https://doi.org/10.17116/molgen20213901131

О возможности искоренения гепатита С в России

© Г.В. КОЧНЕВА[1], М.Ю. КАРТАШОВ[1,2], Е.И. КРИВОШЕИНА[1], А.И. КУЗНЕЦОВ[1], Е.В. ЧУБ[1], Г.Ф. СИВОЛОБОВА[1], С.В. НЕТЕСОВ[2]

[1]ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Россия;
[2]Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Многолетние усилия мирового сообщества привели к разработке высокоэффективных препаратов прямого противовирусного действия (ППВД), которые позволяют реально излечивать подавляющее большинство пациентов с хроническим гепатитом С. Мишенями данного вида препаратов являются белки, закодированные в геноме вируса гепатита С (ВГС) и играющие ключевую роль в его жизненном цикле: NS3, NS5A и NS5B. Существует 3 класса ППВД, каждый из которых направлен на ингибирование определенного белка-мишени. Поскольку ВГС имеет достаточно высокую скорость накопления мутаций, большой проблемой является развитие резистентности к данным препаратам. Рекомендованные на сегодняшний день схемы лечения ППВД без применения интерферона и рибавирина представляют собой комбинацию препаратов разных классов, обеспечивающих повышение барьера резистентности. В связи с появлением ППВД ряд стран — членов ВОЗ, с участием России, выдвинули глобальную стратегию по искоренению вирусного гепатита С. Учитывая высокую стоимость ППВД и большое число ВГС-инфицированных в России, достижение целей, декларированных ВОЗ, представляет для нашей страны большие финансовые трудности. Тем не менее, федеральные средства, выделяемые на терапию гепатита С, существенно увеличились за последние 3 года. Кроме увеличения финансирования, имеется большой потенциал для снижения стоимости лечения, но реализация его невозможна без организации национального производства качественных дженериков, выдачи принудительных лицензий (при условии невозможности договориться о лицензировании с патентодержателями) и/или переговоров о снижении цен в обмен на объемы (опыт Австралии и Португалии, например). Так или иначе, перед Россией стоит исключительно важная задача обеспечить терапией несколько миллионов пациентов с гепатитом С уже в ближайшие годы, чтобы приблизиться к цели искоренения ВГС, поставленной мировым сообществом.

Ключевые слова: *обзор, вирус гепатита С, устойчивый вирусологический ответ, препарат прямого противовирусного действия, пангенотипный, резистентность.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кочнева Г.В. — https://orcid.org/0000-0002-2420-0483; e-mail: kochneva@vector.nsc.ru
Карташов М.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-7857-6822; e-mail: mikkartash@yandex.ru
Кривошеина Е.И. — https://orcid.org/0000-0001-5181-0415; e-mail: katr962@mail.ru
Кузнецов А.И. — https://orcid.org/0000-0002-4903-0708; e-mail: kuznetsov_ai@vector.nsc.ru
Чуб Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-1521-897X; e-mail: chub_ev@vector.nsc.ru
Сиволобова Г.Ф. — https://orcid.org/0000-0002-8362-0314; e-mail: sgf@vector.nsc.ru
Нетесов С.В. — https://orcid.org/0000-0002-7786-2464 ; e-mail: netesov.s@nsu.ru
Автор, ответственный за переписку: Кочнева Г.В. — e-mail: kochneva@vector.nsc.ru; g.v.kochneva@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кочнева Г.В., Карташов М.Ю., Кривошеина Е.И., Кузнецов А.И., Чуб Е.В., Сиволобова Г.Ф., Нетесов С.В. О возможности искоренения гепатита С в России. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2021;39(1):31–41. https://doi.org/10.17116/molgen20213901131

On the possibility of eradicating hepatitis C in Russia

© G.V. KOCHNEVA[1], M.Yu. KARTASHOV[1, 2], E.I. KRIVOSHEINA[2], A.I. KUZNETSOV[1], E.V. CHUB[1], G.F. SIVOLOBOVA[1], S.V. NETESOV[2]

[1]State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Novosibirsk region, Russia;
[2]Novosibirsk state university, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Long-term efforts of the international community have led to the development of highly effective direct antiviral drugs (DAAs), which can actually cure the vast majority of patients with chronic hepatitis C. The targets of this type of drugs are proteins encoded in the genome of the hepatitis C virus (HCV), which play a key role in its life cycle: NS3, NS5A and NS5B. There are three classes of DAAs, each of which aims to inhibit a specific target protein. Since HCV has a high rate of accumulation of mutations, the biggest problem is the development of resistance to these drugs. The currently recommended DAA treatment regimens without the use of interferon and ribavirin are a combination of drugs of different classes that increase the barrier of resistance. In connection with the advent of DAAs, a number of WHO member countries, with the participation of Russia, put forward a global strategy for the eradication of hepatitis C. Considering the high cost of DAAs and the large number of HCV-infected people in Russia, achieving the goals declared by WHO presents great financial difficulties for our country. However, federal funds allocated to the treatment of hepatitis C have increased substantially over the past 3 years. In addition to increasing funding, there is great potential for reducing the cost of treatment, but its implementation is impossible without organizing national production of qual-

ity generics, issuing compulsory licenses (provided that it is impossible to negotiate licensing with patent holders) and / or negotiating price reductions in exchange for volumes (the experience of Australia and Portugal, for example). Anyway, Russia is facing an extremely important task to provide therapy for several million patients with hepatitis C in the coming years to get closer to the goal of eradicating HCV set by the international community.

Keywords: *review, HCV, sustained virological response, directly-acting antivirals, DAA, pangenotypic, resistance.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kochneva G.V. — https://orcid.org/0000-0002-2420-0483
Kartashov M.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-7857-6822
Krivosheina E.I. — https://orcid.org/0000-0001-5181-0415
Kuznetsov A.I. — https://orcid.org/0000-0002-4903-0708
Chub E.V. — https://orcid.org/0000-0003-1521-897X
Sivolobova G.F. — https://orcid.org/0000-0002-8362-0314
Netesov S.V. — https://orcid.org/0000-0002-7786-2464
Corresponding author: Kochneva G.V. — e-mail: kochneva@vector.nsc.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kochneva GV, Kartashov MYu, Krivosheina EI, Kuznetsov AI, Chub EV, Sivolobova GF, Netesov SV. On the possibility of eradicating hepatitis C in Russia. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya (Molecular Genetics, Microbiology and Virology)*. 2021;39(1):31–41. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/molgen20213901131

Введение

В Восточной Европе и Центральной Азии Россия занимает лидирующее место по количеству случаев хронических инфекций, вызываемых вирусом гепатита С (ВГС) [1]. В России насчитывается от 3 до 5 млн хронических носителей этого вируса [2]. У таких пациентов повышены риски серьезных заболеваний печени, включая потенциально фатальный цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Варианты лечения ГЦК по-прежнему немногочисленны, а до 2012 г. они были полностью неэффективны [3].

В последние годы стали доступны высокоэффективные препараты прямого противовирусного действия (ППВД) (англ. DAA — directly-acting antivirals), которые позволяют реально излечивать подавляющее большинство пациентов с хроническим гепатитом С [4]. Однако у некоторых пациентов фиброз прогрессирует, и риск появления ГЦК остается высоким [5].

Несмотря на доступность ППВД, на глобальном уровне по-прежнему остаются серьезные препятствия для борьбы с эпидемией ВГС [4]. Во-первых, существенная доля случаев хронической инфекции ВГС клинически долгое время бессимптомна и обычными методами (повышение показателей АЛТ и АСТ) не диагностируется до тех пор, пока не разовьется тяжелое поражение печени. Во-вторых, цена на ППВД по российским меркам весьма высока, федеральные квоты на него крайне невелики, и поэтому препараты остаются недоступными широким слоям населения. В-третьих, клинически значимая резистентность к противовирусным препаратам, которая в настоящее время встречается достаточно редко, вероятно, будет увеличиваться в случае более широкого использования ППВД [6].

В настоящее время в России лечение проходит лишь небольшой процент больных хроническим гепатитом С (ХГС). В основном это связано с тем, что российское государственное страхование покрывает лечение ХГС только у людей с ограниченными возможностями или у ВИЧ-инфицированных пациентов, тогда как большинство больных вынуждены платить за лечение самостоятельно [6].

Современная терапия ВГС-инфекции

Задачами терапии ВГС-инфекции являются:

1) предотвращение осложнений заболеваний печени и внепеченочных заболеваний, связанных с ВГС (фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома и др.);

2) улучшение качества жизни пациентов и устранение их стигматизации в обществе;

3) предотвращение дальнейшей передачи ВГС [7].

Главным критерием эффективности терапии ВГС-инфекции является достижение устойчивого вирусологического ответа (англ. SVR — sustained virological response), который определяется как отсутствие обнаружения РНК ВГС у пациента на 12-й неделе (SVR12) или на 24-й неделе (SVR24) после завершения лечения [8]. SVR соответствует излечению ВГС-инфекции с крайне низкой вероятностью последующего рецидива. Для оценки достижения SVR необходимо использовать чувствительные молекулярные методы с нижним пределом обнаружения <15 МЕ/мл. В случае использования менее чувствительных методов с нижним пределом обнаружения <1000 МЕ/мл достижение SVR следует учитывать только на 24-й неделе после завершения терапии (следует полагаться только на SVR24) [7].

Длительное время лечение ХГС было основано на применении пэгилированного интерферона (peg-IFN) и рибавирина (RBV) [9]. SVR при применении данной схемы терапии в течение 48 нед развивался у 40—50% пациентов, инфицированных 1, 4, 5 и 6 генотипами. При лечении ВГС-инфекции, вызванной 2 и 3 генотипами, SVR развивался в 70—80% в течение 24 нед. Действие peg-IFN заключается в индукции противовирусного ответа в гепатоцитах через специфические рецепторы интерферона и другие сложные сигнальные пути [10]. RBV, как считается, имеет несколько потенциальных способов действия, хотя ни один из них окончательно не объясняет способность усиливать терапию интерфероном. Предлагаемые механизмы действия RBV включают прямое ингибирование РНК-зависимых РНК-полимераз, вирусный мутагенез, иммуномодулирующие эффекты через баланс Th1/Th2 лимфоцитов и ферментативное ингибирование клеточного запаса гуанозинтрифосфата [11]. Данная комбинированная схема имеет многочисленные побочные эффекты (тошнота, сыпь, кашель, развитие нейтропении, тромбоцитопении, анемии и др.) и плохо переносится большинством пациентов [12].

Детальное изучение строения генома ВГС и цикла его репликации привело к разработке целого ряда ПППД. Мишенями данного вида препаратов являются белки, закодированные в геноме ВГС и играющие ключевые роли в его жизненном цикле. ПППД демонстрируют высокую эффективность, хорошую переносимость пациентами, снижение взаимодействия с другими лекарственными препаратами, сокращение курса лечения, многие из них эффективны в отношении разных генотипов, то есть являются пангенотипными [13—15]. Все разработанные на сегодняшний день ПППД применяются в удобной пероральной форме.

Существует три основных класса ПППД:

1) ингибиторы NS3 (NS3/4A) сериновой протеазы (telaprevir, boceprevir, simeprevir, faldaprevir, asunaprevir, sovaprevir и др.);

2) ингибиторы компонента полимеразного комплекса белка NS5A (daclatasvir, ombitasvir, velpatasvir, ledipasvir, elbasvir, samatasvir и др.);

3) ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B (нуклеозидные: sofosbuvir и др., ненуклеозидные: deleobuvir и др.).

Рассмотрим их по очереди:

Ингибиторы NS3 сериновой протеазы

Сериновая протеаза NS3 располагается в N-концевой области NS3 региона. Домен NS3 сериновой протеазы взаимодействует с кофактором NS4A для проявления своей активности, заключающейся в расщеплении четырех специфических сайтов. Структура NS3 протеазы хорошо изучена, и ее активность является привлекательной мишенью для создания лекарств, эффективно блокирующих репликацию вируса [16]. Ингибиторы NS3 протеазы представляют собой соединения — пептидомиметики. Они связываются с каталитическим центром фермента и блокируют посттрансляционный процессинг вирусного полипротеина в сайтах расщепления NS3/4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A и NS5A/NS5B, предотвращая высвобождение неструктурных белков [17].

Ингибиторы NS3 протеазы обладают высокой эффективностью, но при этом имеют ряд потенциальных ограничений. Поскольку аминокислотная последовательность протеазного домена NS3 значительно различается у разных генотипов ВГС, ингибиторы протеазы вследствие своей высокой специфичности проявляют разную активность в отношении разных генотипов. Кроме того, поскольку ВГС имеет достаточно высокую скорость накопления мутаций, большой проблемой является развитие резистентности к данным препаратам [13].

Барьер резистентности определяется как количество аминокислотных замещений, необходимых для развития полной устойчивости к препарату. ПППД с низким барьером резистентности неэффективны уже при возникновении одной или двух аминокислотных замен в белке-мишени, в то время как для препаратов с высоким барьером резистентности необходимо 3 и более аминокислотных замен в одной и той же области для потери своей активности. Ингибиторы NS3 протеазы первого поколения (telaprevir, boceprevir) обладают низким барьером резистентности и эффективны в отношении только 1 генотипа. У ингибиторов протеазы второго поколения (simeprevir, faldaprevir, asunaprevir, sovaprevir) барьер резистентности существенно выше, так же, как и эффективность в отношении различных генотипов ВГС, за исключением генотипа 3.

Ингибиторы белка NS5A

Белок NS5A ВГС представляет собой связанный с мембраной неструктурный фосфопротеин, существующий в базовой фосфорилированной форме (p56) или гиперфосфорилированной форме (p58). NS5A выполняет важные функции в репликации ВГС и сборке вирионов, а также, возможно, участвует в стимулировании канцерогенеза печени и развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Известно, что NS5A взаимодействует с рядом клеточных белков и играет существенную роль в формировании устойчивости к интерферону in vivo. Ингибиторы NS5A связываются с доменом 1 белка NS5A и нарушают его гиперфосфорилирование, которое необходимо для успешной репликации ВГС. Кроме того, ингибиторы NS5A блокируют сборку и высвобождение вирусных частиц [18—20]. Этот двойной механизм обеспечивает

Таблица 1. **Комбинации ПППД, используемые для лечения ХГС**

Генотип (субгенотип)	Комбинация и дозировка*	Длительность курса терапии	Уровень доказательности**	Ссылка
1-1a	Sofosbuvir (400 мг) + velpatasvir (100 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ[1] без цирроза или с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 98% (206/210) [28] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 95% (63/66) [29]
	Glecaprevir (300 мг) + pibrentasvir (120 мг)	8 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза	A1	SVR12 — 98% (150/152) [30]
		12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 98% (47/48) [31]
	Sofosbuvir (400 мг) + ledipasvir (90 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 98% (141/144) [32] SVR12 — 98% (84/86) [33] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 96% (240/250) [34]
		8 нед — возможная длительность для ранее не леченных пациентов без цирроза	B2	SVR12 — 93% (159/171) [35]
		Не рекомендуется для пациентов с НОПТ	B1	[36]
	Grazoprevir (100 мг) + elbasvir (50 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза или с компенсированным циррозом при вирусной нагрузке до лечения менее 800 тыс. копий в мл	B1	SVR12 — 99% (121/122) [37] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 97% (139/144) [37]
		Не рекомендуется для пациентов с вирусной нагрузкой более 800 тыс. копий в мл	A1	[7]
1-1b	Sofosbuvir (400 мг) + velpatasvir (100 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза или с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 99% (117/118) [28] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 92% (11/12) [29]
	Glecaprevir (300 мг) + pibrentasvir (120 мг)	8 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза	A1	SVR12 -100% (198/198) [30]
		12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 100% (39/39) [31]
	Sofosbuvir (400 мг) + ledipasvir (90 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза или с компенсированным циррозом	A1	SVR12 -100% (66/66) [32] SVR12 — 97% (72/74) [33] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 96% (74/77) [34
		8 нед — возможная длительность для ранее не леченных пациентов без цирроза	B1	SVR12 — 98% (42/43) [35] SVR12 — 99% (235/237) [38]
	Grazoprevir (100 мг) + elbasvir (50 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза или с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 99% (129/131) [39] SVR12 — 98% (382/389) [40] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 95% (42/44) [37]
		8 нед — возможная длительность для ранее не леченных пациентов с фиброзом стадии F0-F2	B2	SVR12 — 97% (66/68) [41]
	Ombitasvir (12,5 мг) + paritaprevir (75 мг) + ritonavir (50 мг) + dasabuvir (250 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза или с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 99% (207/209) [42] SVR12 — 98% (81/83) [43] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 100% (7/7) [44]
		8 нед — возможная длительность для ранее не леченных пациентов с фиброзом стадии F0-F2	B2	SVR12 — 97% (161/166) [45]
2	Sofosbuvir (400 мг) + velpatasvir (100 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза или с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 99% (133/134) [46] SVR12 —100% (104/104) [28] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 100% (11/11) [29]
	Glecaprevir (300 мг) + pibrentasvir (120 мг)	8 нед для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза	A1	SVR12 — 98% (53/54) [47] SVR12 —98% (127/129) [48] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 100% (12/12) [49]
		12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 100% (38/38) [48] SVR12 — 100% (31/31) [31]

Окончание табл. 1. см. на след стр.

Таблица 1. **Комбинации ПППД, используемые для лечения ХГС** *(окончание)*

Генотип (субгенотип)	Комбинация и дозировка*	Длительность курса терапии	Уровень доказательности**	Ссылка
3	Sofosbuvir (400 мг) + velpatasvir (100 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза	A1	SVR12 — 98% (160/163) [46] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 92% (11/12) [29]
		Не рекомендуется для пациентов с компенсированным циррозом	B2	[46]
	Glecaprevir (300 мг) + pibrentasvir (120 мг)	8 нед — для ранее не леченных пациентов с фиброзом стадии F0-F2	A1	SVR12 — 95% (149/157) [50] SVR12 — 95% (198/208) [51]
		8 нед — для ранее не леченных пациентов с фиброзом стадии F3, но без цирроза	B2	
		12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза	B1	SVR12 — 97% (67/69) [51]
		16 нед — для пациентов с НОПТ с компенсированным циррозом	B1	SVR12 — 96% (45/47) [52] SVR12 — 94% (48/51) [53]
	Sofosbuvir (400 мг) + velpatasvir (100 мг) + voxilaprevir (100 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ с компенсированным циррозом	B2	SVR12 — 96% (106/110) [54]
4	Sofosbuvir (400 мг) + elpatasvir (100 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза или с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 100% (116/116) [28] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 100% (4/4) [29]
	Glecaprevir (300 мг) + pibrentasvir (120 мг)	8 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза	A1	SVR12 — 93% (43/46) [47] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 100% (16/16) [49]
		12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ с компенсированным циррозом	A1	SVR12 — 99% (75/76) [55]
	Sofosbuvir (400 мг) + ledipasvir (90 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом	B1	SVR12 — 95% (20/ 21) [56] SVR12 — 96% (21/22) [57]
		Не рекомендуется для пациентов с НОПТ	B1	
	Grazoprevir (100 мг) + elbasvir (50 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов без цирроза или с циррозом при вирусной нагрузке до начала терапии менее 800 тыс. копий в мл	A1	SVR12 — 100% (18/18) [39] SVR12 — 96% (27/28) [37]
		Не рекомендуется для ранее не леченных пациентов с вирусной нагрузкой более 800 тыс. копий в мл и пациентов с НОПТ независимо от вирусной нагрузки	A1	
5	Sofosbuvir (400 мг) + velpatasvir (100 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза или с компенсированным циррозом	B1	SVR12 — 97% (34/35) [28]
	Glecaprevir (300 мг) + pibrentasvir (120 мг)	8 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза	B1	SVR12 — 100% (2/2) [47]
		12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ с компенсированным циррозом	B1	SVR12 — 100% (26/26) [55]
	Sofosbuvir (400 мг) + ledipasvir (90 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов без цирроза или с циррозом	B1	SVR12 — 95% (39/41) [58]
		Не рекомендуется для пациентов с НОПТ	B1	
6	Sofosbuvir (400 мг) + velpatasvir (100 мг)	12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза или с компенсированным циррозом	B1	SVR12 — 100% (41/41) [28] SVR12 — 97% (35/36) [59]
	Glecaprevir (300 мг) + pibrentasvir (120 мг)	8 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ без цирроза	B1	SVR12 — 90% (9/10) [47] SVR12 при ВГС+ВИЧ — 100% (3/3) [49]
		12 нед — для ранее не леченных пациентов и пациентов с НОПТ с компенсированным циррозом	B1	SVR12 — 100% (19/19) [55]
	Sofosbuvir (400 мг) + ledipasvir (90 мг)	12 нед — впервые леченные без цирроза или с компенсированным циррозом	B1	SVR12 — 96% (24/25) [60]
		Не рекомендуется для пациентов с НОПТ	B1	

Примечание. [1]НОПТ — негативный ответ на предшествующую терапию.

* — согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации изучения печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) представленные варианты комбинаций ПППД считаются эквивалентными, и их порядок представления в таблице не указывает на какое-либо превосходство или предпочтение.

Жирным шрифтом выделены пангенотипные комбинации ПППД, шрифтом без выделения — генотип-специфические комбинации ПППД.

** — качество доказательств (Evidence quality): A — высокое, дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке эффекта; B — среднее, дальнейшие исследования могут оказать значительное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут изменить оценку. Рекомендация (Recommendation): 1 — сильная; 2 — слабая.

быстрое прекращение воспроизводства вируса в течение первых дней после приема препаратов. Сайт связывания ингибиторов NS5A достаточно консервативен у разных генотипов ВГС, что обеспечивает пангенотипность данного класса ППД [21].

Ингибиторы NS5B РНК-зависимой РНК-полимеразы

Ингибиторы полимеразы препятствуют репликации ВГС, связываясь с РНК-зависимой РНК-полимеразой NS5B. Данный класс ППД можно разделить на 2 подкласса: нуклеозидные ингибиторы (НИ) и ненуклеозидные ингибиторы (ННИ) [22, 23]. НИ имитируют природные субстраты полимеразы и включаются во вновь синтезируемую цепь РНК, вызывая ее обрыв. Поскольку активный сайт NS5B РНК-полимеразы высоко консервативен, НИ проявляют, как правило, пангенотипность. Однако даже одиночные аминокислотные замещения в активном центре NS5B могут приводить к потере функции НИ. Стоит отметить, что резистентность к НИ развивается у людей крайне редко, поскольку вирусные изоляты, несущие такие мутации, часто имеют сниженную жизнеспособность.

ННИ связываются с отдельными сайтами, располагающимися за пределами активного центра, и приводят к конформационным изменениям РНК-полимеразы до образования ею элонгационного комплекса. NS5B имеет типичную структуру «правой руки», характерную для большинства РНК-полимераз, и предполагает существование как минимум четырех сайтов связывания ННИ. Резистентность к ННИ встречается чаще, чем к НИ, поскольку мутации в сайтах связывания ННИ не обязательно приводят к нарушению функции полимеразы.

Host-Targeting Antivirals (HTA)

Репликация ВГС может быть блокирована путем воздействия и на некоторые клеточные компоненты, участвующие в жизненном цикле вируса. Так как в этом случае мишенью являются белки клетки-хозяина, эти агенты проявляют пангенотипность и обладают высоким барьером резистентности [24]. Наиболее известным является препарат alisporivir, ингибирующий изомеразную активность циклофилина А, который связывает NS5A и имеет важное значение для репликации ВГС [25, 26]. На второй фазе клинических испытаний комбинация alisporivir с RBV показала развитие SVR24 >90% у пациентов, инфицированных 2 и 3 генотипами.

Мутационная устойчивость к ППД

При монотерапии ППД с низким барьером резистентности происходит быстрая селекция предсуществующих вариантов квазивида ВГС, содержащих аминокислотные замещения, придающие устойчивость к данному препарату. Рекомендованные на сегодняшний день схемы лечения ППД без применения интерферона и рибавирина представляют собой комбинацию препаратов разных классов, обеспечивая повышение барьера резистентности [27]. В **табл. 1** приведены комбинации ППД, которые прошли клинические испытания для лечения ХГС.

Как следует из **табл. 1**, далеко не все комбинации современных препаратов являются пангенотипными. Это означает, что часть ППД имеет наивысшую степень эффективности только по отношению к одному-двум генотипам ВГС, в зависимости от комбинации входящих в состав действующих веществ. Так или иначе, в качестве минимального требования перед началом курса лечения каждому пациенту следует знать свой генотип, следовательно, очень важное значение имеет своевременная диагностика, обнаружение инфекции на ранних стадиях и способность выявить факторы устойчивости вируса, тогда лечение будет наиболее эффективно. Однако в настоящее время ВОЗ в большинстве случаев рекомендует начинать терапию посредством пангенотипной схемы лечения ППД сразу после выявления РНК ВГС в крови пациента, минуя стадию генотипирования [61]. Эта рекомендация не распространяется на подростков 12—17 лет и на взрослых пациентов с генотипом 3 при определенных пангенотипных схемах, для которых необходимость определения генотипа ВГС сохраняется. Для всех пациентов, не ответивших на терапию, обязательным является определение последовательностей генов NS3, NS5a, NS5b, картирование мутаций и выбор новой схемы лечения с учетом полученной информации.

Мы провели анализ наиболее часто встречающихся аминокислотных замен, которые обусловливают устойчивость к ППД для распространенных на нашей территории генотипов ВГС **(табл. 2)**. В России выявляется 3 основных генотипа ВГС: 1 (54,9%), 2 (8,1%) и 3 (36,3%), среди которых наиболее распространены субтипы 1b и 3a. Субтипы 1a и 2a встречаются довольно редко, но повсеместно на территории страны. Остальные субтипы регистрируются в единичных случаях [2]. Геномные исследования показали, что для ВГС имеет место такое явление, как рекомбинация, в результате которого формируются и распространяются новые варианты генома вируса. Рекомбинантные изоляты встречаются и на территории России, примерно, в 1% случаев. Незначительная доля выявляемых рекомбинантов во многом связана с тем, что современные тест-системы не направлены на их поиск [62].

Частота встречаемости мутаций устойчивости к ППД в разных регионах России и мира может существенно отличаться. Нами проанализированы 19 нуклеотидных последовательностей гена NS5a

и 83 последовательности гена NS5b изолятов ВГС, полученных от ВГС-ВИЧ коинфицированных пациентов Новосибирска.

Среди 19 последовательностей гена NS5a в 4 были обнаружены замены, причем 2 образца содержали по одной мутации:

1) L28M (субтип 1b) — для этой мутации отмечается устойчивость к препаратам daclatasvir и ombitasvir [63];

2) Y93H (субтип 3a) — устойчивость к pibrentasvir, elbasvir, velpatasvir, daclatasvir, ledipasvir и к ombitasvir [27].

Еще один образец содержал сразу 2 мутации в соседних позициях: R30Q и L31M (субтип 1b) — эти мутации формируют устойчивость вируса против препаратов daclatasvir, ombitasvir, elbasvir и velpatasvir [63].

Анализ 83 последовательностей гена NS5b выявил наличие только одной мутации C316N и только в образцах субтипа 1b (n=42), но частота встречаемости этой мутации (n=25) была очень высока и составила 59,5%. C316N (субтип 1b) — мутация, приводящая к устойчивости против препаратов dasabuvir и sofosbuvir [63]. Полученные данные свидетельствуют о больших рисках использования монотерапии ПППД, в частности, в группе ВИЧ-ВГС коинфицированных в Новосибирске. Особенно большую опасность представляет широко распространенная монотерапия препаратом sofosbuvir, которая может способствовать быстрому распространению в популяции устойчивых вариантов ВГС.

Возможность искоренения гепатита С

В связи с появлением ПППД ряд стран — членов ВОЗ, с участием России, выдвинули Глобальную стратегию по искоренению вирусного гепатита С. Стратегия нацелена на сокращение числа новых случаев инфицирования ВГС на 80% и случаев смертности от ВГС на 65%, а также на увеличение числа диагнозов ВГС с <5% до 90% и числа лиц, имеющих право на лечение ВГС, от <1 до 80% в период между 2015 и 2030 г. [64].

В ряде стран Евросоюза была проведена оценка реализации стратегии ВОЗ с учетом затрат на информирование, скрининг и лечение ВГС-инфицированных граждан. В расчеты принималась только безинтерфероновая терапия на основе ПППД, но не учитывался риск реинфекции ВГС после терапии. Исходя из сделанных расчетов, стоимость национальных программ даже для развитых стран Евросоюза, таких как Швейцария, Франция, Италия, Германия, Греция, оказалась чрезвычайно высокой и составляет миллиарды евро [65—67].

Учитывая, что число ВГС-инфицированных в России в десятки раз выше, чем в развитых странах Евросоюза, достижение целей, декларированных ВОЗ, представляет большие финансовые трудности. Тем не менее федеральные средства, выделяемые на терапию ХГС, существенно увеличились за последние 3 года. По предварительным данным, с 2017 г. по февраль 2020 г. государство потратило на все ПППД (включая те, которые должны комбинироваться с интерфероном) более 16,8 млрд руб. [68].

Важно отметить особую значимость федеральных закупок препарата sofosbuvir — это закупки для лечения гепатита С у людей, живущих с ВИЧ, которых в России более 1 млн человек [69]. У этого препарата минимальное количество нежелательных взаимодействий с антиретровирусной терапией, которую принимают люди с ВИЧ, и для них схемы с использованием sofosbuvir входят в число предпочтительных [7]. К сожалению, несмотря на увеличение этих закупок, число пациентов, которые получили к настоящему времени лечение по схеме, включающей sofosbuvir, незначительно. Из более чем 33 тыс. пациентов, принимающих ПППД, только 20% получали лечение препаратом sofosbuvir [68]. Кроме того, sofosbuvir был включен в федеральную программу по лечению ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов только в 2020 г., до этого закупки осуществлялись на уровне отдельных регионов. Начиная с 2020 г. объемы закупок, а значит и число пролеченных пациентов, должны существенно возрасти, и это крайне целесообразно.

Все ПППД, зарегистрированные в России, являются оригинальными и не имеют дженериков, поэтому конкуренция на торгах, которые объявляются по международному непатентованному наименованию, невозможна. Тем не менее с регистрацией каждого нового ПППД цена на уже зарегистрированные препараты снижается. Чем больше противовирусных препаратов доступно в России, тем ниже цены на них. В **табл. 3** представлены цены на зарегистрированные в настоящее время ПППД в России и их наиболее распространенные (пангенотипные) лекарственные комбинации.

Как следует из **табл. 3**, текущий уровень цен на ПППД остается серьезным барьером для правительства и пациентов. Но возможность закупать дженерики, как показывает опыт других стран, в том числе в ЕАЭС (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан), существенно влияет на доступность терапии и открывает дорогу для искоренения эпидемии, даже в условиях ограниченного бюджета. Например, наиболее дешевой на данный момент в России является комбинация sofosbuvir /daclatasvir, стоимость которой составляет около 378 тыс. рублей за курс 12 недель. В то же время в июне 2019 г. на коммерческом рынке Индии эту же комбинацию можно было приобрести за 135 долларов (даже по текущему курсу это примерно 10 500 рублей). Казахстан закупает дженерики sofosbuvir и daclatasvir для государственной программы

Таблица 2. **Известные аминокислотные замены, приводящие к устойчивости ВГС к лечению ПППД (для субтипов 1a, 1b, 2a и 3a)**

Ген	Субтип ВГС	Позиции аминокислотных замен (нумерация с начала генов)										
		36	54	55	80	122	155	156	168	170	—	—
NS3	1a	V: L/M*	T: A/S	V: I	Q: K/ L/R	S: G/ N/R	R: K	A: V	D: E/T	V: I	—	—
	1b	V: L/M	T: A/S	V: A	—	—	—	—	—	—	—	—
	2a	—	—	—	—	—	—	A: V	D: E	—	—	—
	3a	—	—	—	Q: K/R	—	R: K	A: V	D: Q	—	—	—
		24	28	30	31	32	38	58	62	92	93	121
NS5a	1a	K: G/ R/T/N	M: A/G/ I/T/V	Q:C/E/G/ H/I/L/K/ R/S/T/Y	L: I/F/ M/V	P: L	S: F	H:D/ P/L	E:D	A:P/ K/T	Y:C/F/ H/L/N/ R/S/T/W	—
	1b	—	L:M/ T/V	R:H/Q	L: I/F/ M/V	P: L	—	P:D/ H/S	—	A: E/K	Y:C/H/ N/S	V: I
	2a	T: A/G/ N/R/S	F:S/A/C/ G/L/T	K: Q/E/ G/H/R/T	L: I/F/ M/V	P: L	S: F	P:D/S	—	C: K/N/ S/T	Y:C/F/ H/N/S	—
	3a	S: G/ N/R	M: A/ G/T	A: E/G/ H/K/R/T	L: I/F/ M/V	P: L	S: F	P:D/G	S: L	E: T	Y:C/F/ H/N/S	—
		15	159	282	316	321	411	414	422	423	426	445
NS5b	1a	—	L: F	S: T	C:H/N/Y	—	—	M: I/V	R: K	M: I/T/V	M: L	—
	1b	—	L: F	S: T	C:H/N/Y	—	N:S	M: I/V	R: K	M: I/T/V	—	C: F
	2a	S: G	L: F	S: T	—	V: I	—	—	—	—	—	—
	3a		L: F	S: T	—	—	—	—	—	—	—	—
		448	451	482	486	494	495	499	553	554	556	—
NS5b	1a	Y:C	—	I: L	A: V	V: A/I	P: L	—	A: T	G:S	S: G/N/R	—
	1b	Y:C	C:S	I: L	A: V	V: A	P: L	V: A	A: V	—	S: G	—
	2a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3a	—	—	—	—	C:S	—	—	—	—	—	—

Примечание. * — до двоеточия указана аминокислота прототипной последовательности, для которой не отмечалась устойчивость, а после двоеточия перечисляются аминокислоты, которые в этой позиции приводят к устойчивости к лечению.

Таблица 3. **Стоимость зарегистрированных ПППД и их комбинаций в России, март 2020 г. (источник — [68]).**

ПППД*	Цена за уп., руб**	Цена за уп., $	Примечание
DAS/OMB/PAR + r (3D)	134 200	2 077	Зарегистрированная предельная цена
GLE/PIB	205 000	3172	Средневзвешенная цена 2020 г.
GZR/EBR	134 688	2084	Зарегистрированная предельная цена
DCV	44 000	681	Зарегистрированная предельная цена
SOF	81 950	1268	Зарегистрированная предельная цена
SOF/VEL	137 038/162 918	2121/2521	Предложенная предельная цена/фактическая средневзвешенная 2020 г.
SOF/LED	X	X	Цена неизвестна
NPV	78919	1221	Средневзвешенная цена 2020 г.

Примечание. *DAS/OMB/PAR + r (3D) — dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekira pak™, Викейра Пак), генотипы 1 и 4.
GLE/PIB — glecaprevir/pibrentasvir (Maviret™, Мавирет), генотипы 1-6
GZR/EBR — grazoprevir/elbasvir, генотипы 1 и 4
DCV — daclatasvir
SOF — sofosbuvir
SOF/VEL — sofosbuvir/velpatasvir
SOF/LED — sofosbuvir/ledipasvir
NPV — narlaprevir
** — стоимость препаратов рассчитана при курсе 1USD = 64,6183 руб.

лечения гепатита С менее чем за 100 долларов США за 12-недельную терапию [68]. Очевидно, что потенциал для снижения цены огромен, но реализация его невозможна без организации национального производства качественных дженериков [70, 71], выдачи принудительных лицензий (при условии невозможности договориться о лицензировании с патентодержателями) и/или переговоров о снижении цен в обмен на объемы (опыт Австралии и Португалии, например).

Важным является вопрос, на какие группы населения должны быть в первую очередь направлены ресурсы по терапии гепатита С. Этот вопрос имеет большое значение не только с точки зрения терапии,

но и с точки зрения профилактики новых случаев заражения ВГС и остановки эпидемии в целом. В России частота встречаемости маркеров ВГС наиболее высока (70%) в группе потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) [72]. Однако анализ эпидемии ВГС у ПИН, проведенный N. Martin и соавт. в 2016 г., показал, что с учетом высоких рисков реинфицирования профилактическая польза терапии в этой группе будет тем ниже, чем выше процент инфицирования [73]. Для повышения эффективности предотвращения передачи ВГС среди ПИН и от ПИН в другие группы населения необходимо обеспечить максимально высокий охват лечения в группе ПИН. Необходимо также одновременно и параллельно применять другие меры профилактики ВГС для ПИН, успешно использованные в других странах: программы обмена игл и шприцев или опиоидная заместительная терапия [72]. Достижение контроля над эпидемией ВГС среди ПИН в России будет иметь решающее значение для достижения общей элиминации ВГС.

Так или иначе, перед Россией стоит исключительно важная задача обеспечить терапией несколько миллионов пациентов с гепатитом С уже в ближайшие годы, чтобы приблизиться к цели искоренения ВГС, поставленной мировым сообществом. Реализация данной цели гораздо больше значит для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни, а также и биологической безопасности россиян по сравнению с многими другими, гораздо менее эффективными и более затратными мерами в других областях повышения биологической безопасности жителей России.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» ГЗ-5/16 (номер государственного учета НИР АААА-А16-116040810102-6), а также в рамках гранта FSUS-2020-0035 базового финансирования НИР в Новосибирском государственном университете и Программы повышения конкурентоспособности российских университетов ТОП-100.

Financial support

This study was a part of state assignment FBRI SRC VB “Vector” GZ-5/16 (state registration numbers NIR AAAA-A16-116040810102-6) and in the frames of Basic Research Funding Grant FSUS-2020-0035 of the Novosibirsk State University (NSU) and the Federal Top-100 Program Funding of the NSU.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):179-189. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.001
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altrai I, Duberg A-S, Muljono D, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161-176. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9
3. Llovet JM, Villanueva A, Lachenmayer A, Finn RS. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(436):408-424. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.103
4. Bartenschlager R, Baumert TF, Bukh J, Houghton M, Lemon SM, Lindenbach BD, et al. Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: Considerations for scientists and funding agencies. *Virus Res.* 2018;248:53-62. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.02.016
5. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in BGC Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012
6. Lazarus JV, Roel E, Elsharkawy AM. Hepatitis C Virus Epidemiology and the Impact of Interferon-Free Hepatitis C Virus Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(3):1-14. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036913
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026
8. Dore GJ, Feld JJ. Hepatitis C virus therapeutic development: in pursuit of «perfectovir». *Clin Infect Dis*. 2015;60(12):1829-1836. https://doi.org/10.1093/cid/civ197.
9. Kumthip K, Maneekarn N. The role of HCV proteins on treatment outcomes. *Virol J*. 2015;12:217. https://doi.org/10.1186/s12985-015-0450-x
10. Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity*. 2006;25(3):373-381. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007
11. Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2007;3(3):218-225. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960835/
12. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevi M, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(4):212-223. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.21
13. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int*. 2014;34(1):69-78. https://doi.org/10.1111/liv.12423
14. D’Ambrosio R, Degasperi E, Colombo M. Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C? *Curr Opin Virol*. 2017;24:31-37. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.03.017
15. Feld JJ. Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus (HCV): The Progress Continues. *Curr Drug Targets*. 2017;18(7):851-862. https://doi.org/10.2174/1389450116666150825111314
16. Chen KX, Njoroge FG A review of HCV protease inhibitors. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(8):821-837. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649927/
17. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger G, Bonneau P, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature*. 2003;426(6963):186-189. https://doi.org/10.1038/nature02099
18. Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder LB, Nguyen VN, Fridell RA, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*. 2010;465(7294):96-100. https://doi.org/10.1038/nature08960
19. Gish RG, Meanwell NA. The NS5A replication complex inhibitors: difference makers? *Clin Liver Dis.* 2011;15(3):627-639. https://doi.org/10.1016/j.cld.2011.05.010

20. Asselah T. NS5A inhibitors: a new breakthrough for the treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2011;54(5):1069-1072. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.033
21. Thiagarajan P, Ryder SD. The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(6):563-571. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000205
22. Varshney J, Sharma PK, Sharma A. A review on an update of NS5B polymerase hepatitis C virus inhibitors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(5):667-671. https://www.researchgate.net/publication/229006313
23. Eltahla AA, Luciani F, White PA, Lloyd AR, Bull RA. Inhibitors of the Hepatitis C Virus Polymerase; Mode of Action and Resistance. *Viruses*. 2015;7(10):5206-52024. https://doi.org/10.3390/v7102868
24. Zeisel MB, Crouchet E, Baumert TF. Host-Targeting Agents to Prevent and Cure Hepatitis C Virus Infection. *Viruses*. 2015;7(11):5659-5685. https://doi.org/10.3390/v7112898
25. Gallay PA, Lin K. Profile of alisporivir and its potential in the treatment of hepatitis C. *Drug Des Devel Ther*. 2013;2013(7):105-115. https://doi.org/10.2147/DDDT.S30946
26. Stanciu C, Trifan A, Muzica C. Efficacy and safety of alisporivir for the treatment of hepatitis C infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(4):379-384. https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1560424
27. Jeong Y, Jin B, Lee HW, Park HJ, Park JY, Kim DY, et al. Evolution and persistence of the resistance-associated substitutions of hepatitis C virus after direct-acting antiviral treatment failures. *J Viral Hepat*. 2018;25:1251-1259. https://doi.org/10.1111/jvh.12932
28. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV gGenotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-2607. https://doi.org/10.1056/nejmoa1512610
29. Wyles D, Brau N, Kottilil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfected with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, Phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6-12. https://doi.org/10.1093/cid/cix260
30. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):354-369. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702417
31. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062-1068. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30496-6
32. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889-1898. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402454
33. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015;62(1):79-86. https://doi.org/10.1002/hep.27826
34. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):705-713. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501315
35. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-1888. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402355
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol,* 2017;66:153-194. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001
37. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprev grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE COINFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2(8):319-327. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00114-9
38. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon C, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, et al. Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2017;65(4):1094-1103. https://doi.org/10.1002/hep.29005
39. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13. https://doi.org/10.7326/M15-0785
40. Wei LJ, Zhdanov K, Burnevich E, Sheen IS, Heo J, Nguyen VK, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in treatment-naive patients with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection (C-CORAL): a Phase III randomized multinational clinical trial. *J Hepatol*. 2017;66(1):529. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31460-5
41. Abergel A, Loustaud-Ratti V, Di Martino V, Gournay J, Larrey DG, Fouchard-Hubert I, et al. High efficacy and safety of the combination HCV regimen grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naive, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: interim results of the STREAGER study. *Hepatology*. 2017;66:1257A. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(18)30437-9
42. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983-1992. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402338
43. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFNcontaining regimens in genotype 1 HCV patients: the MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol*. 2016;64(1):19-28. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.015
44. Wyles D, Saag M, Viani RM, Lalezari J, Adeyemi O, Bhatti L, et al. TURQUOISE-I Part 1b: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C virus infection in HIV-1 coinfected patients on darunavir. *J Infect Dis*. 2017;215(4):599-605. https://doi.org/10.1093/infdis/jiw597
45. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, Phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):494-500. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30071-7
46. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608-2617. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512612
47. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1—6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67(2):263-271. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.039
48. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2018;67(2):505-513. https://doi.org/10.1002/hep.29510
49. Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer A, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(1):102-103. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30467-1
50. Foster GR, Gane E, Asatryam A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;66(1):33-62. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30326-4
51. Flamm SL, Wyles DL, Wang S, Mutimer DJ, Rockstroh JK, Horsmans YJ, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 3: an integrated Phase 2/3 analysis. *Hepatology*. 2017;66:35A. https://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_16.htm
52. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized Phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018;67(2):514-523. https://doi.org/10.1002/hep.29541
53. Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, Ng T, Reisch T, Beyer J, et al. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in Phase 2 and 3 clinical trials. *J Hepatol*. 2017;66:500. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31399-5

54. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 Phase 3 randomized trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113-122.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.047

55. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417-426.
https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.027

56. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-center, open-label Phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(9):1049-1054.
https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00157-7

57. Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology*. 2016;64:1049-1056.
https://doi.org/10.1002/hep.28706

58. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:459-464.
https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00529-0

59. Lim SG, Mohamed R, Le P, Tee HP, McNabb B, Lu S, et al. DDF2018-ABS-0112 Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in a genotype 1—6 hcv infected population from Singapore, Malaysia, Thailand, and Vietnam: results from a phase 3, clinical trial. *Clinical Hepatology*. 2018;67:A100.
https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-IDDFabstracts.213

60. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454-1461.e1.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.063

61. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
https://www.who.int

62. Чуб Е.В., Сиволобова Г.Ф., Нетесов С.В., Кочнева Г.В. Рекомбинантные варианты вируса гепатита С в Сибири. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;37(2):64-75.
Chub EV, Sivolobova GF, Netesov SV, Kochneva GV. Recombinant variants of HCV in Siberia. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2019;34(2):97-109. (In Russ).
https://doi.org/10.17116/molgen20193702164

63. Palanisamy N, Kalaghatgi P, Akaberi D, Lundkvist A, Chen Z-W, Hu P, et al. Worldwide prevalence of baseline resistance-associated pymorphisms and resistance mutations in HCV against current direct-acting antivirals. *Antiviral Therapy*. 2018;23(6):485-493.
https://doi.org/10.3851/IMP3237

64. Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis: planning and tracking progress towards elimination. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
https://www.who.int

65. Gountas I, Sypsa V, Papatheodoridis G, Souliotis K, Athanasakis K, Razavi H, et al. Economic evaluation of the hepatitis C elimination strategy in Greece in the era of affordable direct-acting antivirals. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1327-1340.
https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1327

66. Blach S, Schaetti C, Bruggmann P, Razavi H. Cost-effectiveness analysis of strategies to manage the disease burden of hepatitis C virus in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20026.
https://doi.org/10.4414/smw.2019.20026

67. Krauth C, Rossol S, Ortsäter G, Kautz A, Krüger K, Herder B, *et al*. Elimination of hepatitis C virus in Germany: modelling the cost-effectiveness of HCV screening strategies. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1019).
https://doi.org/10.1186/s12879-019-4524-z

68. 4 года софосбувира в России: оценка доступности, взгляд в будущее и стоит ли выдавать принудительную лицензию [архив]. Ссылка активна на 25.06.20.
4 years of sofosbuvir in Russia: assessing availability, looking into the future and whether it is worth issuing a compulsory license. (In Russ).
https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://itpcru.org/wp-content/uploads/2020/03/4-goda-sofosbuvira-v-rossii_25.03_to_publish-1.pdf&hl=ru

69. Сайт Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом [архив]. Ссылка активна на 22.06.20.
Site of the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. (In Russ).
https://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii

70. Официальный сайт АО «Фармстандарт» [архив]. Ссылка доступна на 22.06.20.
Official site of the «Pharmstandard» company. (In Russ).
https://pharmstd.ru/archivedetails_64_2918.html

71. Удачная комбинация: «Р-фарм» подал на регистрацию первую отечественную безинтерфероновую терапию гепатита С [архив]. Ссылка доступна на 30.06.20.
Successful combination: «R-Pharm» applied for registration the first domestic interferon-free therapy for hepatitis C. (In Russ).
https://vademec.ru/article/udachnaya_kombinatsiya-_-r-farm-podal_na_registratsiyu_pervuyu_otechestvennuyu_bezinterferonovuyu_t/

72. Trickey A, Fraser H, Lim A, Walker J, Peacock A, Colledge S, et al. Web Annex 4. Modelling analyses. In: Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/HIV/18.38). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
https://www.who.int

73. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, Grebely J, Miners A, Cairns J, et al. Prioritization of HCV treatment in the direct-acting antiviral era: An economic evaluation. *J Hepatol*. 2016;65(1):17-25.
https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.007

Поступила в редакцию 16.07.2020

Received 16.07.2020

После доработки 05.10.2020

Revised 05.10.2020

Принята к публикации 11.10.2020

Accepted 11.10.2020