

УДК: 616.36-004-002.2 «С»:615.28

Противовирусная терапия HCV-инфекции на стадии цирроза печени. Утопия или реальность?

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: HCV-инфекция, цирроз печени, лечение

Известная цепь развития патологических событий, описанная Е.М. Тареевым в 80-х годах XX века, логично завершается формированием необратимых цирротических изменений в печени и гепацеллюлярной карциномы. Известно, что наиболее агрессивным этиологическим фактором этой патологической цепи является вирус гепатита С, поскольку именно хроническая HCV-инфекция в 40% случаев является причиной терминальной стадии цирроза печени и в 60% причиной развития ГЦК.

В настоящее время среди более чем 400млн. инфицированных вирусом гепатита С, на долю больных с циррозом печени приходится от 10 до 25%. Ожидается, что к 2015 году количество пациентов с хронической HCV-инфекцией удвоится, а соответственно возрастет и частота выявления циррозов печени, ассоциированных с вирусом гепатита С. Актуальность этой проблемы подтверждает и тот

факт, что при гистологическом исследовании биоптатов печени у больных с хроническим гепатитом С и нормальным уровнем трансаминаз, в 4% случаев имеет место F4 стадия фиброза - цирроз печени.

Эта проблема остро стоит и для здравоохранения Крыма. У 49% пациентов с наличием антител к вирусу гепатита С в крови определяется положительная качественная ПЦР-РНК, из них у 66% верифицируется 1в генотип и у 51%-высокая вирусная нагрузка.

По данным гастроэнтерологического отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А.Семашко за период с 2000 по 2004г.г. пролечено 572 больных циррозом печени. Структура этиологических факторов представляется следующим образом: в 28,8% случаев цирроз печени развился в исходе хронического вирусного гепатита С, в 11,3%-причиной развития ЦП явилась HBV-

инфекция, в 8,6%- коинфекция вирусов гепатита. Обращает внимание, что примерно у трети больных не удастся установить причину диффузного заболевания печени и здесь свою роль играют два немаловажных фактора. При наличии отрицательных результатов ИФА мы практически не обследуем больных методом ПЦР в силу прежде всего необходимости дополнительных материальных затрат на диагностику, а вероятность получения ложноотрицательного результата анализа крови на маркеры вирусных гепатитов методом ИФА составляет около 10%. Вторым возможным этиологическим фактором развития цирроза печени является неалкогольный стеатогепатит, который до недавнего времени не привлекал внимание клиницистов в силу «доброкачественности» своего течения. Однако в 4% случаев НАСГ также может явиться причиной формирования ЦП.

Анализируя далее структуру

Структура этиологических факторов цирроза печени

(данные гастроэнтерологического отделения РКБ им. Семашко 2000-2004г.г.)



заболеваемости ЦП в Крыму (по данным клиники), нельзя не отметить, что практически половине больных этот диагноз был верифицирован впервые, то есть хроническая HCV-инфекция манифестировалась на стадии декомпенсированного цирроза печени. Средний возраст пациентов составил 52 года, категория больных от 30 до 60 лет более 51%. И если учесть тот факт, что в стационаре находятся пациенты с декомпенсированными стадиями заболевания, то, бесспорно, эти больные, в наиболее социально-активном и трудоспособном возрасте, инвалидизированы.

До последнего времени мы были практически беспомощны, а наши больные бесперспективны перед вирусным циррозом печени. Этот диагноз и сегодня рассматривается пациентами, и что еще более печально многими врачами, как приговор.

Современная гепатология, в результате эволюции и доказанной в многочисленных исследованиях эффективности противовирусной терапии, рассматривает активный подход к этиопатогенетическому лечению больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Именно комбинированная ПВТ меняет ход естественного развития ЦП практи-

чески в два раза уменьшая частоту прогнозируемой декомпенсации в год и риска развития ГЦК, а также в три раза - вероятность печеночной смерти (Everson G.T. Hepatology 2002;36:297, Thomas R.M. et al. Liver Transpl. 2003;9:905-915. Уровень доказательности- 3)

В настоящее время придается большое значение морфологическому критерию оценки эффективности противовирусной терапии, учитывая доказанное положительное влияние противовирусных препаратов на степень воспалительной инфильтрации ткани печени и фиброз как в отношении их стабилизации, так и очевидно го регресса.

Можно считать доказанной обратимость фиброза при ЦП, а некоторых случаях говорить и об обратимости ЦП. В исследовании Roynard et al, 2002 проведена оценка 3010 парных биопсий печени больных ХГС, принимавших участие в изучении эффективности и безопасности различных режимов монотерапии рекомбинантным интерфероном альфа-2в и комбинированной терапии рекомбинантным и пегилированным интерфероном альфа-2в и рибавирином. Уменьшение степени фиброза после ПВТ отмечено у 49% больных, в том числе

у 3 больных до стадии F0. Факторами, позволяющими предсказать регресс фиброза, были стойкий вирусологический ответ (СВО), комбинированная терапия ИФН-альфа и рибавирином, молодой возраст больных и снижение ИГА в результате лечения до A0-A1 по системе METAVIR.

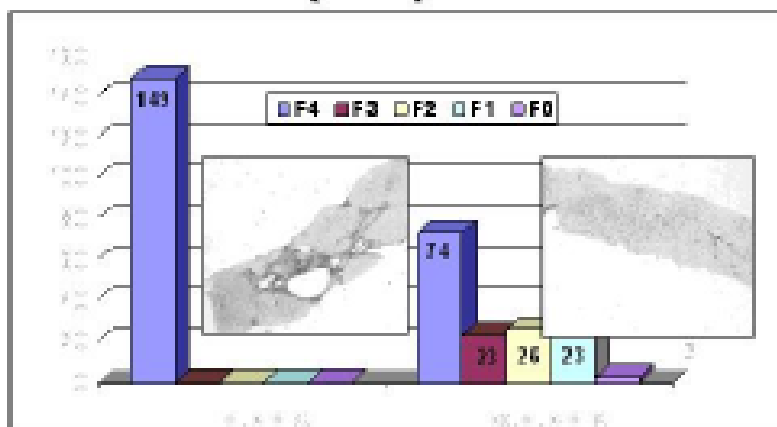
Первичной целью ПВТ компенсированного ЦП в исходе ХГС является элиминация HCV из организма. Критерием достижения первичной цели является формирование СВО - отсутствие вiremии через 6 месяцев после завершения ПВТ. СВО в 90-99% ассоциируется с долгосрочным вирусологическим ответом, что в свою очередь предотвращает дальнейшее прогрессирование заболевания.

В течение последних лет было также доказано влияние ПВТ на выживаемость больных в связи с уменьшением частоты декомпенсации ЦП и развития его осложнений - вторичные цели ПВТ. Эффективность ПВТ подтверждается снижением печеночного венозного градиента давления при лечении Пег-ИФН альфа-2в и рибавирином более чем на 27% от исходного, что способствует уменьшению проявлений портальной гипертензии за счет регресса фиброза печени.

Наряду с уменьшением степени фиброза, ПВТ при циррозе печени в исходе ХГС снижает частоту формирования гепатоцеллюлярной карциномы, к факторам риска развития которой относятся:

- 1 Мостовидный фиброз
- 2 Возраст старше 50 лет
- 3 Мужской пол
- 4 Умеренная и высокая активность заболевания печени по уровню трансаминаз крови и индексу гистологической активности
- 5 Коинфекция вирусами гепатита В и ВИЧ
- 6 Употребление алкоголя и курение
- 7 Синдром перегрузки желе-

Обратное развитие фиброза при ЦП в исходе ХГС у 49% больных при лечении ИФН- α_{2b} ± рибавирином



Бурков С.В., 2005a. *Journal of Gastroenterology*, 2002

зом

- 8 Ожирение
- 9 Сахарный диабет

Противоопухолевое действие интерферона- альфа реализуется за счет многих механизмов, основными из которых являются:

- предотвращение прогрессирования заболевания (как на стадии ХГ, так и ЦП) путем уменьшения степени выраженности воспаления и некротических изменений ткани печени;

- прямого антипролиферативного эффекта ИФН - альфа;

- подавления вирусной репликации и уменьшения внутриклеточной концентрации вирусных белков, стимулирующих рост клеток, их пролиферацию и злокачественную трансформацию.

К настоящему времени в клинической практике используют различные препараты интерферона. В лечении больных хроническими вирусными гепатитами наиболее эффективным оказался альфа-интерферон. Другие фракции интерферона (бета и, особенно, гамма) обладают преимущественно иммуномодулирующими и антипролиферативными свойствами при существенно более низкой противовирусной активности. Поначалу для лечения больных вирусными гепатитами при-

меняли натуральный (природный) альфа-интерферон. Получали его из лейкоцитов донорской крови - человеческого лейкоцитарный интерферон. Из натуральных препаратов альфа-интерферона наибольшее признание получил Вэлферон, получаемый из лимфобластов. По степени очистки он превосходит лейкоцитарные ИФН, что в определенной мере уменьшает вероятность побочного действия.

Преимуществом природных ИФН является то, что они содержат практически все субтипы, семейство которых включает до 20 разновидностей. Из них наиболее постоянна фракция альфа-2 ИФН, ее доля достигает 70%. Альфа-2 ИФН в свою очередь подразделяется на 2а, 2в и 2с, отличающиеся разным положением некоторых аминокислот. Из культуры нормальных лейкоцитов, в основном, выделяют альфа-2в ИФН. Доля фракции 2а не превышает 10%, а 2с рассматривают как редкую мутацию, составляющую не более 0,1%. Это естественное распределение было установлено при исследовании субтипов лейкоцитарного интерферона 28 000 здоровых людей. Таким образом, фракция альфа-2в рассматривается как основная. Ее априорное преимущество определяет мини-

мальное образование антиинтерфероновых антител, в значительной мере блокирующих терапевтическое действие интерферона.

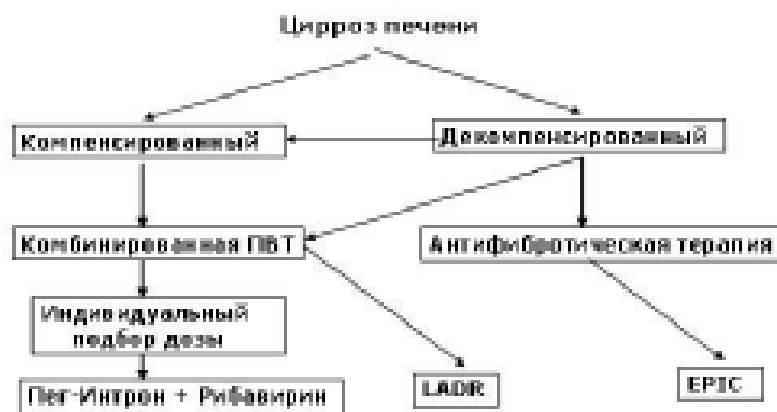
В настоящее время активный подход в лечении хронической HCV-инфекции на стадии цирроза печени доказательно базируется на результатах многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований.

Исследование LADR (Low-Accelerating- Dose Regimen). В исследовании приняли участие 102 больных в возрасте от 37-71 года. 1 генотип вируса гепатита С выявили у 77% больных. У 87% пациентов имелся морфологически доказанный цирроз печени, асцит наблюдался у 46% больных, осложнения цирроза печени в виде спонтанного бактериального перитонита и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода — у 6% и 22% соответственно. Более, чем у трети больных имели место проявления портосистемной энцефалопатии. У 66% больных до начала ПВТ отмечалось развитие, по крайней мере, одного из представленных осложнений ЦП. У 5% больных до лечения отмечалось снижение уровня тромбоцитов до $50 \times 10^9 / л$, у 36% - менее $50 \times 10^9 / л$.

Все больные получали ИФН - альфа 2в и Рибавирин в низких дозах, которые постепенно увеличивали с учетом переносимости.

По результатам исследования непосредственный вирусологический ответ достигнут у 39% больных (в группе больных с 2 или 3 генотипами этот процент достигнул 80). Стойкий вирусологический ответ - у 21 % больных. У всех больных с формированием стойкого вирусологического ответа не было отмечено возникновения рецидива HCV-инфекции в трансплантате за период от 6 месяцев до 2-х лет. 27% пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов, в том числе из-за появления или усугубления осложнений цирроза печени. Поэтому в качестве кандидатов на ПВТ

Выбор противовирусной терапии на стадии ЦП-НСV



на стадии декомпенсированного цирроза печени в первую очередь рассматриваются больные со 2 и 3 генотипами НСV.

Следующие исследования посвящены изучению безопасности и эффективности низкодозовых режимов противовирусной терапии, направленных на достижение вторичных целей.

Исследование EPIC-оценка эффективности Пег-ИФН альфа-2в в лечении цирроза печени, вызванного вирусом гепатита С. По предварительным результатам исследования у больных ЦП в исходе ХГС с отсутствием раннего вирусологического ответа на комбинированную ПВТ необходимо рассмотрение варианта монотерапии Пег-ИФН альфа-2в в дозе 0,5мкг/кг/нед. в течение 5 лет.

Эффективность низкодозового режима ПЕГ-ИФН альфа 2в подтверждается и в исследовании COPLOT, которое включило 800 больных с отсутствием эффекта на предыдущий курс ПВТ, рандомизированных на две группы: получающие Пег-ИФН альфа 2в в дозе 0,5 мкг/кг/нед и Колхицин 0,6 мг/сут в течение 4-х лет. В настоящее время, спустя два года от начала исследования, предварительные результаты свидетельствуют о том, что в группе больных, получающих Пег-ИФН аль-

фа 2в, в два раза меньше частота клинически значимых событий, таких как развитие осложнений ЦП и ГЦК, необходимость трансплантации печени и печеночной смерти.

Третье исследование HALT-оценка эффективности низкодозового режима Пег-ИФН альфа 2а в дозе 90 мкг/нед. Отчасти низкодозовая результативность ПВТ (СВО достигнут у 18% больных) объясняется исходно-трудной категорией больных - у 89% 1 генотип, высокая вирусная нагрузка у 75%. В тоже время не исключается влияние массы тела пациента на результаты лечения.

Таким образом противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С представляется сегодня следующим образом (см.табл.).

Компенсированные стадии цирроза печени подлежат комбинированной противовирусной терапии с индивидуально подобранной дозой Пег-ИФН и рибавирина по массе тела в оптимальном режиме. На стадии декомпенсации комбинированная противовирусная терапия может быть проведена по протоколу исследования LADR - начиная с низкодозовых режимов и достигая оптимальных доз противовирусных препаратов

с учетом переносимости. В том случае, когда не удастся добиться раннего вирусологического ответа, либо имеются противопоказания к назначению комбинированной терапии, необходимо рассмотреть вариант длительного низкодозового режима Пег-ИФН альфа 2в.

К особенностям контроля противовирусной терапии у больных с циррозом печени относятся необходимость мониторинга альфа-фетопротеина при исходно повышенном его значении, показателей функционального состояния печени, а также сонографического контроля объема асцитической жидкости.

До принятия в 2003 году рекомендаций по лечению больных циррозом печени в исходе ХГС, пациенты с декомпенсированной стадией исключались из кандидатов на противовирусную терапию. Основываясь на принципах доказательной медицины, сегодня можно утверждать:

- что всем больным с НСV-инфекцией потенциально показано и возможно проведение ПВТ,
- успех комбинированной ПВТ можно прогнозировать при изучении РВО,
- в нашем распоряжении имеется клинически апробированный с доказанной эффективностью препарат ПегИнтерон,
- при достижении СВО возможен регресс фиброза печени, в том числе и при циррозе.

Вместе с тем не следует забывать, что противовирусная терапия может вызывать серьезные побочные эффекты. Поэтому приоритет в проведении противовирусной терапии больным с циррозом печени бесспорно принадлежит врачам, имеющим значительный опыт в лечении НСV-инфекции на стадии хронического гепатита.

Литература

1. *Poynard T, McHutchison, Manns M, et al. Impact of pegylated*

2. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Никулкина Е.Н. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. // Гепатологический форум. -2005. - №1. -С. 23-29.
3. Мухин Н.А. «Трудный» больной в гепатологии. // Гепатологический форум. -2005. -№1. -С. 6-8.
4. Лопаткина Т.Н. Прогноз противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С на стадии цирроза печени. // Фарматека. -2004. - №13. - С. 23-27.
5. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. - Санкт- Петербург, 1998. – 96с.

Противірусна терапія HCV- інфекції на стадії циррозу печінки. Утопія або реальність?

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк

У статті представлені результати багаточентрових контрольованих досліджень, що доказово обґрунтовують можливість і ефективність противірусної терапії у хворих з циррозом печінки в результаті хронічного вірусного гепатиту С, а також обґрунтована актуальність даної проблеми в гастроентерології.

Antiviral therapy of HVC-infection in patients with cirrhosis. Utopia or reality?

I.L. Klyaritskaya, T.A. Tsapyak

In the article the results of multicentral controlled researches are submitted. Results is demonstrative a capability and efficacy of antiviral therapy for the patients with a cirrhosis in outcome of a chronic virus hepatitis C. The urgency of the given problem in a gastroenterology is justified.