



Клиническое значение определения уровня РНК HCV во время противовирусной терапии различными схемами на основе софосбувира

Benjamin Maasoumy^{1,†}, Johannes Vermehren^{2,†}, Martin-Walter Welker², Birgit Bremer¹, Dany Perner², Christoph Honer zu Siederdisen¹, Katja Deterding¹, Patrick Lehmann¹, Gavin Cloherty³, Birgit Reinhardt⁴, Jean-Michel Pawlotsky⁵, Michael P. Manns¹, Stefan Zeuzem², Markus Cornberg¹, Heiner Wedemeyer^{1,‡}, Christoph Sarrazin^{2,*‡}

¹ Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hanover, Germany;

² Department of Medicine 1, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany; ³ Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA; ⁴ Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany; ⁵ National Reference Center for Viral Hepatitis B, C and D, Department of Virology, Hopital Henri Mondor, Universite Paris-Est, Creteil, France

См. редакционную статью Н. Dahari et al.

Актуальность и цели. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), при лечении софосбувиром (SOF) следует измерять уровень РНК HCV. Однако неясно, как именно интерпретировать полученные результаты. Мы решили проанализировать, служит ли прогностическим фактором рецидива уровень

Ключевые слова: гепатит С, рецидив, устойчивый вирусологический ответ, РНК HCV, тест-системы на РНК HCV, количественная оценка РНК HCV, противовирусные препараты прямого действия, предикторы ответа, кинетика РНК HCV, софосбувир.

Получено 13 июля 2015 г.; получено с поправками 8 января 2016 г.; принято в печать 5 апреля 2016 г.; доступно онлайн 13 апреля 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Department of Medicine 1, University Hospital Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany. Tel.: +49 6963015122; fax: +49 69630183112.

E-mail: sarrazin@em.uni-frankfurt.de (C. Sarrazin).

† Эти авторы внесли равный вклад как первые авторы.

‡ Эти авторы внесли равный вклад как старшие авторы.

Сокращения: ART — тест-система на HCV Abbott RealTime; AUC — площадь под кривой; CAP/CTM — тест-система на HCV COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan версии 2.0; DCV — даклатасвир; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; G — генотип; HCV — вирус гепатита С; PegIFN — пэгилированный интерферон; RBV — рибавирин; ROC — рабочая характеристическая кривая; SMV — симепревир; SOF — софосбувир; ИП — ингибиторы протеазы; НПКО — нижний порог количественного определения; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

РНК HCV во время лечения, сравнив два вида тест-систем: CobasAmpliPrep/CobasTaqMan версии 2.0 (CAP/CTM) и Abbott RealTime HCV (ART).

Методы. Образцы собирали у 298 пациентов (HCV генотипов [G] 1–5) на 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24-й неделях лечения по схемам на основе SOF в двух университетских клиниках и определяли уровень РНК HCV с помощью тест-систем CAP/CTM и ART. Пациенты получали лечение SOF/рибавирином (RBV) в течение 12 или 24 нед. ($n = 99$), пэгилированным интерфероном- α (PegIFN)/SOF/RBV в течение 12 нед. ($n = 51$), SOF/симепревиром (SMV) \pm RBV в течение 12 нед. ($n = 69$) или SOF/даклатасвиром (DCV) \pm RBV в течение 12 или 24 нед. ($n = 79$).

Результаты. У пациентов с HCV G3, которые достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО), уровень РНК HCV в течение первых 4 нед. терапии SOF/RBV был значительно ниже, чем у пациентов, у которых развился рецидив. При измерении методом CAP/CTM УВО достигли все пациенты с G3 и уровнем РНК HCV < 45 МЕ/мл на 2-й неделе и только 33 % пациентов с уровнем РНК HCV ≥ 45 МЕ/мл ($p = 0,0003$). Сходные результаты были получены при измерении РНК HCV с помощью ART с пороговым показателем 60 МЕ/мл (УВО: 100 vs 29 %; $p = 0,0002$). В то же время значимой корреляции между уровнем РНК HCV на ранней стадии лечения и рецидивом у пациентов, получавших другие схемы на основе SOF, обнаружено не было. На поздней стадии лечения метод ART часто выявлял остаточный уровень РНК HCV. Однако частота УВО у этих пациентов оставалась высокой. В конце терапии SOF/SMV \pm RBV уровень РНК HCV оставался определяемым методом ART у 20 % пациентов, из которых 92 % достигли УВО.

Выводы. Уровень РНК HCV на 2-й неделе терапии SOF/RBV может быть прогностическим фактором рецидива у пациентов с G3. Более чувствительный метод ART часто выявляет РНК HCV на более поздних стадиях лечения на основе SOF. Однако это не является показанием к увеличению длительности лечения.

Резюме. Мы проанализировали значимость уровня РНК HCV в различные моменты времени как прогностического фактора эффективности лечения. Мы обнаружили, что уровень РНК HCV на 2-й неделе противовирусной терапии может служить прогностическим фактором успеха лечения у пациентов с HCV G3, получающих лечение SOF и RBV, но не у пациентов, получающих лечение по другим схемам на основе SOF. На поздних стадиях противовирусной терапии метод ART часто определяет низкий уровень РНК HCV, однако это не связано с повышением уровня РНК HCV после окончания лечения.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Хронический гепатит С занимает важное место среди причин цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [1, 2]. В течение почти 10 лет стандартом лечения хронического гепатита С была двухкомпонентная терапия, состоящая из пэгилированного интерферона-α (PegIFN) и рибавирина (RBV) [3]. И сегодня эта схема все еще остается стандартной во многих странах мира [4]. В связи с низкой частотой устойчивого вирусологического ответа (УВО) у определенных групп пациентов и выраженными нежелательными явлениями, связанными с этой схемой, большое значение имели предикторы ответа [5, 6]. Было установлено, что количественная оценка уровня РНК HCV в конкретные моменты времени в течение терапии тесно связана с исходом лечения, и вскоре она стала основным параметром, определяющим длительность и целесообразность лечения [7]. В последние годы в лечении гепатита С был сделан большой шаг вперед благодаря разработке противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). При использовании первого поколения этих препаратов — ингибиторов протеазы (ИП) теллапревира и боцепревира — длительность и правила прекращения лечения по-прежнему зависели от уровня РНК HCV, т. к. он имел высокую ценность как предиктор УВО [8, 9]. В 2013 г. в США, а чуть позже в ряде европейских стран был одобрен нуклеотидный аналог, ингибитор полимеразы NS5B софосбувир (SOF). Кроме активности против всех генотипов (G) вируса гепатита С (HCV) основное преимущество SOF перед другими ПППД заключалось в его очень высоком барьере устойчивости, что значительно уменьшало количество вирусологических прорывов во время лечения [10]. Сочетание SOF с RBV и/или вторым ПППД сделало возможным лечение гепатита С без применения интерферона [11, 12]. Сегодня доступно несколько высокоэффективных схем без интерферона. Благодаря хорошей переносимости и отсутствию вирусологических прорывов тактика терапии, управляемой ответом, до сих пор не изучалась [13]. Согласно инструкции к препарату, все пациенты получали лечение фиксированной продолжительности без необходимости в измерении уровня РНК HCV во время терапии. В целом эффективность схем на ос-

нове SOF высокая [11, 12]. Однако существует некая доля пациентов, у которых лечение неэффективно из-за вирусологических рецидивов. В настоящее время Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует проводить количественную оценку РНК HCV на 2-й и 4-й неделях лечения на основе SOF, а также в конце лечения, чтобы удостовериться в его эффективности и соблюдении режима терапии [2]. В клинической практике измерения РНК HCV могут проводиться с помощью различных методов количественной оценки. До недавнего времени данные о том, как интерпретировать уровень РНК HCV во время лечения по схемам на основе SOF, были ограничены и было неясно, как этот уровень связан с окончательным исходом лечения.

Цель исследования — выяснить, служит ли уровень РНК HCV, измеренный во время терапии различными одобренными схемами на основе SOF, прогностическим фактором окончательного исхода лечения, сравнив два наиболее часто используемых метода количественной оценки уровня РНК HCV: тест-систему COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan версии 2.0 (CAP/CTM) и тест-систему Abbott RealTime (ART).

Пациенты и методы

Пациенты и схемы лечения

Всего в исследование было включено 298 пациентов с моноинфекцией, вызванной HCV генотипов (G) 1–5. Пациенты получали лечение по одной из следующих схем:

- 1) SOF + RBV в течение 24 нед.: $n = 67$ пациентов с HCV G1, G3 или G4;
- 2) SOF + RBV в течение 12 нед.: $n = 32$ пациентов с HCV G2;
- 3) PegIFN + RBV + SOF в течение 12 нед.: $n = 51$ пациентов с HCV G1–5;
- 4) SOF + SMV ± RBV в течение 12 нед.: $n = 69$ пациентов с HCV G1;
- 5) SOF + DCV ± RBV в течение 12 или 24 нед.: $n = 79$ пациентов с HCV G1 или G3.

Образцы крови брали на 0, 1, 2, 4, 8 и 12-й неделях (для всех схем), на 16-й и 20-й неделях (для схемы SOF/RBV в течение 24 нед.), а также на 24-й неделе (для всех схем длительностью 24 нед.) лечения на основе SOF в двух университетских клиниках Германии (Франкфурт и Ганновер).

Измерение уровня РНК HCV

Все полученные образцы были исследованы на РНК HCV методами COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® HCV Test версии 2.0 (CAP/CTM) и Abbott RealTime HCV test® (ART). Измерение проводилось в Университете Франкфурта и медицинской школе Ганновера согласно инструкциям производителей. Характеристики эффективности обоих методов подробно описаны ранее [14, 15]. Образцы, для которых действительный результат теста получить не удалось ни одним из методов, исключались из анализа. Нижний порог количественного определения (НПКО) и порог выявления у CAP/CTM составляли 15 МЕ/мл. У ART НПКО и порог выявления равнялись 12 МЕ/мл.

Диагноз цирроза

Диагноз цирроза основывался либо на данных биопсии печени, либо на данных неинвазивной лучевой диагностики. В большинстве случаев в роли последней выступала ультразвуковая эла-

Исследовательская статья

стография (FibroScan, Echosens, Франция) с пороговым показателем 12,5 кПа [16]. Другие лучевые методы диагностики цирроза включали УЗИ, МРТ или сочетание обоих методов. Диагноз устанавливался на основе типичных показателей лучевых методов, включая узловатость поверхности печени, гипертрофию I сегмента, спленомегалию, ретроградный кровоток в воротной вене, увеличение и извитость печеночной артерии и портокавальные анастомозы [17].

Исходы лечения

Согласно современным рекомендациям, УВО рассматривался как неопределяемый уровень РНК HCV через 12 нед. после окончания противовирусной терапии (УВО12) [2]. УВО12 оценивался с помощью CAP/СТМ. У 13 пациентов, выбывших из-под наблюдения, были известны только УВО4 ($n = 9$) и УВО8 ($n = 4$). Учитывая высокую степень совпадения между УВО12 и УВО4/8, считалось, что эти пациенты достигли УВО [18]. Вирусологический рецидив определялся как возобновление количественно определяемого уровня РНК HCV после окончания лечения. У 3 пациентов уровень РНК HCV был положительным к запланированному моменту окончания лечения. Однако 2 из них прекратили лечение незадолго до этого последнего измерения из-за нежелательных явлений. У третьего пациента предполагали ранний отказ от лечения вследствие плохой переносимости. Таким образом, считалось, что у всех 3 пациентов имел место рецидив.

Статистический анализ

Для сбора данных применяли программу Microsoft Excel (Microsoft, США), для анализа — GraphPad Prism for Mac (версия 6.0; GraphPad Software Inc., США). Для статистического анализа неопределяемый уровень РНК HCV обозначался как 0 или, если использовались логарифмические значения, как 1. Определяемые результаты ниже НПКО считались как 15 (CAP/СТМ) или 12 (ART). Категориальные данные сравнивали с помощью точного критерия Фишера или, если анализировалось более двух параметров, с помощью критерия χ^2 . Непрерывные данные анализировали с помощью U -критерия Манна—Уитни. Для определения оптимальных порогов были построены рабочие характеристические кривые (ROC). Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Этические положения

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Ретроспективное анонимное повторное тестирование образцов и анонимный анализ данных были одобрены этическим комитетом медицинской школы Ганновера.

Результаты

Характеристики пациентов и исходы лечения

Всего в исследовании участвовало 298 пациентов из 2 учреждений. Исходные характеристики всех участников приведены в табл. 1А.

99 пациентов получали двухкомпонентную терапию SOF/RBV. Лечение SOF/RBV в течение 24 нед. дало УВО у 52 (16 из 31), 64 (21 из 33) и 67 % (2 из 3) пациентов с HCV G1, G3 и G4 соответственно. Пациенты с G2 получали SOF/RBV только 12 нед., и 88 % (28 из 32) участников достигли УВО. У пациентов, которые испытали рецидив после двухкомпонентной терапии SOF/RBV, чаще имел ме-

сто цирроз и медиана исходной вирусной нагрузки была выше. Однако ни один из проанализированных исходных факторов существенно не отличался у пациентов с УВО и пациентов с рецидивом, инфицированных HCV G2, G3 или G4 (табл. 1B). У пациентов с G1 единственной исходной переменной, связанной с рецидивом после терапии SOF/RBV, был мужской пол (см. дополнительную табл. 1).

Схемы PegIFN/RBV/SOF (12 нед.), SOF/SMV ± RBV (12 нед.) и SOF/DCV ± RBV (12 или 24 нед.) давали высокую частоту УВО: 94 (48 из 51), 94 (65 из 69) и 96 % (76 из 79) соответственно. У всех пациентов с рецидивом были признаки цирроза печени, и большинство из них были мужчины. Однако ни один из проанализированных исходных параметров не был статистически значимо связан с рецидивом (табл. 1C).

Кинетика РНК HCV во время двухкомпонентной терапии SOF/RBV

С началом терапии SOF/RBV медиана вирусной нагрузки РНК HCV стала быстро снижаться у пациентов со всеми генотипами HCV (см. дополнительный рис. 1, А). В целом метод ART выявлял РНК HCV на 2–8 нед. дольше, чем CAP/СТМ. Среди пациентов с G2, получавших SOF/RBV, 48 % достигли отрицательного результата теста на РНК HCV при измерении методом CAP/СТМ через 2 нед. лечения по сравнению с 19 % пациентов при измерении методом ART, однако на 4-й неделе результат увеличился до 53 % (рис. 1, А). Из пациентов с G3 94 % имели отрицательный результат теста на РНК HCV при измерении методом CAP/СТМ на 8-й неделе терапии SOF/RBV и только 39 % — при измерении методом ART; к 16-й неделе последних было уже 97 % (рис. 1, В). Аналогичные результаты получены у пациентов с G1 и G4 (см. дополнительный рис. 1, В).

Прогностическая ценность количественного определения РНК HCV во время двухкомпонентной терапии SOF/RBV

Среди пациентов с G1 были значительные различия в кинетике РНК HCV в течение первых 4 нед. терапии SOF/RBV между теми, кто позже достиг УВО, и теми, у кого развился рецидив. Уровень РНК HCV на 1, 2 и 4-й неделях терапии при измерении обоими методами у пациентов с G1 и последующим рецидивом был значительно выше, чем у пациентов с G1, достигших УВО (см. дополнительный рис. 2, А–Г).

Сравнимые результаты отмечались у пациентов с G3. Уровень РНК HCV на ранних стадиях терапии SOF/RBV заметно отличался у пациентов, достигших УВО, и пациентов с последующим рецидивом. Статистически значимые различия наблюдались на 1-й и 2-й неделях при использовании метода CAP/СТМ и на 1, 2 и 4-й неделях при использовании ART (рис. 2, А, В). Наиболее высокий уровень значимости имел место на 2-й неделе независимо от метода измерения (CAP/СТМ: $p = 0,006$; ART: $p = 0,006$) (рис. 2, С, D). Анализ ROC показал площадь под кривой (AUC) 0,81 на 2-й неделе (рис. 2, Е, F). Мы установили, что оптимальный с прогностической точки зрения

Таблица 1А. Характеристика пациентов в исследовании

		Участники исследования			p*
		Всего	УВО	Рецидив	
Количество пациентов, n		298 (100 %)	256 (86 %)	42 (14 %)	–
Медиана (диапазон) исходной вирусной нагрузки, log ₁₀ МЕ/мл	CAP/CTM	6,08 (1,18–7,78)	6,05 (1,18–7,78)	6,15 (4,70–6,99)	0,530
	ART	5,93 (1,08–7,68)	5,92 (1,08–7,68)	6,02 (4,41–6,70)	0,720
Медиана (диапазон) возраста, лет		56 (19–82)	56 (19–82)	57 (34–74)	0,520
Пол, n	Мужской	191 (64 %)	159 (60 %)	32 (76 %)	0,080
	Женский	107 (36 %)	97 (40 %)	10 (24 %)	
Генотип HCV, n	1a	65 (21,8 %)	60 (23,5 %)	5 (11,9 %)	0,260
	1b	109 (36,6 %)	93 (36,3 %)	16 (38,1 %)	
	1, без подтипа	11 (3,7 %)	11 (4,3 %)	0 (0 %)	
	2	32 (10,7 %)	28 (10,9 %)	4 (9,5 %)	
	3	72 (24,2 %)	57 (22,3 %)	15 (35,7 %)	
	4	8 (2,7 %)	6 (2,3 %)	2 (4,8 %)	
Цирроз, n	Есть	171 (57,4 %)	136 (53 %)	35 (83 %)	0,0003
	Нет	123 (41,3 %)	116 (45 %)	7 (17 %)	
	НД	4 (1,3 %)	4 (2 %)	0 (0 %)	
Ранее получали лечение, n	Да	181 (61 %)	154 (60 %)	27 (64 %)	0,730
	Нет	117 (39 %)	102 (40 %)	15 (36 %)	
Продолжительность лечения, n	12 нед.	167 (56 %)	155 (61 %)	12 (29 %)	0,0002
	24 нед.	131 (44 %)	101 (39 %)	30 (71 %)	
Схема лечения, n	SOF/RBV	99 (33 %)	67 (26 %)	32 (76 %)	< 0,0001
	PegIFN/RBV/SOF	51 (17 %)	48 (19 %)	3 (7 %)	
	SOF/SMV ± RBV	69 (23 %)	65 (25 %)	4 (10 %)	
	SOF/DCV ± RBV	79 (27 %)	76 (30 %)	3 (7 %)	

НД — нет данных.

* U-критерий Манна—Уитни для непрерывных данных, точный критерий Фишера для категориальных данных и критерий χ^2 для сравнения более двух различных категорий.

Таблица 1В. Характеристика пациентов с G2 и G3, получавших двухкомпонентную терапию софосбувир + рибавирин

	SOF/RBV Пациенты с G2; 12 нед.		p*	SOF/RBV Пациенты с G3; 24 нед.		p*	
	УВО	Рецидив		УВО	Рецидив		
Всего пациентов	32	–	–	33	–	–	
Количество пациентов в подгруппе, n	28 (87,5 %)	4 (12,5 %)	–	21 (64 %)	12 (36 %)	–	
Медиана (диапазон) исходной вирусной нагрузки, log ₁₀ МЕ/мл	CAP/CTM	5,66 (3,59–6,87)	6,27 (5,70–6,50)	0,27	6,08 (5,26–7,04)	6,13 (5,76–6,99)	0,89
	ART	5,57 (3,13–7,20)	6,18 (5,26–6,37)	0,55	5,88 (4,85–6,76)	5,76 (4,84–6,53)	0,72
Медиана (диапазон) возраста, лет		53,5 (34–68)	53,5 (34–55)	0,46	50 (19–67)	50,5 (46–62)	0,56
Пол, n	Мужской	15 (54 %)	2 (50 %)	1,00	14 (67 %)	11 (92 %)	0,21
	Женский	13 (46 %)	2 (50 %)	–	7 (33 %)	1 (8 %)	–
Цирроз, n	Есть	9 (32 %)	1 (25 %)	1,00	10 (47,6 %)	9 (75 %)	0,27
	Нет	19 (68 %)	3 (75 %)	–	10 (47,6 %)	3 (25 %)	–
	НД	0 (0 %)	0 (0 %)	–	1 (4,8 %)	0 (0 %)	–
Ранее получали лечение, n	Да	10 (36 %)	3 (75 %)	0,28	12 (57 %)	7 (58 %)	1,00
	Нет	18 (64 %)	1 (25 %)	–	9 (43 %)	5 (42 %)	–

НД — нет данных.

* U-критерий Манна—Уитни для непрерывных данных, точный критерий Фишера для категориальных данных и критерий χ^2 для сравнения более двух различных категорий.

пороговый уровень РНК HCV равен 45 МЕ/мл для CAP/CTM и 60 МЕ/мл для ART. УВО достигли все пациенты с G3 и уровнем РНК HCV < 45 МЕ/мл на 2-й неделе при измерении методом CAP/CTM, но только 33 % пациентов с уровнем РНК HCV ≥ 45 МЕ/мл (p = 0,0003; прогностическая ценность положительного результата [ПЦПР] для УВО 100 %; прогностическая ценность отрицательного

результата [ПЦОР] 67 %; чувствительность для рецидива 100 %; специфичность 72 %; отношение шансов [ОШ] 51,6) (рис. 2, G). Аналогично все пациенты с уровнем РНК HCV < 60 МЕ/мл на 2-й неделе при измерении методом ART достигли УВО по сравнению с только 29 % пациентов с результатом теста ≥ 60 МЕ/мл (p = 0,0002; ПЦПР 100 %; ПЦОР 71 %; чувствительность 100 %; специфичность

Таблица 1С. Характеристика пациентов, получавших лечение SOF и PegIFN/RBV, SMV или DCV ± RBV

		PegIFN/SOF/RBV 12 нед.			<i>p</i> *	SOF/SMV ± RBV 12 нед.			<i>p</i> *	SOF/DCV ± RBV 12/24 нед.			<i>p</i> *
		УВО	Рецидив	–		УВО	Рецидив	–		УВО	Рецидив	–	
Всего пациентов		51		–		69		–		79		–	
Количество пациентов в под-группе, <i>n</i> , %		48 (94 %)	3 (6 %)	–		65 (94 %)	4 (6 %)	–		76 (96 %)	3 (4 %)	–	
Медиана (диапазон) исходной вирусной нагрузки, log ₁₀ МЕ/мл	CAP/CTM	6,18 (1,18–7,59)	5,86 (5,56–6,12)	0,37		6,00 (4,27–7,04)	6,23 (6,15–6,46)	0,36		6,11 (4,19–7,78)	5,99 (5,13–6,41)	0,62	
	ART	5,94 (1,08–7,47)	5,69 (5,36–6,07)	0,55		5,96 (3,88–7,06)	6,26 (6,12–6,43)	0,14		6,05 (3,99–7,13)	6,02 (4,51–6,21)	0,53	
Медиана (диапазон) возраста, лет		49,5 (24–74)	56 (55–60)	0,17		57 (29–82)	58 (46–63)	0,97		58 (31–79)	59 (52–60)	0,83	
Пол, <i>n</i>	Мужской	30 (62,5 %)	2 (67 %)	1,00		44 (68 %)	4 (100 %)	0,30		50 (66 %)	2 (67 %)	1,00	
	Женский	18 (37,5 %)	1 (33 %)			21 (32 %)	0 (0 %)			26 (34 %)	1 (33 %)		
Генотип HCV, <i>n</i>	1a	13 (27,1 %)	0 (0 %)	0,22		24 (37 %)	2 (50 %)	0,31		21 (28 %)	0 (0 %)	0,06	
	1b	9 (18,8 %)	2 (67 %)			37 (57 %)	2 (50 %)			33 (43 %)	0 (0 %)		
	1, без подтипа	5 (10,4 %)	0 (0 %)			4 (6 %)	–			2 (3 %)	0 (0 %)		
	3	16 (33,3 %)	0 (0 %)			–	–			20 (26 %)	3 (100 %)		
	4	4 (8,3 %)	1 (33 %)			–	–			–	–		
	5	1 (2,1 %)	0 (0 %)			–	–			–	–		
Вариант Q80K у пациентов с G1a, <i>n</i>	Q80K+	–	–	–		6 (25 %)	1 (50 %)	0,32		–	–	–	
	Q80K–	–	–			15 (62,5 %)	0			–	–		
	НД	–	–			3 (12,5 %)	1 (50 %)	–		–	–		
Цирроз, <i>n</i>	Есть	18 (37,5 %)	3 (100 %)	0,06		33 (51 %)	4 (100 %)	0,12		51 (67 %)	3 (100 %)	0,55	
	Нет	30 (62,5 %)	0 (0 %)			30 (46 %)	0 (0 %)			24 (32 %)	0 (0 %)		
	НД	0 (0 %)	0 (0 %)	–		2 (3 %)	0 (0 %)	–		1 (1 %)	0 (0 %)	–	
Ранее получали лечение, <i>n</i>	Да	24 (50 %)	3 (100 %)	0,24		42 (65 %)	1 (33 %)	0,15		54 (71 %)	2 (67 %)	1,00	
	Нет	24 (50 %)	0 (0 %)			23 (35 %)	3 (67 %)			22 (29 %)	1 (33 %)		
Продолжительность лечения, <i>n</i>	12 нед.	48 (100 %)	3 (100 %)	1,00		65 (100 %)	4 (100 %)	1,00		15 (20 %)	1 (33 %)	0,50	
	24 нед.	0 (0 %)	0 (0 %)			0 (0 %)	0 (0 %)			61 (80 %)	2 (67 %)		
Схема лечения, <i>n</i>	RBV	48 (100 %)	3 (100 %)	1,00		4 (6 %)	0 (0 %)	1,00		55 (72 %)	2 (67 %)	1,00	
	Без RBV	0 (0 %)	0 (0 %)			61 (94 %)	4 (100 %)			21 (28 %)	1 (33 %)		

НД — нет данных.

* *U*-критерий Манна—Уитни для непрерывных данных, точный критерий Фишера для категориальных данных и критерий χ^2 для сравнения более двух различных категорий.

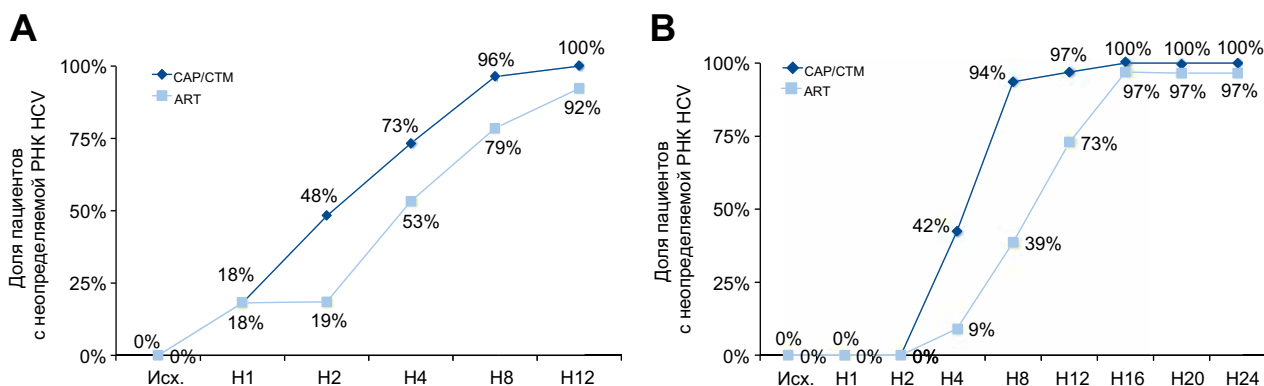


Рис. 1. Доля пациентов с неопределяемой РНК HCV. Данные измерения методами ART (голубой) и CAP/CTM (синий) во время терапии SOF/RBV у пациентов с HCV G2 (А) и HCV G3 (В). Исх. — исходно; Н — неделя.

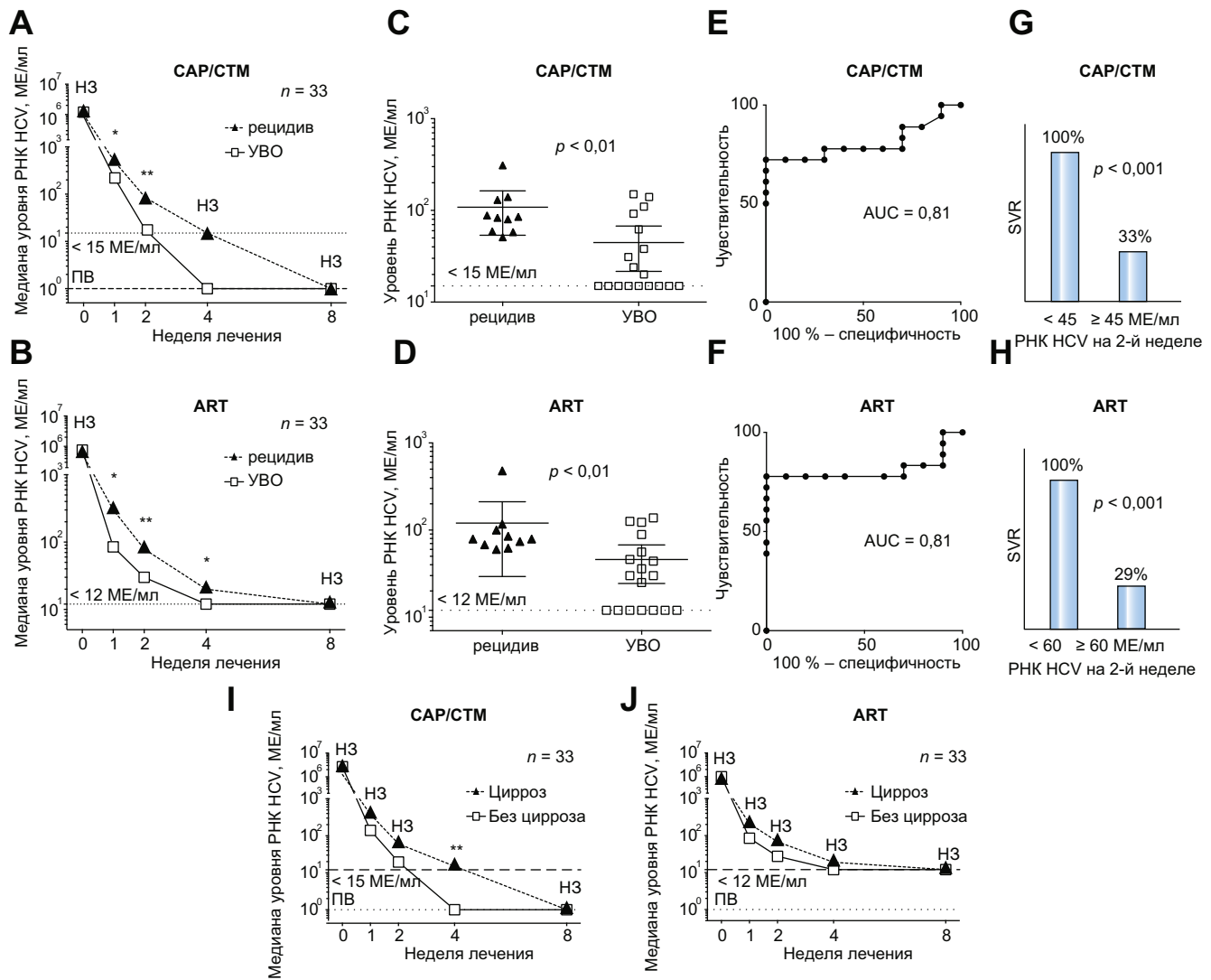


Рис. 2. Медиана уровня РНК HCV. Данные измерения методами CAP/CTM (A) и ART (B) в течение первых 8 нед. терапии SOF/RBV у пациентов с HCV G3, у которых развился рецидив или которые достигли УВО. Уровень значимости (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; H3 — незначимо). Показаны индивидуальные результаты измерения РНК HCV на 2-й неделе терапии SOF/RBV методами CAP/CTM (C) и ART (D), а также средний уровень и 95%-й доверительный интервал. ROC-кривые для результатов измерения РНК HCV на 2-й неделе в дифференцировке пациентов с рецидивом от пациентов с УВО: методы CAP/CTM (E) и ART (F). Доля пациентов, достигших УВО, по результатам измерения РНК HCV на 2-й неделе: методы CAP/CTM (G) и ART (H). Медиана уровня РНК HCV при измерении методами CAP/CTM (I) и ART (J) в течение первых 8 нед. терапии SOF/RBV у пациентов с HCV G3 с циррозом и без него. Уровень значимости (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; H3 — незначимо). ПВ — порог выявления.

78 %; ОШ 67,7) (рис. 2, H) (табл. 2). Прогностическая ценность уровня РНК HCV на 1-й и 4-й неделях была ниже, но все же статистически значимой при измерении методом ART, но не CAP/CTM (см. дополнительный рис. 3, A-D) (см. табл. 2). У пациентов с циррозом имела место тенденция к более высокой вирусной нагрузке на ранних стадиях терапии SOF/RBV. Для HCV G3 она была статистической значимой только на 4-й неделе при измерении методом CAP/CTM ($p = 0,003$) и почти достигала статистической значимости при измерении методом ART на 2-й неделе ($p = 0,07$) (рис. 2, I, J). Однако при анализе только пациентов с циррозом прогностическая ценность выбранных порогов РНК HCV на 2-й неделе для УВО и рецидива оста-

валась статистически значимой ($p = 0,01$ и $p = 0,004$ для 45 ME/ml при измерении CAP/CTM и 60 ME/ml при измерении ART соответственно; см. табл. 2). 2 (50 %) из 4 и 2 (67 %) из 3 пациентов с циррозом и G3, достигших УВО, несмотря на уровень РНК HCV на 2-й неделе выше порогового при измерении CAP/CTM и ART соответственно, ранее не получали лечения. Среди пациентов с рецидивом, у которых были доступны образцы на 2-й неделе, только 25 % (2 из 8) ранее получали лечение; разница не достигла статистической значимости (CAP/CTM: $p = 0,09$; ART: $p = 0,054$).

У пациентов с G2 значимый порог РНК HCV, который бы стал прогностическим фактором исхода лече-

Таблица 2. Прогностическая ценность результатов определения РНК HCV в различные моменты времени в ходе двухкомпонентной терапии SOF/RBV у пациентов с G3

Момент времени	Метод определения уровня РНК HCV	Порог РНК HCV, МЕ/мл	Группа пациентов	Доля пациентов с РНК HCV \geq порога, %		ПЦОР	ПЦОР	Чувствительность	Специфичность	p*
				ПЦПР	ПЦОР					
Неделя 1	CAP/CTM	270	Все	56 % (10/18)	88 % (7/8)	60 % (6/10)	86 % (6/7)	64 % (7/11)	0,07	
			Только с циррозом	64 % (7/11)	75 % (3/4)	71 % (5/7)	83 % (5/6)	60 % (3/5)	0,24	
	ART	190	Все	50 % (9/18)	89 % (8/9)	67 % (6/9)	86 % (6/7)	73 % (8/11)	0,0498	
			Только с циррозом	64 % (7/11)	75 % (3/4)	71 % (5/7)	83 % (5/6)	60 % (3/5)	0,24	
Неделя 2	CAP/CTM	45	Все	54 % (15/28)	100 % (13/13)	67 % (10/15)	100 % (10/10)	72 % (13/18)	0,0003	
			Только с циррозом	67 % (12/18)	100 % (6/6)	67 % (8/12)	100 % (8/8)	60 % (6/10)	0,01	
	ART	60	Все	50 % (14/28)	100 % (14/14)	71 % (10/14)	100 % (10/10)	78 % (14/18)	0,0002	
			Только с циррозом	61 % (11/18)	100 % (7/7)	73 % (8/11)	100 % (8/8)	70 % (7/10)	0,004	
Неделя 4	CAP/CTM	Определяемая	Все	58 % (19/33)	79 % (11/14)	47 % (9/19)	75 % (9/12)	52 % (11/21)	0,16	
			Только с циррозом	84 % (16/19)	67 % (2/3)	50 % (8/16)	89 % (8/9)	20 % (2/10)	1,00	
	ART	НПКО	Все	48 % (16/33)	82 % (14/17)	56 % (9/16)	75 % (9/12)	67 % (14/21)	0,03	
			Только с циррозом	58 % (11/19)	75 % (6/8)	64 % (7/11)	78 % (7/9)	60 % (6/10)	0,17	

ПЦПР (прогностическая ценность положительного результата) — вероятность УВО, если уровень ниже соответствующего порога; ПЦОР (прогностическая ценность отрицательного результата) — риск рецидива, если уровень превышает соответствующий порог; чувствительность — доля пациентов с рецидивом с вирусной нагрузкой выше соответствующего порога; специфичность — доля пациентов с УВО с вирусной нагрузкой ниже соответствующего порога; НПКО — нижний порог количественного определения (АРТ: < 12 МЕ/мл).

*Точный критерий Фишера.

ния, установить не удалось. У 4 пациентов с рецидивом уровень РНК HCV имел тенденцию быть выше в ранние сроки противовирусной терапии по сравнению с пациентами, достигшими УВО. Однако это наблюдение также не достигло статистической значимости ни в один временной момент исследования (1-я неделя: $p = 0,13$ и $0,25$; 2-я неделя: $p = 0,21$ и $0,38$ при измерении методами CAP/CTM и ART соответственно) (см. дополнительный рис. 4).

Определяемый уровень РНК HCV время от времени отмечался и на поздних стадиях двухкомпонентной терапии SOF/RBV у пациентов со всеми генотипами. Особенно заметно это было при измерении методом ART. Однако выявление такого низкого уровня виремии не имело значимой корреляции с рецидивами. Например, только 1 из 6 пациентов с G2 с определяемой РНК HCV на 8-й неделе при измерении методом ART испытал вирусологический рецидив после окончания лечения. Следует отметить, что при измерении методом CAP/CTM этот пациент с рецидивом был единственным, у кого также была определяемая РНК HCV на 8-й неделе.

Кинетика и прогностическая ценность количественного определения РНК HCV во время трехкомпонентной терапии PegIFN/RBV/SOF (12 нед.)

С началом трехкомпонентной терапии отмечалось быстрое снижение уровня РНК HCV. После 4 нед. у 80 % пациентов уровень РНК HCV был неопределяемым при измерении методом CAP/CTM, тогда как при измерении ART таковых было 30 % на 4-й неделе и 84 % на 8-й неделе (см. дополнительный рис. 5, А). Между 3 пациентами с рецидивом и пациентами, достигшими УВО, не было суще-

ственной разницы в уровне РНК HCV на ранних стадиях терапии (см. дополнительный рис. 5, С). Согласно данным ART 7 пациентов имели определяемый уровень РНК HCV на 8-й неделе и 2 — на 12-й неделе, но все они достигли УВО. У всех этих пациентов РНК HCV была неопределяемой при измерении методом CAP/CTM.

Кинетика и прогностическая ценность количественного определения РНК HCV во время терапии по схеме SOF/SMV \pm RBV (12 нед.)

Как и при других схемах терапии, уровень РНК HCV оставался определяемым дольше при измерении методом ART. Если при измерении CAP/CTM на 8-й неделе РНК HCV не определялась у 98 % пациентов, то при измерении ART эта доля составляла 60 %. Следует отметить, что при измерении методом ART у 20 % (12 из 59) пациентов РНК HCV оставалась определяемой до конца лечения, в то время как при измерении CAP/CTM у всех пациентов был отрицательный результат (рис. 3, А). Важно, что 92 % этих пациентов (11 из 12) достигли УВО. Пациенты с положительным результатом измерения РНК HCV методом ART незначительно отличались по исходным характеристикам, включая исходную вирусную нагрузку, возраст, HCV G1a или G1b, Q80K, цирроз или предшествующий опыт лечения (см. дополнительную табл. 2).

В течение терапии SOF/SMV \pm RBV значимых различий в кинетике РНК HCV между пациентами с циррозом и без него и между пациентами с G1a или G1b не было, независимо от наличия варианта Q80K (см. дополнительный рис. 6, В, С). При этом отмечалась тенденция к большей вирусной нагрузке на 2-й и 4-й неделях у пациентов с последующим рецидивом независимо от метода измерения и тенденция к большему количеству пациен-

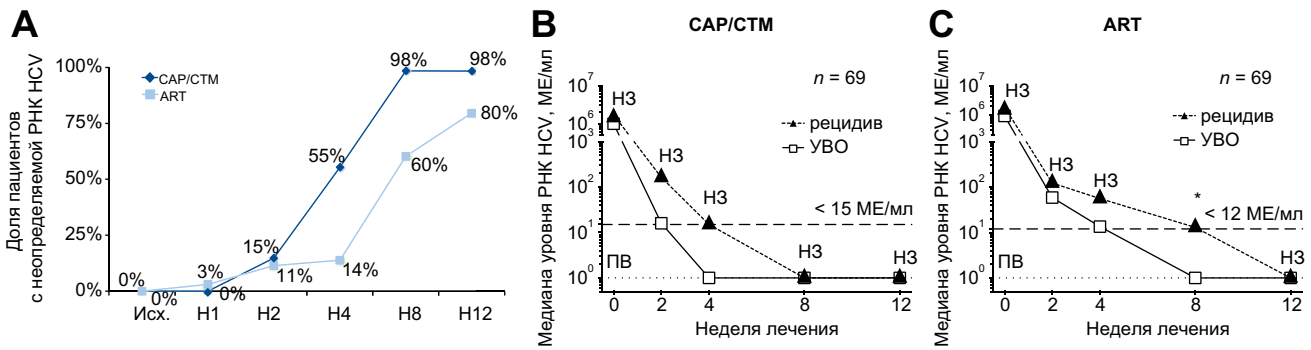


Рис. 3. Доля пациентов с неопределяемой РНК HCV. Данные измерения методами ART (голубой) и CAP/CTM (синий) во время терапии SOF/SMV ± RBV (A). Медиана уровня РНК HCV при измерении методами CAP/CTM (A) и ART (B) в течение первых 12 нед. терапии SOF/SMV ± RBV у пациентов с HCV G1, у которых развился рецидив или которые достигли УВО. Уровень значимости (* $p < 0,05$; H3 — незначимо). Исх. — исходно; Н — неделя; ПВ — порог выявления.

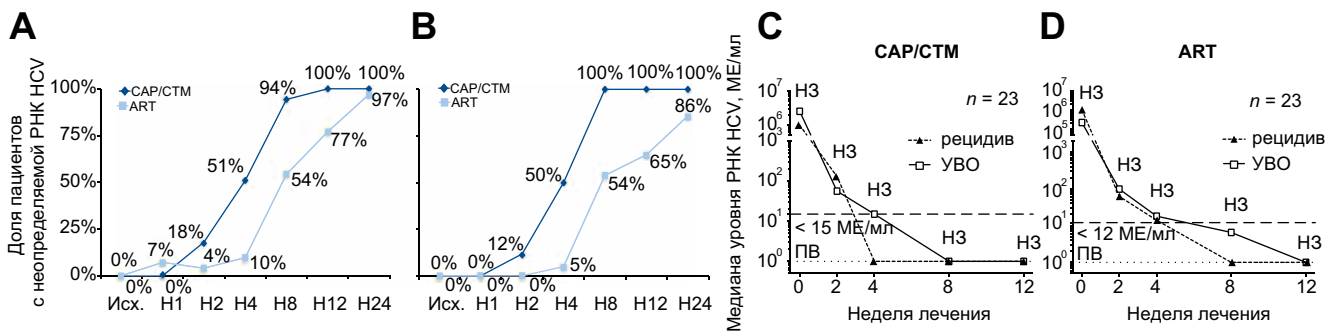


Рис. 4. Доля пациентов с неопределяемой РНК HCV. Данные измерения методами ART (голубой) и CAP/CTM (синий) во время терапии SOF/DCV ± RBV у пациентов с G1 (A) и G3 (B). Медиана уровня РНК HCV при измерении методами CAP/CTM (C) и ART (D) в течение первых 12 нед. терапии SOF/DCV ± RBV у пациентов с G3, у которых развился рецидив или которые достигли УВО. Исх. — исходно; H3 — незначимо; ПВ — порог выявления.

тов с количественно определяемой РНК HCV на 4-й и 8-й неделях при измерении методом ART (рис. 3, B). Однако только на 8-й неделе вирусная нагрузка при измерении методом ART была значительно выше у пациентов с последующим рецидивом по сравнению с пациентами с УВО ($p = 0,01$). На 8-й неделе были доступны образцы 3 пациентов с последующим рецидивом; во всех них определялась РНК HCV методом ART, но не CAP/CTM. Тем не менее определяемая РНК HCV на 8-й неделе при измерении методом ART все же оставалась незначительно связанной с рецидивами ($p = 0,06$). Более того, частота УВО у пациентов с определяемой РНК HCV на 8-й неделе при измерении методом ART составляла 88 % ($n = 22/25$). Все пациенты с рецидивом были мужчины, имели цирроз, и ни один из них не получал RBV. При анализе только пациентов с этими тремя неблагоприятными факторами прогностическая ценность определяемой РНК HCV на 8-й неделе в плане рецидива при измерении методом ART повышалась с 12 до 30 % ($n = 3/10$). Однако разница не была статистически значимой ($p = 0,08$). 9 пациентов имели количественно определяемый уровень РНК HCV даже на 8-й неделе при измерении методом ART; из них 7 (78 %) человек позже достигли УВО и у 2 развился рецидив. 6 из этих 7 пациентов, достигших УВО, были женщины и не имели признаков цирроза.

Кинетика и прогностическая ценность количественного определения РНК HCV во время терапии по схеме SOF/DCV ± RBV (12 или 24 нед.)

По данным измерения методом ART РНК HCV оставалась определяемой в течение более длительного времени на фоне терапии SOF/DCV ± RBV независимо от того, имели пациенты G1 или G3. Если при измерении методом CAP/CTM к 12-й неделе все пациенты с G1 и G3 имели неопределяемую РНК HCV, то при измерении методом ART таковых было только 77 и 65 % соответственно (рис. 4, A, B).

Среди пациентов с G3 женский пол был связан с более высокой вероятностью положительного результата измерения РНК HCV методом ART на 12-й неделе ($p = 0,02$). Напротив, у пациентов с G3 определяемый методом ART уровень РНК HCV на 12-й неделе не был значительно связан ни с одним исходным параметром, включая цирроз и предшествующий опыт лечения. У 2 пациентов (ранее не леченной женщины с циррозом и мужчины с опытом лечения без цирроза) РНК HCV определялась методом ART даже на 24-й неделе терапии SOF/DCV + RBV. В общей сложности 18 % пациентов с G3 имели положительный результат измерения РНК HCV методом ART в конце лечения (12-я или 24-я неделя), в то время как все пациенты имели отрицательный результат при измерении методом

Исследовательская статья

САР/СТМ. Все эти пациенты достигли УВО. Значительных различий в уровне РНК HCV в течение первых 12 нед. терапии SOF/DCV ± RBV между пациентами с G3 с последующим рецидивом и пациентами с G3, достигшими УВО, не было, независимо от метода измерения (рис. 4, C, D).

Все пациенты с G1 достигли УВО. Таким образом, прогностическая ценность в плане рецидива уровня РНК HCV во время лечения не могла быть исследована в этой когорте. Однако в группе пациентов с G1 количество леченных пациентов без цирроза и леченных пациентов без RBV сочли достаточным для изучения влияния этих двух факторов на кинетику вируса. Наличие цирроза не оказывало заметного влияния на уровень РНК HCV во время лечения (см. дополнительный рис. 7, D). Напротив, терапия SOF/DCV без RBV приводила к значительно более высокому уровню РНК HCV на 4-й и 8-й неделях при измерении обоими методами и большему количеству определяемых результатов при измерении РНК HCV методом САР/СТМ на 8-й неделе по сравнению с пациентами с G1, получавшими лечение SOF/DCV + RBV (см. дополнительный рис. 7, E).

Обсуждение

Уровень РНК HCV был наиболее важным предиктором ответа на лечение в эру терапии на основе PegIFN. С появлением SOF стали доступны первые схемы лечения без интерферона. SOF имеет высокий барьер устойчивости и в большинстве случаев хорошо переносится. Тем не менее у некоторых пациентов лечение все же оказывается неудачным из-за вирусологического рецидива после окончания курса [12]. EASL рекомендует количественное определение уровня РНК HCV у всех пациентов на 4-й неделе лечения по схеме PegIFN/RBV/SOF, а при схемах без интерферона — на 2-й и 4-й неделях, а также в конце лечения, чтобы зафиксировать соблюдение режима и эффективность лечения [2]. Однако вследствие недостатка данных оставалось неясным, как интерпретировать результаты измерения уровня РНК HCV во время лечения и следует ли продлевать противовирусную терапию, если РНК HCV все еще определяется на поздних ее стадиях. До недавнего времени надежных предикторов ответа во время лечения не существовало. В настоящем исследовании мы впервые показали, что уровень РНК HCV на 2-й неделе лечения SOF/RBV является ценным маркером, позволяющим отличить пациентов, которые достигнут УВО, от пациентов, у которых разовьется рецидив. С другой стороны, при измерении уровня РНК HCV методом ART при схемах на основе SOF часто обнаруживаются остаточные РНК HCV в конце лечения, но это не связано с рецидивами при любой схеме лечения.

Одна из важных причин рекомендовать измерение уровня РНК HCV в определенные моменты времени в ходе лечения — это удостовериться в соблюдении пациентом режима терапии. Но установленные пороги РНК HCV, позволяющих выявить пациентов, которые не соблюдают режим, в настоящее время нет. Данные исследования SOF позволяют предположить, что у подавляющего большинства пациентов РНК HCV не должна определяться после 4-й недели лечения. В исследованиях FISSION, FUSION и

POSITRON изучалась эффективность схемы SOF/RBV у пациентов с G2 и G3. В целом у 85 % пациентов с G2 и 83 % пациентов с G3 на 4-й неделе лечения РНК HCV не определялась [19]. В нашем исследовании реальной клинической практики РНК HCV не определялась у 73 % пациентов с G2 и 42 % пациентов с G3 при измерении методом САР/СТМ; результат был еще меньше (53 % пациентов с G2 и 9 % пациентов с G3) при измерении методом ART. Одним из важных объяснений этому может служить использование разных методов измерения РНК HCV. В регистрационных исследованиях измерения РНК HCV проводились с помощью COBAS TaqMan HCV Test версии 2.0 для применения с системой высокой чистоты (HPS/СТМ), набором вирусной нуклеиновой кислоты для приготовления образцов вручную [20–22]. В Европе и США HPS/СТМ редко используется вне клинических исследований. Более того, при НПКО 25 МЕ/мл этот метод менее чувствителен, чем методы, используемые в повседневной клинической практике, т. е. как САР/СТМ и ART в нашем исследовании [23–26]. Количество образцов со все еще определяемой РНК HCV в нашем исследовании было особенно высоко при измерении вирусной нагрузки методом ART. Это согласуется с данными предыдущих исследований кинетики РНК HCV во время лечения PegIFN/RBV/ИП, в которых также отмечено большее количество положительных результатов при использовании метода ART по сравнению с САР/СТМ [23–25]. В настоящем исследовании остаточная вирусемия часто обнаруживалась методом ART даже в самом конце лечения, особенно в конце схем с двумя ПППД, таких как SOF/SMV ± RBV и SOF/DCV ± RBV. Но это не было связано со снижением вероятности УВО. Эти данные согласуются с двумя предыдущими исследованиями, изучавшими различные схемы без интерферона. В одном небольшом исследовании у пациентов с гепатитом С, вызванным HCV G1, с благоприятным вариантом IL28B CC, которые получали лечение паритапревиром/ритонавиром, нуклеозидным ингибитором полимеразы NS5B под названием АВТ-072 и RBV в течение 12 нед., РНК HCV методом ART обнаружилась у нескольких участников, достигших УВО в конце лечения [27]. Во втором исследовании Sidharthan et al. выявили РНК HCV методом ART у 35 % пациентов после 12 нед. лечения SOF + ледипасвир (LDV) и у 56 % пациентов в конце 6-недельной схемы, содержащей SOF/LDV и либо нуклеозидный ингибитор NS5B GS-9669, либо ИП GS-9451. За исключением 1 пациента, все участники достигли УВО. Даже более старая версия тест-системы COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV assay (версия 1.0; НПКО 43 МЕ/мл) выявила РНК HCV у 4 из 39 пациентов в конце этой очень короткой схемы лечения. Тем не менее 75 % этих пациентов все же достигли УВО [28]. Есть два основных разумных объяснения этим результатам. Либо остаточные вирусы в конце противовирусной терапии уничтожаются иммунной системой хозяина после прекращения лечения, либо обнаруженная РНК HCV не является инфекционными частицами, что также предположил Sidharthan et al. [28]. Хорошо известно, что хронический гепатит С сопровождается значительными изменениями функций различных иммунных клеток, таких как естественные киллеры и Т-лимфоциты [29]. Предполагается, что это один из ключевых механизмов, не позволяющих хозяину избавиться от хронического гепатита С. В от-

личие от PegIFN постоянное подавление продукции HCV с помощью ПППД ведет к восстановлению иммунных клеток, что может позволить устранить остаточную вирусность после прекращения лечения [30, 31]. Возможным источником остаточной РНК HCV помимо печени могут быть лимфатические клетки, которые могут инфицироваться HCV, в то время как активные метаболиты SOF обнаруживаются только в гепатоцитах [32, 33].

Еще одно важное открытие нашего исследования состоит в том, что уровень РНК HCV, измеренный на ранней стадии лечения, особенно на 2-й неделе, значительно связан с окончательным исходом лечения у пациентов с G1 и G3. Лишь немногие исследования изучали возможную роль предикторов ответа во время лечения по схемам на основе SOF. Большинство из них еще полностью не опубликовано. В апостериорном анализе исследований FISSION, FUSION и POSITRON кинетика РНК HCV G3 в течение первых 4 нед. терапии SOF/RBV несколько различалась у пациентов, достигших УВО, и пациентов с рецидивом [19]. В то время как несколько мощных сочетаний ПППД разработано для лечения гепатита С с G1 и эффективность SOF/RBV высока у пациентов с G2, варианты лечения пациентов с G3 все еще ограничены. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), SOF/RBV в течение 24 нед. — терапия первой линии для всех пациентов с G3 в США [34]; также она рекомендуется EASL, за исключением пациентов с циррозом печени, которые не смогли достичь УВО при лечении PegIFN/RBV [2]. Недавние данные исследования ALLY-3 показали, что даже 12-недельный курс SOF + DCV имеет ограниченную эффективность у пациентов с G3 и циррозом [35]. Рекомендуемый сегодня 24-недельный курс SOF/DCV ± RBV не основан на данных проспективных исследований и намного дороже, чем SOF/RBV, хотя более свежие данные позволяют предположить, что 12–16 нед. лечения SOF/DCV/RBV может быть достаточно [2, 36]. В исследовании BOSON лечение PegIFN/RBV/SOF в течение 12 нед. было более эффективным, чем лечение SOF/RBV в течение 24 нед., у пациентов с G3 и компенсированным циррозом, особенно в подгруппе ранее леченных пациентов [37]. Однако схема PegIFN/RBV/SOF также дает больше нежелательных явлений.

По нашим данным, существует возможность выявлять пациентов с G3 с высокой вероятностью УВО при двухкомпонентной терапии SOF/RBV, которым не требуется добавление второго ПППД или PegIFN. У остальных пациентов с более низкими шансами на УВО можно добавить к схеме второй ПППД или PegIFN после 2-й недели лечения, чтобы повысить вероятность достижения УВО [35–37]. Такой управляемый ответом подход может помочь снизить расходы на препараты и/или уменьшить нежелательные явления, но определенно требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

Следует учитывать, что наше исследование имело ряд ограничений. К ним относится ретроспективное определение порогов РНК HCV, которые отличаются пациентов с УВО от пациентов с рецидивом. Более того, за счет разнообразия доступных лечебных схем размер выборки для некоторых подгрупп был ограничен. Учитывая небольшое количество пациентов с рецидивами после схем PegIFN/RBV/SOF, SOF/SMV ± RBV, SOF/DCV ± RBV и SOF/

RBV (пациенты с G2), наше исследование не имело достаточной мощности, чтобы надежно исключить связь между кинетикой ранней вирусной нагрузки и исходом лечения для этих схем. Однако мы полагаем, что данные этого исследования имеют важное значение для клинической практики и возможных дальнейших исследований.

В заключение отметим, что мы показали, что уровень РНК HCV, измеренный на 2-й неделе лечения SOF/RBV, способен прогнозировать исход лечения у пациентов с G3. Кинетика вирусной нагрузки при применении высокоэффективных схем на основе ПППД может значительно отличаться при использовании различных методов измерения. Определяемая РНК HCV в конце лечения на основе SOF может часто встречаться при использовании более чувствительного метода ART. Тем не менее у большинства пациентов это не предвещает неудачи в лечении и не должно рассматриваться как необходимость его продления.

Спонсоры

Работа получила поддержку в виде исследовательского гранта от Abbott Molecular. Спонсор не играл никакой роли в сборе и анализе данных, принятии решения о публикации статьи или подготовке рукописи.

Конфликты интересов

ВМ получал гонорары за доклады и/или консультирование от Abbott Molecular, AbbVie, BMS, Fujirebio, Janssen-Cilag, Merck/MSD и Roche, поддержку исследований от Abbott Molecular и Roche, гранты на транспортные расходы от BMS, Gilead и Janssen-Cilag. JV получал гонорары за доклады и/или консультирование от Abbott Molecular, AbbVie, BMS, Covidien и Gilead, гранты на транспортные расходы от AbbVie, BMS и Gilead. MMW получал гонорары за доклады и/или консультирование от Amgen, Bayer, BMS, Gilead, Novartis и Roche, поддержку на транспортные расходы от Astellas, Bayer, BMS, Novartis, Janssen и Roche. BB получала гонорары за доклады от Fujirebio. CHS получал гонорары за доклады от Gilead, Merck/MSD и Roche. KD получала гонорары за доклады и/или консультирование от AbbVie, BMS, Merck/MSD, Gilead и Janssen-Cilag, гранты на транспортные расходы от BMS, Gilead и Merck/MSD. GC — сотрудник компании Abbott. BR — сотрудник компании Abbott GmbH & Co. KG. JMP получал гонорары за доклады и/или консультирование от AbbVie, Achillion, BMS, Gilead, Janssen-Cilag, Merck/MSD и Roche, поддержку исследований от Gilead. MPM получал гонорары за доклады и/или консультирование от AbbVie, BMS, Boehringer, Gilead, GSK, Merck/MSD, Novartis, Tibotec, Vertex и Roche, гранты или поддержку исследований от BMS, Boehringer, Gilead, Merck/MSD, Novartis и Roche. SZ получал гонорары за доклады и/или консультирование от AbbVie, BMS, Boehringer, Gilead, Idenix/Janssen, Merck/MSD, Novartis, Roche, Santaris и Vertex. MC получал гонорары за доклады и/или консультирование от AbbVie, BMS, Falk, Gilead, Janssen-Cilag, Merck/MSD, Roche Pharma, Roche и Novartis, поддержку исследований от Fujirebio, Gilead, Merck/

Исследовательская статья

MSD и Roche. HW получал гонорары за доклады и/или консультирование от Abbott Molecular, AbbVie, Achillion, BMS, Boehringer, Gilead, GSK, Merck/MSD, Novartis, Roche, Siemens и Transgene, поддержку исследований от Abbott Molecular, BMS, Fujirebio, Novartis и Roche. CS получал гонорары за доклады и/или консультирование от AbbVie, Abbott Molecular, Achillion, BMS, Gilead, Merck/MSD, Janssen, Roche и Siemens, поддержку исследований от Abbott Molecular, Gilead, Janssen-Cilag, Qiagen, Roche и Siemens. DP и PL заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

BM, JV, HW, CS — написание статьи; BM, JV, HW, CS — анализ данных; BM, JV, GC, BR, JMP, MPM, SZ, MC, HW, CS — разработка дизайна исследования; BM, JV, MMW, BB, DP, CHS, KD, PL — сбор данных. Все авторы критически пересмотрели рукопись и одобрили ее окончательный вариант.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье опубликованы в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.006>.

Литература

- [1] Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:401–412.
- [2] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015.
- [3] Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol* 2015;62:S87–S99.
- [4] Feld JJ. The beginning of the end: what is the future of interferon therapy for chronic hepatitis C. *Antiviral Res* 2014;105:32–38.
- [5] Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350–1359.
- [6] Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634–651.
- [7] Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:9–14.
- [8] Maasoumy B, Manns MP. Optimal treatment with boceprevir for chronic HCV infection. *Liver Int* 2013;33:14–22.
- [9] Jesudian AB, Jacobson IM. Optimal treatment with telaprevir for chronic HCV infection. *Liver Int* 2013;33:3–13.
- [10] Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N, Hebner C, Gontcharova V, Martin R, et al. Infrequent development of resistance in genotype 1–6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Clin Infect Dis* 2014;59:1666–1674.
- [11] Feld JJ. Interferon-free strategies with a nucleoside/nucleotide analogue. *Semin Liver Dis* 2014;34:37–46.
- [12] Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:478–487.
- [13] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176–1192.
- [14] Vermehren J, Yu ML, Monto A, Yao JD, Anderson C, Bertuzis R, et al. Multicenter evaluation of the Abbott RealTime HCV assay for monitoring patients undergoing antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2011;52:133–137.
- [15] Zitzer H, Heilek G, Truchon K, Susser S, Vermehren J, Sizmann D, et al. Second-generation Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV quantitative test for viral load monitoring: a novel dual-probe assay design. *J Clin Microbiol* 2013;51:571–577.
- [16] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [17] Marti-Bonmati L, Delgado F. MR imaging in liver cirrhosis: classical and new approaches. *Insights Imaging* 2010;1:233–244.
- [18] Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Ratzin V, Ding X, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;61:41–45.
- [19] Wyles DL, Nelson DR, Swain MG, Gish RG, Ma J, McNally J, et al. On treatment HCV RNA as a predictor of virologic response in sofosbuvir-containing regimens for genotype 2/3 HCV infection: Analysis of the FISSON, POSITRON, and FUSION studies. *Hepatology* 2013;58:140A.
- [20] Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–1877.
- [21] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–1887.
- [22] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993–2001.
- [23] Vermehren J, Aghemo A, Falconer K, Susser S, Lunghi G, Zeuzem S, et al. Clinical significance of residual viremia detected by two real-time PCR assays for response-guided therapy of HCV genotype 1 infection. *J Hepatol* 2014;60:913–919. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.002>.
- [24] Maasoumy B, Cobb B, Bremer B, Luk K, Halfon P, Aslam S, et al. Detection of low HCV viraemia by repeated HCV RNA testing predicts treatment failure to triple therapy with telaprevir. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:85–92.
- [25] Fevery B, Susser S, Lenz O, Cloherty G, Perner D, Picchio G, et al. HCV RNA quantification with different assays: implications for protease inhibitor-based response-guided therapy. *Antivir Ther* 2014;19:559–567. <http://dx.doi.org/10.3851/IMP2760>.
- [26] Kessler HH, Cobb BR, Wedemeyer H, Maasoumy B, Michel-Treil V, Ceccherini-Nelli L, et al. Evaluation of the COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HCV Test, v2.0 and comparison to assays used in routine clinical practice in an international multicenter clinical trial: The ExPECT study. *J Clin Virol* 2015;67:67–72.
- [27] Sarrazin C, Wedemeyer H, Cloherty G, Cohen DE, Chevaliez S, Herman C, et al. Importance of very early HCV RNA kinetics for prediction of treatment outcome of highly effective all oral direct acting antiviral combination therapy. *J Virol Methods* 2015;214:29–32.
- [28] Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, Nelson A, Osinusi A, Masur H, et al. Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2015;60:1743–1751.
- [29] Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol* 2014;61:S14–S25.
- [30] Meissner EG, Wu D, Osinusi A, Bon D, Virtaneva K, Sturdevant D, et al. Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome. *J Clin Invest* 2014;124:3352–3363.
- [31] Martin B, Hennecke N, Lohmann V, Kayser A, Neumann-Haefelin C, Kukulj G, et al. Restoration of HCV-specific CD8+ T cell function by interferon-free therapy. *J Hepatol* 2014;61:538–543.

- [32] Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, et al. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992;15:382–386.
- [33] Ferri C, Monti M, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Pasero G, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993;82:3701–3704.
- [34] Diseases AAFSTOL, America IDSO. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C; 2014.
- [35] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127–1135.
- [36] Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore G, Hezode C, Pianko S et al. All-oral treatment with daclatasvir plus sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 16 weeks in HCV genotype 3-infected patients with advanced fibrosis or cirrhosis: the ALLY-3+ phase 3 study. In: 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases San Francisco, CA; 2015.
- [37] Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1462–1470.