

С. С. Мовчанский, А. С., Рабец
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С
ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕАЗЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Д. Е. Данилов

Кафедра инфекционных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье приведены данные о применении ингибиторов протеазы первого поколения в Республике Беларусь. Определены предикторы благоприятного исхода лечения, частота побочных эффектов терапии и мероприятия, направленные на их устранение.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, трёхкомпонентная противовирусная терапия, ингибиторы протеазы первого поколения.

Resume. This article contains data on application of the first-generation protease inhibitors in the Republic of Belarus. Favorable outcome predictors, the frequency of adverse effects and steps to eliminate these adverse effects were identified.

Key words: chronic hepatitis C, triple therapy, first-generation protease inhibitors.

Актуальность. Популяция пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) составляет около 184 миллионов человек во всем мире. По причине ХВГС и его осложнений ежегодно погибает около 500 тысяч человек [1]. В 2001 году для лечения ХВГС были одобрены пегилированный интерферон (ПегИФН) и рибавирин. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) при применении данной схемы у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) 1 генотипа, составляет не более 40-56% [2]. Ситуация изменилась в 2011 году, когда появились новые препараты, обратимые селективные ингибиторы сериновой протеазы NS3/4A первого поколения, которые стали первыми представителями большой стремительно

развивающейся группы противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). Первой зарегистрированной в Республике Беларусь схемой лечения, включающей ПППД, является трёхкомпонентная противовирусная терапия (ПегИФН, рибавирин, боцепревир/телапревир).

Цель: проанализировать результаты применения ингибиторов протеазы первого поколения в лечении ХВГС в Республике Беларусь. Оценить эффективность трёхкомпонентной противовирусной терапии, частоту и тяжесть побочных эффектов. Определить предикторы благоприятного исхода лечения.

Задачи:

1. Оценить результаты лечения ХВГС ингибиторами протеазы первого поколения.
2. Определить факторы, влияющие на исход лечения.
3. Оценить структуру и частоту побочных эффектов, возникающих в процессе лечения, и способы, применявшиеся для их устранения.

Материалы и методы. В качестве исследуемого материала были отобраны амбулаторные и стационарные медицинские карты 10 человек с ХВГС 1 генотипа, которые проходили лечение трёхкомпонентной противовирусной терапией (ПегИФН, рибавирин, боцепревир) в Центре инфекционной гепатологии на базе учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в период 2012-2015 гг. Статистическая обработка проводилась при помощи программы MS Excel 2013.

Для оценки эффективности этиотропной терапии были использованы общепринятые термины, представленные в таблице 1.

Таблица 1. Виды ответа на этиотропную терапию ХВГС

Вид ответа	Определение
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	РНК ВГС не определяется через 4 недели после начала терапии, «ответ» сохраняется до конца лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО)	на 4 неделе лечения РНК ВГС определяется, но на 12 неделе РНК ВГС не определяется, «ответ» сохраняется до конца лечения
Частичный вирусологический ответ (ЧВО)	на 12 неделе лечения РНК ВГС снижается более чем на $2\log_{10}$, на 24 неделе РНК ВГС определяется
Медленный вирусологический ответ (МВО)	на 12 неделе лечения РНК ВГС снижается более чем на $2\log_{10}$, на 24 неделе РНК ВГС не определяется, «ответ» сохраняется до конца лечения
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)	через 24 недели после окончания лечения РНК ВГС не определяется (приравнивается к клиническому выздоровлению)
Вирусологический прорыв	повторное появление РНК ВГС в любой момент во время терапии после достижения его неопределяемого уровня

Рецидив	повторное появление РНК ВГС в течение 24 недель после окончания курса этиотропной терапии (при наличии авиремии на момент окончания курса)
---------	--

Результаты и их обсуждение. Исследуемую группу (n=10) составили 9 (90%) мужчин и 1 (10%) женщина. Средний возраст составил 50,1 год с диапазоном от 35 до 65 лет.

Четверо пациентов (40%) имели в анамнезе неэффективное лечение ПегИФН и рибавирином: у 2 пациентов был констатирован ЧВО, у двух - рецидив заболевания.

До начала терапии медиана вирусной нагрузки составила $2,1 \cdot 10^6$ МЕ/мл.

Цитолитический синдром до начала терапии отмечался у 8 (80%) пациентов. Медиана уровня АЛТ составила 136,35 Ед/л.

На момент начала терапии медиана уровня лейкоцитов у пациентов исследуемой группы составила $5,3 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов - $163 \cdot 10^9$ /л, гемоглобина - 154 г/л.

Всем пациентам до начала лечения была проведена оценка степени фиброза печени с помощью неинвазивных методик (фиброскан, эластография). В результате исследования были получены следующие результаты: фиброз F1 выявлен у 1 (10%) пациента, F2 – у 2 (20%) пациентов, F3 – 2 (20%), F4 (цирроз класса А по Чайлд-Пью) – 5 (50%).

Субтипирование ВГС было произведено у 7 (70%) пациентов. При этом у всех был выявлен 1b генотип.

Определение полиморфизма IL-28B проводилось шести (60%) пациентам. При этом у 1 пациента выявлен C/C генотип, у двух – C/T, у трёх – T/T.

Всем пациентам был инициирован курс трёхкомпонентной противовирусной терапии (4 недели вводной терапии ПегИФН и рибавирином, с пятой недели добавлен боцепревир в соответствии с протоколом). У 9 пациентов длительность терапии составила 48 недель. У одного пациента длительность лечения была сокращена до 28 недель в связи с низкой степенью фиброза (F1), отсутствием предыдущего лечения и достижением БВО (пациент 7 на рисунке 1).

Результаты лечения: 7 человек завершили полный курс лечения. Из них пятеро достигли УВО, а у двух зафиксирован рецидив заболевания. Из достигших УВО (n=5) у 1 пациента отмечался БВО, у двух – РВО, у двух – МВО. По причине вирусологического прорыва терапия была досрочно завершена у 3 пациентов. Пациент 10, несмотря на наличие минимальной репликации РНК ВГС (менее 30 МЕ/мл) на 24 неделе лечения, продолжил лечение и достиг УВО (согласно рекомендациям пациент должен был досрочно закончить курс, однако результат исследования мог быть связан не с истинной репликацией, а с нахождением в крови пациента остаточных фрагментов вируса, которые выявились в виде минимальной репликации при низкодетекционной ПЦР). Результаты лечения отражены на рисунках 1 и 2.

Среди всех пациентов, не имевших этиотропной терапии ХВГС в анамнезе, (n=6) четверо (66,7%) достигли УВО, что совпадает с результатами мировых исследований (63-75% для трёхкомпонентной терапии, 38-44% для схемы ПегИФН и рибавирин) [3].

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Исходно										
4 нед										
8 нед										
12 нед										
24 нед										
36 нед										
48 нед										
УВО24										
эффект терапии	РВО, УВО	Вирусол прорыв	Вирусол прорыв	Рецидив	Рецидив	МВО, УВО	РВО, УВО	БВО, УВО	Вирусол прорыв	МВО, УВО

Обозначение	Значение
	Определяемый уровень вирусной нагрузки
	Вирусная нагрузка не определяется
	Пациент прервал (окончил) курс лечения

Рисунок 1 – Вирусная нагрузка у пациентов исследуемой группы.

К факторам, влияющим на успех терапии, можно отнести степень фиброза: из пациентов с выраженными морфологическими изменениями печени (циррозом) (n=5) только один достиг УВО. Результаты терапии в зависимости от степени фиброза отображены в таблице 3.

Таблица 2. Исход лечения у пациентов с различной степенью фиброза.

Исход терапии/ Степень фиброза	БВО	РВО	МВО	Вирусол. прорыв	Рецидив
F1	1/1 (100%)				
F2		2/2 (100%)			
F3			1/2 (50%)	1/2 (50%)	
F4			1/5 (20%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)

Медиана вирусной нагрузки на старте лечения у пациентов, достигших УВО, оказалась больше, чем у пациентов, не достигших его ($2,5 \cdot 10^6$ МЕ/мл и $1,7 \cdot 10^6$ МЕ/мл соответственно). Таким образом, уровень вирусной нагрузки на момент инициации этиотропной терапии не коррелировал с вероятностью благоприятного исхода.

Однако при сравнении уровня вирусной нагрузки после вводного курса (через 4 недели после начала лечения), отмечалась обратная корреляционная связь между вирусной репликацией и вероятностью достижения УВО: медиана вирусной нагрузки в группе пациентов, достигших УВО, составила 2113 МЕ/мл, а в группе пациентов, не достигших УВО - 273383 МЕ/мл.

Несмотря на достаточно высокую эффективность трехкомпонентной терапии, в процессе лечения у всех пациентов отмечались побочные эффекты. Так, снижение уровня гемоглобина было отмечено у 8 (80%) человек, лейкопения - у 8 (80%) человек, тромбоцитопения - у 6 (60%). Наибольшая выраженность угнетения ростков кроветворения наблюдалась с 24 по 36 недели лечения. С целью устранения побочных эффектов у семи (70%) пациентов потребовалось снижение дозы ПегИФН, у четырёх (40%) пациентов производилось снижение дозы рибавирина. У четырёх (40%) пациентов применялись стимуляторы гемопоэза: четырём пациентам вводили эритропоэтин («Мирцера»®), троим из них же потребовалось введение тромбопоэтина («Револейд»®). Из пациентов, прошедших полный курс лечения, (n=7) только двум (28,6%) не потребовалось вносить коррективы в терапию в связи с гематологическими осложнениями.

Среди других побочных эффектов наиболее частыми являлись слабость (отмечалась у семи (70%) пациентов), плохой сон (у пяти (50%) пациентов), головная боль (у пяти (50%) пациентов), снижение массы тела (у четырёх (40%) пациентов), наличие пятнистых высыпаний на теле (у трёх (30%) пациентов), сухость кожи (у трёх (30%) пациентов).

Выводы:

1 Применение ингибиторов протеазы 1 поколения (на примере боцепревира) повышает эффективность двухкомпонентной терапии (ПегИФН и рибавирин). Несмотря на то, что в составе группы в большинстве присутствовали «сложные» пациенты (70% пациентов имели выраженную степень фиброза, 40% имели неэффективное лечение в анамнезе, 5 из 6 обследованных (83,3%) имели неблагоприятную генетическую предикцию по IL-28B), 50% достигли УВО.

2 Благоприятный исход терапии ассоциировался с низкой степенью фиброза и низкой вирусной нагрузкой после вводного четырёхнедельного курса, в то время как вирусная нагрузка на старте терапии не являлась предиктором исхода лечения.

3 Среди побочных эффектов терапии наиболее часто наблюдались гематологические осложнения. С целью их коррекции производилось снижение дозы ПегИФН и рибавирина, а также использование стимуляторов гемопоэза. Производимая коррекция была эффективной: ни один пациент не закончил терапию досрочно из-за побочных эффектов.

S. S. Mauchanski, A. S. Rabets

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH THE FIRST-GENERATION PROTEASE INHIBITORS

Tutor: PhD, Associate Professor D. E. Danilau

Department of Infectious Diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. / H. B. El-Serag, A. P. Thrift, F. A. Kanwal and other // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – №14. – P. 1-2.
2. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. / J. G. McHutchison, E. J. Lawitz, G.W. Galler and other // The new england journal of medicine. – 2009. – №361. – P. 3-7.
3. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. / F. J. Poordad, J. R. McCone, B.L. Bacon and other // The new england journal of medicine. – 2011. – №364. – P. 10-12.