

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

1 (08) 2014

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)

Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Лейман А.В.
Технический редактор Каулькин С.В.
220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ
Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Подписка в Украине:
индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»
и через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

По вопросам приобретения журнала в Беларуси
обращаться в редакцию.

Электронная версия журнала доступна
на сайтах издательства www.recipe.by
и научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолюк О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suinf@mail.ru

Редакционный совет:
Председатель редакционного совета
Москаленко В.Ф., ректор Национального медицинского
университета имени А.А. Богомольца,
вице-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины,
член-корр. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;
Козыко В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Рябконов Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Сервещкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Ширококов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Шостакович-Корецкая Л.Р. проф., д.м.н., Днепропетровск.

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., профессор, д.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карлов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Рецензируемое издание
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112
приравниваются к зарубежным публикациям.

УДК 616-002.5-06+616.36-002.2+616-022.14

Голубовская О. А., Корчинский Н.Ч.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovskaya O., Korchynskiy N.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Актуальность и некоторые проблемы «тройной» терапии больных хроническим гепатитом С

The relevance and some problems of «triple» therapy in patients
with chronic hepatitis C

Резюме

В статье представлены данные обследования в клинике инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца 474 больных хроническим гепатитом С (ХГС), из них 371 (68 %) – с 1b генотипом вируса, 68 из них получали стандартную противовирусную терапию (ПВТ) препаратами ПЕГ-ИФН и рибавирин. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) получен лишь у 39 из них (57,4%). Проведен ретроспективный анализ неудачной «двойной» противовирусной терапии у 29 больных с учетом степени фиброза, стеатоза печени, исходной вирусной нагрузки и полиморфизма гена IL28B, позволивший сделать вывод, что большинство больных, не достигших УВО, изначально нуждались в «тройной» противовирусной терапии с применением ингибитора протеазы боцепревира. Уточнены показания и противопоказания, перспективы применения этого препарата в современных условиях Украины.

Ключевые слова: хронический гепатит С, 1b генотип, противовирусная терапия, ПЕГ-интерферон, рибавирин, теллапревир, боцепревир.

Resume

This paper presents the survey data in the clinic of infectious diseases of the Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine of 474 HCV patients, including 371 (68%) – with genotype 1b. 68 of them received standard antiviral therapy with PEG IFN and ribavirin. Sustained virological response was obtained in only 39 of them (57,4%). A retrospective analysis of a failed «double» antiviral therapy in 29 patients according to the degree of fibrosis, hepatic steatosis, baseline viral load and gene polymorphism in IL 28, led to the conclusion that the majority of patients who have not attained SVR, initially needed a «triple» antiviral therapy with the use of protease inhibitor boceprevir. Indications and contraindications, the prospects of using this drug in the present conditions of Ukraine are discussed.

Key words: viral hepatitis C, Genotype 1b, antiviral therapy, protease inhibitors, PEG-interferon, ribavirin, telaprevir, boceprevir.

В Украине, по самым оптимистичным оценкам, инфицированы вирусом гепатита С (HCV) от 1 до 3% населения. И это при отсутствии сплошного обследования всех обращающихся за медицинской помощью, госпитализируемых больных, медиков и других контингентов риска.

В настоящее время среди гемоконтактных гепатитов ВГС представляет особое социальное значение в связи с отсутствием возможностей его специфической профилактики, а также скрытым острым периодом болезни, позволяющим вирусу «ускользнуть» от своевременной диагностики и лечения, высоким хронизирующим потенциалом и тяжелыми последствиями [4, 7, 17]. По разным оценкам, всего в мире насчитывается от 130 до 210 млн больных ХГС, и это количество отнюдь не уменьшается. Каждый год от последствий этой болезни в мире умирает около 1 млн человек, что соответствует уровню смертности от ВИЧ-инфекции и превышает смертность от туберкулеза и малярии. Пандемия гемоконтактных вирусных гепатитов по масштабам и количеству инфицированных в 4–5 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции [17]. К сожалению, две трети всех больных гепатитом В и С живут в странах Восточной Европы и Центральной Азии [2–4]. В целом в Европе насчитывают не менее 20 млн больных ХГС, при этом в Западной Европе инфицированы от 0,3 до 3% населения [4, 11].

Некоторые эпидемиологические исследования показывают, что среди населения Украины старше 15 лет количество больных ХГС составляет 8,9% [2, 3, 8]. Значительная часть этих пациентов, как показывает мировая практика, нуждается в лечении [4, 11].

Актуальность усовершенствования противовирусной терапии (ПВТ) ХГС обусловлена ее недостаточной эффективностью, особенно у пациентов, инфицированных 1-м генотипом вируса. При применении стандартной двойной терапии препаратами пегилированных интерферонов – α2а (Пег-ИФН α2а) и α2b (ПЕГ-ИФН α2b) в сочетании с рибавирином у данной категории больных добиться УВО удается приблизительно у половины больных [4, 7, 11, 12].

На успех ПВТ ХГС существенно влияют многие факторы как вируса, так и организма человека. Среди негативных факторов наиболее изучены и известны следующие:

1. 1-й и 4-й генотипы вируса.
2. Выраженный фиброз печени – F3–F4 (METAVIR).
3. Высокая исходная вирусная нагрузка (>600 000 МЕ/мл).
4. Наличие выраженного стеатоза печени (СП) и инсулинорезистентности (ИР).
5. Фенотипы больного по аллелям гена IL28BIL28B: rs 12979860 – ТТ, GG (всего 10% вероятности достижения УВО), и rs 8099917 – С/Т, G/Т (30% вероятности достижения УВО).
6. Коинфекция HIV, HBV.
7. Употребление алкоголя или наркотиков.
8. Чрезмерная масса тела, возраст старше 45 лет, не «белая» раса, мужской пол.
9. Высокая (выше 5–6 норм) активность АлАТ.
10. Не выполнение больным предписаний врача, т.е. отсутствие приверженности к лечению [11, 12, 19].

Очевидно, что у многих больных может иметь место одновременно несколько из перечисленных выше негативных предикторов ответа на стандартную ПВТ. Так что встретить «идеального» пациента с заведомо высокой вероятностью достижения УВО в реальной жизни довольно трудно. Не все из перечисленных негативных предикторов имеют одинаковое влияние

на эффективность лечения. На часть из них никак повлиять нельзя (расовая принадлежность, пол, возраст, генотип вируса, фенотип больного по гену IL28B, высокая исходная вирусная нагрузка, уже сформировавшийся цирроз печени). Но часть из этих факторов вполне может быть предупреждена (например, суперинфекция HBV и HDV – при своевременной вакцинации больного ХГС) или в значительной мере модифицирована (избыточная масса тела, стеатогепатит, инсулинорезистентность) [3, 19]. Все же на наиболее важные и значимые из них повлиять невозможно.

В значительной мере влияние этих факторов в последние годы удалось преодолеть применением у «сложных» больных с 1-м генотипом HCV «тройной» терапии с использованием ингибиторов протеаз вируса: боцепревира и теллапревира [4, 8, 11, 18, 19]. Впервые для лечения ХГС стали применяться препараты прямого строго специфического противовирусного действия.

Механизм прямого противовирусного действия боцепревира и теллапревира заключается в угнетении протеазы NS 3/4, необходимой для процессинга полипротеина HCV, что тормозит его образование и останавливает репликацию вируса. И теллапревир, и боцепревир необходимо применять вместе с препаратами α ИФН и рибавирина для предотвращения селекции устойчивых штаммов вируса и получения большего этиотропного эффекта [4, 11, 18]. Исключение из схемы «тройной» терапии рибавирина приводит к ухудшению результатов лечения [18, 19].

Совместное применение ПЕГ-ИФН $\alpha 2\beta$, рибавирина и боцепревира у пациентов, которым ранее не проводили лечение, изучали в исследовании SPRINT-2, показавшем гораздо большую эффективность такой «тройной» терапии по сравнению с «двойной» [19, 21]. Более того, исследование RESPOND-2 показало возможность достижения УВО при совместном лечении ПЕГ-ИФН $\alpha 2\beta$, рибавирином и боцепревиrom у значительного числа больных, ранее получавших стандартную «двойную» ПБТ без эффекта. При этом наилучшие результаты были у больных с рецидивами при предыдущей «двойной» ПБТ, а также у больных с частичным вирусологическим ответом по сравнению с «нулевыми» ответчиками [9, 19]. Аналогичные исследования показали большую эффективность «тройной» терапии ПЕГ-ИФН $\alpha 2\alpha$, рибавирином и теллапревиrom по сравнению с «двойной» терапией» как у ранее не леченых больных (ADVANCE), так и больных, не достигших УВО при предыдущей «двойной» терапии (REALIZE) [4, 8, 10]. Более того, в каждом из этих исследований показана не только большая эффективность «тройной» терапии, но и возможность сокращения сроков лечения для некоторых категорий больных [4]. Эти и последующие исследования показали, что «тройная» терапия ХГС с применением теллапревира или боцепревира:

- является эффективной как у ранее не леченых больных, так и у больных, ранее получавших стандартную «двойную» ПБТ;
- от половины до 2/3 ранее не леченых больных, которые получают боцепревир или теллапревир, могут лечиться по сокращенной программе без снижения эффективности «тройной» терапии;
- дает лучший эффект при рецидивах у ранее леченных больных.
- у некоторых пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени отмечена низкая частота УВО даже при проведении «тройной» терапии [4, 10, 13, 18].

Риск от лечения не должен превышать риск самой болезни, лечить нужно тех, кого можно вылечить [4, 11, 19].

Последняя категория больных не рекомендуется для «тройной» терапии с применением теллапревира или боцепревира, если при предыдущем лечении был получен «нулевой» ответ и/или имеется реальная угроза серьезных побочных действий препаратов, т.к. УВО составляет у них менее 10% [10, 14, 16, 20].

Теллапревир и боцепревир имеют ряд серьезных нежелательных эффектов, которые могут представлять серьезные проблемы как для пациентов, так и для врачей [4, 11, 13]. Наиболее существенными побочными явлениями при применении теллапревира на фоне ПЕГ-ИФН и рибавирина являются сыпь и дерматиты, анемия, аноректальные симптомы, а при лечении боцепревиrom – наиболее часто возникали анемия (45–59%) и дисгевзия (35–44%) [4, 13, 19]. Для коррекции анемии применяли как снижение дозы рибавирина, так и назначение эритропоезинов. При снижении уровня гемоглобина на 15 г/л в течение 2 недель на фоне «тройной» терапии с применением боцепревира нужно снижать дозу рибавирина, что в отличие от снижения дозы боцепревира не влияет на частоту достижения УВО [19]. Больным с устойчивым уровнем гемоглобина <100г/л, можно назначить эритропоедин альфа.

Обосновано заключение, что все больные ХГС с 1-м генотипом вируса являются потенциальными кандидатами для проведения «тройной» терапии, включающей боцепревир или теллапревир, если нет абсолютных противопоказаний к назначению ПЕГ-ИФН или рибавирина. Даже больные с минимальным фиброзом печени и «благоприятными» фенотипами СС/ТТ по гену IL28B, могут получать «тройную» терапию, которая в таких случаях гораздо менее продолжительная, чем «двойная» ПВТ [4, 19]. Эти больные должны быть кандидатами для лечения препаратами новых генераций ингибиторов протеазы или полимеразы HCV, в том числе и с применением схем лечения этими препаратами без ИФН [14, 15, 19].

В Украине на сегодняшний день разрешен к клиническому применению только боцепревир. Препарат принимают обязательно на фоне ПЕГ-ИФН и рибавирина через 4 недели от начала лечения ими по 800 мг (4 капсулы) 3 раза в день во время еды. Обязательным условием является возможность мониторинга за эффективностью «тройной» терапии с количественным исследованием RNA HCV в плазме крови до лечения, через 4, 8, 12, 24, 28, 36 и 48 недель от ее начала только высокочувствительными методами (Real Time PCR с нижним порогом определения не более 20–50 МЕ/мл). В отличие от применения теллапревира (с первого дня лечения ПЕГ ИФН и рибавирином), при «тройной» терапии с применением боцепревира сначала больной 4 недели получает только ПЕГ ИФН и рибавирин, затем к этому лечению добавляют боцепревир. Очень важна оценка динамики вирусемии через 4 недели лечения и особенно после 8, 12 и 24 недель «тройной» терапии. Так, у ранее не леченых пациентов без ЦП при не определяемом уровне РНК ВГС через 4, 8 и 24 недели лечения его можно завершить через 28 недель. Если неопределяемый уровень РНК ВГС был только через 8 и 24 недели, лечение боцепревиrom продолжают до 36 недель, а затем еще 12 недель проводят «двойную» терапию препаратами ПЕГ ИФН и рибавирина. У больных с ЦП применяют только последнюю схему, как и у ранее леченных пациентов с рецидивом или частичным ответом на предыдущее

лечение. Лечение прекращают как не эффективное, если через 12 недель ПВТ уровень РНК ВГС > 100 МЕ/мл или РНК ВГС определяется на 24-й неделе [9, 11, 21].

«Тройная терапия» с применением ингибиторов протеаз позволила существенно улучшить результаты лечения больных с 1b-генотипом HCV с «неблагоприятными» фенотипами по гену IL28B, с циррозом или выраженным фиброзом печени, с высокой исходной вирусной нагрузкой, а также у больных, которые ранее частично ответили на «двойную» терапию ПЕГ-ИФН и рибавирином или с рецидивами после нее. Даже небольшой период применения ингибиторов протеаз в лечении «сложных» больных ХГС все же оставил ряд вопросов, касающихся как показаний, так и противопоказаний к назначению этих препаратов, выбора того или иного из них, прогнозирования эффективности их применения [4, 8, 11, 13].

С другой стороны, приступив к выполнению Государственной программы лечения больных ХГВ, в том числе и ХГС, одобренной Кабинетом министров Украины и уже реализуемой с 2013 г., необходимо знать, у какого количества больных обычная «двойная» терапия может оказаться не эффективной, но УВО с большой вероятностью может быть достигнут при применении «тройной» ПВТ с использованием ингибиторов протеаз. Существенной экономии можно достичь при применении «тройной» терапии у ранее не леченых больных по сравнению с повторным лечением «неответчиков» за бюджетные средства. Поставленная задача тем более актуальна, что в Украине зарегистрирован и уже успешно применяется один из ингибиторов протеазы – боцепревир.

Для того чтобы выяснить, каковыми же могут быть реальные потребности в «тройной» терапии, мы предприняли попытку анализа некоторых данных лабораторного и инструментального обследования в клинике инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца 474 взрослых больных ХГС на период 1998–2013 гг. Все больные обследованы в динамике, наблюдались не менее года (даже если не получали ПВТ). Проводились исследования общего анализа крови, мочи, в крови при помощи стандартных методик – билирубина и его фракций, глюкозы, холестерина и липидов, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, железа, кинетическим методом – активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, γГТП, показателей коагулограммы. При назначении ПВТ обязательно дополнительно определяли в крови количественно ревматоидный фактор (криоглобулины), антинуклеарные антитела, тиреотропный гормон, антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, α – фетопропротеин, RNA HCV количественно (Real Time PCR, Roche) и генотип вируса. У всех больных исключена ВИЧ-инфекция, проведены исследования на HBsAg, anti HBsAg IgG (суммарные). При наличии последних – такие больные дополнительно обследованы на DNA HBV в крови, HBeAg, anti HBe IgG, anti HBs IgG (суммарные). Исследования проводили в клинических лабораториях Александровской больницы (Киев), Клинической больницы № 15 (Киев), лабораториях «Дила», «Синэво» по общепринятым стандартным методикам.

Исследования (рис. 1) подтверждают значительное преобладание больных с ХГС (391 больной, 63,9% в виде моноинфекции и еще 83 больных, 13,6% в виде коинфекции с ХГВ) по сравнению с моноинфекцией ХГВ (всего 91 больной, 14,5%).

Хронический гепатит – микст В+С у более чем 94% таких больных протекал как репликативный ХГС (RNA HCV+) на фоне интегративного, «скрытого» ХГВ (HBsAg-, anti HBs-, DNA HBV-, anti HBcor Ig G+). Результаты стандартного противовирусного лечения такой микст-инфекции не отличались от таковых при моноинфекции ХГС. Поэтому наличие или отсутствие такого «скрытого» ХГВ не учитывалось нами при дальнейшем анализе.

У всех больных ХГС при помощи ПЦР определяли генотипы вируса. Результаты представлены на рис. 2.

Как видно из материалов рис. 2, значительно преобладали больные с «неблагоприятным», 1 генотипом HCV (371 пациент, 68%) по сравнению с 3 генотипом (138 человек, 25%) и особенно 2 генотипом (29 человек, всего 5%). HCV-инфекция, вызванная 1b-генотипом протекает значительно чаще с внепеченочными проявлениями, быстрее и значительно чаще – хронизация острого гепатита С (>90%), развитие цирроза печени, первичной гепатокарциномы. Противовирусная терапия такого ХГС вдвое длительнее и дороже, при этом существенно хуже ее результаты [4, 11].

Существенное преобладание больных ХГС с 1 генотипом характерно и для стран Восточной Европы в целом, и для Украины [7, 8], что следует учитывать при расчете средств, необходимых для проведения противовирусной терапии.

У 68 больных ХГС с 1b-генотипом провели исследования на фенотипы по гену IL28B, которые позволяют прогнозировать эффективность стандартной ПВТ с использованием ПЕГ ИФН и рибавирина [10, 12, 16, 20]. Полиморфизм по аллелям гена IL28B определяли в лаборатории «Синэво» одновременно по аллели rs 12979860 (CC, CT, TT) и rs 8099917 (TT, TG, GG). Результаты представлены на рис. 3.

Как видно из данных, приведенных на рис. 3, «благоприятный» для «двойной» ПВТ фенотип CC/TT был всего у 15 (22%) больных ХГС с 1b-генотипом, еще у 20 (29%) был фенотип CT/TT. То есть явно неблагоприятные фенотипы у обследованных нами 68 больных встречались почти у половины (49%).

Анализ того, в какой мере могло повлиять наличие полиморфизма по аллели гена IL28B на результаты стандартной ПВТ, представлен на рис. 4.

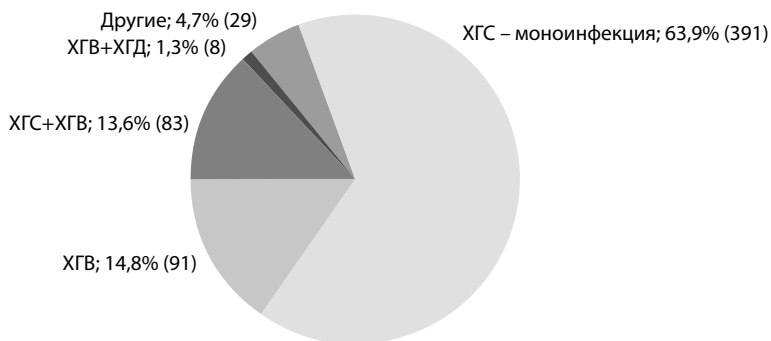


Рис. 1. Распределение 612 больных ХГВ в зависимости от этиологии

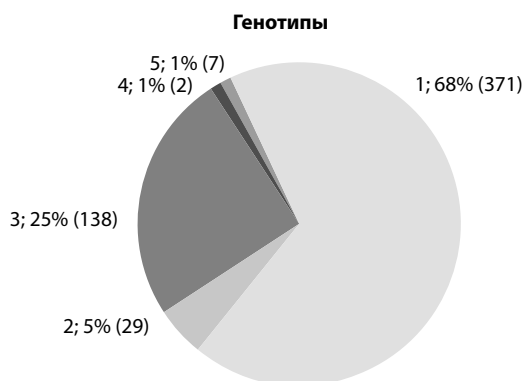


Рис. 2. Распределение 474 больных ХГС в зависимости от генотипов вируса в клинике инфекционных болезней НМУ в 1998–2013 гг.

Материалы, приведенные на рис. 4, показывают явное преобладание фенотипов СС/ТТ и СТ/ТТ у больных, достигших УВО по сравнению с неответчиками и больными с рецидивами ХГС. Это соответствует и данным большинства зарубежных источников [10, 12, 16, 20]. Однако представляют интерес больные с явно неблагоприятными фенотипами ТТ/ТГ (2), ТТ/ГГ (2) и даже ТТ/ТТ (1), достигшие УВО, хотя и среди больных без УВО их было явно больше (5, 6 и 2 человека соответственно). С другой стороны, УВО не достигли 2 человека с самым «благоприятным» фенотипом СС/ТТ, а также довольно много (5 больных) с относительно чуть менее благоприятным фенотипом СТ/ТТ. Поэтому проведен анализ степени фиброза печени у леченных нами 68 больных, представленный на рис. 5. Степень фиброза печени, а также стеатоза печени определяли при комплексной оценке результатов ФИБРОТЕСТА (или ФИБРОМАКСа, исследования проводились всем больным в лаборатории «Синэво») и

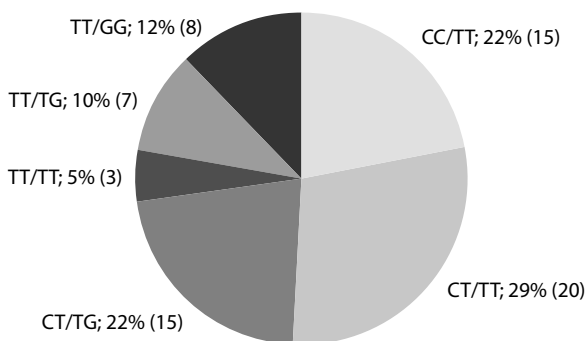


Рис. 3. Распределение взрослых 68 больных ХГС в зависимости от фенотипов по аллели гена IL28B

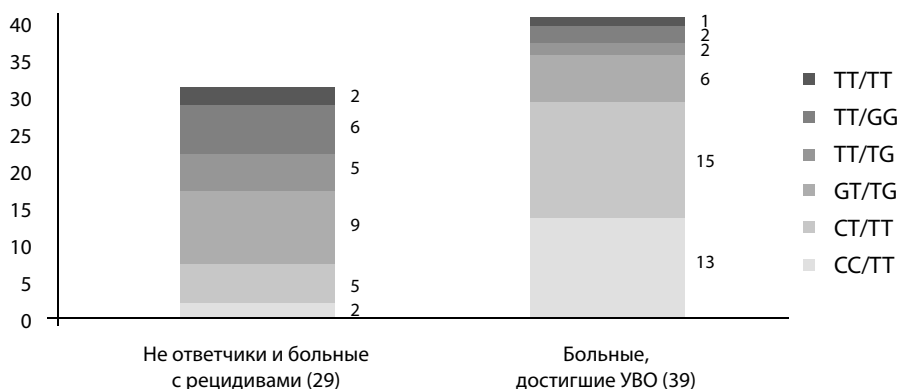


Рис. 4. Зависимость УВО при стандартной ПВТ у 68 больных ХГС с 1b-генотипом вируса в зависимости от фенотипов гена IL28B

УЗИ печени в режиме ее 3D+PD-визуализации с использованием аппарата УЗИ Voluson 730 Expert согласно методам, предложенным в клинике [1, 3, 5, 6].

Как свидетельствуют материалы рис. 5, выраженный фиброз (F3 и более, METAVIR) печени был всего у 21 из 68 леченных больных (31%), тогда как УВО не было достигнуто у 29 (42,6%) человек. Но это отнюдь еще не свидетельствует о том, что определяющую роль в наличии ответа на стандартную ПВТ играли фенотипы по гену IL28B.

На рисунке 6 представлена зависимость УВО от степени фиброза печени. Как видно из этих материалов, степень фиброза печени все же играла более важную роль в вероятности достижения УВО, чем наличие того или иного фенотипа по гену IL28B. Это согласуется и с некоторыми современными исследованиями [13].

Как видно из материалов, представленных на рис. 6, вероятность достижения УВО гораздо в большей степени зависит от степени фиброза печени, чем от наличия того или иного фенотипа больного по гену IL28B. Так, УВО достигли 20 больных (51,3%) с минимальным (F0-1) и 14 (35,9%) – с умеренным (F2) фиброзом печени (METAVIR). В то же время УВО не было всего у 5 (12,8%) больных с минимальным и у 8 (20,5%) с умеренным фиброзом печени. У всех этих 13 больных, которые не достигли УВО, без выраженного фиброза печени были не только «неблагоприятные» фенотипы по гену IL28B (CT/TG, CT/GG, TT/TG), но и высокая (>600 000 ME/мл) исходная вирусемия. Кроме того, только у одного из них был получен быстрый вирусологический ответ (БВО), а у 9 – были явления умеренного стеатоза печени, у 7 – выявлена инсулинорезистентность.

В то же время у 5 больных с выраженным (F3 и более) фиброзом печени, достигших УВО, были не только «благоприятные» (у 4 – CC/TT, у 1 – CT/TT) фенотипы по IL28B, но и не высокая исходная вирусемия. У всех этих 5 больных, кроме этого, не было признаков стеатоза печени, инсулинорезистентности, был получен БВО.

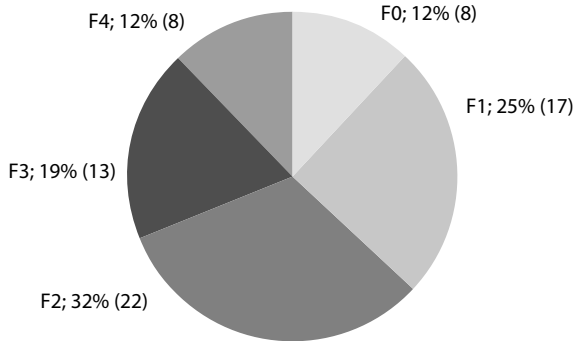


Рис. 5. Распределение 68 больных ХГС в зависимости от степени фиброза печени по данным ФИБРОТЕСТА и УЗИ с 3D+PD-визуализацией печени

Таким образом, полученные нами данные соответствуют известным сведениям о существенном влиянии на эффективность стандартной «двойной» ПВТ таких факторов, как степень фиброза печени, исходная вирусная нагрузка, наличие БВО, фенотипы гена IL28B [3, 4, 11]. В первую очередь, наименьшая вероятность достижения УВО есть у больных с несколькими такими неблагоприятными факторами, что мы отмечали почти у всех из 29 леченных нами больных без УВО. То есть этим больным изначально рациональнее было бы назначать «тройную» терапию с применением ингибитора протеазы боцепревира. Следовательно, в назначении этого препарата в условиях Украины нуждаются не только больные ХГС с 1b-генотипом, которые ранее не ответили на стандартную ПВТ или с рецидивами после нее (по нашим данным, это 42,6%

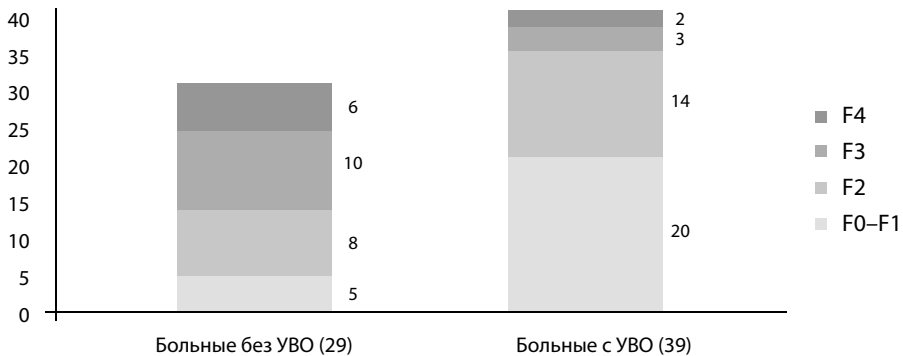


Рис. 6. Зависимость достижения УВО от степени фиброза печени у 68 больных ХГС, получавших стандартную ПВТ препаратами ПЕГ-ИФНа и рибавирина

больных ХГС с 1b-генотипом среди всех, леченных ПЕГ-ИФН и рибавирином). «Тройная» терапия с применением боцепревира или других ингибиторов протеазы HCV, очевидно, показана и значительной части ранее не леченных больных ХГС с 1b-генотипом, особенно имеющим 2 и более не благоприятных предиктора ответа на ПВТ, влияние которых проанализировано в нашей работе.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Возианова, Ж.И., Голубовская, О.А. Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследований печени у больных вирусным гепатитом С // Журнал академії медичних наук України. – 2008. – № 3 (14) – С. 484–495.
2. Голубовская, О.А. Проблемы оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами в Украине // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – № 4. – С. 9–12.
3. Голубовська, О.А., Пронюк, Х.О. Стеатоз, інсулінорезистентність і хронічний гепатит С: патогенетичні механізми та клінічне значення // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 5. – С. 102–110.
4. Практические клинические рекомендации ЕАИП (EASL): ведение пациентов с вирусным гепатитом С // Терапія – гепатологу. Спецвыпуск. – 2013. – С. 3–22.
5. Патент України на корисну модель «Спосіб визначення наявності стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С» Автори: Голубовська О.А., Пронюк Х.О. № 69886, МПК (2012.01) А61В 8/00, u201200978. Опубліковано 10.05.2012, бюл. № 9.
6. Патент України на корисну модель №35695, (51) МПК (2006) А61В 8/00. Спосіб діагностики порушень кровообігу у дрібних судинах печінки при її дифузних захворюваннях. / Автори : Возіанова Ж.І., Голубовська О.А.; заявник та патентовласник – НМУ імені О.О. Богомольця. – u200808977; заявл. 09.07.2008; опубл. 25.09.2008, Бюл. № 18, 2008.
7. УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ. ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С. – МОЗ України. – 2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua_106.htm.
8. Щербак, И. Тройная терапия в борьбе с вирусным гепатитом С: достижения и перспективы // Український медичний часопис. – 2013. – № 2 (94). – 15–18.
9. Bacon, B.R., Gordon, S.C., Lawitz, E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // *New Engl. J. Med.* – 2011. – N 364. – P. 1207–1217.
10. Chayama, K., Nelson Hayes, C., Hiromi, A. et al. IL 28 B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204, N 1. – P. 84–93.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J. of Hepatology* – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
12. Ghany, M.G., Strader, D.B., Thomas, D.L., Seef, L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update AASLD practice guidelines // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N 4. – P. 1335–1374.
13. Karoline Rutter. Triple-Drug HCV Therapy Comes with High Risk of Serious Adverse Events for Cirrhotics // EASL 2013, Published on Tuesday, 30 April 2013, 00:00 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://hivandhepatitis.com/hepatitis-c/hepatitis-c-topics/hcv-treatment/40>. =Abstract.

14. Jürgen, K. Rockstroh Summary from EASL 2013 for Hepatitis C – New HCV DAAs on their way soon: what do the phase III studies tell us? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_106.htm.
15. Merck to Present New Data on VICTRELIS® (boceprevir) and Investigational Compounds MK-5172 and Vaniprevir for Chronic Hepatitis C Virus at the International Liver Congress™/ 2013 EASL Annual Meeting , Published on Monday, April 8, 2013 10:37 am EDT [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mercknewsroom.com/print/node/435>.
16. Miyamura, T., Kanda, T., Nakamoto, S. et al. Roles of ITPA and genotypes in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon plus ribavirin // *Viruses*. – 2012. – Vol. 4, N 8. – P. 1264–1278.
17. Mitchell, A.E., Colvin, H.M., Beasley, R.P. Institute of Medicine Recommendations for The Prevention and Control of Hepatitis B and C // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51 (N 3). – P. 729–733.
18. National Institutes of Health. Consensus statement on management of hepatitis C. NIH Consensus State Sci Statements. (cited 2012 Jan.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>.
19. Pawlotsky. Standarts of therapy of viral hepatitis C // *Advances in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 676. – P. 169–203.
20. Poordad, F., Bronowicki, J.P., Gordon, S.C. et al. IL 28 B but polymorphism predicts virological response in patients with for chronic hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy // *J. Hepatology*. – 2011. – N 54 (S. 1). – P. 195–196.
21. Poordad, F., McCone, J.Jr, Bacon, B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // *New Engl. J. Med.* – 2011. – N 363. – P. 1195–2006.

Поступила в редакцию 20.12.2013 г.

Контакты:

e-mail: suinf@mail.ru

Материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официально утвержденной информации по любым продуктам, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациентам.