



ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С: КОГДА ИНТЕРФЕРОНЫ ПРОТИВОПОКАЗАНЫ

В.Д. ТКАЧЕНКО

Главный внештатный инфекционист ГУЗ ОГА Днепропетровской обл.
КУ «ДГКБ № 21 им. проф. Е.Г. Попковой» ДОС

Резюме. В статье приведена альтернативная схема лечения вирусного гепатита С с использованием пептидного иммунокорректора Пропес®. В отличие от препаратов интерферона Пропес® не встречает противодействия со стороны протеина NS5A, а значит, беспрепятственно формирует противовирусный иммунный ответ. Ключевые показатели эффективности — снижение вирусной нагрузки вплоть до элиминации вируса и нормализация биохимической картины крови позволяют обоснованно рекомендовать оригинальный пептидный иммунокорректор Пропес® как альтернативный препарат в стратегии лечения вирусного гепатита С.

Hepatitis C: when Interferons are Contraindicated

V.D. Tkachenko

Main Non-staff Infectiologist of Head Department of Public Health of Regional State Administration of Dnipropetrovsk Region

Municipal Institution «Dnipropetrovsk City Clinical Hospital № 21 named after prof. Ye. G. Popkova», Dnipropetrovsk, Ukraine

Abstract. The article presents an alternative scheme of treatment of hepatitis C using peptide immunocorrector Propes®. Unlike interferons, Propes® does not meet resistance from the protein NS5A, and therefore freely form an antiviral immune response. Key efficiency indicators — viral load reduction until viral clearance and normalization of biochemical blood picture — allow reasonably to recommend the original peptide immunocorrector Propes® as an alternative drug in the treatment strategy of hepatitis C.

Вирусные гепатиты В и С входят в число десяти основных причин смертности в мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире около 180 млн человек страдают хроническим гепатитом С и 350 тыс. ежегодно умирают вследствие осложнений, спровоцированных этой болезнью [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, 57 % случаев цирроза печени и 78 % случаев первичного рака печени являются ассоциированными с гепатитом В и С [3].

В Украине в 2009–2011 годах уровень заболеваемости гепатитом С составлял в среднем 7,03 случая на 100 тыс. населения, или 183 тыс. в абсолютных цифрах. Как правило, фактический уровень заболеваемости в 6–10 раз превышает данные официальной статистики. Следовательно, можно обоснованно предположить, что в Украине сейчас насчитывается не менее 1 млн больных гепатитом С [2].

Эффективное лечение вирусного гепатита С (ВГС) стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику комбинированных схем противовирусной терапии (ПВТ) с использованием пегилированных интерферонов (ИФН) и рибавирина. Целью противовирусной терапии является

долгосрочная элиминация ВГС из крови. Это предотвращает прогрессирование болезни печени, снижает риск развития фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы, улучшает качество жизни пациентов [4–6]. Устойчивый вирусологический ответ используется в качестве суррогатного маркера для лечения и определяется как отсутствие доказательств выявления в сыворотке крови HCV-RНК после окончания лечения. Тем не менее это лечение может вызвать побочные эффекты или иметь определенные противопоказания. Эффективность лечения может составлять 50–70 % в зависимости от генотипа HCV. Также течение заболевания может приобретать рецидивирующий характер [7–9]. В редких случаях вирусологический прорыв HCV-RНК происходит в процессе лечения [11, 14]. Повторное лечение пегинтерфероном и рибавирином успешно только в 20 % случаев, среди них в 33 % случаев после терапии наблюдается рецидив [12, 13]. Следует также отметить, что из-за побочных эффектов 10–14 % пациентов не завершают курс лечения [3, 9, 13, 15].

В последние годы точное знание репродуктивного цикла ВГС и разработка моделей ВГС-инфекции в культурах клеток позволили разработать новый класс веществ, которые являются эффективными против вирусов гепатита В и С

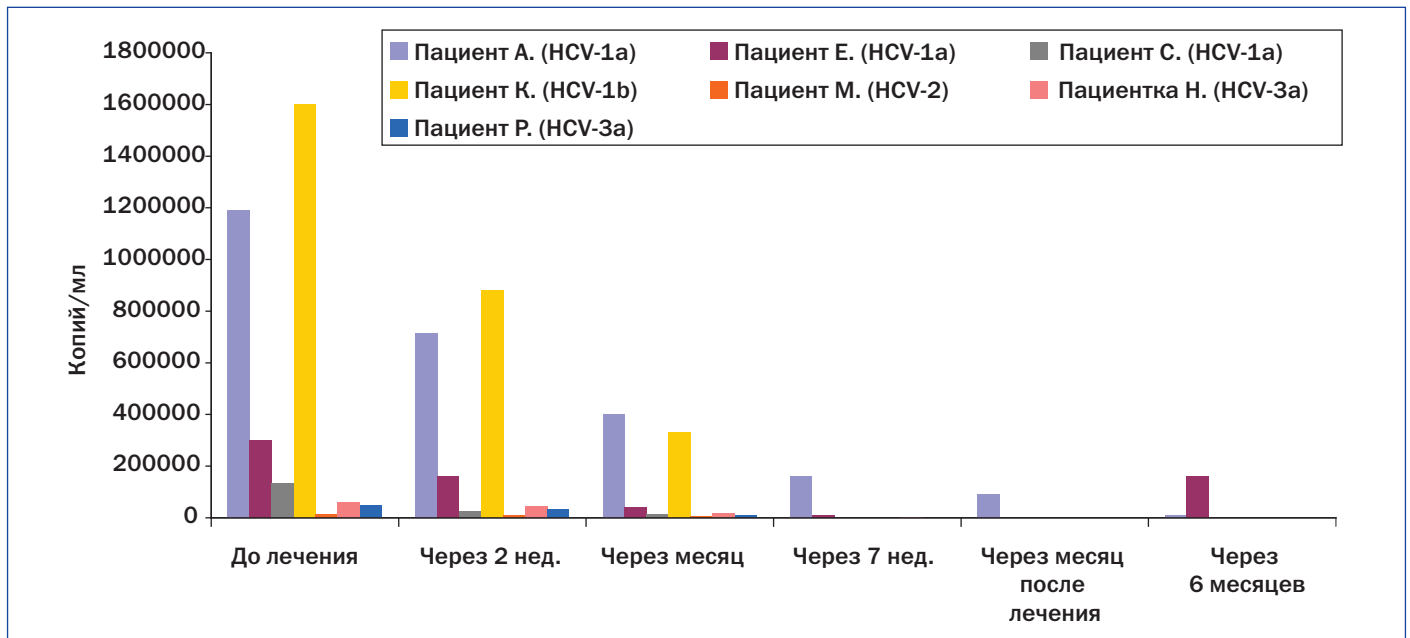


Рисунок 1. Динамика снижения вирусной нагрузки у пациентов

[15, 17]. В 2011 году боцепревил и теллапревил были признаны перспективными FDA и EMA для лечения больных с 1-м генотипом HCV и для не ответивших на ПВТ. Комбинированное лечение с участием боцепревира и теллапревира приводит к повышению показателей устойчивого вирусологического ответа (с 67 до 75 %) в группах нелеченых пациентов в сравнении с лечением только пегинтерфероном и рибавирином. Пациенты, которые ранее не ответили на пегинтерферон и рибавирин, получают преимущество от новой тройной комбинации (устойчивый вирусологический ответ — 83 %) [16, 18–22].

Но, несмотря на новые достижения, как во всем мире, так и в Украине пегилированные интерфероны и рибавирин сохраняют традиционное первенство в применении при хронических вирусных гепатитах. Для многих эти препараты остаются единственным шансом на позитивный результат лечения. К сожалению, не для всех жителей нашей страны такое лечение доступно: курс терапии обходится в пределах 60 000–120 000 гривен. Тысячи пациентов не теряют надежды, что в скором времени будет принята государственная программа по борьбе с вирусными гепатитами и хотя бы часть затрат на лечение сможет взять на себя государство.

Не будет лишним отметить, что существуют группы больных, которым противопоказано лечение интерферонами: это пациенты с депрессией, заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью и т.д.

Что не менее интересно, в последнее время стали проясняться причины неэффективности интерферонов в лечении вирусного гепатита С. Обнаружено, что белок NS5A способен нейтрализовать противовирусную активность препаратов интерферона за счет способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном (ISG — *interferon stimulated genes*). Именно с протеином NS5A и аналогичными белками, которые синтезируются вирусом, связываются резистентность инфекции к традиционной терапии [23].

Врачу-инфекционисту нередко приходится сталкиваться с ситуацией, когда один или несколько курсов терапии экзогенными интерферонами оказались малоэффективными или когда их невозможно назначить из-за противопоказаний. В таких случаях на помощь в борьбе с опасной инфекцией приходят альтернативные схемы лечения, в частности, с использовани-

ем иммунокорректоров пептидной природы, которые обладают выраженными противовирусными свойствами.

Один из таких препаратов — Пропес[®], комплекс регуляторных пептидов, в том числе альфа- и бета-дефензинов. Являясь преимущественно противои инфекционными пептидами, дефенсины способны ингибировать репликацию вирусов, в том числе HCV, а также усиливать активность CD4 и CD8 клеток, стимулировать синтез интерлейкинов, активировать систему комплемента [26]. Связываясь с вирионами, дефенсины препятствуют их проникновению в здоровые клетки. Параллельно дефенсины рекрутируют макрофаги и усиливают фагоцитоз, способствуя очищению паренхимы и билиарного дерева от вирусных частиц и инфицированных клеток [23–25]. Применение Пропеса[®] целесообразно в том числе и потому, что в отличие от препаратов интерферона противовирусные пептиды не встречают противодействия со стороны протеина NS5A, а значит, беспрепятственно формируют противовирусный иммунный ответ. Контактывая с мембранами инфицированных клеток, Пропес[®] повышает их иммуногенность, что приводит к их уничтожению или апоптозу под воздействием иммунного надзора [27].

В ЛПУ г. Днепропетровска за период с 2010 по 2012 год проходили лечение 59 пациентов с вирусным гепатитом С. Согласно рекомендациям ВОЗ, в зависимости от типа вируса и клинической ситуации большинство пациентов получали стандартное лечение: ИФН- α 2а и рибавирин. У 14 пациентов на фоне применения интерферона начались характерные побочные реакции: озноб, ломота в теле, повышение температуры тела до 38–39,5 °С, головная боль, боли в суставах, кожный зуд. Как правило, после назначения жаропонижающих, противовоспалительных и антигистаминных препаратов эти симптомы проходят и можно беспрепятственно продолжать лечение.

Однако у 5 больных из-за выраженных побочных эффектов курс терапии завершить не удалось. Еще у 1 больного был диабет I типа с нестабилизированной гликемией, а у 1 пациентки — опухоль щитовидной железы в анамнезе, поэтому лечение интерфероном им было противопоказано. Этим семи пациентам в качестве противовирусного иммунокорректора был назначен пептидный препарат Пропес[®]. При HCV-1 пациенты получали 3 курса Пропеса[®] по схеме пульс-терапии: по

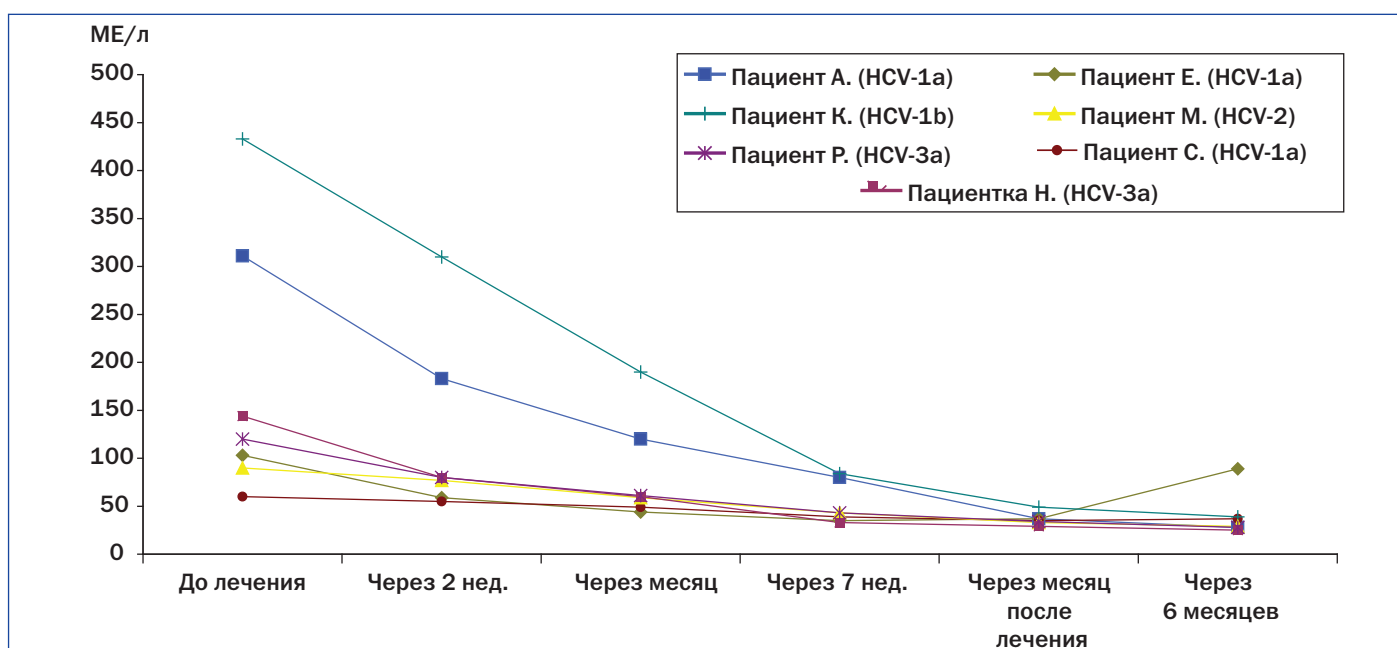


Рисунок 2. Снижение уровня АЛТ у пациентов

2 мл внутримышечно 1 раз в сутки 10 дней, затем 10 дней перерыв, затем 2-й курс, затем 10 дней перерыв и 3-й курс. Таким образом, общий период противовирусной иммунотерапии составил 7 недель. При HCV-2 и HCV-3 назначались 2 курса Пропеса®: по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки через день, затем 10 дней перерыв, затем 2-й курс — продолжительность лечения 7 недель.

Для мониторинга эффективности терапии проводился контроль биохимических показателей и вирусной нагрузки (ПЦР Real time), оценивались динамика клинических проявлений болезни, общее состояние и качество жизни больных. В ходе лечения в первые 2–4 недели у всех больных, которые получали противовирусный иммунокорректор Пропес®, обозначилась стойкая тенденция к снижению вирусной нагрузки (рис. 1). Через 7 недель РНК вируса определялась только у 3 пациентов, а через месяц после окончания курса лечения — только у одного. Причем за время лечения у этого больного вирусная нагрузка снизилась с 1 190 000 до 90 000 копий/мл, то есть более чем в 10 раз. Через полгода у этого пациента определилась РНК вируса в количестве 11 000 копий/мл, что в 100 раз меньше первоначальных показателей. Это свидетельствует о выраженном противовирусном действии пептидного иммунокорратора. Еще у одного пациента месяц спустя после окончания курса РНК вируса в крови не обнаруживалась, а через полгода возник рецидив: количество вируса 160 000 копий/мл. Эти двум больным пептидный иммунокорректор был назначен повторно. В настоящее время, через 3 месяца после окончания курса лечения, РНК HCV у них не обнаруживается, клинический мониторинг продолжается.

Аналогичная картина наблюдалась при отслеживании биохимических маркеров, в частности АЛТ: нормализация показателей начиналась со 2-й недели лечения, а через 7 недель только у 2 больных они были выше нормы. Через месяц после окончания терапии показатель АЛТ нормализовался у всех больных. У 1 пациента, у которого через полгода после завершения лечения был зафиксирован рецидив, показатель АЛТ с нормальных значений возрос до 89 МЕ/л (рис. 2)

При применении Пропеса® ни у одного из больных не было отмечено каких-либо побочных эффектов или аллергических реакций. В ходе лечения общее состояние пациентов улучшилось. Уже на 2–4-й неделе терапии все больные отмечали ощу-

тимое уменьшение чувства тяжести или дискомфорта в правом подреберье, улучшение аппетита и настроения. Со слов больных, их жизненный тонус повысился, появилось желание быть активными, добиваться успехов в работе и повседневных делах.

Клинический случай 1. Мужчина С., 36 лет, обратился в ноябре 2010 г. по поводу обнаружения в крови маркеров HCV-инфекции (Ab HCV total, RNA HCV). Жалоб нет. В сыворотке крови обнаружен 1b генотип HCV РНК, вирусная нагрузка 60 000 копий/мл. ДНК HBV, РНК HGV, At HIV не обнаружены. При УЗИ органов гепатобилиарной зоны: признаки умеренных диффузных изменений паренхимы печени, явления хронического холецистита, хронического панкреатита. При биохимическом анализе крови — повышение уровня ферментов: АЛТ 60 МЕ/л, АСТ 56 МЕ/л, ГГТ 80 МЕ/л. Установлен диагноз: хронический вирусный гепатит С (HCV РНК генотип 1b; 60 000 копий/мл) с умеренной активностью. Назначен курс лечения: пегинтерферон 180 мкг 1 раз в нед., рибавирин 1200 мг/сут ежедневно. После первой инъекции пегинтерферона наблюдались озноб, ломота в теле, сильная головная боль, боли в суставах, повышение температуры тела до 38,5 °С. Эти симптомы прошли после назначения парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). После второй инъекции побочные эффекты повторились и снова было назначено симптоматическое лечение. В динамике пациент снова почувствовал себя плохо, АД было 100/60 мм рт.ст., ЧСС 120 уд/мин. Со слов больного, головная боль сохранялась, что потребовало симптоматической терапии. После приема НПВП боли в суставах полностью не прошли, на кожных покровах (груди, спины, рук) появилась аллергическая сыпь. После этого пациент обратился с просьбой к лечащему врачу прекратить введение интерферона. Через месяц в качестве противовирусного иммунокорратора больному был назначен Пропес® по схеме пульс-терапии: по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки 10 дней, затем 10 дней перерыв, затем 2-й курс, затем 10 дней перерыв и 3-й курс. При проведении ПЦР на 4-й неделе лечения HCV РНК обнаруживалась. Отсутствие РНК вируса в сыворотке крови выявлено на 7-й неделе терапии и сохранялось через месяц и через 6 месяцев после окончания курса лечения. Биохимические пока-

затели в динамике нормализовались по ходу лечения, к 7-й неделе уровень АЛТ составлял 39 МЕ/л. Во время лечения пациент отметил постепенное повышение жизненного тонуса, прилив сил. До июля 2012 г. срок наблюдения за пациентом после окончания терапии составил полтора года. За этот период каждые 3 месяца контролировались показатели печеночного комплекса и проводилась ПЦР-диагностика. За время наблюдения ферменты крови в пределах физиологической нормы, HCV РНК не определялась, что свидетельствует о достижении устойчивого вирусологического ответа.

Клинический случай 2. Женщина Н., 39 лет, обратилась в мае 2011 г. с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, периодически тяжесть в правом подреберье и эпигастрии, которые беспокоили в течение 1 года. В 2009 году перенесла операцию по поводу рака щитовидной железы. При подготовке к оперативному вмешательству в сыворотке крови обнаружены суммарные антитела к HCV. Неоднократно при биохимическом исследовании крови регистрировалась гиперферментемия, самостоятельно принимала гепатопротекторы. При дополнительном обследовании в сыворотке крови обнаружен 3-й генотип HCV РНК, умеренная вирусная нагрузка 144 000 копий/мл. ДНК HBV, РНК HGV, Ат HIV не обнаружены. При УЗИ органов гепатобилиарной зоны: признаки умеренных диффузных изменений паренхимы печени, явления хронического холецистита. В сыворотке крови АЛТ 144 Ед/л, АСТ 39 Ед/л, ГГТ 34 МЕ/л. Установлен диагноз: хронический вирусный гепатит С (HCV РНК генотип 3а; 144 000 копий/мл) с умеренной активностью. Назначен противовирусный имму-

нокорректор Пропес®: по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки через день, затем 10 дней перерыв, затем 2-й курс. Через 4 недели терапии в сыворотке крови АЛТ 60 МЕ/л, а через 7 недель в пределах нормы — 33 МЕ/л. В ходе лечения пациентка отметила исчезновение чувства тяжести и дискомфорта в правом подреберье, улучшение общего состояния и работоспособности. На 4-й неделе количественная ПЦР на наличие РНК-HCV положительная. Однако через месяц после окончания терапии и через полгода РНК вируса не определялась. В настоящее время уже прошел год с момента окончания лечения и у данной пациентки результаты неоднократного обследования сыворотки крови на наличие HCV РНК остаются отрицательными.

Подводя итоги, можно сказать, что опыт применения препарата Пропес® у пациентов с противопоказаниями к интерферонам свидетельствует о его эффективности в лечении вирусного гепатита С. Представленные клинические случаи подтверждают данные о том, что регуляторные пептиды Пропеса® не только обладают противовирусным действием, но и демонстрируют цитопротекторные эффекты. Пропес® проявил высокий профиль безопасности и, что не менее важно, способствовал заметному улучшению качества жизни больных. Ключевые показатели эффективности — снижение вирусной нагрузки вплоть до элиминации вируса и нормализация биохимической картины крови позволяют обоснованно рекомендовать оригинальный пептидный иммунокорректор Пропес® как альтернативный препарат в стратегии лечения вирусного гепатита С.

Вірусний гепатит С: коли інтерферони протипоказані

В.Д. Ткаченко

Головний позащитатний інфекціоніст ГУОЗ ОДА Дніпропетровської обл.

КУ «ДМКЛ № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової»

Резюме. У статті подана альтернативна схема лікування вірусного гепатиту С із застосуванням пептидного імунокоректора Пропес®. На відміну від препаратів інтерферону Пропес® не зустрічає протидії з боку протеїну NS5A, а значить, безперешкодно формує противірусну імунну відповідь. Ключові показники ефективності — зниження вірусного навантаження аж до елімінації вірусу та нормалізація біохімічної картини крові дозволяють обґрунтовано рекомендувати оригінальний пептидний імунокоректор Пропес® як альтернативний препарат у стратегії лікування вірусного гепатиту С.

Литература

1. Спринсян Т. Вирусные гепатиты сегодня и завтра // Здоровье Украины. Гепатология (тематический номер). — 2011, май. — С. 24-25.
2. Гураль А.Л. Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов в Украине. — К., 2010.
3. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // Hepatology. — 2004. — 39. — 1147-1171.
4. Sarrazin C., Berg T., Ross R.S. et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection // Z. Gastroenterol. — 2010. — 48. — 289-351.
5. Seeff L.B. Natural history of chronic hepatitis C // Hepatology. — 2002. — 36. — 35-46.
6. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors // Gastroenterology. — 2004. — 127. — 35-50.
7. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. — 2001. — 358. — 958-965.
8. Zeuzem S., Hultcrantz R., Bourliere M. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3 // J. Hepatol. — 2004. — 40. — 993-999.
9. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. — 2002. — 347. — 975-982.
10. EASL Clinical Practice Guidelines management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — 55. — 245-264.
11. Simmonds P., Bukh J., Combet C. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes // Hepatology. — 2005. — 42. — 962-973.
12. Veldt B.J., Heathcote E.J., Wedemeyer H. et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis // Ann. Intern. Med. — 2007. — 147. — 677-684.
13. Poynard T., Colombo M., Bruix J. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy // Gastroenterology. — 2009. — 136. — 1618-1628e1612.
14. Jensen D.M., Marcellin P., Freilich B. et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial // Ann. Intern. Med. — 2009. — 150. — 528-540.
15. Soriano V., Vispo E., Poveda E. et al. Directly acting antivirals against hepatitis C virus // J. Antimicrob. Chemother. — 2011. — 66. — 1673-1686.
16. Sarrazin C., Berg T., Cornberg M. et al. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C // Z. Gastroenterol. — 2012. — 50. — 57-72.
17. Hofmann W.P., Zeuzem S. A new standard of care for the treatment of chronic HCV infection // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — 8. — 257-264.
18. Poordad F., McCone J., Bacon B. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — 364. — 1195-1206.
19. Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial // Lancet. — 2010. — 376. — 705-716.
20. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — 364. — 2405-2416.
21. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — 365. — 1014-1024.
22. Sarrazin C., Zeuzem S. Resistance to Direct Antiviral Agents in Patients with Hepatitis C Virus Infection // Gastroenterology. — 2010. — 138. — 447-462.
23. Wohnslad A., Hofmann W.P., Sarrazin C. Viral Determinants of Resistance to Treatment in Patients with Hepatitis C // Clin. Microbiol. Rev. — January 2007. — 20, № 1. — 23-38.
24. Tarr A.W., Urbanowicz R.A., Ball J.K. The Role of Humoral Innate Immunity in Hepatitis C Virus Infection // Viruses. — 2012. — 4. — 1-27.
25. Harada K., Ohba K., Ozaki S., Isse K., Hirayama T., Wada A., Nakanuma Y. Peptide antibiotic human beta-defensin-1 and -2 contribute to antimicrobial defense of the intrahepatic biliary tree // Hepatology. — 2004 Oct. — 40(4). — 925-32.
26. Волощина Н.П., Терещенко Л.П. Перспективи застосування препарату Пропес в стратегії лікування хронічних нейроінфекцій // Міжнародний неврологічний журнал. — 2011. — № 5(43). — С. 18-26.
27. Мамчур В.И., Левых А.Э. Дефензины — эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами // Болезни и антибиотики. — 2012. — № 2(7). — С. 27-39. ■