

© Коллектив авторов, 2012

## Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный»

С.Н. БАЦКИХ<sup>1</sup>, С.В. МОРОЗОВ<sup>2</sup>, В.П. ЧУЛАНОВ<sup>1</sup>, В.И. ПОКРОВСКИЙ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; <sup>2</sup>ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва

### Hepatitis C virus Genotype 3: that «simple», yet that «complex»

S.N. BATSIKH<sup>1</sup>, S.V. MOROZOV<sup>2</sup>, V.P. CHULANOV<sup>1</sup>, V.I. POKROVSKY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Consumers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance;

<sup>2</sup>Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

#### Аннотация

Представлены данные о естественном течении и эффективности терапии хронического гепатита С, вызванного вирусами различных генотипов. Обсуждается роль генотипа вируса в прогрессировании фиброза и формировании стеатоза печени. Отмечается, что хронический гепатит С, вызванный вирусом 3-го генотипа, характеризуется более агрессивным течением и менее благоприятным прогнозом. Определены оптимальные подходы к ведению больных хроническим гепатитом С, вызванного вирусом 3-го генотипа, а также перспективы противовирусной терапии у пациентов данной категории.

*Ключевые слова:* вирус гепатита С, генотип, хронический гепатит С, вирусная нагрузка, фиброз печени, стеатоз печени, IL-28B, противовирусная терапия, интерферон-α, рибавирин.

The data on natural course of chronic viral hepatitis C infection (HCV) and the efficacy of antiviral treatment depending on virus genotype are summarized in the article. The significance of virus genotype in progression of liver fibrosis and liver steatosis is discussed. It is pointed out that chronic HCV infection caused by genotype 3 is characterized by a more aggressive clinical course of disease and less favorable prognosis. Optimal approaches to the management of patients with genotype 3 of chronic HCV infection as well as perspectives of antiviral therapy in this group of patients are discussed in the article.

*Key words:* hepatitis C virus, genotype, chronic viral hepatitis C, viral load, liver fibrosis, liver steatosis, IL-28B, antiviral treatment, interferon-α, ribavirin.

БВО — быстрый вирусологический ответ

ВН — вирусная нагрузка

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома

ПВТ — противовирусная терапия

ПегИФН-α — пегилированный интерферон-α

УВО — устойчивый вирусологический ответ

ХГС — хронический вирусный гепатит С

ЦП — цирроз печени

НСВ — вирус гепатита С

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении хронического вирусного гепатита С (ХГС), это заболевание остается значимой социальной и медицинской проблемой ввиду высокой распространенности, возможности формирования тяжелых осложнений и все еще невысокой доступности противовирусной терапии (ПВТ) [1].

Естественное течение болезни, как и эффективность ее лечения, зависят от целого комплекса факторов организма пациента и особенностей вируса. Одной из ключевых характеристик вируса является его генотип. На основании различий нуклеотидных последовательностей геномной РНК выделяют 6 генотипов вируса гепатита С (НСВ) [2]. В России, как и в мире, чаще встречаются 3 из них (1, 2 и 3-й) [3, 4].

#### Сведения об авторах:

Морозов Сергей Владимирович — к.м.н., ст.н.с. отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН; e-mail: morosovsv@mail.ru

Чуланов Владимир Петрович — к.м.н., зав. научно-консультативным клинико-диагностическим центром ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; e-mail: vladimir.chulanov@rcg.ru

Покровский Валентин Иванович — д.м.н., акад. РАМН, проф., дир. ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; e-mail: info@cnie.ru

По данным Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, на территории России циркулируют 4 субтипа вируса — 1a, 1b, 2 и 3a. Доминирующим является субтип 1b НСВ, распространенность которого составляет 52,8%. Субтип 3a является вторым по распространенности, на его долю приходится 36,3% [4].

Эффективность ПВТ существенно различается у пациентов, инфицированных НСВ разных генотипов. Вероятно, в связи с этим о гепатите С, вызванном НСВ 1-го генотипа, сложилось традиционное представление как о «неблагоприятном» и «сложном», не только трудно поддающемся лечению, но также сопряженном с более быстрым прогрессированием и повышенным риском развития осложнений. В то же время, заболевание, вызванное вирусом 2 и 3 генотипов (случаи, при которых эрадикация инфекции происходит чаще в результате даже более короткого курса терапии), отнесли к «благоприятным» и «простым». Однако накопленные за последнее время данные о взаимодействии вируса и организма больного при естественном течении инфекции, вызванной НСВ раз-

#### Контактная информация:

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

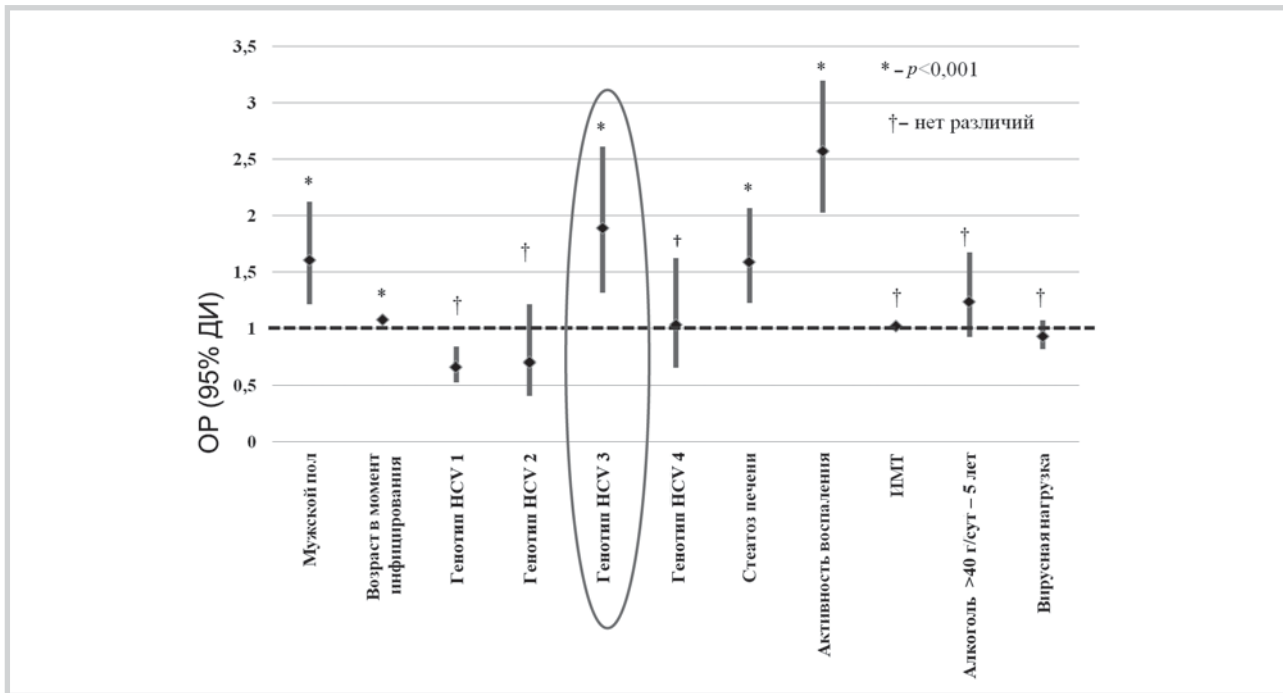


Рис. 1. Факторы риска прогрессирования фиброза печени у больных ХГС [15].

ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела.

личных генотипов, позволяют утверждать, что сложившиеся стереотипы не вполне отражают действительность.

ХГС, вызванный вирусом 3-го генотипа, имеет целый ряд особенностей, которые, по мнению авторов, необходимо принимать во внимание. Фактическое обоснование этой точки зрения является основной целью данной статьи.

**Генотип HCV и фиброз печени.** Естественное течение ХГС характеризуется постоянным повреждением гепатоцитов, избыточным образованием и накоплением в печени соединительной ткани с замещением ею паренхимы органа, вплоть до формирования у отдельных больных цирроза печени (ЦП), а также развитием в ряде случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Скорость прогрессирования фиброза зависит от целого ряда хорошо изученных факторов, к которым относятся возраст в момент заражения, длительность инфекции, пол пациента и количество употребления алкоголя [6—10]. В связи с этим влияние генотипа вируса на скорость развития фиброза в печени довольно трудно оценить изолированно, что и предопределяет противоречия во мнениях специалистов по данному поводу. Исследования, проведенные в 90-х годах XX века, демонстрировали преобладание HCV 1-го генотипа у лиц с ЦП [11, 12], в том числе направленных на трансплантацию органа [13, 14]. Эти данные внесли значительный вклад в формирование ошибочного представления о связи ускоренного прогрессирования фиброза, повышенного риска формирования ЦП и ГЦК именно с этим генотипом. Некоторые авторы выражали сомнение в том, что скорость прогрессирования фиброза может быть непосредственно связана с генотипом HCV [15, 16]. Однако указанные исследования имели существенные методологические недостатки, искажавшие общий результат: относительно небольшая численность групп больных, построение предположений о динамике заболевания на основании одномоментных данных и т.д.

Результаты недавних, методологически более корректных работ, указывают на иные закономерности. Так, в крупнейшем опубликованном к настоящему времени исследовании P. Vochud и соавт. на основании данных наблюдения за 1189 больными ХГС продемонстрировано, что среди многочисленных факторов, способствующих ускоренному формированию фиброза, генотип 3 HCV является одним из основных, причем его значимость превосходит такие не модифицируемые факторы, как пол и возраст в момент заражения (рис. 1). Кроме того, отмечено, что скорость прогрессирования фиброза у больных с HCV 3-го генотипа достоверно выше, чем у инфицированных HCV 1, 2 и 4-го генотипов [17].

Эти данные подтверждаются и другими исследованиями с меньшим объемом выборки [18—21]. Так, S. DeNicola и соавт. показали, что срок формирования значительного фиброза ( $\geq F3$  по Ishak) существенно отличается у пациентов, инфицированных HCV разных генотипов: при 3-м генотипе он составляет 21,8 года, при 2-м генотипе — 24,2 года, а при 1-м генотипе — 28,3 года ( $p=0,03$ ) [20]. L. Fartoux и соавт. установлено, что в отношении прогрессирования фиброза печени при наблюдении в течение 5 лет связь ХГС с HCV 3-го генотипа более значима, чем имеющиеся признаки воспалительной активности заболевания, в частности, повышенный ( $>77$  МЕ/л) уровень аланинаминотрансферазы [21].

Механизмы, лежащие в основе более быстрого прогрессирования фиброза при инфицировании HCV 3-го генотипа, по сравнению с другими генотипами до конца не ясны. Ряд авторов полагает, что указанная закономерность может быть обусловлена большей продукцией провоспалительных цитокинов у больных с этим генотипом вируса [17, 22]. В то же время негативно влиять на течение заболевания и способствовать ускорению прогрессирования фиброза может стеатоз печени, более высокая вероят-

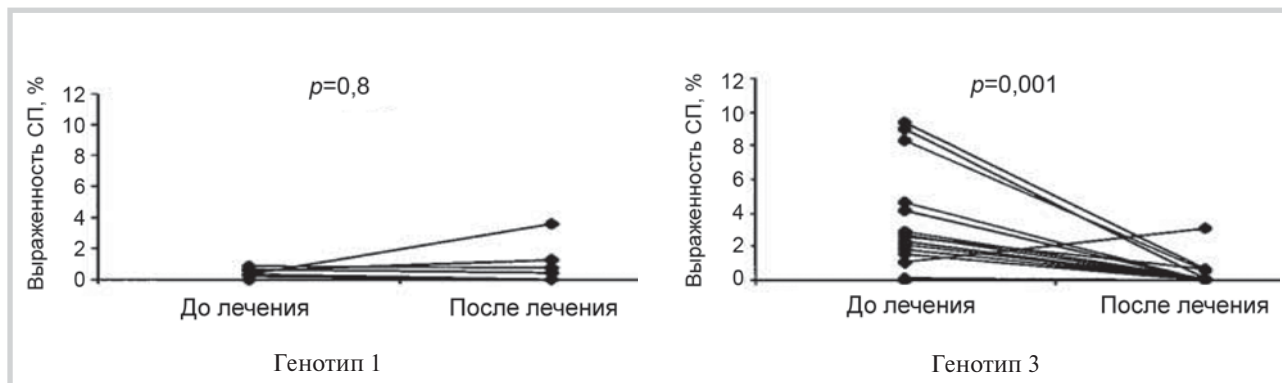


Рис. 2. Динамика стеатоза печени после успешной ПВТ у больных с HCV 1-го и 3-го генотипов [44].

ность развития которого отмечается у больных с HCV 3-го генотипа [23, 24].

**Генотип HCV и стеатоз печени.** Стеатоз печени выявляется у 50–60% пациентов, инфицированных HCV, по сравнению с 14–30% в общей популяции и среди больных с другими хроническими вирусными гепатитами [25–29]. Исследования, проведенные на культурах клеток и на животных, показали, что HCV обладает прямым стеатогенным эффектом. Считается, что часть белков вируса, в частности его core-белок, являются факторами, обуславливающими внутриклеточное накопление триглицеридов путем ингибирования активности микросомального протеина, переносящего триглицериды (ключевого фермента, влияющего на синтез липопротеидов очень низкой плотности) [30–32]. Выявлены и другие молекулярные механизмы влияния белков HCV на жировой обмен в гепатоцитах [33–35].

Хотя накопление липидов в ткани печени наблюдается при HCV всех генотипов, наиболее выраженное влияние на жировой обмен оказывает HCV 3-го генотипа [30, 31, 36, 37]. Стеатоз печени выявляется у 73% пациентов, инфицированных HCV 3-го генотипа, и только у 50% больных с другими генотипами вируса [38]. По-видимому, разная частота выявления стеатоза печени при ХГС является следствием специфических для того или иного генотипа особенностей его формирования.

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что развитие стеатоза печени у больных, инфицированных HCV, отличным от 3-го генотипа, обусловлено в основном метаболическими факторами хозяина (ожирение, инсулинорезистентность и др.), поэтому после эффективной ПВТ у таких пациентов обратного развития стеатоза печени не наблюдается [39–43]. Напротив, при заболевании, вызванном HCV 3-го генотипа, стеатоз печени, очевидно, непосредственно связан с вирусом, так как коррелирует с уровнем вирусной репликации и регрессирует после эрадикации инфекции (рис. 2) [44, 45].

Возможно, это связано с отличиями нуклеотидных последовательностей в регионе генома HCV, отвечающем за силу связывания белка нуклеокапсида с липидными комплексами цитоплазмы гепатоцита, в процессе сборки вирусной РНК [46, 47]. Эти отличия, по-видимому, обеспечивают более сильную связь при 3-м генотипе, что, с одной стороны, приводит к накоплению жира внутри клетки, а с другой — способствует активной репликации вируса [45].

*По нашему мнению, эти факты позволяют утверждать, что инфицирование HCV 3-го генотипа обуславливает особый патогенез ХГС, выражающийся в его сочетании со стеатозом печени, индуцированным вирусом.*

**Генотип HCV и риск развития ГЦК.** Инфицирование HCV 3-го генотипа, сопряженное с развитием стеатоза печени, индуцированного вирусом, и, как следствие — оксидативным стрессом с более активным повреждением генома гепатоцитов свободными радикалами кислорода, очевидно, может приводить к более частому формированию ГЦК [48]. Так, G. Nkontchou и соавт. в ходе пятилетнего наблюдения 353 пациентов с ЦП в исходе ХГС установили, что HCV 3-го генотипа является независимым предиктором более частого развития ГЦК: относительный риск составил 3,54 (при 95% ДИ от 1,84 до 6,81;  $p=0,0002$ ). Авторы отметили, что в группе больных с HCV 3-го генотипа частота развития ГЦК была в 2 раза выше, чем у пациентов с другими генотипами (34 и 17% соответственно;  $p=0,002$ ) [49].

**HCV 3-го генотипа и внепеченочные проявления.** Одной из особенностей ХГС является его длительное бессимптомное течение, вплоть до формирования тяжелых необратимых изменений в печени. Однако у отдельных больных могут развиваться так называемые внепеченочные проявления заболевания в виде поражений органов эндокринной системы (чаще всего щитовидной железы), суставов, легких, почек, кожи, нервной системы, органа зрения, костного мозга и т.д. Основу патогенеза большинства нозологических форм, являющихся клиническим эквивалентом внепеченочных проявлений ХГС, составляет криоглобулинемия [50]. Это особый клинико-лабораторный феномен, суть которого заключается в образовании в крови специфических белков — криоглобулинов, выпадающих в осадок при понижении и растворяющихся при повышении температуры. Криоглобулины могут накапливаться в малых и средних кровеносных сосудах, вызывая затруднение тока крови, что приводит к целому ряду проблем. Наличие внепеченочных проявлений, как правило, связано с более тяжелым течением заболевания и повышенным риском развития осложнений.

Хотя единого мнения о влиянии различных генотипов HCV на развитие криоглобулинемии нет [51, 52], в исследовании A. Viganì и соавт. показано, что у больных, инфицированных HCV 3-го генотипа, криоглобулины выявляются достоверно чаще, чем у инфицированных HCV 1-го генотипа (71,4 и 54% соответственно;  $p=0,001$ )

[53]. Вероятная ассоциация HCV 3-го генотипа с более высокой частотой развития криоглобулинемии должна нацеливать специалистов на более тщательный поиск внепеченочных проявлений заболевания именно у пациентов этой категории. Наличие у больного ХГС КГЕ и связанных с ней клинических проявлений служит веским доводом для безотлагательного начала противовирусной терапии.

**Эффективность и продолжительность терапии в зависимости от генотипа HCV.** С момента публикации результатов «классических» исследований M. Manns и M. Fried сложилась привычная форма представления данных клинических исследований, в которой результаты, полученные у пациентов с HCV 1-го генотипа, противопоставляются объединенной совокупности показателей у лиц с HCV 2-го и 3-го генотипов [54, 55]. Такое представление может исказить реальную картину и, как минимум, не всегда оправдано, поскольку эффективность комбинированной ПВТ пегилированным интерфероном- $\alpha$  (ПегИФН- $\alpha$ ) и рибавирином у больных ХГС, инфицированных HCV 3-го генотипа, ниже, чем у пациентов с вирусом генотипа 2.

По данным метаанализа 8 рандомизированных исследований (общее число пациентов 2275), достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) при 24-недельной терапии ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином наблюдается у 74,5% больных с HCV 2-го генотипа и у 68,7% — с HCV 3-го генотипа [56]. Более того, в этом же исследовании показано, что высокая (более 600 000 МЕ/мл) исходная вирусная нагрузка (ВН) сопряжена с меньшей частотой достижения УВО (58%) у инфицированных HCV 3-го генотипа, но не влияет на эффективность лечения у пациентов HCV 2-го генотипа (75%;  $p < 0,001$ ).

Сочетание стеатоза печени, индуцированного вирусом, с высокой ВН, характерное для больных с HCV 3-го генотипа, не только влияет на естественное течение заболевания, но и снижает эффективность ПВТ. Так, частота рецидива инфекции у пациентов с HCV 3-го генотипа, имеющих стеатоз печени и исходно высокую ВН, составляет 20,9%, в то время как при исходно низкой ВН в отсутствие стеатоза печени — лишь 2,5% ( $p < 0,001$ ) [57].

В некоторых случаях эффективность лечения больных, инфицированных HCV 3-го генотипа, может оказаться ниже, а продолжительность курса дольше, чем у лиц с HCV 1-го генотипа. В частности, при достижении быстрого вирусологического ответа (БВО) у пациентов с HCV 1-го генотипа в результате комбинированной терапии ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином (что наблюдается в 27% случаев) вероятность выздоровления составляет 87% [58]. В соответствии с действующими рекомендациями, если у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, БВО сочетается с исходно низкой ВН, продолжительность курса лечения может быть сокращена до 24 нед без снижения эффективности [59]. В то же время больным с HCV 3-го генотипа без БВО или имеющим негативные сопутствующие неблагоприятные факторы (выраженный фиброз, инсулинорезистентность), для повышения шансов на выздоровление продолжительность терапии необходимо продлевать с 24 до 48 нед или даже до 72 нед [59].

**Полиморфизм гена *IL28B* и эффективность терапии при различных генотипах HCV.** Данные исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о том, что

спрогнозировать ответ на комбинированную терапию ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином у больных ХГС помогает определение генетических особенностей пациента, в частности исследование полиморфизма гена *IL28B*, расположенного в 19-й хромосоме.

Определение однонуклеотидного полиморфизма (SNP) гена *IL28B* обычно проводят по двум основным локусам: rs12979860 и rs8099917. Для пациентов из европейской популяции более значимым является первый. Установлено, что генотипы CC для локуса rs12979860 и TT для локуса rs8099917 ассоциируются с большей вероятностью достижения УВО при терапии ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином, а также с более низкой частотой рецидивов после нее [60, 61]. Указанная закономерность, однако, характерна только для больных, инфицированных HCV 1-го генотипа [59]. Как оказалось, у лиц, инфицированных HCV 3-го генотипа, SNP гена *IL28B* существенно не влияет на результаты ПВТ [62, 63], в связи с чем исследование полиморфизма этого гена перед проведением терапии у таких пациентов не имеет существенной прогностической ценности.

**Перспективы ПВТ при различных генотипах HCV.** С появлением нового класса препаратов, непосредственно воздействующих на вирус, ожидается существенный прирост эффективности лечения ХГС. Применение схем ПВТ с добавлением к ПегИФН- $\alpha$  и рибавирину препарата из группы селективных ингибиторов сериновой протеазы NS3/4A HCV позволяет значительно повысить частоту достижения УВО. Однако такие перспективы касаются лишь пациентов с HCV 1-го генотипа. Оба зарегистрированных за рубежом в 2011 г. препарата из группы селективных ингибиторов вирусной протеазы (боцепревил и телапревил) рекомендованы для лечения больных только этой категории, поскольку в предварительных клинических исследованиях они не продемонстрировали существенного влияния на HCV 2-го и 3-го генотипов [64].

Лишь у некоторых разрабатываемых в настоящее время ингибиторов вирусной протеазы, полимеразы и NS5-участка генома вируса в предварительных исследованиях выявлена потенциальная активность в отношении HCV 3-го генотипа [65–67].

Применение нового типа интерферона — ПегИФН- $\lambda$ , характеризующегося хорошим профилем безопасности, демонстрирует многообещающие результаты у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа [68, 69], однако не обеспечивает увеличения эффективности лечения у инфицированных HCV 3-го генотипа [70].

Некоторые препараты, воздействующие не на сам вирус, а на задействованные в вирусной репликации факторы организма больного, например, алиспоривир (ингибитор циклофилина — цитоплазматического белка, катализирующего процессы цис-транс-изомеризации), очевидно, повышают эффективность ПВТ при добавлении в схему лечения пациентов, инфицированных HCV 3-го генотипа [71–74]. Однако данный представитель нового класса препаратов, как и прочие, перед внедрением в клиническую практику должен пройти серьезную проверку, в ходе которой должна быть доказана, прежде всего, его безопасность.

Избирательная активность новых противовирусных препаратов в отношении разных генотипов HCV в совокупности с особенностями естественного течения инфекции,



по-видимому, послужит предпосылкой к разработке целого ряда новых генотип-специфичных схем лечения ХГС.

**Оптимальные подходы к ведению больных ХГС с HCV 3-го генотипа.** Характерной чертой ХГС, вызванного HCV 3-го генотипа, является более молодой возраст больных. В Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора в результате обследования 25 740 первичных пациентов с ХГС установлено, что медиана возраста лиц, инфицированных HCV 3-го генотипа, составляет 30 лет (интерквартильный размах 26—36 лет), в то время как для остальных генотипов — 35 лет (интерквартильный размах 28—47 лет;  $p < 0,0001$ ).

Указанная особенность, несомненно, смягчает влияние на естественное течение заболевания негативных факторов, а также положительно сказывается на переносимости больным ПВТ. Однако без эффективного лечения по мере старения пациента болезнь может приобретать более тяжелое течение, что повышает вероятность неблагоприятного исхода.

По мнению авторов, это является важным аргументом в пользу безотлагательного начала ПВТ.

Учитывая низкую вероятность изменения в ближайшее время схем лечения пациентов, инфицированных HCV 3-го генотипа, актуальным представляется поиск «скрытых резервов» для обеспечения максимально возможной эффективности ПВТ у больных этой категории.

Использование адекватных доз противовирусных препаратов, своевременная и грамотная коррекция нежелательных явлений, повышение приверженности пациентов к лечению, увеличение продолжительности ПВТ (при необходимости), а также проведение в некоторых случаях повторного курса лечения — все эти мероприятия, направленные на достижение высокой частоты УВО, должны применяться к больным ХГС, инфицированным HCV 3-го генотипа.

## Заключение

Различия в нуклеотидных последовательностях некоторых регионов РНК HCV, формирующие различные ге-

нотипы данного вируса, играют важную роль во взаимодействии возбудителя инфекции и организма пациента, обуславливая особенности естественного течения заболевания и эффективность ПВТ.

Хроническая инфекция, вызванная HCV 3-го генотипа, имеет ряд специфических черт, существенно отражающихся на характере течения заболевания:

— у больных ХГС, инфицированных HCV 3-го генотипа, наблюдается более быстрое, чем при инфицировании HCV других генотипов, прогрессирование фиброза печени;

— HCV 3-го генотипа является независимым предиктором стеатоза печени, который ускоряет прогрессирование фиброза и снижает эффективность ПВТ;

— высокая ВН у больных ХГС, инфицированных HCV 3-го генотипа, встречается чаще, чем при инфицировании HCV других генотипов, ассоциируется со стеатозом печени и ухудшением ответа на лечение;

— при ХГС, вызванном HCV 3-го генотипа, наблюдаются более высокие, чем при инфицировании HCV 1-го генотипа, частота развития криоглобулинемии и вероятность внепеченочных проявлений заболевания;

— эффективность ПВТ у больных ХГС, инфицированных HCV 3-го генотипа, в целом ниже, чем у инфицированных HCV 2-го генотипа и отдельных пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа;

— существующие противовирусные препараты прямого действия не активны в отношении HCV 3-го генотипа, а перспективы внедрения в практику новых средств и схем терапии, позволяющих повысить эффективность лечения у лиц, инфицированных HCV 3-го генотипа, пока неясны.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что стереотипы, сложившиеся в отношении HCV 3-го генотипа, неверны. Данный генотип вируса сопряжен с возможностью более агрессивного течения заболевания и менее благоприятным прогнозом, что следует учитывать в клинической практике, особенно при принятии решения о сроках начала и способах проведения ПВТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558—567.
2. Simmonds P., Bukh J., Combet C. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42 (4): 962—973.
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (2): 107—115.
4. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиол и инфекц бол* 2012; 3: 4—10.
5. Соринсон С.Н. Особенности патогенеза и течения гепатита С. Оптимальные сроки лечения интерфероном. *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы* 1998; 1: 3—8.
6. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825—832.
7. Seeff L.B. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107: S10—S15.
8. Deuffic-Burban S., Poynard T., Valleron A.J. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepat* 2002; 9: 114—122.
9. Serfaty L., Poujol-Robert A., Carbonell N. et al. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1807—1812.
10. Wiley T.E., McCarthy M., Breidi L., Layden T.J. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28: 805—809.
11. Noursbaum J.B., Pol S., Nalpas B. et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 161—168.
12. Silini E., Bono F., Cividini A. et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 1995; 21: 285—290.
13. Zein N.N., Rakela J., Poterucha J.J. et al. Hepatitis C genotypes in liver transplant recipients: distribution and 1-year follow-up. *Liver Transpl Surg* 1995; 1 (6): 354—357.

14. *Féray C., Gigou M., Samuel D. et al.* Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 1995; 108: 1314–1317.
15. *Castera L., Hezode C., Roudot-Thoraval F. et al.* Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003; 52: 288–292.
16. *Czaja A.J., Carpenter H.A., Santrach P.J., Moore S.B.* Host- and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 29: 198–206.
17. *Bochud P.Y., Cai T., Overbeck K. et al.* Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis. *J Hepatol* 2009; 51 (4): 655–666.
18. *Westin J., Nordlinder H., Lagging M. et al.* Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002; 37: 837–842.
19. *Rubbia-Brandt L., Fabris P., Paganin S. et al.* Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004; 53 (3): 406–412.
20. *De Nicola S., Aghemo A., Rumi M.G., Colombo M.* HCV genotype 3: an independent predictor of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 51 (5): 964–966.
21. *Fartoux L., Chazouillères O., Wendum D. et al.* Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41 (1): 82–87.
22. *Kasprzak A., Zabel M., Biczysko W. et al.* Expression of cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , and IL-2) in chronic hepatitis C: Comparative Hybridocytochemical and Immunocytochemical Study in children and adult patients. *J Histochem Cytochem* 2004; 52 (1): 29–38.
23. *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: 1636–1642.
24. *Cua I.H., Hui J.M., Kench J.G., George J.* Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 48 (3): 723–731.
25. *Younossi Z.M., McCullough A.J., Ong J.P. et al.* Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (8): 705–709.
26. *Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F.* Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006; 55 (1): 123–130.
27. *Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40 (6): 1387–1395.
28. *Nomura H., Kashiwagi S., Hayashi J. et al.* Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27 (2): 142–149.
29. *Hwang S.J., Luo J.C., Chu C.W. et al.* Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 190–195.
30. *Tsutsumi T., Suzuki T., Shimoike T. et al.* Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor a modulates its transcriptional activity. *Hepatology* 2002; 35: 937–946.
31. *Hourieux C., Patient R., Morin A. et al.* The genotype 3-specific hepatitis C virus core protein residue phenylalanine 164 increases steatosis in an in vitro cellular model. *Gut* 2007; 56: 1302–1308.
32. *Perlemuter G., Sabile A., Letteron P. et al.* Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002; 16: 185–194.
33. *Jackel-Cram C., Babiuk L.A., Liu Q.J.* Up-regulation of fatty acid synthase promoter by hepatitis C virus core protein: genotype-3a core has a stronger effect than genotype-1b core. *Hepatology* 2007; 46 (6): 999–1008.
34. *Kim K.H., Hong S.P., Kim K. et al.* HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPARc. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355 (4): 883–888.
35. *Okuda M., Li K., Beard M.R. et al.* Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002; 122: 366–375.
36. *Abid K., Pazienza V., De Gottardi A. et al.* An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation. *J Hepatol* 2005; 42: 744–751.
37. *Grassi A., Ballardini G., Susca M. et al.* HCV liver infection and liver steatosis: evidence for indirect mechanisms in genotype 3? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 79–82.
38. *Asselah T., Boyer N., Marcellin P.* Steatosis in hepatitis C: what does it mean? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 (12): 1073–1075.
39. *Fartoux L., Poujol-Robert A., Guechot J. et al.* Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005; 54: 1003–1008.
40. *Adinolfi L.E., Gambardella M., Andreana A. et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33: 1358–1364.
41. *Hui J.M., Kench J., Farrell G.C. et al.* Genotype specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 873–881.
42. *Hezode C., Roudot-Thoraval F., Zafrani E.S. et al.* Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat* 2004; 11: 455–458.
43. *Patton H.M., Patel K., Behling C. et al.* The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 40: 484–490.
44. *Kumar D., Farrell G.C., Fung C., George G.* Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002; 36 (5): 1266–1272.
45. *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: 106–115.
46. *Barba G., Harper F., Harada T. et al.* Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997; 94: 1200–1205.
47. *Jhaveri R., McHutchison J., Patel K. et al.* Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis* 2008; 197: 283–291.
48. *Moriya K., Nakagawa K., Santa T. et al.* Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 4365–4370.
49. *Nkontchou G., Ziou M., Aout M. et al.* HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat* 2011; 18: 516–522.
50. *Della Rossa A., Tavoni A., Baldini C., Bombardieri S.* Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus association: ten years later. *Isr Med Assoc J* 2001; 3 (6): 430–434.
51. *Ramos-Casals M., Forns X., Brito-Zerón P. et al.* Cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. *J Viral Hepat* 2007; 14 (10): 736–742.
52. *Parise E.R., de Oliveira A.C., Ferraz M.L. et al.* Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C: clinical aspects and response to treatment

- with interferon alpha and ribavirin. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007; 49 (2): 67–72.
53. *Vigani A.G., Pavan M.H., Tozzo R. et al.* Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in southeast Brazil. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 164.
  54. *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358 (9286): 958–965.
  55. *Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975–982.
  56. *Andriulli A., Mangia A., Iacobellis A. et al.* Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (4): 397–404.
  57. *Shah S.R., Patel K., Marcellin P. et al.* Steatosis is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 688–693.
  58. *Hadziyannis S.J., Sette H. Jr., Morgan T.R. et al.* Peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140 (5): 346–355.
  59. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245–264.
  60. *Sarin S.K., Kumar C.K.* Treatment of patients with genotype 3 chronic hepatitis C — current and future therapies. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1: 141–145.
  61. *Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461 (7262): 399–401.
  62. *Moghaddam A., Melum E., Reinton N. et al.* IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology* 2011; 53: 746–754.
  63. *Mangia A., Thompson A.J., Santoro R. et al.* An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010; 139 (3): 821–827.
  64. *Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al.* An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433–1444.
  65. *Brainard D.M., Petry A., Van Dyck K. et al.* Safety and antiviral activity of MK-5172, a novel HCV NS3/4a protease inhibitor with potent activity against known resistance mutants, in genotype 1 and 3 HCV-infected patients. Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 29 — November 2, 2010; Boston, Massachusetts. Abstract 807.
  66. *Gane E.J., Rodriguez-Torres M., Nelson D.E. et al.* Sustained virologic response (SVR) following RG7128 1500 mg BID/PEG-IFN/RBV for 28 days in HCV genotype 2/3 prior non-responders. Program and abstracts of the 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 14–18, 2010; Vienna, Austria. Abstract 37.
  67. *Sulkowski M., Gardiner D., Lawitz E. et al.* Potent viral suppression with all-oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) and GS-7977 (NS5B inhibitor),  $\pm$  ribavirin, in treatment-naïve patients with chronic HCV GT1, 2, or 3. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18–22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 1422.
  68. *Ramos E.L.* Preclinical and clinical development of pegylated interferon-lambda 1 in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30 (8): 591–595.
  69. *Muir A.J., Shiffman M.L., Zaman A. et al.* Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52 (3): 822–832.
  70. *Zeuzem S., Arora S., Bacon B. et al.* Peginterferon lambda-1a (lambda) compared to peginterferon alfa-2a (alpha) in treatment-naïve patients with HCV genotypes (G) 2 or 3: first SVR24 results from EMERGE phase IIB. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18–22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 10.
  71. *Flisiak R., Horban A., Gallay P. et al.* The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti-hepatitis C effect in patients coinfecting with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology* 2008; 47: 817–826.
  72. *Pawlotsky J.M., Sarin S.K., Foster G. et al.* Alisporivir plus ribavirin is highly effective as interferon-free or interferon-add-on regimen in previously untreated HCV-GT2 or GT3 patients: SVR12 results from VITAL-1 phase 2b study. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18–22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 1405.
  73. *Flisiak R., Feinman S.V., Jablkowski M. et al.* The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFN $\alpha$ 2a significantly reduces viral load in treatment-naïve hepatitis C patients. *Hepatology* 2009; 49: 1460–1468.
  74. *Pawlotsky J.M., Flisiak R., Rasenack J. et al.* Once daily alisporivir interferon (IFN)-free regimens achieve high rates of early HCV clearance in previously untreated patients with HCV genotype (G) 2 or 3. Program and abstracts of the 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 4–8, 2011; San Francisco, California. Abstract LB-11.

Поступила 04.09.2012