]. В целом частота СВО12 в группах сравнения составила 95% и 80%, соответственно. Как и при изучении других схем противовирусной терапии, была отмечена тенденция к снижению эффективности софосбувира/велпатасвира при наличии цирроза печени. Если у первичных пациентов без цирроза печени частота СВО12 достигала 98%, то у пациентов с циррозом печени, не получавших ранее лечения, она снизилась до 91%, а у не ответивших на предыдущую терапию больных циррозом печени — до 89%. Кроме того, результаты лечения ухудшались при наличии мутации Y93H. Частота СВО12 у пациентов без этой мутации составила 97% (225/231), а при ее наличии — 84% (21/25).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что

наиболее высокой эффективностью в лечении хронической инфекции, вызванной HCV-3, обладает комбинированная терапия даклатавиром или велпатасвиром в сочетании с софосбувиром ± рибавирином. Судить о сравнительной эффективности даклатавира/софосбувира и велпатасвира/софосбувира сложно, учитывая отсутствие сравнительных исследований. Однако в Российской Федерации в настоящее время возможно применение только первой схемы.

Рекомендации по лечению хронической инфекции, вызванной HCV-3

В 2016 году были опубликованы рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [27], Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [28] и Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD/Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [29], в которых рассматриваются современные подходы к лечению хронического гепатита С. Во всех этих рекомендациях в качестве одной из основных схем противовирусной терапии хронического гепатита, вызванного HCV-3, предлагается использовать даклатасвир/софосбувир ± рибавирин (табл. 2). Хотя эксперты ВОЗ считают возможным 24-недельное применение софосбувира/рибавирина у пациентов без цирроза печени как альтернативу даклатавиру/софосбувиру, европейские и американские гепатологи не рекомендуют назначение первой схемы, учитывая ее недостаточную эффективность. Например, в рекомендациях EASL указано, что применение софосбувира и рибавирина, а также пегилированного интерферона-α и рибавирина или пегилированного интерферона-α, софосбувира и рибавирина оправдано только в тех случаях, когда оптимальные схемы противовирусной терапии по той или другой причине не доступны. Ледипасвир по активности в отношении HCV-3 значительно уступает даклатавиру и велпатасвиру, поэтому его включение в схемы лечения нецелесообразно.

В руководстве EASL содержатся также следующие практические рекомендации по применению даклатавира/софосбувира у больных хроническим гепатитом С, инфицированных HCV-3:

- У пациентов с HCV-3 возможна противовирусная терапия софосбувиром (400 мг/сут) и даклатавиром (60 мг/сут) (A1).
- У первичных пациентов без цирроза печени лечение софосбувиром и даклатавиром следует продолжать в течение 12 недель без рибавирина (B1).
- Если проведение анализа мутаций NS5A, ассоциирующихся с резистентностью, невозможно, то пациентам без цирроза печени, не ответившим на предыдущую противовирусную терапию, следует проводить лечение софосбувиром/даклатавиром в течение 12 недель в комбинации с рибавирином в подобранной по массе тела дозе (1000 или 1200 мг у пациентов с массой тела <75 кг и ≥75 кг, соответственно) (B1).
- Если у ранее леченного пациента без цирроза печени

ТАБЛИЦА 2. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) по лечению HCV-3-инфекции

	Пациенты без цирроза печени	Пациенты с циррозом печени
ВОЗ, 2016		
Рекомендуемая схема	Даклатасвир/софосбувир 12 нед или софосбувир/рибавирин 24 нед	Даклатасвир/софосбувир/рибавирин 24 нед
Альтернативная схема	-	Софосбувир/Пег-ИФН/ рибавирин 12 нед
EASL, 2016		
Первичные	Даклатасвир/софосбувир 12 нед или велпатасвир/софосбувир 12 нед	Даклатасвир/софосбувир + рибавирин 24 нед или велпатасвир/софосбувир + рибавирин* 12 нед или без рибавирина 24 нед
Не ответившие на предыдущую терапию	Даклатасвир/софосбувир + рибавирин* 12 нед или без рибавирина 24 нед Велпатасвир/софосбувир + рибавирин* 12 нед или без рибавирина 24 нед	То же
AASLD и IDSA, 2016		
Первичные	Даклатасвир/софосбувир 12 нед или велпатасвир/софосбувир 12 нед	Даклатасвир/софосбувир ± рибавирин* 24 нед или велпатасвир/софосбувир ± рибавирин* 12 нед
Не ответившие на предыдущую терапию	Даклатасвир/софосбувир ± рибавирин* 12 нед или велпатасвир/софосбувир ± рибавирин* 12 нед	Даклатасвир/софосбувир ± рибавирин 24 нед или велпатасвир/софосбувир ± рибавирин 12 нед

Примечание: *добавить рибавирин только пациентам с мутацией Y93H, если проводился анализ мутаций NS5A, ассоциирующихся с резистентностью

выявлена мутация Y93H, то необходимо проводить лечение софосбувиром/даклатасвиром в течение 12 недель в комбинации с рибавирином в подобранной по массе тела дозе, в то время как при отсутствии указанной мутации показана 12-недельная терапия софосбувиром/даклатасвиром без рибавирина (B1).

- Всем пациентам с циррозом печени, в том числе первичным и не ответившим на предыдущую противовирусную терапию, необходимо проводить лечение софосбувиром/даклатасвиром в течение 24 недель в комбинации с рибавирином в подобранной по массе тела дозе (C1).
- При наличии противопоказаний к назначению рибавирина или плохой его переносимости целесообразно проводить комбинированную терапию софосбувиром и даклатасвиром в течение 24 недель без рибавирина.

Заключение

HCV-3 занимает особое место среди генотипов HCV. С одной стороны, он обладает некоторыми свойствами, в частности стеатогенной активностью, которые определяют ускоренное прогрессирование фиброза и более частое развитие декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. С другой стороны, HCV-3 устойчив ко многим пероральным препаратам прямого противовирусного действия, поэтому до последнего времени для лечения хронического гепатита С, вызванного HCV-3, по-прежнему применяли пегилированный интерферон-α и рибавирин. Однако сегодня разработаны безинтерфероновые схемы противовирусной терапии, которые можно использовать у пациентов, инфицированных HCV-3. Одна из них — даклатасвир/софосбувир ± рибавирин — доступна в Российской Федерации. У первичных пациентов без цирроза печени длительность комбинированной терапии даклатасвиром/софосбувиром составляет 12 недель.

Включать рибавирин в схему противовирусной терапии в таких случаях нецелесообразно, однако его применение обосновано, если пациент не ответил на предыдущую противовирусную терапию и не проводится анализ возможных мутаций NS5A, ассоциирующихся с резистентностью. Эффективность 12-недельной терапии даклатасвиром/софосбувиром ниже у пациентов с компенсированным циррозом печени, поэтому им следует продолжать лечение даклатасвиром/софосбувиром в течение 24 недель и сочетать его с рибавирином. Оба препарата хорошо переносятся и обычно не вызывают существенные нежелательные реакции.

1. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014;59(1):318-27.
2. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011;31:30-60.
3. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61(1):77-87.
4. Ariamkina OL. HCV infection in Ulyanovsk region. *Epidemiologia i infektsionnye bolezni. Epidemiol Infect Dis* 2005;4:14-9.
5. Shustov AV, Kochneva GV, Sivolobova GF, et al. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Western Siberia. *J Med Virol* 2005;77:382-9.
6. Goolsby Hunter A, Rosenblatt L, Patel C, et al. Clinical characteristics, health-care costs, and resource utilization in hepatitis C vary by genotype. *Curr Med Res Opin* 2017 Jan 27:1-24. [Epub ahead of print].
7. Chan A, Patel K, Naggie S. Genotype 3 Infection: The last stand of hepatitis C virus. *Drugs* 2017;77(2):131-144.
8. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, et al. HCV Genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60(1):98-105.
9. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a department of veterans affairs clinical registry. *JAMA Internal Med* 2013; 174(2):204-121.
10. Probst A, Dang T, Bochud M, et al. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2011; 18(11):745-59.
11. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130(6):1636-42.
12. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33(1):106-15.
13. Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat* 2004;11(5):455-8.
14. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002;36(5):1266-72.
15. Abenavoli L, Masarone M, Peta V, et al. Insulin resistance and liver steatosis in

- chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J Gastroenterol* 2014;20(41):15233–40.
16. Gordon DA, Jamil H. Progress towards understanding the role of microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein-B lipoprotein assembly. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486(1):72–83.
 17. Mirandola S, Realdon S, Iqbal J, et al. Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology* 2006;130(6):1661–9.
 18. Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, et al. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. *J Biol Chem* 1999;274(50):35832–9.
 19. Jackel-Cram C, Qiao L, Xiang Z, et al. Hepatitis C virus genotype-3a core protein enhances sterol regulatory element-binding protein-1 activity through the phosphoinositide 3-kinase-Akt-2 pathway. *J Gen Virol* 2010;91(Pt 6):1388–95.
 20. de Gottardi A, Paziienza V, Pugnale P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(1):107–14.
 21. Моисеев С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни* 2010;8(3):52–7.
 22. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Шаницына С.Е. Даклатасвир в комбинации с софосбувиром ± рибавирином – универсальная пангенотипическая схема противовирусной терапии хронического гепатита С. *Клин фармакол тер* 2016;25(4):71–6.
 23. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61(4):1127–35.
 24. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016;63(5):1430–41.
 25. Hezode C, de Ledinghen V, Fontaine H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in genotype 3 patients from a large French multicenter compassionate use program. In: Presented at the 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 13–17 Nov 2015; San Francisco.
 26. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373(27):2608–17.
 27. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. Geneva: World Health Organization; 2016 Apr.
 28. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66(1):153–194.
 29. The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the

Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Downloaded from <http://www.hcvguidelines.org>. September 27, 2016.

Treatment for hepatitis C virus genotype 3 infection

D.T. Abdurakhmanov, E.I. Sidorova, S.V. Moiseev

In the European countries, including Russia, hepatitis C virus genotype 3 (HCV-3) infection accounts for 20–30% of all HCV infection, second only to HCV-1 infection. In the interferon era HCV-3 was not considered as a difficult to treat virus, since an average rate of response to antiviral treatment was relatively high. However, efficacy of pegylated interferon- α and ribavirin was significantly lower in the certain subgroups of patients, particularly with liver cirrhosis. Moreover, HCV-3 infection is associated with a more frequent development of steatosis and accelerated progression of liver disease. Resistance of HCV-3 to many new direct-acting antivirals prevented implementation of all oral, interferon free regimens of treatment for HCV-3 infection. Sofosbuvir and daclatasvir were the first antiviral drugs with high activity against all HCV genotypes, including HCV-3. In the current guidelines, daclatasvir and sofosbuvir \pm ribavirin are recommended as a first line treatment for chronic hepatitis C in patients with HCV-3.

Key words. *Chronic hepatitis C, genotype 3, sofosbuvir, daclatasvir, velpatasvir.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (1), 11-16.