

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (ГЕНОТИПА 6) У БОЛЬНЫХ, ИМЕЮЩИХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНТЕРФЕРОНА- α

Д.А. Лиознов^{1,2}, Н.Х. Чунг^{2,3}, С.Л. Николаенко^{1,4}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Медицинский и фармацевтический университет, Хошимин, Вьетнам

⁴ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Treatment of chronic hepatitis C (genotype 6) in patients with contraindications to interferon- α

D.A. Lioznov^{1,2}, N.H. Chung^{2,3}, S.L. Nikolaenko^{1,4}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³ Medical and Pharmacy University, Ho Chi Minh City, Vietnam

⁴ North-Western Federal Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Введение

Прорыв в разработке препаратов для терапии гепатита С значительно изменил прогноз течения этого заболевания. Практически ежеквартально ведущие фармацевтические производители выводят на рынок новые противовирусные средства или расширяют показания к назначению зарегистрированных препаратов. В свою очередь, Европейская и Американская ассоциации по изучению заболеваний печени ежегодно представляют рекомендации по терапии хронического гепатита С (ХГС), основанные на результатах клинических исследований и мнений экспертов. В то же время врач стоит перед непростым выбором оптимальной схемы лечения больного ХГС и должен учитывать не только клинические характеристики заболевания и последние достижения фармацевтической науки, представленные в рекомендациях, но и ряд других факторов. Среди прочих к таким факторам относятся ресурсы для обеспечения терапии, имеющиеся как у системы здравоохранения, так и у больного.

Для изолятов вируса гепатита С (ВГС) характерно генотипическое разнообразие и неравномерное географическое распространение различных генотипов, что обуславливает сложность клинической апробации противовирусных препаратов при всех известных генетических вариантах. В частности, наибольшее количество клинических испытаний и число включенных в них больных посвящено терапии ХГС, вызванного вирусами генотипов 1 и 3. Именно 1 и 3 генотипы возбудителя

ХГС составляют 76% всех серопозитивных к ВГС в мире. Генотип 6 ВГС встречается преимущественно в Восточной и Юго-Восточной Азии [1–3]. Согласно результатам исследований, им инфицированы около 10 миллионов человек, что составляет 5,4% всех лиц, имеющих антитела к ВГС. Это доминирующий субтип во Вьетнаме и Лаосе. Клинические испытания противовирусных препаратов для терапии ХГС, вызванного вирусом генотипа 6, немногочисленны и ограничиваются включением небольшого числа пациентов в каждое из них (от 5 до 40 человек), что определяет необходимость дальнейшей оценки их эффективности и накопления клинического опыта, в том числе у пациентов, относящихся к особым группам.

Рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2014 г. предлагали для больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 6, комбинированную терапию, включающую пегилированный интерферон- α , рибавирин и софосбувир на протяжении 12 недель [4]. Пациентам, которым не могут быть назначены препараты интерферона, рекомендована комбинация рибавирина и софосбувира в течение 24 недель. В настоящей статье мы представляем 2 клинических случая лечения больных ХГС генотипа 6, которым не могли быть назначены препараты интерферона- α .

Клинический случай 1

Больная Л., 66 лет, диагноз: хронический гепатит С (генотип 6), фаза репликации, цирротическая стадия (F4), компенсированный цирроз. Со-

путствующая патология: гипертоническая болезнь II ст., хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет II типа.

В 2006 г. больная получала противовирусную терапию пегилированным интерфероном альфа-2а в комбинации с рибавирином в течение 32 недель вместо рекомендованных 48 недель. Отмечались быстрый и ранний вирусологический ответ (через 4 и 12 недель лечения соответственно), также РНК ВГС в сыворотке крови не обнаружена на 24-й неделе лечения. Однако курс комбинированной терапии был прекращен досрочно вследствие развития побочных эффектов — выраженное нарушение самочувствия, отсутствие аппетита. В результате неполного курса лечения не удалось добиться эрадикации возбудителя. Через 6 месяцев после прекращения приема противовирусных препаратов в сыворотке крови обнаружена РНК ВГС.

При лабораторном обследовании в августе 2014 г. выявлены: тромбоцитопения ($91 \times 10^9/\text{л}$), повышенная активность АЛаТ (65 МЕ/л) и АСаТ (54 МЕ/л), гипоальбуминемия (39 г/л), гипергликемия (10,7 ммоль/л). Вирусная нагрузка РНК ВГС — $4,2 \times 10^6$ МЕ/мл, генотип ВГС — 6. Генотип IL28В — С/С.

Эластография печени: эластичность органа — 66,4 кПа, стадия фиброза печени — F4 по системе METAVIR. По данным фиброгастроскопии: расширение вен пищевода (III стадия).

На основании клинико-лабораторных данных и предыдущего неудачного опыта применения пегилированного интерферона больной была рекомендована противовирусная терапия ингибитором полимеразы NS5В вируса гепатита С в комбинации с рибавирином. Курс лечения составил 24 недели и включал софосбувир 400 мг (Sovaldi, Gilead, США) 1 раз в день и рибавирин (Barivir, Dong Nam, Вьетнам) 1000 мг в день в два приема (начало терапии — август 2014 г.).

Больная субъективно хорошо переносила курс терапии. Как представлено в таблице, на фоне лечения отмечалось снижение уровня гемоглобина (минимальный — 79 г/л на 12-й неделе). Для коррекции анемии снижали дозу рибавирина до 800 — 400 мг/день и назначали эритропоэтин (Nanokine) в дозе 10000 МЕ (еженедельно подкожно) на 8 — 16-й неделях терапии.

Количественное определение РНК ВГС в сыворотке крови (Cobas Taqman 48, Roche, с нижним пределом обнаружения 15 МЕ/мл) проводили на 4-й и 24-й неделях лечения и через 12 недель после окончания курса терапии. Во всех измерениях показатели вирусной нагрузки ВГС были отрицательными.

Клинический случай 2

Пациенту Х., 69 лет, в декабре 2013 г. проведена пересадка печени вследствие ХГС (цирротическая стадия, печеночная недостаточность). После трансплантации постоянно получал иммунодепрессивные препараты для профилактики отторжения донорской печени: такролимус, микофенолат, сиролимус.

При лабораторном обследовании в декабре 2014 г. выявлены: сниженное число лейкоцитов ($3,8 \times 10^9/\text{л}$), повышенная активность АЛаТ (57 МЕ/л) и АСаТ (169 МЕ/л), гипоальбуминемия (36 г/л), гипергликемия (10,7 ммоль/л).

Через один год после трансплантации выявлен фиброз печени F3 по системе METAVIR (эластичность органа — 10,7 кПа). Вирусная нагрузка РНК ВГС — 2,107 МЕ/мл, генотип ВГС — 6.

Учитывая клинико-лабораторные данные, включая прием иммунодепрессивных препаратов, больному была рекомендована противовирусная терапия ингибитором полимеразы NS5В ВГС софосбувир 400 мг (Sovaldi, Gilead, США) 1 раз в день и рибавирин (Barivir, Dong Nam, Вьетнам) 1000 мг в день в два приема в течение 24 недель (начало терапии — декабрь 2014 г.).

Таблица

Динамика уровня гемоглобина и назначения рибавирина и эритропоэтина у больной Л. в процессе лечения и после терапии

Показатель	Начало лечения	В процессе лечения						12-я неделя после окончания лечения
		4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя	16-я неделя	20-я неделя	24-я неделя	
Уровень гемоглобина (г/л)	12	115	81	79	113	95	91	115
Общая доза рибавирина (мг/день)	—	1000	800	400	1000	800	—	—
Назначение эритропоэтина (МЕ/неделю)	—	—	10 000	10 000	10 000	—	—	—

Больной субъективно хорошо перенес курс лечения, нежелательных явлений на фоне терапии не отмечалось. Учитывая нефротоксическое действие такролимуса, особое внимание было уделено контролю функции почек. Концентрация креатинина в сыворотке крови незначительно увеличилась и оставалась стабильной в течение лечения.

Количественное определение РНК ВГС в сыворотке крови (Cobas Taqman 48, Roche, с нижним пределом обнаружения 15 МЕ/мл) проводили на 4-й и 24-й неделях лечения и через 12 недель после окончания курса терапии. Во всех измерениях показатели вирусной нагрузки ВГС были отрицательны.

Заключение

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2015 г. расширен перечень противовирусных препаратов и рассмотрены схемы лечения больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 6 [5]. В частности, предложены безинтерфероновые схемы, включающие два препарата: софосбувир и ледипасвир или даклатасвир. Как прежде, рекомендована комбинированная тройная терапия пеглированным интерфероном- α , рибавирином и софосбувиром. Стандартная комбинированная терапия пеглированным интерфероном- α и рибавирином также

допускается. В свою очередь, безинтерфероновая схема, включающая софосбувир и рабавирин, не упоминается. Следует отметить, что во Вьетнаме софосбувир является единственным доступным препаратом из группы противовирусных препаратов прямого действия.

Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность применения схемы противовирусной терапии, рекомендованной Европейской ассоциацией в 2014 г. для больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 6, которым не могут быть назначены препараты интерферона.

Литература

1. Chao D. T., Abe K., Nguyen M. H. Systematic review: epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011, 34: 286 – 296.
2. Messina J. P., Humphreys I., Flaxman A., et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015, 61: 77 – 87.
3. Pybus O.G., Barnes E., Taggart R., et al. Genetic History of Hepatitis C Virus in East Asia. *Journal of Virology*. 2009;83(2):1071-1082.
4. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. April, 2014. (<http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary.pdf>)
5. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. July, 2015. (<http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Summary.pdf>)

Авторский коллектив:

Лиознов Дмитрий Анатольевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Чунг Нгуен Хью – ассистент кафедры внутренних болезней Медицинского и фармацевтического университета (г. Хошимин, Вьетнам), заочный аспирант Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; e-mail: chung43@mail.ru

Николаенко Светлана Леонидовна – старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; старший научный сотрудник группы инфекционных патологий Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: nikolaenkos@yandex.ru