

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С с 1В ГЕНОТИПОМ ВИРУСА

Ольга Петровна Дуданова, Надежда Алексеевна Ларина

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

О.П. Дуданова

185910 Россия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33

E-mail: odudanova@gmail.com

Аннотация. Современная противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) с использованием пегилированного интерферона и ингибиторов протеаз пока остается малодоступной для большинства пациентов из-за ее высокой стоимости. Непегилированные препараты интерферона и рибавирин являются более доступными, но уровень стойкого вирусологического ответа (СВО), который оценивается по исчезновению виремии, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 30% при 1в генотипе вируса, и нередко развивается рецидив инфекции. Целью работы явилось определение эффективности комбинированной ПВТ препаратами интерферона и рибавирином больных ХГС с 1в генотипом вируса (ХГС-1в) на основе данных ПЦР-анализа не только образцов крови, но и ткани печени для выявления вероятности существования латентной формы HCV-инфекции после проведенного лечения. Материалы и методы. Комбинированную ПВТ получили 17 больных ХГС-1в: 5 – пегасис и рибавирин (I группа), 12 – реаферон и рибавирин (II группа) в стандартных дозах в течение 48 недель. Контроль эффективности терапии проводили традиционно, определяя РНК в сыворотке крови, и у 7 пациентов оценивали СВО, используя дополнительный критерий – определение РНК в ткани печени методом ПЦР. Результаты. У больных I группы, получавших пегасис и рибавирин, первичный вирусологический ответ (ПВО) был получен у 4 (75.0%) больных, СВО – у 3 (50.0%). У больных II группы ПВО получен у 6 (50.0%) больных, СВО – у 3 (25.0%). У всех больных со СВО отмечалась биохимическая ремиссия. У 7 больных (2 – из I группы и 5 – из II группы), достигших СВО, выполнена повторная биопсия печени после ПВТ с оценкой гистологической активности, фиброза и уровня HCV-специфичных РНК в ткани печени. У всех больных отмечена позитивная гистологическая динамика – снижение воспаления и фиброза, но у 3 (60.0%) пациентов из II группы выявлен геном вируса в ткани печени. Таким образом, несмотря на отсутствие виремии и биохимическую ремиссию ХГС, эрадикации вируса не произошло. Выводы. СВО достигнут у 50.0% больных ХГС-1в, получавших пегасис и рибавирин, и у 25.0% больных, получавших реаферон и рибавирин. У 60.0% больных со СВО, получавших реаферон и рибавирин, сохранялась РНК вируса в ткани печени, свидетельствуя о существовании латентной вирусной инфекции и риске рецидива виремии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, 1в генотип, противовирусная терапия, вирусологический ответ, РНК вируса в печени.

RESULTS OF ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1B INFECTION

Olga P. Dudanova, Nadezhda A. Larina

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

O.P. Dudanova

33 Lenin Avenue, Petrozavodsk, Russia 185910

E-mail: odudanova@gmail.com

Abstract. Modern antiviral therapy (AVT) for chronic hepatitis C virus genotype 1b (CHC-1b) infection with the use of pegylated interferon- α plus protease inhibitors remains inaccessible for most patients because of its high cost. Non-pegylated interferon plus ribavirin drugs are more affordable, but the level of sustained virological response (SVR), which is estimated by disappearance of viremia, according to some authors, ranges from 10 to 30% with high frequency of recurrent infection development. The aim of the study was to determine the effectiveness of combined AVT with interferon drugs plus ribavirin in CHC-1b patients by polymerase chain reaction (PCR) both in blood samples and in the liver tissue in order to identify the probability of the existence of latent HCV-infection after the course of treatment. **Materials and methods.** Combined AVT was administered to 17 CHC-1b patients: peginterferon- α plus ribavirin – to 5 patients (group I), and reafteronum plus ribavirin (group II) – to 12 patients at standard doses for 48 weeks. Sustained virological response was estimated in all patients standardly by PCR-analysis using blood serum samples, and in 7 patients – by PCR using liver tissue samples. **Results.** Among patients of group I treated with peginterferon- α plus ribavirin, 4 (75.0%) developed primary virological response (PVR) and 3 (50.0%) developed SVR; among group II members, 6 patients (50.0 %) demonstrated PVR and 3 (25.0 %) – SVR. Biochemical remission was achieved in all patients with SVR. Repeated liver biopsies with subsequent assessment of histological activity, fibrosis and HCV-specific RNA level were performed for those 7 patients (2 – of group I and 5 – of group II) who achieved SVR upon AVT. All patients had positive histological dynamics – reduction of inflammation and fibrosis, but positive PCR-results in the liver tissue were observed in 3 (60.0%) patients from group II. That is, despite biochemical remission of CHC and the absence of viremia, eradication of the virus has not occurred. **Conclusions.** SVR was detected in 50.0% of HCV-1b patients receiving peginterferon- α plus ribavirin therapy, and in 25.0% of patients receiving reafteronum plus ribavirin. In 60.0 % of patients showing SVR and treated with reafteronum plus ribavirin, HCV-specific RNA was revealed in liver tissue, suggesting the existence of a latent viral infection and the risk of recurrence of viremia.

Keywords: chronic hepatitis C, HCV genotype 1b, antiviral therapy, sustained virological response, viral RNA in liver tissue.

Введение

Этиотропная терапия хронического гепатита С (ХГС), особенно с 1в генотипом вируса, представляет значительную проблему для здравоохранения всех стран по нескольким причинам: во-первых, современные противовирусные препараты дорогостоящие и не всегда доступны для всех, нуждающихся в лечении; во-вторых, противовирусная терапия связана с побочными реакциями, которые иногда по тяжести превосходят клинические проявления основного заболевания; в-третьих, эффективность противовирусной терапии не достигает 100% из-за развивающейся устойчивости вируса к препаратам. Эффективность лечения ХГС с 1в генотипом вируса (ХГС-1в) с использованием пегилированных интерферонов и рибавирина с развитием стойкого вирусологического ответа достигает, по данным различных авторов, 42–76–80%, а применение непегилированного интерферона в комбинированной терапии снижает эффективность до 10–28–33.3% (Manns, 2001; McHutchinson, 2002; Hadziyannis, 2004; Liu, 2008; Куленко, 2005; Ивашкин, 2012). В настоящее время утверждены клинические рекомендации по лечению гепатита С, но нередко пациентам приходится длительно ожидать противовирусной терапии, а заболевание за этот период может подвергнуться значительной прогрессии, поэтому актуальной остается задача обеспечения максимальной доступности противовирусных препаратов и внедрения новых схем лечения, основанных на применении препаратов-ингибиторов протеаз (Ивашкин, 2012; Юшук, 2013). Использование ингибиторов протеаз существенно улучшает эффективность терапии, укорачивает ее сроки, предупреждает развитие тяжелых побочных реакций, связанных с препаратами интерферона, предупреждает развитие лекарственной устойчивости вируса гепатита С, но высокая стоимость терапии, достигающая десятков тысяч долларов, пока ограничивает ее широкое применение в большинстве стран (Modi, 2015; Toussaint-Miller, 2015). Кроме того, в литературе имеются сведения о возможной персистенции вируса гепатита С у больных, достигших стойкого вирусологического ответа (Radkowski, 2005; Yidan, 2014). Это свидетельствует о необходимости более тщательного контроля эффективности противовирусной терапии при ХГС-1в.

Целью работы явилось определение эффективности комбинированной противовирусной терапии препаратами интерферона и рибавирином больных ХГС-1в с оценкой РНК вируса методом ПЦР не только в сыворотке крови, но и в ткани печени для выявления вероятности существования латентной формы HCV-инфекции.

Материалы и методы

Комбинированную противовирусную терапию получили 17 больных ХГС-1в: 16 – на стадии хронического гепатита и 1 – на стадии цирроза печени класса А; в возрасте 33.5 ± 4.6 года, мужчин – 10 (55.8%), женщин – 7 (41.2%). Диагноз ХГС верифицирован на основании клинико-лабораторных данных, результатов ультразвукового исследования печени и гистологического исследования биоптатов печени у 10 (58.8%) пациентов с оценкой индекса гистологической активности (ИГА) и уровня фиброза (Knodel, 1981). У всех пациентов обнаруживались антитела к вирусу гепатита С методом ИФА (тест-системы «Вектор-Бест», Новосибирск), выявлялась РНК вируса в крови и в ткани печени методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440», «АмплиСенс HCV-гентип», ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Оценивался уровень вирусной нагрузки в крови и в ткани печени полуколичественно от 1 до 4 баллов, в зависимости от интенсивности полос на электрофореграмме.

Комбинированную терапию пегасисом и рибавирином получили 5 пациентов, реафероном и рибавирином – 12 пациентов. Пегасис вводился по 180 мкг (подкожно) еженедельно, реаферон по 3 млн. Ед подкожно 3 раза в неделю, рибавирин назначался в дозе 800-1200 мг в сутки в зависимости от веса пациента. Длительность терапии составляла 48

недель. До начала терапии пункционная биопсия печени выполнена 10 (58.8%) пациентам, после окончания терапии – 7 (41.2%) с оценкой ИГА, фиброза, определением РНК вируса методом ПЦР в печени. Для контроля эффективности терапии лабораторный мониторинг (клинический анализ крови, функциональные печеночные пробы) проводили на 2-й, 4-й неделе, а затем 1 раз в месяц. ПЦР-анализ выполнялся на 12-, 24-, 48- и 72-й неделе. У всех больных первичный вирусологический ответ (ПВО) оценивался по окончании терапии и стойкий вирусологический ответ (СВО) – через 12.3 ± 5.2 месяца (6-24) после окончания терапии на основании данных ПЦР в крови и у 7 (41.2%) больных – на основании результатов ПЦР в ткани печени. У всех пациентов оценивалась биохимическая ремиссия и у 7 – гистологическая динамика с оценкой ИГА и фиброза.

Результаты

У больных, получавших пегасис и рибавирин, ПВО к окончанию терапии был получен у 4 (80.0%) больных, у которых исчезла виремия, а также у 2 пациентов, кому выполнялась биопсия печени, перестала выявляться РНК в ткани печени (Таблица). У всех больных с ПВО отмечалась нормализация АЛАТ, у остальных ее уровень снизился, в целом динамика АЛАТ составила 102.3 ± 38.9 Ед/л до лечения и 56.4 ± 36.7 Ед/л ($p > 0.05$) после лечения. Уменьшились морфологические показатели некротически-воспалительного синдрома – ИГА с 11.3 ± 4.9 до 9.0 ± 4.5 балла ($p > 0.05$). Особенно значительной была динамика портального воспаления и перипортальных некрозов: уменьшалась степень воспалительной инфильтрации в портальных трактах, исчезли лимфатические фолликулы, определявшиеся у 1 больной до лечения, уменьшились перипортальная инфильтрация и перипортальные некрозы, снизилось число формирующихся портоцентральных септ. Фиброз уменьшился с 2.67 ± 1.1 до 1.67 ± 1.3 балла ($p > 0.05$).

Через 3-5 недель после окончания терапии пегасисом и рибавирином, когда происходили восстановление веса, нормализация уровня гемоглобина, больные отмечали значительное улучшение самочувствия. До лечения всех больных беспокоили слабость, сниженная трудоспособность, подавленное настроение. После лечения проявления астеновегетативного синдрома исчезли полностью у 4 (80.0%) больных и значительно уменьшились у 1 (20.0%). Тяжесть в правом подреберье беспокоила 4 (80.0%) больных, к окончанию терапии у 3 (60.0%) больных она исчезла полностью и у 1 больной значительно уменьшилась. Увеличение размеров печени определялось у 4 (80.0%) больных, к окончанию лечения они уменьшились у 3 (60.0%) больных, у 1 без ПВО не изменились.

СВО на фоне лечения пегасисом и рибавирином был достигнут у 3 (60.0%) больных, у них же отмечались биохимическая ремиссия заболевания и отсутствие субъективных и объективных клинических симптомов поражения печени. У 1 больной с ХГВА на стадии цирроза печени класса А не было достигнуто СВО, видимо, из-за таких неблагоприятных предикторов, как наличие выраженного фиброза и избыточной массы тела (индекс массы тела = 35.9), а также вынужденного снижения дозы пегасиса из-за развития цитопении. У 1 больного в процессе терапии сформировалась интерфероустойчивость.

Из побочных эффектов ПВТ отмечалось развитие у 3 (60.0%) больных транзиторной лейкопении < 1500 и нейтропении < 750 /мкл, что потребовало временного снижения дозы пегасиса до 90 мкг в сутки сроком на 2 недели, у 2 больных, у 1 – на 4 недели, после чего терапия была продолжена в том же объеме. У всех 5 (100%) больных через 5 месяцев от начала терапии возникала анемия слабой степени, не потребовавшая снижения дозы рибавирина. Отмечалось снижение массы тела в среднем на 6.3 ± 2.4 кг, гриппоподобный синдром был умеренно выраженным у всех больных. У 1 больного в период лейкопении развился гнойный отит. Обострение аутоиммунного тиреоидита отмечалось у 1 больной.

Таблица. Результаты различных видов противовирусной терапии у больных ХГС-1в

Показатели	Пегасис + рибавирин, n=5	Реаферон + рибавирин, n=12
ПВО	4 (80.0%)	6 (50%)
СВО	3 (60.0%)	3 (25.0%)
Биохимическая ремиссия ранняя	4 (80.0%)	6 (50%)
Биохимическая ремиссия поздняя	3 (60.0%)	3 (25.0%)

Комбинированную терапию реафероном и рибавирином в стандартной дозировке в течение 10-12 месяцев получали 12 больных ХГС-1в. Виремия выявлялась у всех больных со средним уровнем 2.25 ± 0.7 балла, уровень тканевой вирусной нагрузки составил 1.5 ± 1.2 балла. ПВО был получен у 6 больных (50.0%), у них исчезла виремия, у остальных вирусная нагрузка снизилась с 2.31 ± 0.6 до 1.20 ± 0.9 балла ($p > 0.05$), тканевая вирусная нагрузка – с 1.5 ± 1.0 до 0.75 ± 0.8 балла ($p > 0.05$).

С исчезновением виремии развивались биохимическая ремиссия и гистологическое улучшение. Активность АЛАТ снизилась с 71.3 ± 20.5 Ед/л до 36.5 ± 17.6 Ед/л ($p < 0.05$), фиброз – с 1.56 ± 0.3 до 0.62 ± 0.3 балла ($p < 0.05$), ИГА – с 5.48 ± 1.2 до 3.02 ± 0.5 балла ($p < 0.05$).

Отмечалась положительная клиническая динамика. Признаки астено-вегетативного синдрома исходно были выражены у 9 (75.0%) больных, исчезли они по окончании терапии у 5 человек (55.6%). Чувство тяжести в правом подреберье беспокоило 8 больных (66.7%), по окончании лечения оно исчезло у 5 обследованных (62.5%). Незначительное увеличение печени выявлялось у 5 (41.7%) больных, после лечения размеры нормализовались у 3 (60.0%) больных. У 2 больных с системными проявлениями HCV-инфекции в виде кожного васкулита полностью купировались его проявления. Достигнутый к концу лечения вирусологический ответ через 6 месяцев после окончания терапии сохранялся только у 3 больных (25.0%). При повторной биопсии печени, которая была выполнена 5 больным, ПЦР в ткани печени оставалась положительной у 3 (60.0%), то есть полной эрадикации вирусной инфекции из ткани печени не удалось достигнуть, хотя виремия исчезла.

Таким образом, при 1в генотипе в результате проведенной комбинированной терапии реафероном и рибавирином ПВО и первичная биохимическая ремиссия наступили у 6 больных (50.0%), а СВО отмечался у 3 (25.0%) больных. Печеночная локализация РНК вируса сохранялась у 3 (60.0%) пациентов.

Из побочных эффектов у всех больных отмечалось развитие умеренной анемии с максимальным снижением гемоглобина до 110 г/л, гриппоподобного синдрома и незначительного похудания в среднем на 3.6 ± 1.5 кг. Умеренная лейкопения ($< 4.0 \times 10^9$ /л, но $> 1.5 \times 10^9$ /л) отмечалась у 9 (75.0%) больных. У 4 больных возникло обострение аутоиммунного тиреоидита, у 1 – обострение хронического пиелонефрита, у 1 – обострение ревматоидного артрита.

Выводы

Эффективность комбинированной противовирусной терапии у больных ХГС-1в зависела от формы интерферонового препарата: пегилированный интерферон в комбинации с рибавирином вызывал первичный вирусологический ответ у 75.0% больных и стойкий вирусологический ответ – у 50% больных; простой непегилированный интерферон (реаферон) в сочетании с рибавирином – у 50% и 25% пациентов, соответственно.

Среди больных, получавших реаферон и рибавирин, и достигших стойкого вирусологического ответа по результатам полимеразной цепной реакции в крови, у 60%

сохранялась РНК вируса в ткани печени, свидетельствуя о наличии латентной вирусной инфекции и риске развития рецидива вирусемии.

Библиография

1. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan T, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004, 140(5):346-355.
2. Knodel RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981, 1(5):431-435.
3. Liu CH, Liu CJ, Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, Hsu CS, Tseng TC, Wang CC, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008, 47(10):1260-1269.
4. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon a-2b plus ribavirin compared with interferon a-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001, 358(9286):958-965.
5. McHutchinson JG, Poynard T, Esteban-Mur R, Davis GL, Goodman ZD, Harvey J. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology* 2002, 35(3):688-693.
6. Modi AA, Nazario H, Trotter JF, Gautam M, Weinstein J, Mantry P, Barnes M, Habib A, McAfee J, Teachenor O, Tujague L, Gonzalez S. Safety and efficacy of Simeprevir plus Sofosbuvir with or without Ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. *Liver Transpl* 2015. doi: 10.1002/lt.24324.
7. Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jablonska J, Colby TV, Walewska-Zielecka B, Kubicka J, Wilkinson J, Adair D, Rakela J, Laskus T. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005, 41(1):106-114.
8. Toussaint-Miller KA, Andres J. Treatment Considerations for Unique Patient Populations with HCV Genotype 1 Infection. *Ann Pharmacother* 2015, 49(9):1015-1030.
9. Yidan LY, Andonov A, Wong DKN. Hepatitis C Virus Late Relapse after Sustained Virologic Response from Interferon and Ribavirin Treatment as Confirmed by RNA Sequencing. *J Clin Microbiol* 2014, 52(1):367-369.
10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люцина Е. О. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2012. – Т.22. – №1. – С.36–44.
11. Куленко П.И., Бобров А.Н., Язенюк Н.С. Эффективность комбинированного лечения хронического гепатита С (генотип 1в) у мужчин с применением отечественного реферона и веро-рибавирина // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2005. – Т.15. – №2. – С.63–67.
12. Ющук Н. Д., Ивашкин В. Т., Жданов К. В., Знойко О.О., Климова Е. А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. 2013 год [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.hcv.ru/diseas/treat/hcv_rekomend_2013.html#sostav.