

УДК 61

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Купрюшин А.С., Митрофанова Н.Н.,
Купрюшина Н.В.***ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: meidprgumi@yandex.ru*

Проведена сравнительная оценка достижения устойчивого вирусологического ответа у 293 пациентов с хроническим гепатитом С на фоне различных схем комбинированной противовирусной терапии. Пациенты разделены на четыре группы: первые две группы получали терапию пегинтроном и рибавирином в стандартных дозах, третья и четвертая – альтевир и рибавирин. Учитывались следующие характеристики при подборе групп: генотип, пол, вирусная нагрузка и степень фиброза печени до начала терапии, по которым группы оказались сопоставимы. По результатам исследования показано, что лечение пегинтроном в сочетании с рибавирином у пациентов с 1 генотипом хронического гепатита С позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в 85 % случаев. Лечение пегинтроном в сочетании с рибавирином у пациентов со 2–3 генотипами хронического гепатита С позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в 86 % случаев. Лечение альтевиром в сочетании с рибавирином у пациентов с 1 генотипом хронического гепатита С позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в 74 % случаев. Лечение альтевиром в сочетании с рибавирином у пациентов со 2–3 генотипами хронического гепатита С позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в 77 % случаев.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерферон, пегинтрон, альтевир, рибавирин**COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS SCHEMES OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C****Aftaeva L.N., Melnikov V.L., Kuprushin A.S., Mitrofanova N.N.,
Kuprushina N.V.***FSAEI HPE «Penza state University», Penza, e-mail: meidprgumi@yandex.ru*

The comparative assessment of achievement of sustained virological response in 293 patients with chronic hepatitis C in the presence of various schemes of combined antiviral therapy. The patients were divided into four groups: the first two groups received therapy with PegIntron and ribavirin in standard doses, third and fourth – altevir and ribavirin. Take into account the following characteristics when selecting groups: genotype, gender, viral load and degree of liver fibrosis before therapy, in which groups were comparable. The results of the study shows that treatment with PegIntron in combination with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C allows to achieve a sustained virologic response in 85 % of cases. Treatment with PegIntron in combination with ribavirin in patients with genotypes 2–3 chronic hepatitis C allows to achieve a sustained virologic response in 86 % of cases. Treatment Altamira in combination with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C allows to achieve a sustained virologic response in 74 % of cases. Treatment Altamira in combination with ribavirin in patients with genotypes 2–3 chronic hepatitis C allows to achieve a sustained virologic response in 77 % of cases.

Keywords: chronic hepatitis C, interferon, pegintoron, altavir, ribavirin

В настоящее время стандартом противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) является комбинация пегилированного интерферона – альфа (Пег – ИНФ – альфа) и рибавирина, обеспечивающая 40–50 % в частоте достижения СВО при инфицировании HCV 1 генотипа при продолжительности лечения в течение 48 недель и 70–90 % при инфицировании HCV 2 и 3 генотипов и проведения лечения в течение 24 недель [1, 3, 4, 5, 7].

Формирование СВО сегодня приравнивается к эрадикации HCV инфекции [9, 10], что подтверждается стойкой авиремией в течение длительного времени у > 99 % больных (долгосрочный вирусологический ответ) [10], отсутствием выявления РНК HCV в тканях печени и периферических мононуклеарных клетках, стойкой нормализацией уровня аминотрансфераз, улучшением гистологических данных [11] и, что

самое главное, улучшением выживаемости (как общий, как и «печеночный») за счет снижения частоты формирования цирроза печени, в том числе декомпрессионного, гепатоцеллюлярной карциномы, жизнеугрожающих внепеченочных проявлений (криоглобулинемического васкулита, неходжкинской В-клеточной лимфомы [8, 11].

Большим достижением современной ПВТ ХГС явилась разработка алгоритма «ПВТ, основанной на вирусологическом ответе», отражающей индивидуализированный подход в лечении больных исходя из прогностической значимости генотипа HCV и кинетики вирусной нагрузки во время лечения.

Цель исследования: определение частоты устойчивого вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С при применении различных схем комбинированной противовирусной терапии.

Материалы и методы исследования

В исследование включены взрослые пациенты в возрасте 18–58 лет с хроническим гепатитом С, вызванным HCV генотипов 1, 2, 3, которые ранее не получали противовирусного лечения.

Критериями включения в исследование являлись: серологическое подтверждение гепатита С положительным результатом антител к HCV методом ИФА, качественное и количественное определение РНК HCV с помощью ПЦР, отсутствие изменений со стороны органов кроветворения, почек, щитовидной железы, количество нейтрофилов более $3,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина более 120 г/л для женщин и более 130 г/л для мужчин, нормальные уровни креатинина и тиреотропного гормона.

Критериями исключения являлись: ВИЧ-инфекция, туберкулез, проводившаяся ранее ПВТ по поводу ГС, системная иммуномодулирующая или противоопухолевая терапия в течение предшествующих 6 мес., пациенты с сахарным диабетом, психическими расстройствами, иммунологически обусловленными заболеваниями, декомпенсированным циррозом печени, тяжелыми хроническими декомпенсированными заболеваниями, страдающие алкоголизмом и наркоманией, беременные и кормящие женщины, мужчины, имеющие беременных половых партнеров.

Этиологическую верификацию гепатитов проводили с помощью серологических методов с определением анти-HCV core, неструктурных белков NS3, NS4, NS5, молекулярно-биологических методов – полимеразной цепной реакции на аппарате Термоциклер для амплификации нуклеиновых кислот IQ5 CUCLEP в реальном времени с определением генотипа вируса и вирусной нагрузки. Определяли также степень фиброза (по шкале METAVIR – F₀, F₁, F₂, F₃, F₄) методом ультразвуковой эластометрии печени. Противовирусную эффективность оценивали по наличию быстрого вирусологического ответа – уменьшение виремии в 100 раз и более ($> 2 \log_{10}$) от исходного уровня через 4 недели терапии, раннего вирусологического ответа – уменьшение виремии в 100 раз и более ($> 2 \log_{10}$) от исходного уровня через 12 недель терапии, непосредственного вирусологического ответа – отсутствие РНК-HCV по окончании курса противовирусной терапии (через 24 и 48 недель в зависимости от генотипа вируса гепатита С).

Результаты исследования и их обсуждение

В клиническое исследование включены 293 больных с хроническим вирусным гепатитом С. Больные разделены на четыре группы. Первая группа – 21 больной с 1 генотипом хронического гепатита С получал стандартную терапию пегинтроном в дозе 1,5 мкг/кг/нед. и рибавирином 10,6 мг/кг/сут. Вторая группа – 28 больных со 2–3 генотипами хронического гепатита С получали стандартную терапию пегинтроном в дозе 1,5 мкг/кг/нед. и рибавирином 10,6 мг/кг/сут. Третья группа – 116 больных с 1 генотипом хронического гепатита С получали терапию альтевиром в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю и рибавирином 10,6 мг/кг/сут.

Четвертая группа – 128 больных со 2–3 генотипами хронического гепатита С получали терапию альтевиром в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю и рибавирином 10,6 мг/кг/сут. Курс лечения пациентов с 1 генотипом составил – 48 недель, а пациентов со 2–3 генотипами – 24 недели.

По полу больные были распределены следующим образом: среди пациентов первой группы было 23 мужчины (46%) и 26 женщин (54%). Среди пациентов второй группы было 13 мужчин (46%) и 15 женщин (54%). В третьей группе – 48 мужчин (41%) и 68 женщин (59%), в четвертой группе – мужчин – 40 (31%), женщин – 88 (69%). Во всех группах доминировали пациенты женского пола.

Среди пациентов первой группы высокая вирусная нагрузка (более 400000 МЕ/мл) регистрировалась у 9 пациентов (43%), низкая вирусная нагрузка у 12 больных (57%). Во второй группе у 7 (25%) больных отмечалась высокая вирусная нагрузка и у 21 больного (75%) низкая вирусная нагрузка. В третьей группе пациентов высокая вирусная нагрузка зарегистрирована у 53 (46%) пациентов и низкая вирусная нагрузка у 63 (54%) пациентов. В четвертой группе соответственно 49 (38%) и 79 (62%) больных. Во всех группах у большинства больных выявлена низкая вирусная нагрузка.

Оценка степени фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С принципиально важна в клинической практике для определения прогноза и показаний к лечению. Кроме того, у этих больных нередко морфологические критерии используются для оценки результатов лечения. Перед началом противовирусной терапии в первой группе обследовано 17 (81%) пациентов: у 2 человек (11%) выявлен фиброз F₀ степени, F₁ степени – у 5 (29%), F₂ степени – у 6 больных (36%), 3 пациента имели фиброз F₃ (18%), и F₄ степени выявлен у 1 больного (6%). Во второй подгруппе обследовано 2 (85%) пациентов, выявлен фиброз F₀ степени – у 4 больных (17%), F₁ степени – 5 больных (21%), F₂ степени – 8 (33%), F₃ степени – 5 (21%), F₄ степени – 2 (8%). В третьей группе обследовано 92 (79%) пациентов: у 18 человек (20%) выявлен фиброз F₀ степени, F₁ степени – у 19 (21%), F₂ степени – у 26 больных (27%), 21 пациент имел фиброз F₃ (23%) и F₄ степени выявлен у 8 больных (9%). В четвертой группе обследовано 97 (76%) пациентов, выявлен фиброз F₀ степени – у 16 больных (16%), F₁ степени – 18 больных (19%), F₂ степени – 34 (25%), F₃ степени – 20 (21%), F₄ степени – 9 (9%) (рисунк 10). Во всех группах преобладали больные с фиброзом F₁ и F₂.

Группы были сопоставимы по полу, генотипам, вирусной нагрузке, выраженности фиброза печени.

У пациентов оценивали быстрый вирусологический ответ – через 4 недели от начала лечения. На фоне лечения через 4 недели в первой группе HCV РНК не определялась у 10 больных (47%), у 10 пациентов (47%) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log: быстрый вирусологический ответ достигнут у 20 пациентов (95%) первой группы. Во второй группе больных при оценке быстрого вирусологического ответа HCV РНК не определялась у 20 больных (71%), у 6 пациентов (21%) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log: быстрый вирусологический ответ достигнут у 26 пациентов (92%) второй группы. В третьей группе на фоне лечения через 4 недели HCV РНК не определялась у 52 больных (45%), у 55 пациентов (47%) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log: быстрый вирусологический ответ достигнут у 107 пациентов (92%) третьей группы. В четвертой группе больных при оценке быстрого вирусологического ответа HCV РНК не определялась у 101 больного (79%), у 24 пациентов (19%) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log: быстрый вирусологический ответ достигнут у 125 пациентов (98%) четвертой группы.

При анализе раннего вирусологического ответа (через 12 недель от начала терапии) в первой группе пациентов полная элиминация HCV РНК произошла у 19 (90%) пациентов, снижение вирусной нагрузки на 2 log и более достигнуто у 2 пациентов; таким образом, ранний вирусологический ответ достигнут у 21 больного первой группы (100% случаев). Во второй группе больных при оценке раннего вирусологического ответа HCV РНК не определялась у 24 пациентов (86%), у 4 пациентов (14%) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log: ранний вирусологический ответ достигнут у 28 пациентов (100% случаев) второй группы. В третьей группе через 12 недель от начала терапии полная элиминация HCV РНК произошла у 93 (80%) пациентов, снижение вирусной нагрузки на 2 log и более достигнуто у 11 пациентов (10%); таким образом, ранний вирусологический ответ достигнут у 104 больных третьей группы (90% случаев). В четвертой группе больных при оценке раннего вирусологического ответа HCV РНК не определялась у 117 пациентов (91%), у 3 пациентов (3%) отмечалось снижение вирусной нагрузки на 2 log: ранний вирусологический ответ достигнут у 120 пациентов (94% случаев) четвертой группы.

При оценке непосредственного вирусологического ответа через 48 недель от начала терапии в первой группе пациентов оказалось, что полная элиминация HCV РНК достигнута у 17 (81%) пациентов. Два пациента сняты по медицинским показаниям, в связи с развитием на 24-й неделе терапии неспецифического язвенного колита и аутоиммунного тиреоидита. Отказ от противовирусной терапии у 1 больного на 25-й неделе, вирусологический прорыв зарегистрирован на 24-й неделе лечения у одного пациента; таким образом, непосредственный вирусологический ответ на 48-й неделе терапии достигнут у 17 больных первой группы (81% случаев). Во второй группе больных при оценке непосредственного вирусологического ответа на 24-й неделе терапии HCV РНК не определялась у 24 пациентов (85% случаев). Вирусологический прорыв выявлен у 3 пациентов на 24-й неделе терапии, аутоиммунный тиреоидит на 14-й неделе диагностирован у одного пациента. Во второй группе непосредственный вирусологический ответ на 24-й неделе достигнут у 24 пациентов (85% случаев).

При оценке непосредственного вирусологического ответа через 48 недель от начала терапии в третьей группе пациентов оказалось, что полная элиминация HCV РНК достигнута у 78 (67%) пациентов. Вирусологический прорыв на 24-й неделе лечения выявлен у 15 больных, развитие депрессии на 24 и 35-й неделе диагностирован у 2 пациентов, отказ от продолжения лечения у 8 больных; таким образом, непосредственный вирусологический ответ на 48-й неделе терапии достигнут у 67% больных первой группы (78%). В четвертой группе больных при оценке непосредственного вирусологического ответа на 24-й неделе терапии HCV РНК не определялась у 113 пациентов (88% случаев). Вирусологический прорыв выявлен у 2 пациентов на 24-й неделе терапии, аутоиммунный тиреоидит на 16-й неделе диагностирован у одного пациента, у 3 пациентов развитие психоза на фоне употребления психоактивных веществ. В четвертой группе непосредственный вирусологический ответ на 24 недели достигнут в 88% случаев (113 пациентов).

При оценке устойчивого вирусологического ответа, проведенного через 6 месяцев после завершения терапии, в первой группе пациентов на контроль эффективности лечения обратилось 76% пациентов (13 из 17 больных). Полная элиминация HCV РНК достигнута у 11 (85%) пациентов. У двух пациентов зарегистрирован вирусологический прорыв 15%. Во второй группе больных при оценке устойчивого вирусологического ответа на контроль эффективности лечения об-

ратилось 86% пациентов (21 из 24 больных). HCV РНК не определялась у 18 пациентов (86% случаев). Вирусологический прорыв выявлен у 3 пациентов (14% случаев).

При оценке устойчивого вирусологического ответа в третьей группе пациентов на контроль эффективности лечения обратилось 69% пациентов (54 из 78 больных). Полная элиминация HCV РНК достигнута у 40 (74%) пациентов. Рецидив заболевания выявлен у 14 (26%) больных. В четвертой группе больных на контроль эффективности лечения обратилось 59% пациентов (67 из 113 больных). Устойчивый вирусологический ответ достигнут у 52 пациентов (77% случаев). У 15 пациентов выявлен рецидив заболевания в 22% случаев.

Выводы

1. Лечение пегинтроном в сочетании с рибавирином у пациентов с 1 генотипом хронического гепатита С позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в 85% случаев.

2. Лечение пегинтроном в сочетании с рибавирином у пациентов со 2–3 генотипами хронического гепатита С позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в 86% случаев.

3. Лечение альтевиром в сочетании с рибавирином у пациентов с 1 генотипом хронического гепатита С позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в 74% случаев.

4. Лечение альтевиром в сочетании с рибавирином у пациентов со 2–3 генотипами хронического гепатита С позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в 77% случаев.

Список литературы

1. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Мельников Л.В., Саянова Е.П. Клинико-эпидемиологические особенности гемоконтактных гепатитов на территории Пензенской области // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 3 (31). – С. 117–126.
2. Jacobson I.M., Brown R.S.Jr., Shiffman M.L. et Silva M., Kasserra C., Gupta S. et al. Antiviral activity of beceprevir monotherapy in treatment-naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *Hepatology*. – 2011. – Vol. 5. – P. 553–558.
3. Malcolm B., Liu R., Lahser F. et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS 3 protease, suppresses poliprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50. – P. 1013–1020.
4. Zang J., Gupto S., Rouzir R. et al. Single dose pharmacokinetics of a novel hepatitis C protease inhibitor, SCH 503034, in an oral capsule formulation / *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42 (Suppl). – P. 535.
5. Sarrazin C., Rouzier R., Wagner F. et al SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha -2b for genotype 1 nonresponders (see comment). *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132. – P. 1270–1278.
6. Sarrazin C., Kieffer T.L., Bartels D. et al Dynamic hepatitis C virus genotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132. – P. 1767–1777.

7. Schiff E., Poordad E., Jacobson I. et al Boceprevir combination therapy in null responders: response dependent on interferon responsiveness / *J. Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 46.

8. Kwo P.Y., Lawits E.J., McCONE J. et al Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa -2 b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multisentre phase 2 trial. *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 705–716.

9. Sulkowski M., Shiffman M. L., Afdhal N.H., et al Decline in hemoglobin is associated with sustained virologic response among HCV genotype 1- infected persons treated with peginterferon 'ribavirin: analysis from the ideal study. *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 1602–1611.

10. Berman, Kwo P.Y., Boceprevir, an NS3 protease inhibitor of HVC. *CLIN. LIVER DIS.*, 2009. – Vol. 13. – P. 429–439.

11. Poordad F., McCone J.Jr., Bacon B.r. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011. – Vol. 364. – P. 1195–1206.

References

1. Melnikov V.L., Mitrofanova N.N., Melnikov L.V., Saljanova E.P. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti gemokontaktnyh gepatitov na territorii Penzenskoj oblasti // *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2014. no. 3 (31). pp. 117–126.
2. Jacobson I.M., Brown R.S.Jr., Shiffman M.L. et Silva M., Kasserra C., Gupta S. et al. Antiviral activity of beceprevir monotherapy in treatment-naïve subjects with chronic hepatitis C genotypy 2/3. *Hepatology*. – 2011. – Vol. 5. pp. 553–558.
3. Malcolm B., Liu R., Lahser F. et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS 3 protease, suppresses poliprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. Vol. 50. pp. 1013–1020.
4. Zang J., Gupto S., Rouzir R. et al. Single dose pharmacokinetics of a novel hepatitis C protease inhibitor, SCH 503034, in an oral capsule formulation / *Hepatology*. 2005. Vol. 42 (Suppl). pp. 535.
5. Sarrazin C., Rouzier R., Wagner F. et al SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha -2b for genotype 1 nonresponders (see comment). *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. pp. 1270–1278.
6. Sarrazin C., Kieffer T.L., Bartels D. et al Dynamic hepatitis C virus genotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. pp. 1767–1777.
7. Schiff E., Poordad E., Jacobson I. et al Boceprevir combination therapy in null responders: response dependent on interferon responsiveness / *J. Hepatology*. 2008. Vol. 48. pp. 46.
8. Kwo P.Y., Lawits E.J., McCONE J. et al Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa -2 b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multisentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010. Vol. 376. pp. 705–716.
9. Sulkowski M., Shiffman M. L., Afdhal N.H., et al Decline in hemoglobin is associated with sustained virologic response among HCV genotype 1- infected persons treated with peginterferon 'ribavirin: analysis from the ideal study. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139. pp. 1602–1611.
10. Berman, Kwo P.Y., Boceprevir, an NS3 protease inhibitor of HVC. *CLIN. LIVER DIS.*, 2009. Vol. 13. pp. 429–439.
11. Poordad F., McCone J.Jr., Bacon B.r. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011. Vol. 364. pp. 1195–1206.

Рецензенты:

Рахматуллин Ф.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Внутренние болезни» Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Микуляк Н.И., д.м.н., заведующий кафедрой «Физиология человека» Пензенского государственного университета, г. Пенза.