

Резистентность к ингибиторам протеазы и эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С

С.Н. БАЦКИХ, И.В. КАРАНДАШОВА, А.Д. НЕВЕРОВ, В.П. ЧУЛАНОВ

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Resistance to protease inhibitors and efficiency of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C

S.N. BATSKIKH, I.V. KARANDASHOVA, A.D. NEVEROV, V.P. CHULANOV

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Уточнение роли резистентности вируса в эффективности противовирусной терапии с ингибиторами протеазы (ИП) у больных хроническим гепатитом С (ХГС), имеющих умеренную чувствительность к действию интерферона-α.

Материалы и методы. Обследовали 8 больных ХГС (4 мужчин и 4 женщины европеоидной расы) в возрасте от 21 года до 65 лет (медиана 52,5 года), инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1b. У 2 человек диагностирован цирроз печени, у 4 в анамнезе имелся безуспешный опыт лечения пегинтерфероном с рибавирином. Ни у кого из обследованных не было ожирения и/или инсулинорезистентности. Все 8 человек получили курс трехкомпонентной терапии с ИП (3 с боцепревиrom, 4 с телапревиrom, 1 с симепревиrom) и в результате не достигли устойчивого вирусологического ответа. Всем участникам проведено исследование для выявления мутаций в регионе NS3/4A-протеазы HCV.

Результаты. У 5 из 8 обследованных обнаружены мутации в регионе NS3/4A-протеазы вируса (в 3 случаях существенно снижающих чувствительность к действию препарата).

Заключение. У больных ХГС, имеющих умеренную чувствительность к действию интерферона-α и получающих терапию с ИП, наличие резистентности к последним в некоторых случаях имеет решающее значение для эффективности лечения, а своевременное выявление мутаций устойчивости может способствовать выбору оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, интерферон-α, ингибиторы протеазы, резистентность.

Aim. To clarify the role of virus resistance in the efficiency of antiviral therapy with protease inhibitors (PIs) chronic hepatitis C (CHC) patients, with moderate sensitivity to interferon-α.

Subjects and methods. Eight Caucasian patients (4 men and 4 women) aged 21 to 65 years (median 52.5 years) with genotype 1b hepatitis C virus (HCV) infection were included in the study. Two patients were diagnosed with liver cirrhosis; 4 had been ineffectively treated with peginterferon in combination with ribavirin. None of the patients had obesity and/or insulin resistance. All the 8 patients received triple therapy with PIs (boceprevir (n=3), telaprevir (n=4), and simeprevir (n=1)) and as a result failed to achieve a sustained virologic response. All the participants were studied to identify mutations in HCV NS3/4A region.

Results. Five of the 8 patients were found to have mutations in HCV NS3/4A region (substantially reducing drug susceptibility in 3 cases).

Conclusion. In CHC patients who are moderately sensitive to interferon-α and receive therapy with PIs, resistance to the latter is critically important for the efficiency of therapy and the timely identification of resistance mutations can contribute to the choice of an optimal treatment policy.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon-α, protease inhibitors, resistance.

HCV — вирус гепатита С
ВН — вирусная нагрузка
ИП — ингибитор протеазы
ИФН — интерферон-α
ПВТ — противовирусная терапия

ПППД — препарат прямого противовирусного действия
ХГС — хронический гепатит С
ПЭГ-ИФН — пегилированный интерферон-α
РБВ — рибавирин
УВО — устойчивый вирусологический ответ

Противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) в последние годы эволюционирует очень быстрыми темпами. В 2011 г. на смену комбинации пегилированного интерферона-α (ПЭГ-ИФН) с рибавирином (РБВ), в течение десятилетия являвшейся практически безальтернативным вариантом лечения, пришли трехком-

понентные схемы ПВТ, включающие (кроме ПЭГ-ИФН и РБВ) ингибитор вирусной протеазы (ИП) — препарат непосредственно действующий на вирус (рис. 1).

В настоящее время существует 3 основных класса препаратов прямого противовирусного действия (ПППД): ингибиторы NS3/4A-протеазы, ингибиторы NS5B-поли-

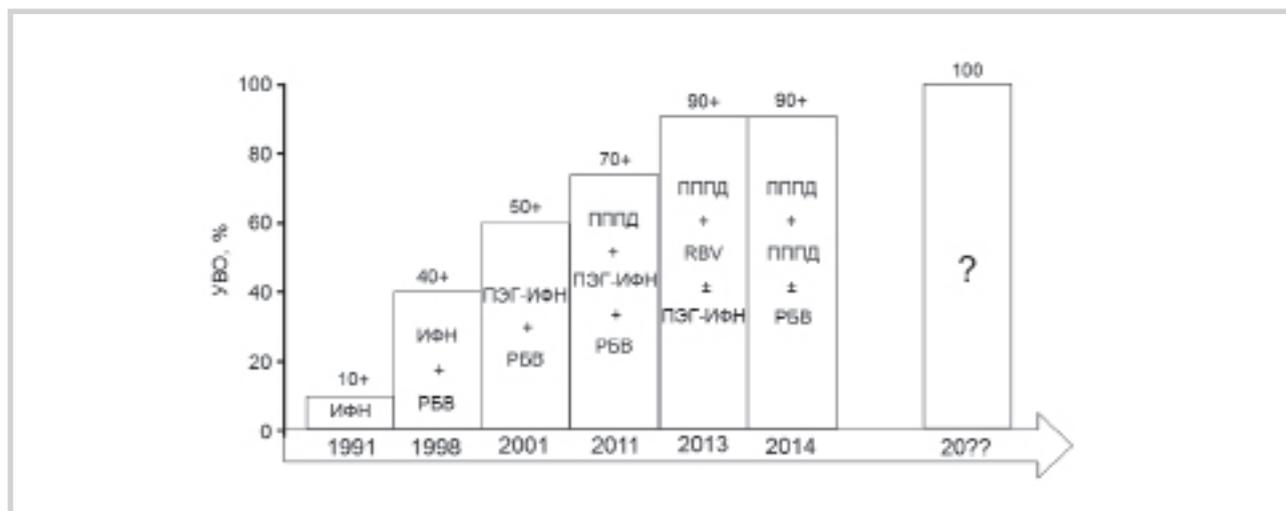


Рис. 1. Эволюция ПВТ ХГС.

УВО — устойчивый вирусологический ответ.

меразы (нуклеоз(т)идные и ненуклеоз(т)идные) и ингибиторы NS5A- комплекса вируса гепатита С (HCV).

В 2013—2014 гг. за рубежом появились схемы ПВТ, в которых ПЭГ-ИФН не является обязательным компонентом (так называемые безинтерфероновые варианты лечения, состоящие только из комбинаций ПППД различных классов). Вероятно, сейчас уже можно задумываться и о появлении идеального препарата для лечения больных гепатитом С. Однако ближайшие перспективы лечения больных ХГС, очевидно, связаны именно с применением комбинаций ПППД.

До недавнего времени в нашей стране основной стратегией лечения больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, являлась трехкомпонентная терапия, состоящая из комбинации ПЭГ-ИФН и РБВ с одним из ИП (телпревиром, боцепревиром или симепревиром) [1].

В отличие от ПЭГ-ИФН и РБВ, влияющих на вирус преимущественно через иммунную систему организма больного, ПППД (в том числе ингибиторы NS3/4A-протеазы) непосредственно подавляют вирусные белки. С началом применения ПППД для лечения больных ХГС появилась новая для этого заболевания проблема (хорошо знакомая специалистам, занимающимся гепатитом В и ВИЧ-инфекцией) — резистентность вируса. Этот феномен обусловлен формированием мутаций, позволяющих вирусу изменять свои свойства, в результате чего противовирусный препарат теряет эффективность.

Важной характеристикой любого ПППД является его генетический барьер, определяющийся минимальным количеством мутаций, которые одновременно должны

присутствовать в геноме вируса, для приобретения им резистентности. Если для формирования резистентности достаточно лишь одной мутации, то препарат расценивается как имеющий низкий генетический барьер. Препарат, для возникновения устойчивости к которому необходимо одновременно наличие нескольких мутаций в геноме вируса, считается обладающим высоким генетическим барьером.

Ингибиторы NS3/4A-протеазы как первой, так и второй волны относятся к препаратам с низким генетическим барьером (табл. 1).

Исходно в организме больного ХГС существует гетерогенная популяция вируса (в том числе различные резистентные к ПППД варианты). При монотерапии ПППД с низким генетическим барьером (например, одним из ингибиторов NS3/4A-протеазы) вирусная нагрузка (ВН) вначале быстро, затем плавно снижается за счет эффективного ингибирования чувствительных вариантов HCV (дикого типа), доминирующих в начале ПВТ. При достаточной продолжительности такого воздействия можно добиться полной элиминации вируса дикого типа. Популяция резистентных (устойчивых к действию ПППД) вариантов HCV, присутствующих в начале терапии в незначительном количестве, при этом может расти в геометрической прогрессии.

Описано значительное количество мутаций в регионе NS3/4A-протеазы HCV, в том числе ассоциированных с резистентностью вируса к ИП [2—4]. Аминокислотные замены, связанные со значительным снижением чувствительности к действию каждого из препаратов, выделены на рис. 2 жирным шрифтом.

Мутации в регионе NS3/4A-протеазы HCV приводят к нарушению связывания препарата с каталитическим

Сведения об авторах:

Карандашова Инга Владимовна — к.б.н., с.н.с. лаб. вирусных гепатитов отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии; e-mail: inga.karandashova@pcr.ru

Неверов Алексей Дмитриевич — к.б.н., с.н.с. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии

Чуланов Владимир Петрович — д.м.н., зав. научно-консультативным клинико-диагностическим центром ЦНИИ эпидемиологии; e-mail: vladimir.chulanov@pcr.ru

Контактная информация:

Бацких Сергей Николаевич — к.м.н., н.с. ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 3а; тел.: +7(495)788-0002 доб. 24-18; e-mail: zdoc@mail.ru

Таблица 1. Основные характеристики ингибиторов NS3/4A-протеазы HCV

| Характеристика | Препарат | |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | 1-я волна | 2-я волна |
| | боцепревивр, теллапревивр | симепревивр |
| Механизм действия | Ковалентное ингибирование | Нековалентное ингибирование |
| Возможные комбинации | ПЭГ-ИФН/РБВ | ПЭГ-ИФН/РБВ, другие ПППД |
| Генотипическая активность | GT1 (GT 1b > GT1a) | Все GT (кроме GT3) |
| Генетический барьер | Низкий (GT 1b > GT1a) | Низкий (GT 1b > GT1a) |

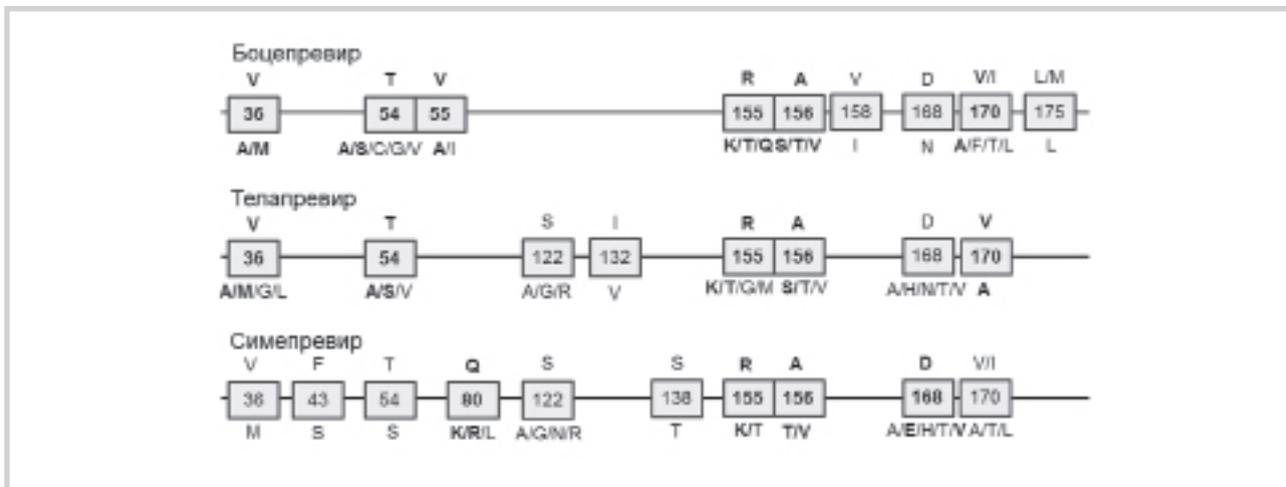


Рис. 2. Варианты мутаций в гене NS3/4A-протеазы вируса, ассоциированные с резистентностью к ИП.

центром указанного фермента и как следствие ослабление ингибирующего влияния ИП на репликацию вируса.

Формирование резистентности зависит не только от характеристик препарата, но также от особенностей вируса. Одним из основных свойств вируса является его способность выживать и размножаться в организме. Для формирования клинически значимой резистентности варианты вируса, устойчивые к действию ПППД в силу наличия определенных мутаций, должны быть способны заполнить собой пространство, освобожденное диким типом HCV под влиянием ПВТ. Поэтому штаммы вируса, обладающие высокой устойчивостью к действию препарата, в сочетании со слабой способностью к репликации, клинически не столь значимы (в плане неэффективности лечения), как варианты HCV, менее устойчивые к терапии, но способные на ее фоне активно размножаться.

Непременным условием эффективного воздействия на HCV является достаточная концентрация противовирусного препарата в организме. При адекватном количестве действующего вещества подавляется репликация не только дикого штамма HCV, но и его менее чувствительных к терапии вариантов. В связи с этим при проведении ПВТ с применением ПППД особое значение имеет точное соблюдение больным схемы приема лекарственного препарата.

Хорошо известно, что залогом успеха при проведении терапии ПЭГ-ИФН с РБВ является чувствительность пациента к действию интерферона (ИФН). При безинтерфероновых вариантах лечения эффективность напрямую

зависит от наличия клинически значимой резистентности к применяемым ПППД.

Значение резистентности вируса при использовании схем ПВТ, сочетающих ПЭГ-ИФН/РБВ с ПППД (ИП), неясно. В клинических исследованиях II и III фаз показано, что у большинства пациентов, не достигших УВО в результате трехкомпонентной терапии с теллапревивром и боцепревивром, после окончания лечения доминирует вирусная популяция, резистентная к действию ИП [5–7]. Несмотря на это отдельные специалисты при терапии ПЭГ-ИФН/РБВ и ИП решающую роль отводят чувствительности больного к действию ИФН, пренебрегая при этом вкладом резистентности в эффективность (или неэффективность) лечения [8].

Мы согласны, что при использовании схем ПВТ, включающих ПЭГ-ИФН (в любых сочетаниях), именно чувствительность пациента к ИФН в основном определяет успешность лечения. Вместе с тем считаем, что в некоторых случаях (в частности, при трехкомпонентной терапии с ИП) решающее значение для результата терапии может иметь наличие или отсутствие у вируса резистентности к ПППД.

При высокой чувствительности пациента к ИФН наличие мутаций устойчивости к ИП незначимо, так как подавление всех штаммов вируса (диких и резистентных) обеспечивается ПЭГ-ИФН/РБВ.

При низкой чувствительности к ИФН выявление мутаций резистентности незначимо в силу того, что проводимая в данном случае по сути монотерапия ИП дает слабый эффект и всегда обречена на неудачу.

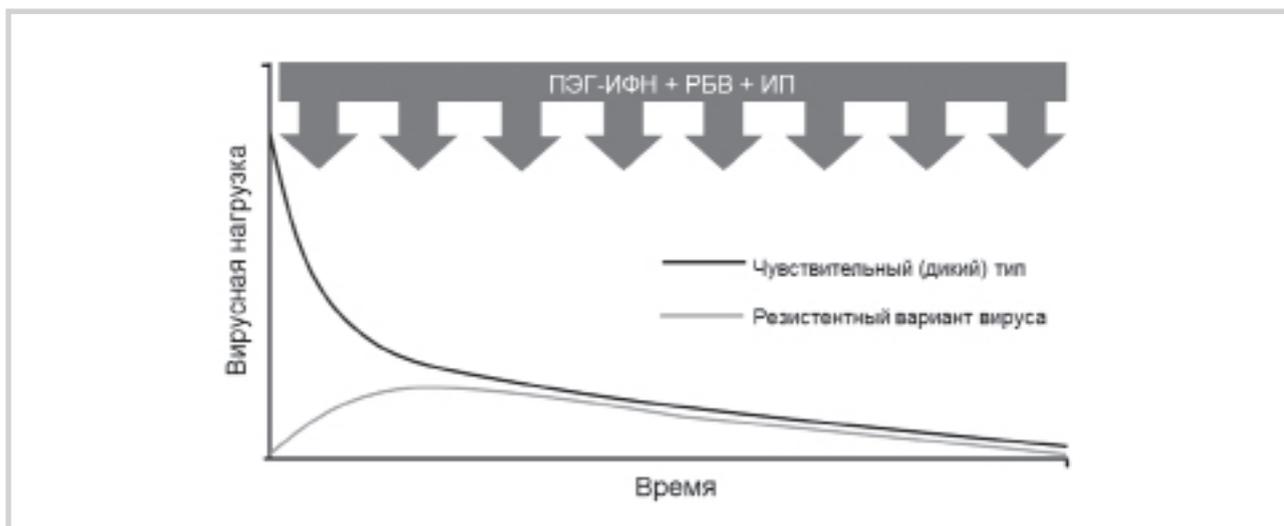


Рис. 3. Динамика ВН на фоне терапии с ИП при умеренной чувствительности к ИФН.

Очевидно, что решающее значение для результата лечения устойчивость к действию ИП (наряду с продолжительностью ПВТ) может иметь при умеренной чувствительности к ИФН. Предполагаемая динамика концентрации чувствительных и резистентных вариантов вируса на фоне терапии ПЭГ-ИФН/РБВ в сочетании с ПППД, имеющим низкий генетический барьер (например, с ИП), представлена на рис. 3.

Материалы и методы

Обследовали 8 больных ХГС (4 мужчин и 4 женщины европеоидной расы) в возрасте от 21 года до 65 лет (медиана 52,5 года), инфицированных HCV генотипа 1b. Из 8 участников 7 имели генотип СТ IL-28B. Ни у кого из обследованных не выявлено ожирения и/или инсулинорезистентности.

Выраженность фиброза печени оценена с помощью общепринятых для этого методов: 3 больным выполнена эластометрия печени с помощью аппарата FibroScan («Echosens», Франция), 2 — пункционная биопсия печени, у 2 применялись оба метода. У одного пациента оценка фиброза (в силу неприменимости указанных методов) не произведена. У 2 человек на момент включения в исследование обнаружен тяжелый фиброз (цирроз) печени, у 2 выявлен умеренный фиброз, у остальных не получено данных, подтверждающих наличие фиброзных изменений в печени.

Все 8 человек перед включением в исследование получили курс ПВТ с ИП (3 с боцепревиrom, 4 с телапревиrom, 1 с симепревиrom), в результате которого они не достигли УВО. У 4 больных ранее имелся безуспешный опыт лечения ПЭГ-ИФН/РБВ. В сроке до 1 года после завершения лечения с применением ИП всем участникам проведено исследование для выявления мутаций в регионе NS3/4A-протеазы HCV.

В целях выделения РНК HCV использовали комплект реагентов РИБО-преп, для обратной транскрипции — REVERTA-L, для генотипирования вируса — АмплиСенс HCV-Генотип-FL, для определения однонуклеотидного полиморфизма в гене IL-28B — АмплиСенс Геноскрин-IL28B-FL. Для выявления мутаций устойчивости HCV к ингибиторам NS3/4A-протеазы методом прямого секвенирования использована экспериментальная серия набора реагентов АмплиСенс HCV-NS3-Resist-seq. Анализировали фрагмент генома вируса, кодирующий NS3-протеазу, размером 650 п.н., включающий следующие позиции, ассоциированные с возникновением устойчивости вируса к данному классу препаратов: V36AM, F43S, T54AS, V55AK, Q80KR,

S122AR, R155KTQ, A156STVD, D168AETV, IV170FAT, M175L. Реакцию циклического секвенирования, очистку продуктов реакции секвенирования, денатурацию и автоматическую детекцию нуклеотидной последовательности осуществляли с использованием реактивов и оборудования «Applied Biosystems» (США).

Результаты и обсуждение

У 5 из 8 обследованных обнаружены мутации в регионе NS3/4A-протеазы вируса: у 2 человек не влияющие на эффективность действия препарата, у 3 существенно снижающие чувствительность к ИП. Сведения о предыдущем курсе лечения и основные результаты обследования пациентов приведены в табл. 2. Мутации в геноме HCV, ассоциированные с резистентностью к действию ИП, выделены жирным шрифтом.

Почти всех участников нашего исследования на основании генотипа IL-28B, стадии фиброза, а также (главным образом) по ответу на курс ПВТ можно отнести к лицам с умеренной чувствительностью к ИФН. Исключение составил пациент №5, исходно представлявшийся как идеальный кандидат для лечения. Молодой возраст, генотип СС IL-28B, отсутствие фиброза, отрицательный результат теста на РНК HCV после 4-недельной вводной фазы перед добавлением боцепревира внушали оптимизм относительно успешности результата лечения. Однако за 1 мес до окончания ПВТ у данного пациента произошел вирусологический прорыв. Благоприятное сочетание исходных характеристик, хорошая чувствительность к ИФН (подтвержденная достижением быстрого вирусологического ответа после вводной фазы) и отсутствие мутаций устойчивости в регионе NS3/4A-протеазы HCV не позволяют объяснить неудачу лечения в данном случае ничем иным, кроме несоблюдения больным графика приема лекарственных препаратов (хотя сам больной это отрицает).

Анализируя результаты курса терапии у остальных 7 пациентов, следует отметить, что наряду с умеренной чувствительностью к действию ИФН решающими факторами неэффективного лечения у них стали наличие резистентности вируса к ИП и/или недостаточная продолжи-

Таблица 2. Данные анамнеза и основные результаты обследования*

| № пациента | ПВТ в анамнезе (схема, ответ, исход) | Стадия фиброза | Генотип IL-28В | Схема ПВТ | Результат ПВТ | Выявленные мутации |
|------------|--------------------------------------|----------------|----------------|-----------|---------------|--------------------|
| 1 | P/R — MBO, рецидив | 2 | СТ | P/R/BOC | Рецидив | V55A, M175L |
| 2 | Не было | 0 | СТ | P/R/BOC | Рецидив | V170T |
| 3 | Не было | 4 | СТ | P/R/TVR | Прорыв | Не обнаружено |
| 4 | P/R — MBO, рецидив | 2 | СТ | P/R/SMV | Прорыв | Q80R, D168E |
| 5 | Не было | 0 | СС | P/R/BOC | Прорыв | Не обнаружено |
| 6 | P/R — HO | 4 | СТ | P/R/TVR | Прорыв | S122T |
| 7 | Не было | н/д | СТ | P/R/TVR | Прорыв | V36M |
| 8 | P/R — MBO, прорыв | 0 | СТ | P/R/TVR | Прорыв | Не обнаружено |

Примечание. * — подробное описание клинических случаев см. в тексте. P — пегинтерферон- α ; R — рибавирин; BOC — боцепревир; TVR — теллапревир; SMV — симепревир; MBO — медленный вирусологический ответ; HO — нулевой ответ; н/д — нет данных.

тельность периода, в течение которого применялись 3 препарата.

Участники №1, 4 и 7 нашего исследования, у которых обнаружены мутации в геноме HCV (см. табл. 2), существенно снижающие чувствительность к действию ИП (см. рис. 2), очевидно, имели очень скромные шансы на достижение УВО. Наличие у вируса резистентности к ИП по сути превращало их трехкомпонентную терапию в лечение лишь ПЭГ-ИФН с РБВ, безуспешный опыт которого у пациентов № 1 и 4 уже имелся. Несомненно, выявление резистентности вируса в начале периода применения трех препаратов обеспечило бы более точное раннее прогнозирование эффективности лечения и способствовало бы принятию адекватного решения о досрочном прекращении бесперспективного курса ПВТ у этих больных.

Вместе с тем участникам № 2, 3, 6 и 8 (см. табл. 2) отсутствие мутаций в регионе NS3/4A-протеазы HCV, ассоциированных с клинически значимой резистентностью, давало шанс на успешное лечение, но только при достаточной продолжительности приема ИП.

У пациентки №2 после вводной фазы, предусмотренной схемой терапии, в крови продолжала выявляться РНК HCV, что указывало на сниженную чувствительность больной к действию ИФН. При этом уже после 4 нед терапии с боцепревиrom был достигнут ответ на лечение (в крови отсутствовала РНК HCV), который сохранялся до конца лечения. Однако спустя 3 мес после окончания курса ПВТ отмечен рецидив репликации вируса. Вероятно, продление периода терапии тремя препаратами, которая у данной пациентки была эффективной, могло бы существенно повысить ее шансы на выздоровление.

В исследовании SPRINT-2 показано, что у не леченных ранее пациентов ответ на 4-недельную терапию ПЭГ-ИФН/РБВ (по сути отражающий чувствительность к действию ИФН) является мощным прогностическим фактором достижения УВО. Больные ХГС, отвечающие снижением после вводной фазы уровня РНК HCV $\geq 1 \log_{10}$ от исходного, имеют значительно более высокие шансы на выздоровление при ПВТ с боцепревиrom по сравнению с лицами, отвечающими снижением ВН $< 1 \log_{10}$ от исходного (отношение шансов 9,0; $p < 0,001$) [9].

В связи с этим у не леченных пациентов без цирроза, отвечающих снижением ВН за вводную фазу $< 1 \log_{10}$ от исходного уровня и демонстрирующих таким образом сниженную чувствительность к действию ИФН, представляется целесообразным применять схему ПВТ как у

пациентов без цирроза, имевших рецидив или частичный ответ на терапию ПЭГ-ИФН/РБВ (с 32-недельной продолжительностью периода применения 3 препаратов).

У участников №3, 6 и 8, получавших терапию с теллапревиrom, РНК HCV не обнаруживалась с 4-й недели лечения и в последующем в течение всех 12 нед периода применения 3 препаратов, после завершения которого (на фоне лечения ПЭГ-ИФН/РБВ) у всех 3 пациентов отмечен вирусологический прорыв.

Очевидно, что и у этих пациентов отсутствие клинически значимой резистентности давало шанс на успешный исход лечения, однако 12-недельная продолжительность терапии с теллапревиrom оказалась для них недостаточной.

Заключение

С началом применения ПППД для лечения больных ХГС возникла новая для этого заболевания проблема — резистентность вируса. Этот феномен обусловлен наличием у вируса мутаций, изменяющих его свойства и снижающих эффективность ингибирующего влияния ПППД. Мутации устойчивости описаны для всех трех классов ПППД: ингибиторов NS3/4A-протеазы, ингибиторов NS5B-полимеразы и ингибиторов NS5A-комплекса HCV. Для нашей страны (с учетом текущих стандартов ПВТ) пока наибольший интерес представляет резистентность вируса к ингибиторам NS3/4A-протеазы первой и второй волны (теллапревиру, боцепревиру и симепревиру).

Нет сомнений, что с внедрением в клиническую практику безинтерфероновых схем ПВТ значение проблемы резистентности HCV значительно возрастет. Больные ХГС, которые не достигли УВО после курса ПВТ, включавшего ПППД, вероятно, станут наиболее сложной категорией пациентов. «Перелечение» таких больных превратится в весьма непростою задачу для врача.

В связи с этим необходимо использовать все возможности для достижения максимального результата, в том числе при проведении трехкомпонентной терапии с ИП.

Наше исследование показало, что у больных ХГС, имеющих умеренную чувствительность к действию ИФН и получающих терапию с ИП, наличие резистентности к ИП может в некоторых случаях иметь решающее значение для эффективности лечения.

В отсутствие быстрого ответа на фоне терапии ПЭГ-ИФН/РБВ в комбинации с ИП определение мутаций

устойчивости HCV может способствовать раннему прогнозированию эффективности лечения. При выявлении клинически значимой резистентности целесообразно досрочное прекращение ПВТ.

Пациентам с умеренной чувствительностью к ИФН, не имеющим клинически значимой резистентности к

ИП, продление периода, на протяжении которого применяются три препарата, может повысить вероятность достижения УВО.

Безусловно, наши выводы носят предварительный характер и для их подтверждения нужны более масштабные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Москва: Новые печатные технологии 2014. Доступно по: <http://www.rsls.ru/ru/for-specialists/recommendations/20-recomend-3>. Ссылка активна на 09.06.2015.
2. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *Journal of Hepatology* [Internet]. Elsevier BV; 2011;55(1):192-206. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.011>
3. Poveda E, Soriano V. Drug resistance testing in hepatitis C therapy. *Future Virology* [Internet]. Future Medicine Ltd.; 2012;7(3):309-321. Available at: <http://dx.doi.org/10.2217/fvl.12.13>
4. Wyles DL. Antiviral Resistance and the Future Landscape of Hepatitis C Virus Infection Therapy. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2013;207(suppl 1):S33-S39. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis761>
5. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK; SPRINT-1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomized, multicentre phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 2010;376(9742):705-716. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60934-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60934-8)
6. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team. Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. [Internet]. *New England Journal of Medicine* (NEJM/MMS). 2009;360(18):1839-1850. Available at: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0807650>
7. Kieffer TL, Bartels DJ, Sullivan J, Adiwijaya BS, Zhang EZ, Tiggles A, Dorrian J, Spanks J, De Meyer S, Picchio G, Adda N, Kwong AD. Clinical virology results from telaprevir Phase 3 study ADVANCE. *Hepatology*. 2010;52(Suppl.):879A. doi: 10.1002/hep.23993.
8. Pawlotsky J-M. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2011;53(5):1742-1751. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24262>
9. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. *New England Journal of Medicine* (NEJM/MMS). 2011;364(13):1195-1206. Available at: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1010494>

Поступила 25.06.2015