

Вирусные гепатиты: взгляд на реалии сегодняшнего дня

Часть IIIБ. Вирусный гепатит С (ВГС) – современные принципы лечения

А.К. Дуда, В.А. Бойко

Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Основной целью лечения больных, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) является элиминация вируса ВГС из крови пациента. Это приводит к прекращению прогрессирования гепатита и регрессии поражения печени. Лечение считается эффективным, если в результате проведения противовирусной терапии у пациента достигнут устойчивый вирусологический ответ.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, противовирусная терапия, пегилированные интерфероны.

Больных с острым циклическим течением вирусного гепатита С (ВГС) госпитализируют в инфекционный стационар. В легких и среднетяжелых случаях лечение аналогично таковому при других вирусных гепатитах (ВГ). Учитывая высокую частоту развития хронического гепатита С, некоторым пациентам с острым гепатитом С может быть показана противовирусная терапия [1].

Прогностическими факторами спонтанного выздоровления при остром гепатите С являются: клинически манифестное заболевание, женский пол и исчезновение РНК ВГС из крови пациента в течение 4 нед после начала заболевания. Рекомендуется мониторить наличие РНК ВГС в плазме крови пациента с помощью ПЦР каждые 4 нед и в случае, если у пациента не наступает спонтанное выздоровление в течение 8–12 нед от начала заболевания, он должен рассматриваться как кандидат для проведения противовирусной интерферонотерапии.

Рекомендуемым режимом лечения в данном случае является монотерапия препаратами пегилированных интерферонов, ее длительность составляет от 12 до 24 нед. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа при лечении острого ВГС составляет 80–90%. Необходимо отметить, что добавление к схеме лечения рибавирина не увеличивает частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО) [2, 4].

Все пациенты с хроническим гепатитом С являются потенциальными кандидатами для **противовирусной терапии**.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD, American association for the study of liver disease), опубликованным в 2009 г., всех пациентов с хроническим гепатитом можно разделить на три группы в зависимости от того, насколько сильны доказательства необходимости терапии, полученные в контролируемых рандомизированных исследованиях.

Первую группу составляют пациенты, для которых необходима терапия доказана. К этой группе отнесены пациенты со следующими характеристиками:

- возраст старше 18 лет;
- положительный анализ ПЦР на РНК ВГС в сыворотке крови;

- при биопсии печени обнаружен значительный фиброз ($\geq F2$ по шкале METAVIR);
- компенсированная болезнь печени (общий билирубин < 25 мкмоль/л; МНО 1,5; альбумин > 34 г/л; тромбоциты $> 75 000$ /мкл, нет признаков асцита и печеночной энцефалопатии);
- приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин 130 г/л для мужчин и 120 г/л для женщин, абсолютное количество нейтрофилов > 1500 /мкл, креатинин < 114 мкмоль/л);
- пациент желает лечиться и придерживаться режима терапии в полном объеме;
- нет противопоказаний к лечению.

Вторую группу составляют пациенты, для которых подход к лечению должен быть индивидуализирован. К этой группе отнесены пациенты со следующими характеристиками:

- пациенты, у которых предыдущая терапия интерфероном (с или без рибавирина) или монотерапия пегинтерфероном была неэффективной (отсутствие ответа или рецидив);
- пациенты, злоупотребляющие алкоголем или наркотиками, но желающие получить специализированную наркологическую помощь. Кандидаты должны воздерживаться от приема алкоголя или наркотиков как минимум 6 мес до начала противовирусной терапии;
- при биопсии печени обнаружен умеренный фиброз или отсутствие такового ($< F2$ по шкале METAVIR);
- острый гепатит С;
- коинфекция ВИЧ;
- возраст менее 18 лет;
- хроническое заболевание почек (пациенты, нуждающиеся или не нуждающиеся в гемодиализе);
- декомпенсированный цирроз;
- реципиенты трансплантата печени.

Третью группу составляют пациенты, которым терапия противопоказана. К этой группе отнесены пациенты со следующими характеристиками:

- тяжелая неконтролируемая депрессия;
- реципиенты трансплантатов солидных органов (почки, сердце, легкие);
- аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания, при которых терапия интерфероном может привести к обострению;
- пациенты с заболеваниями щитовидной железы, не получающие лечения;
- беременные или пациенты, не желающие применять адекватные меры контрацепции;
- тяжелые общие заболевания, такие, как тяжелая гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, тяжелая ишемическая болезнь сердца, неконтролируемый сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких;

- возраст менее 2 лет;
- аллергия на лекарственные средства, используемые для лечения гепатита С.

До начала противовирусной терапии, для принятия решения о ее проведении, необходимо оценить прогностические факторы успеха. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL – European association for the study of liver), опубликованные в 2011 г., указывают на то, что наиболее значительными прогностическими факторами успеха терапии являются [8]:

- недавно обнаруженный *генетический полиморфизм*, локализованный в хромосоме 19, недалеко от региона, кодирующего интерлейкин 28В, – гомозиготы С/С отвечают на терапию достоверно лучше, чем гомозиготы Т/Т или гетерозиготы С/Т;
- *генотип вируса* гепатита С – генотипы 1 и 4 хуже отвечают на терапию, чем генотипы 2 и 3;
- *стадия фиброза* печени – пациенты с фиброзом F0–F2 лучше отвечают на терапию, чем пациенты с фиброзом F3–F4.

Менее значимые прогностические факторы успеха терапии включают уровень исходной вирусной нагрузки (< 600 000 МЕ/мл), невысокий индекс массы тела пациента, отсутствие инсулинорезистентности, женский пол, возраст до 40 лет, повышенный уровень ферментов печени (АлАТ, γ-ГТТ).

Следует отметить, что ни один из вышеперечисленных факторов, ни их комбинация не могут полностью предсказать ответ на лечение интерфероном. Однако они могут быть полезны для информирования пациентов о вероятности ответа [3].

Во время проведения терапии основным прогностическим фактором становится динамика вирусной нагрузки. Выделяют несколько ключевых точек, в которых необходимо определять вирусную нагрузку для принятия решения о продолжении или прекращении терапии.

0-я неделя – определение исходной вирусной нагрузки (количественная ПЦР) + генотипирование.

4-я неделя – *быстрый вирусологический ответ (БВО)* – отсутствие РНК ВГС в крови пациента (качественная ПЦР). 81–92% пациентов, достигших БВО, достигают УВО.

12-я неделя – *ранний вирусологический ответ (РВО)* – количественная ПЦР:

- *полный РВО (пРВО)* – отсутствие РНК ВГС в крови пациента. 74–80% пациентов, достигших пРВО, достигают УВО;
- *частичный РВО (чРВО)* – снижение количества РНК ВГС в крови пациента > 2 log₁₀ (в 100 раз). У пациентов, достигших чРВО, необходимо оценивать достижение медленного вирусологического ответа на 24-й неделе;
- *отсутствие ответа* – снижение количества РНК ВГС в крови пациента < 2 log₁₀. У пациентов с этим вариантом динамики вирусной нагрузки необходимо отменить терапию, так как вероятность достижения УВО у них составляет 0–3%.
- 24-я неделя – *медленный вирусологический ответ (МВО)* – отсутствие РНК ВГС в крови пациента (качественная ПЦР). Пациенты с частичным РВО, достигшие МВО, достигают УВО с частотой 34–45%. Если у пациента определяется РНК ВГС на 24-й неделе терапии, то необходимо прекратить лечение, так как частота достижения УВО у этих пациентов равна 0%.
- 48-я неделя – *непосредственный вирусологический ответ (НВО)* или ответ по окончании курса терапии – отсутствие РНК ВГС в крови пациента (качественная ПЦР);

- 72-я неделя – *устойчивый вирусологический ответ (УВО)* – отсутствие РНК ВГС в крови пациента (качественная ПЦР).

Недавно опубликованы результаты наблюдения за 344 пациентами, достигшими УВО, – срок наблюдения до 18 лет. Согласно полученным данным, можно говорить об излечении от хронического ВГС [7, 10]. Ни у одного пациента на протяжении периода наблюдения не обнаруживали РНК ВГС в сыворотке крови. У 56% пациентов фиброз печени уменьшился и у 32% пациентов оставался стабильным, а у 64% пациентов с циррозом печени наблюдали его регрессию.

Кроме описанных выше вариантов динамики вирусной нагрузки есть еще два неблагоприятных варианта:

1. Вирусологический прорыв – обнаружение вирусной РНК у пациентов, ранее имевших отрицательный анализ ПЦР на РНК ВГС во время проведения терапии. Причины вирусологического прорыва неясны, предполагают, что во время терапии происходит селекция интерферон-резистентных штаммов ВГС.

2. Рецидив – появление РНК ВГС в крови пациента, достигшего ответа по окончании терапии, после ее отмены. Предполагаемая причина развития рецидива – сохранение репликации вируса во внепеченочных резервуарах.

Выделяют следующие виды ответа:

- *вирусологический ответ* – определяемый как отсутствие сывороточной РНК ВГС при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой;
- *биохимический ответ* – основанный на нормализации уровня сывороточных трансаминаз;
- *гистологический ответ* – основанный на улучшении гистологической картины по данным биопсии печени с использованием стандартизованных методов.

История современной терапии ВГС началась в 1991 г. В первых исследованиях частота УВО составляла порядка 16% при длительности лечения 48 нед. При этом частота ответа у пациентов с 1-м генотипом ВГС составляла 9%, а со 2-м и 3-м генотипами – 31%.

Интерфероны были открыты в 1957 г. Они были описаны как белки, вырабатываемые лейкоцитами (интерферон α) и фибробластами (интерферон β) и обладающие противовирусной и противоопухолевой активностью. Эти два типа интерферонов были отнесены к группе интерферонов I типа. Интерфероном II типа является интерферон γ, а недавно открытый интерферон λ является представителем интерферонов III типа.

Связываясь с рецептором IFNAR 1/2 на поверхности клетки-мишени, интерфероны I типа посредством внутриклеточных сигнальных белков JAK/Тyk2 и факторов транскрипции STAT 1/2 стимулируют экспрессию белков, подавляющих репликацию вируса в клетке [4].

Основными белками, оказывающими противовирусное действие, являются:

- *протеинкиназа Р (PKR)* – фосфорилируя определенные факторы транскрипции, снижает уровень синтеза белка в клетке;
- *РНКаза L (RNase L)* – разрушает РНК в клетке и обеспечивает дальнейшее снижение синтеза как вирусных, так и клеточных белков.

Интерфероны I типа обладают иммуномодулирующим действием, которое заключается в повышении экспрессии белков МНС I и II классов. Увеличение экспрессии молекул МНС I класса улучшает распознавание и уничтожение инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Увеличение экспрессии молекул МНС II класса улучшает презентацию вирусных антигенов хелперным Т-лимфоцитам, которые обеспечивают регуляцию иммунного ответа.

Таким образом, общий результат воздействия интерферонов I типа выражается в снижении репликации вируса и, как следствие, уменьшении инфицирования новых клеток, а также в стимуляции иммунного клиренса уже инфицированных клеток [9, 12].

Основными нежелательными явлениями при терапии интерфероном α являются:

- гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, миалгии, артралгии);
- снижение массы тела;
- депрессия;
- подавление миелоидного ростка кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения);
- реакции в месте введения.

Основным недостатком при использовании стандартного интерферона α является его малый период полувыведения, около 3–6 ч. При введении 10 млн МЕ/м² препарат не обнаруживают в плазме крови уже через 24 ч.

Таким образом, при введении интерферона α по стандартной схеме 3 раза в неделю между введениями имеются промежутки чрезвычайно низкой концентрации препарата, когда он не способен оказывать свое терапевтическое воздействие, что снижает частоту достижения УВО. Такая ситуация предоставляет возможность реактивации репликации вируса. Ежедневное введение интерферона α приводит к увеличению инъекционной нагрузки на пациента, что имеет свои отрицательные последствия и приводит к частым нарушениям режима терапии и большей частоте развития нежелательных явлений.

Для устранения этого недостатка было предпринято несколько попыток модифицировать молекулу интерферона α с тем, чтобы улучшить фармакокинетические характеристики препарата при сохранении его фармакодинамических свойств. Наиболее успешной модификацией стало создание пегилированных интерферонов.

Пегилирование – это присоединение к белковой молекуле большой инертной молекулы полиэтиленгликоля. Такая ковалентная модификация белковой молекулы приводит к увеличению ее молекулярной массы и радиуса Стокса, что уменьшает степень ее фильтрации в почках, а кроме того, снижает скорость ее гидролиза протеолитическими ферментами. В результате, время полувыведения лекарственного вещества значительно удлиняется. С другой стороны, подобная модификация, изменяя третичную структуру молекулы, затрудняет ее взаимодействие с рецептором на клетке-мишени и снижает ее биологическую активность. Однако снижение биологической активности может быть минимизировано путем манипуляции двумя факторами – размером молекулы полиэтиленгликоля (т.е. количеством присоединенных оксиэтиленовых групп) и местом ее прикрепления к молекуле белка (удаленно от центра взаимодействия с рецептором).

Таким образом, успех зависит от достижения баланса между увеличением периода взаимодействия молекулы с рецептором за счет большего периода выведения и уменьшением ее биологической активности за счет стерического препятствия во взаимодействии с рецептором.

В настоящее время доступны два препарата пегилированных интерферонов – пегинтерферон α -2a (Пегасис, Hoffman-La Roche) и пегинтерферон α -2b (ПегИнтрон, MSD). Оба лекарственных средства в комбинации с рибавирином применяют для терапии хронического ВГС, они позволяют осуществлять введение 1 раз в неделю, однако не являются аналогичными друг другу [9].

Оценку эффективности терапии проводят по частоте достижения УВО, который диагностировали при отсутствии РНК ВГС в плазме крови пациента через 24 нед пос-

ле окончания терапии. При анализе эффективности в группе пациентов, получивших одну или более доз сравниваемых препаратов, частота УВО составила 40% у пациентов, получавших терапию пегинтерфероном α -2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирином 800–1400 мг/сут, и 41% у пациентов, получавших терапию пегинтерфероном α -2a 180 мкг/кг/нед и рибавирином 1000–1200 мг/сут, т.е. статистически достоверно не отличалась в этих двух группах. Однако доза рибавирина в этом исследовании была неравноценной, а суммарная доза рибавирина является важным фактором в достижении УВО.

Учитывая достоверно большую эффективность пегилированных интерферонов α по сравнению со стандартным интерфероном α , именно они являются в данный момент стандартом лечения ВГС.

Длительность лечения пациентов с ВГС 1-го генотипа составляет 48 нед, пациентов с ВГС 2-го и 3-го генотипов – 24 нед. Пациенты с 4, 5, 6-м генотипами должны лечиться так же, как пациенты с 1-м генотипом.

Рибавирин (Копегус, Рибамидил, Ребетол, Виразол, Tribavirin, Viramid, Viratek, Viratel, Virazide, Virazole, Virustaz) – циклический нуклеозид, аналог гуанозина, с широким спектром активности против РНК- и ДНК-вирусов.

У больных хроническим ВГС рибавирин временно снижает уровень АлАТ, улучшает гистологическую картину печени, однако препарат не влияет на уровень вирусемии. Механизм положительного действия рибавирина в отношении клинико-гистологической картины без уменьшения уровня вирусемии не совсем понятен. Возможно, имеет значение влияние рибавирина на воспалительные цитокины и апоптоз. Преимуществами рибавирина являются возможность перорального приема препарата и небольшое число побочных проявлений (умеренные дискомфорт в животе и гемолитическая анемия, гиперурикемия, тератогенный эффект).

Нерешенной проблемой остается лечение пациентов с гепатитом С, не ответивших на лечение или имевших рецидив после лечения интерферонами:

- у этих пациентов большое значение имеет генотип вируса – частота УВО составила 15% и 55–59% у пациентов с 1-м генотипом и со 2-м и 3-м генотипами соответственно;
- вариант ответа на первичную терапию – частота УВО составила 25% и 38% у пациентов, не ответивших и имевших рецидив соответственно;
- степень фиброза – частота УВО 29%, 22% и 17% у пациентов с фиброзом F2, F3 и F4 соответственно;
- вариант первичной терапии – частота УВО у пациентов, ранее леченных стандартным интерфероном и рибавирином, составила 25% по сравнению с 18% у пациентов, ранее леченных пегинтерфероном и рибавирином;
- сходная вирусная нагрузка – частота УВО составила 15% и 30% у пациентов с вирусной нагрузкой > 600 000 МЕ/мл и \leq 600 000 МЕ/мл.

Учитывая результаты данного исследования, можно опередить пациентов с высокой вероятностью на успех при повторной терапии. Это пациенты, инфицированные ВГС 2-го или 3-го генотипа с умеренным фиброзом печени и низкой исходной вирусной нагрузкой, у которых первичную терапию проводили стандартным интерфероном α с или без рибавирина и которые ответили на первичную терапию, но имели рецидив после ее окончания.

В клинической практике в случае назначения и проведения комбинированной терапии интерфероном α -2a (2в) и рибавирином врачу необходимо своевременно проводить

мониторинг показателей для того, чтобы избежать или свести к минимуму возможные побочные эффекты.

Одновременно больным проводят адекватную дезинтоксикационную терапию, которая включает в первую очередь кристаллоиды. В комплекс терапевтических мероприятий включают препараты лактулозы и, при необходимости, спазмолитические препараты

В случаях холестаза рекомендованы препараты урсодесоксихолевой кислоты.

В настоящее время уже сделан следующий шаг в лечении хронического ВГС – Американское агентство по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) зарегистрировали для клинического применения первый противовирусный препарат, непосредственно воздействующий на механизмы репликации вируса гепатита С, – ингибитор сериновой протеазы NS3/4A боцепревир (VICTRELIS), а затем – второй препарат из этой группы – теллапревир (INCIVEK, Vertex) [5, 11, 14].

Механизм действия этих лекарственных средств заключается в ингибировании протеазы NS3/4A вируса гепатита С, ответственной за гидролиз полипротеина, синтезированного на основе РНК ВГС, на несколько функционально активных белков (структурных С, Е1, Е2 и неструктурных, главным из которых является NS5В – РНК-зависимая РНК-полимераза).

Таким образом, ингибирование протеазы NS3/4A предотвращает как сборку вириона из структурных белков, так и синтез новых копий вирусной РНК.

Новые препараты показаны для применения как третий препарат в комбинации с пегилированными интерферонами и рибавирином и могут использоваться только для терапии ВГС 1-го генотипа [6].

Добавление боцепревира к стандартной терапии увеличивает частоту достижения УВО почти в 2 раза при первичной терапии (38% и 63% при терапии Пег/Риба и Пег/Риба/боцепревир соответственно) и почти в 3 раза – при повторной терапии (21% и 59% при терапии Пег/Риба и Пег/Риба/боцепревир соответственно) [14].

Терапия теллапревиром приводит к сходным результатам по сравнению со стандартной терапией, как при первичной терапии (46% и 79% при терапии Пег/Риба и Пег/Риба/теллапревир соответственно), так и при повторной терапии (17% и 63% при терапии Пег/Риба и Пег/Риба/теллапревир соответственно) [13, 15–16].

Что касается нежелательных явлений, то воздействие обоих препаратов приводит к увеличению частоты развития и утяжелению течения анемии (развивалась примерно в 2,5 раза чаще в группах, получавших ингибиторы протеазы, чем в группах, получавших стандартную терапию), что может потребовать применения факторов стимуляции эритропоэза (эритропоэтинов). Специфическим нежелательным явлением теллапревира, ограничивающим длительность применения этого препарата 24 нед, является развитие тяжелых кожных реакций в виде сыпи и зуда.

Еще одним важным аспектом применения препаратов из группы ингибиторов протеазы NS3/4A является быстрое развитие резистентности к ним у вируса гепатита С. Этот факт не позволяет использовать боцепревир или теллапревир для монотерапии. Во избежание селекции резистентных штаммов ВГС при терапии боцепревиrom в схему лечения введен период инициальной терапии пегинтерфероном и рибавирином на протяжении 4 нед, что позволяет подавить репликацию вируса, добиться интерферониндуцированной активации иммунной системы и достичь стабильных концентраций рибавирина у пациента до назначения ингибитора протеазы.

Даже несмотря на появление в арсенале врача таких мощных средств для лечения хронического ВГС, как ингибиторы протеаз, результативность и безопасность терапии этого заболевания оставляют простор для совершенствования. Перспективным направлением научных и клинических разработок в этой области на данный момент является создание комбинированной терапии пероральными средствами без использования интерферонов.

Кокрановское сотрудничество – международная некоммерческая организация, члены которой изучают и обобщают результаты всех когда-либо проведенных рандомизированных клинических испытаний лечебных и диагностических вмешательств с целью объективной оценки эффективности диагностических вмешательств и методов лечения. Организация названа в честь английского эпидемиолога Арчи Кокрана, впервые призвавшего оценить эффективность всех лечебных вмешательств путем обобщения (систематического обзора) результатов всех клинических испытаний. Кокрановская база данных систематических обзоров содержит законченные обзоры и протоколы готовящихся обзоров.

Кокрановские обзоры обобщают результаты рандомизированных контролируемых испытаний. Данные исследований проходят экспертизу на достоверность с использованием строгих критериев. Это позволяет снизить вероятность системных ошибок. Количественные результаты исследований объединяют с использованием статистических методов (мета-анализа). Это позволяет более точно и надежно оценить степень эффективности лечебных вмешательств.

Лечение ВГС с позиции доказательной медицины

Представляем краткое изложение систематических обзоров Кокрановского сотрудничества, посвященных этиотропной терапии вирусного гепатита С.

А. Рибавирин в комбинации с интерфероном. Пегилированный интерферон для лечения хронического ВГС

Современным стандартом лечения хронического гепатита С, который позволяет достичь УВО (когда уровень РНК вируса в крови уже не определяется), является комбинация рибавирина и пегилированного интерферона, хотя имеющиеся на сегодня данные о ее влиянии на клинические исходы противоречивы.

Цель данного обзора – оценить преимущества и потенциальный риск развития нежелательных реакций на фоне комбинированной терапии рибавирином и интерфероном по сравнению с монотерапией интерфероном при хроническом ВГС.

В анализ включали РКИ (независимо от метода ослепления, языка или статуса публикации), в которых сравнивали комбинацию рибавирина и интерферона с монотерапией интерфероном. Первичными конечными точками служили риск ухудшения течения заболевания и развития его осложнений, общая смертность, частота нежелательных реакций. Авторы также выполнили субанализ, разделив пациентов на три подгруппы: ранее не получавших противовирусную терапию, с рецидивами заболевания и не ответивших на предыдущую противовирусную терапию.

По состоянию на март 2009 г. найдено 83 РКИ (n=12 707), соответствующих критериям включения. По сравнению с интерфероном комбинация рибавирина и интерферона имела достоверное преимущество в отношении частоты достижения устойчивого вирусологического ответа как у всей когорты пациентов (ОР=0,75; 95% ДИ 0,71% 0,79), так и в отдельных подгруппах: не получавших ранее противовирусную терапию (ОР=0,72; 95% ДИ 0,68% 0,75), с рецидивами заболевания (ОР=0,62; 95% ДИ 0,54% 0,70) и не ответивших на предыдущую противовирусную терапию (ОР=0,89; 95% ДИ 0,84% 0,93).

Комбинированная терапия достоверно снижала риск ухудшения течения заболевания и развития его осложнений, а также смертность в общей когорте пациентов (ОР=0,43; 95% ДИ 0,23% 0,79), хотя в отдельных подгруппах такой результат не был получен.

Комбинированная терапия достоверно повышала риск развития нежелательных реакций со стороны системы крови, кожи, пищеварительного тракта, инфекционных и других осложнений (кашель, одышка, утомляемость). Соответственно комбинированная терапия повышала риск отмены препаратов и снижения их дозы.

Авторы сделали вывод, что комбинация рибавирина и интерферона по сравнению с монотерапией интерфероном более эффективна в отношении частоты достижения УВО.

Комбинированная терапия может снижать риск смерти по причине заболеваний печени и общую смертность, однако для подтверждения этого эффекта необходимо больше данных. Количество пациентов, которых следует пролечить для получения данных о преимуществах комбинированной терапии, достаточно большое, учитывая повышение риска возникновения ряда тяжелых нежелательных реакций и увеличение затрат на лечение.

Brok J. et al., Cochrane Database Syst Rev.; 2010 Jan 20; (1): CD005445.

В. Противовирусная терапия (ПВТ) хронического ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией

ПВТ хронического ВГС может быть менее эффективна у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Целью данного обзора была оценка эффективности и безопасности различных режимов ПВТ ВГС у ВИЧ-инфицированных лиц. По состоянию на май 2009 г. найдено 14 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность антиНСV-терапии как минимум в течение 12 нед с другими режимами лечения или его отсутствием у лиц со стабильным течением ВИЧ-инфекции. Ни у одного из 2269 пациентов, включенных в эти исследования, лечение хронического ВГС ранее не проводили.

Комбинация пегилированного интерферона (α -2a 180 мкг или α -2b 1,5 мкг/кг один раз в неделю) и рибавирина оказалась более эффективной в отношении достижения вирусологического ответа (как к концу курса лечения, так и УО) по сравнению с комбинацией интерферона и рибавирина (5 РКИ, 1340 пациентов) и монотерапией пегилированными интерферонами (2 РКИ, 714 пациентов).

Преимущества комбинированной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином по сравнению с другими режимами ПВТ отмечали независимо от генотипа вируса гепатита С, хотя у пациентов, инфицированных вирусом 1-го и 4-го генотипов, частота достижения вирусологического ответа была ниже, чем в случае инфицирования вирусами 2-го и 3-го генотипов (27% и 56% соответственно). В оставшихся исследованиях изучали различные режимы терапии у пациентов, которым ранее не проводили лечения или же не был достигнут вирусологический ответ через 3 мес терапии. В целом эти исследования не показали достоверного эффекта от увеличения дозы интерферона или добавления к нему амантадина или рибавирина. Из 2111 пациентов умерли 23, статистически достоверная разница между различными режимами терапии по показателю смертности не отмечена.

Лечение хронического ВГС у ВИЧ-инфицированных лиц повышало риск развития нежелательных реакций, включая анемию и гриппоподобный синдром. Зарегистрировано несколько случаев серьезных нежелательных реакций, в том числе фатальный лактацидоз при печеночной недостаточности, суицид на фоне депрессии.

Авторы данного обзора сделали вывод, что комбинацию пегилированного интерферона и рибавирина можно рассматривать как метод выбора для лечения пациентов с хроническим ВГС и стабильным течением ВИЧ-инфекции, не получавших ранее терапии по поводу ВГС. Такая схема лечения позволяет добиться вирусологического ответа (отсутствия РНК вируса в сыворотке крови) у значительного количества больных.

В настоящее время преимущества комбинированной терапии по сравнению с другими режимами ПВТ продемонстрированы при анализе частоты вирусологического ответа – суррогатной конечной точки. Данных для оценки эффективности ПВТ хронического ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов с рецидивом гепатита, а также у лиц, не ответивших на предыдущую терапию, недостаточно. При проведении антиНСV-терапии у ВИЧ-инфицированных больных необходим тщательный мониторинг нежелательных реакций.

Iorio A. et al., Cochrane Database Syst Rev.; 2010 Jan 20; (1): CD004888.

С. Пегилированный интерферон α -2a и пегилированный интерферон α -2b при хроническом ВГС: систематический обзор рандомизированных исследований

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном α (один раз в неделю) и рибавирином (ежедневно) согласно современным клиническим руководствам является стандартной схемой лечения пациентов с хроническим ВГС. Однако не установлено, какой именно из доступных на фармацевтическом рынке препаратов пегилированного интерферона (α -2a или α -2b) является более эффективным.

Международный коллектив ученых при поддержке Кокрановской группы по гепатобилиарной патологии провел систематический обзор РКИ, в которых проводили прямое сравнение эффективности и безопасности двух препаратов пегилированного интерферона для противовирусного лечения ВГС: α -2a и α -2b [13].

По состоянию на июль 2009 г. найдено 13 РКИ (n=5124), в которых сравнивали два режима терапии – пегилированный интерферон α -2a + рибавирин и пегилированный интерферон α -2b + рибавирин. В целом при применении пегилированного интерферона α -2a достоверно увеличивалось количество пациентов с УВО по сравнению с пегилированным интерфероном α -2b (47% vs 41%; ОР=1,11, 95% ДИ 1,04% 1,19; p=0,004, по данным восьми РКИ). Анализ в подгруппах в зависимости от риска системной ошибки, генотипа вируса и предыдущего лечения показал схожие результаты. Мета-анализ частоты нежелательных реакций, требовавших отмены препарата, включал одиннадцать РКИ и не выявил статистически достоверных различий между двумя интерферонами.

Таким образом, имеющиеся сегодня данные указывают на то, что применение пегилированного интерферона α -2a ассоциируется с более высокой частотой УВО, чем применение пегилированного интерферона α -2b. Пока еще недостаточное количество данных по профилю безопасности этих препаратов не позволяет рекомендовать применение только одного пегинтерферона, так как любые потенциальные преимущества должны обязательно перевешивать риск нежелательных реакций.

Awad T. et al., Hepatology, 2009.

Мониторинг ПВТ гепатита С

Данный мониторинг направлен на:

- стандартизацию технологии обследования и лечения пациентов;

- исключение возможных ошибок, существенно влияющих на проведение терапии;
- предотвращение необоснованных вариаций терапии;
- снижение вероятности появления выраженных побочных эффектов препаратов в процессе лечения;
- помощь лечащему врачу в проведении обследования.

Использование мониторинга предоставляет дополнительные возможности для сопоставления результатов терапии, проводимой в различных центрах, и способствует внедрению ПВТ в широкую клиническую практику.

Обследование пациента проводят обычно в течение 3 мес в соответствии с алгоритмом, отраженным в картах предварительного обследования. За это время необходимо установить точный этиологический диагноз, выявить сопутствующие заболевания, которые могут являться противопоказанием для проведения такой терапии, а также определить те критерии, которые позволят выбрать наиболее адекватный вариант ПВТ.

Особое внимание следует обратить на то, что на этапе, предвещающем назначение ПВТ, в обязательном порядке должны быть выполнены следующие исследования:

1. Определена вирусная нагрузка.
2. Определена выраженность цитолитического синдрома.
3. Установлено наличие или отсутствие маркеров других вирусных гепатитов.
4. Определены предикторы результативной терапии.

Полученные данные гистологической оценки состояния печени (морфологическое исследование либо неинвазивные тесты Фибротест/Фибромакс), которые наряду с выраженностью цитолитического синдрома и уровнем вирусной нагрузки могут определять выбор препаратов и длительность лечения.

Конкретные параметры контроля могут варьировать в зависимости от возможностей лечебного учреждения, однако чем шире проводится обследование на этом этапе, тем меньше неожиданностей может возникнуть в процессе терапии, точнее осуществляется подбор схемы терапии и выше ее результативность.

Мониторинг безопасности ПВТ включает обязательное проведение у всех больных во время интерферон-терапии исследования активности АЛТ и клинического анализа крови 1 раз в 2 нед в первый месяц лечения и ежемесячно в дальнейшем. Кроме того, до начала лечения необходимо исследовать показатели функции щитовидной железы и аутомаркеры:

- при нормальных показателях вышеперечисленных показателей необходимо проводить их тестирование 1 раз в 6 мес;
- при измененных уровнях необходим ежемесячный контроль всех показателей.

Мониторинг эффективности ПВТ включает исследование АЛТ, РНК ВГС сразу после окончания 6-месячной терапии и в дальнейшем 1 раз в полгода в течение 2 лет (в случаях стойкого положительного ответа на ПВТ).

Мониторинг эффективности ИФН-терапии при хроническом гепатите С включает следующие показатели:

- АсАТ,
- АлАТ,

- наличие или отсутствие РНК ВГС,
- временной фактор.

Биохимическая ремиссия в конце лечения – нормализация уровней АсАТ и АлАТ сразу после окончания терапии.

Полная ремиссия в конце лечения – нормализация уровней АсАТ и АлАТ и исчезновение РНК ВГС из крови сразу после окончания терапии.

Стабильная биохимическая ремиссия – сохранение нормального уровня АсАТ и АлАТ через 6 мес и более после прекращения терапии.

Стабильная полная ремиссия – сохранение нормального уровня АсАТ и АлАТ, а также отсутствие РНК ВГС через 6 мес и более после прекращения терапии.

В случаях достижения стабильной полной ремиссии через 6 мес после окончания терапии рекомендуется продолжить наблюдение за больным в течение не менее 2 лет с периодичностью 1 раз в полгода и последующим морфологическим контролем (биопсия печени или неинвазивные тесты Фибротест/Фибромакс).

Рецидив болезни – повышение уровня АсАТ и АлАТ и/или появление РНК ВГС в крови после прекращения лечения.

Отсутствие лечебного эффекта – отсутствие нормализации уровня АсАТ и АлАТ и/или сохранение РНК ВГС в крови в течение 3 мес после начала лечения и/или в конце лечения.

Любой достигнутый эффект ПВТ должен быть учтен клиницистом, так как имеет значение для дальнейшей тактики лечения. Мониторинг безопасности терапии при хроническом гепатите С проводят аналогично острому гепатиту С.

Вірусні гепатити: погляд на реалії сьогодення. Частина ІІІБ. Вірусний гепатит С (ВГС) – сучасні принципи лікування **О.К. Дуда, В.О. Бойко**

Основною метою лікування хворих, інфікованих вірусом гепатиту С (ВГС), є елімінація вірусу ВГС із крові пацієнта. Це приводить до припинення прогресування гепатиту і регресії ураження печінки. Лікування вважається ефективним, якщо в результаті проведення протівірусної терапії у пацієнта досягнуто стійку вірусологічну відповідь.

Ключові слова: вірусний гепатит С, протівірусна терапія, пегіліровані інтерферони.

Viral hepatitis: a look at the realities of today. Part IIIB. Hepatitis C virus (HCV) - modern treatment principles **A.K. Duda, V.A. Boyko**

The main goal of treatment of HCV infection is to achieve elimination of the virus from the blood of HCV patients. This leads to the cessation of the progression and regression of hepatitis B liver disease. Treatment is deemed to be effective if as a result of antiviral therapy in patients achieved SVR.

Key words: hepatitis C virus, antiviral therapy, pegylated interferon.

Сведения об авторах

Дуда Александр Константинович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Duda-doc@yandex.ru

Бойко Валентина Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (095) 458-62-91.

**Все указанные в статье исследования
доступны в лаборатории Синэво**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Герасун А.Б. и др. Вирусные гепатиты (в схемах, таблицах и рисунках) // Львов, КАРАТ. – 2012. – С. 118.
2. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А. и др. Вирусные гепатиты // СПб, ФОЛИАНТ. – 2012. – С. 303.
3. Методические рекомендации по диагностике, лечению, диспансерному наблюдению и профилактике хронических вирусных гепатитов в ВС РФ. – СПб.: ВМА, 2010. – 56 с.
4. Михайлов М.И. Вирусы гепатита // Клиническая гепатология. – 2009. – № 1. – С. 15–24.
5. Bacon B.R. et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection // New England Journal of Medicine 2011; 364: 1207–17.
6. Bonis P.A.I., Ioannidis J.P.A., Cappelleri J.C. et al. Correlation of biochemical response to interferon alfa with histological improvement in hepatitis C: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. Hepatology, 1997. – Vol. 26, № 4. – P. 1035–1044.
7. Caliceti P. Pharmacokinetics of pegylated interferons: What is misleading? // Digestive and Liver Disease 2004; 36 Suppl. 3: S334–S339.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. // Journal of Hepatology 2011; 55: 245–264.
9. Fried M.W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // New England Journal of Medicine 2002; 347: 975–982.
10. Ghany M.G. et al. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: An Update. // Hepatology 2009; 49: 1335–74.
11. Jacobson I.M. et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. // New England Journal of Medicine 2011; 364: 2405–16.
12. Maylin S. et al. Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C. // Gastroenterology 2008; 135: 821–829.
13. McHutchison J.G. et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. // New England Journal of Medicine 2009; 361: 580–93.
14. Poordad F. et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. // New England Journal of Medicine 2011; 364: 1195–206.
15. Pawlotsky J.M. Результаты клинических исследований III фазы телапревира и боцепревира, представленные на конференции гепатологов в 2010 г.: новый стандарт лечения гепатита С, вызванного вирусом генотипа 1 и вопросы, оставшиеся нерешенными // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2011. – № 3. – С. 158–166.
16. Zeuzem S. et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. // New England Journal of Medicine 2011; 364: 2417–28.

Статья поступила в редакцию 14.02.2013

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. Статья подается на русском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).
3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отрецензированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
 - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
 - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
 - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
 - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.
 - Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
 - Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
 - На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
 - Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
 - В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательнее было бы поместить иллюстрацию.
 - Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).

Статьи просим присылать по адресу:

Адрес: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

«Медицинский издательский дом «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua