

И.А. Зайцев, д.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Вирусный гепатит С: нужен ли нам интерферон?

Прогресс в лечении гепатита С столь стремителен, что европейские и североамериканские руководства по терапии этого заболевания обновляются едва ли не ежемесячно. Украинские врачи несколько отстраненно наблюдают за происходящим, ибо сроки появления новых препаратов для лечения гепатита С в Украине не ясны, а их стоимость за рубежом ставит под сомнение возможность широкого применения данных лекарственных средств в нашей стране. Тем не менее в рядах медиков крепнет небезосновательное убеждение в скором наступлении безинтерфероновой эры в лечении гепатитов. Является ли это достаточным основанием, чтобы рекомендовать украинским пациентам ждать появления новых препаратов, и как скоро мы сможем отказаться от использования пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН)?



И.А. Зайцев

Хотя ИФН используется для лечения гепатита почти 30 лет, его роль в эрадикации HCV-инфекции до конца не ясна. ИФН является представителем семейства цитокинов и обладает противовирусной, антипролиферативной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Эта сигнальная молекула активирует или привлекает к участию в иммунном ответе нейтрофилы, макрофаги, естественные киллеры, дендритные клетки, обеспечивая слаженный ответ на инфекцию в месте проникновения возбудителя. Индукция врожденного иммунитета неспецифична и не определяется возбудителем, но зависит от взаимодействия между патогенными факторами и детерминантами клеток организма. При вирусных инфекциях ИФН является основным продуцируемым цитокином. Значимость ИФН определяется его противовирусной активностью и включает многочисленные иммунорегуляторные функции, которые влияют как на врожденные, так и на адаптивные иммунные реакции. ИФН-индуцированный клиренс HCV предполагает как цитолитические (клиренс инфицированных гепатоцитов), так и нецитолитические механизмы (интрацитоплазматическая деструкция HCV без повреждения гепатоцитов). В свою очередь HCV воздействует на естественные защитные механизмы, нарушая продукцию ИФН I типа инфицированными гепатоцитами и влияя на сигналы, предоставляемые рецепторами IFNAR-1/2.

У больных с низкой вирусной нагрузкой или инфекцией, вызванной штаммами HCV, высокочувствительными к ИФН, распространение вируса сдерживается, а функция дендритных клеток, естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов изменяется незначительно. HCV может нарушать индукцию образования ИФН I типа инфицированными клетками (такими как гепатоциты) либо через контакты с TLR3 в содержимом эндосом, или в результате распознавания полиуридиновых последовательностей нетранслируемого региона 3' (UTR) HCV с помощью инкубируемого с ретиновой кислотой гена I (RIG-I) в цитоплазме. Таким образом, превоснальный ответ на HCV-инфекцию может быть недостаточным для того, чтобы вызвать эффективный первичный или вторичный CD8 T-клеточный ответ. Истощение Т-клеток и ускользание вируса являются основными путями развития CD8+ Т-клеточной недостаточности при хронической HCV-инфекции. Высокая концентрация вирусных белков, образующихся в месте инфекции, является причиной изолированного повреждения печени вследствие ее инфильтрации Т-клетками, что нарушает местный иммунный ответ и может играть роль в персистенции HCV.

Иммуномодулирующая активность ПЭГ-ИФН и противовирусный эффект рибавирин (РБВ) имеют большое значение для элиминации хронической HCV-инфекции. В проспективном исследовании кинетика Т-клеточного ответа на NS3/4 и core антигены HCV коррелировала с исходами лечения у пациентов, получавших лечение ПЭГ-ИФН α_2 + РБВ (далее ПР). NS3/4-направленный ответ Т-хелперов 1 типа (Th1) был обнаружен у 77% пациентов со значительным снижением вирусемии к 4-й неделе лечения, но не был выявлен у больных с медленным ответом или отсутствием снижения вирусной нагрузки. HCV-специфический Т-клеточный ответ был нечастым исходно, но значимо возрастал на фоне лечения и достигал пика к 4-8-й неделе терапии. Разрешение вирусемии в большей степени было свойственно пациентам, у которых развивалась HCV-специфическая Т-клеточная пролиферация с увеличением продукции ИФН γ . Наличие NS3/4-направленного Th1-ответа сопровождалось более быстрым клиренсом вируса, было кратковременным и не коррелировало с конечными результатами лечения. Это можно объяснить способностью HCV блокировать адаптивный иммунный ответ за счет снижения репликативной активности. Т-клеточная активация носит преходящий характер, но не всегда достаточна для клиренса инфицированных гепатоцитов. Поэтому если противовирусные препараты прямого действия (ППД) быстро ингибируют репликацию HCV, этого может быть достаточно для восстановления адаптивного иммунитета, и в таком случае экзогенное назначение ИФН может не потребоваться.

Другим важным свойством ИФН является его способность ингибировать вирусную репликацию. Это важно для предупреждения развития устойчивости при лечении ингибиторами вирусных протеаз 1-го поколения с низким генетическим барьером. Потенциально противостоять этому можно путем использования комбинации с другими ППД с высоким генетическим барьером, трехкомпонентной терапии (ППД/ПР), комбинации РБВ и двух ППД с низким генетическим барьером. Математическая модель Perelson и соавт., предсказавшая необходимость назначения комбинации трех-четырёх ППД с различными механизмами действия для лечения хронического гепатита С (ХГС) без использования ИФН, блестяще подтвердилась реалиями сегодняшнего дня. В настоящее время в США и Европе зарегистрированы и разрешены к применению 10 ППД в виде 10 комбинаций, 5 из которых включают 3 и более компонентов, а 4 — ПЭГ-ИФН.

Согласно руководству Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) первым показанием к назначению ПЭГ-ИФН является наличие назначения ХГС, вызванного 3 генотипом вируса, у больных, ранее не получавших противовирусную терапию (ПВТ), в комбинации с софосбувиром (SOF) и РБВ. В клинических исследованиях II фазы PROTON и ELECTRON эффективность такой терапии составила 97%. Аналогичная схема в качестве альтернативной может быть использована при лечении «наивных» пациентов, инфицированных 4 генотипом вируса. В исследовании NEUTRINO 28 ранее не получавших терапию больных были пролечены SOF, ПЭГ-ИФН α_2 и РБВ (в дозе 1000 или 1200 мг в зависимости от массы тела) в течение 12 нед. Эффективность терапии составила 96%.

Эта же схема является основной при лечении больных, инфицированных 5 и 6 генотипами вируса. В исследовании III фазы NEUTRINO (Lawitz, 2013) один пациент, инфицированный 5 генотипом, и шесть — 6-м, получили такую терапию. У всех был достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО). Пациентам с 5 генотипом может быть предложен и стандартный 48-недельный курс ПЭГ-ИФН + РБВ.

SOF/ПР является альтернативной схемой лечения ХГС, вызванного 2 генотипом вируса, у пациентов, ранее не ответивших на ПР. Эта схема была предпочтительной при наличии цирроза печени (ЦП) в исследовании LONESTAR-2, где такие больные составляли 61% от общего числа рекрутированных пациентов. Частота достижения УВО в этой подгруппе составила 96%. Эта же схема высокоэффективна у больных, инфицированных 4 генотипом вируса, которые ранее не ответили на лечение ПР.

12-недельный курс SOF/ПР или стандартный 48-недельный курс ПР являются, соответственно, приоритетной или альтернативной схемой лечения ХГС, вызванного 5 генотипом вируса у больных, ранее не ответивших на ПР. У пациентов с 6 генотипом, не ответивших на ПР, рекомендуется 12-недельный курс SOF/ПР. И, наконец, больные острым гепатитом С могут получать ПЭГ-ИФН в качестве монотерапии или в комбинации с РБВ при наличии снижающих вероятность выздоровления факторов в течение 16 (при инфицировании 2/3 генотипом вируса) или 24 нед (при наличии 1 генотипа вируса).

Рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) предполагают возможность использования ПР в комбинации с SOF или симепревином (SIM) в качестве препаратов первой линии для лечения «наивных» больных, инфицированных 1 генотипом HCV (табл. 1). В исследовании TARGET 2.0 частота достижения УВО при лечении SOF/ПР составила в среднем 85% (90% у пациентов без ЦП и 70% — у больных ЦП). Эффективность же SIM/ПР, по данным исследования QUEST-2, составляет 80%. Как и в руководстве AASLD, SOF/ПР может использоваться в качестве альтернативной схемы лечения гепатита у неответчиков на ПР и больных ЦП. В отличие от AASLD EASL рассматривает комбинацию SOF/ПР как приоритетную для лечения ХГС у больных, инфицированных 3 генотипом вируса.

Таблица 1. Использование ПР/SOF(SIM) для лечения больных ХГС в зависимости от генотипа и результатов предшествующей терапии (независимо от наличия ЦП)

Схема лечения	Генотип и длительность лечения, нед						
	1a	1b	2	3	4	5	6
ПР/SOF	12	12	12	12	12	12	12
ПР/SIM	12* или 24**	Нет	Нет	Нет	12* или 24**	Нет	Нет

Примечание: * — 12 («наивные» или с рецидивом); ** — 24 (частичные ответчики или неответчики).

При 4 генотипе могут использоваться как комбинация SOF/ПР, так и SIM/ПР (последняя не рекомендована AASLD). В клинических исследованиях III фазы эффективность SIM/ПР составила 83% у «наивных» пациентов, 86% — у больных с рецидивом, 60% — у частичных ответчиков и только 40% — у неответчиков на ПР.

У больных, инфицированных 5/6 генотипами, использование комбинации SOF/ПР рассматривается EASL как первая опция.

Что касается острого гепатита С, EASL рекомендует назначение монотерапии ПЭГ-ИФН и 12-недельного курса лечения, за исключением пациентов, коинфицированных ВИЧ, — в таких случаях необходимо применение комбинации ПЭГ-ИФН и РБВ и увеличение продолжительности лечения до 24 нед.

Таким образом, в ходе беглого анализа последних рекомендаций AASLD и EASL установлено, что ПЭГ-ИФН сохраняет большое значение в терапии больных ХГС, особенно трудноизлечимых — неответчиков на предыдущий курс ПР и пациентов с ЦП. Более того, EASL допускает возможность использования в комбинации с ПР боцепревира (ВОС) и телапревара (TVR) в тех странах, где эти препараты зарегистрированы, если по каким-либо причинам доступ к более эффективным ППД невозможен или ограничен. Последнее целиком и полностью относится и к Украине.

Как же сегодня наилучшим образом организовать лечение больных ХГС в нашей стране, имея в распоряжении ПЭГ-ИФН, РБВ, ВОС и TVR? Например, это возможно путем тщательного отбора пациентов для назначения того или иного вида терапии, который гарантирует их излечение. Метод лечения, который с вероятностью более 80% позволит бы достичь выздоровления, мог бы считаться приемлемым для отдельно взятого пациента. При этом вовсе не обязательно, чтобы это была наиболее эффективная из зарегистрированных в Украине схем терапии.

Так, примерно половина больных от общего числа пациентов, которые могут быть излечены с применением безинтерфероновых схем терапии, могут выздороветь при использовании только ПР, и не менее 75% — при лечении ПР/ВОС (TVR). Таким образом, теоретически только 20-25% больных нуждаются в наиболее современной терапии, у остальных излечение может быть достигнуто на фоне терапии уже зарегистрированными в Украине препаратами.

Следуя этой логике, селекцию пациентов следует начать с больных, которые вынуждены ждать безинтерфероновых режимов, поскольку лечение ПЭГ-ИФН им противопоказано.

Противопоказаниями к назначению ПЭГ-ИФН являются:

- непереносимость ИФН;
- аутоиммунный гепатит и другие аутоиммунные нарушения;
- гиперчувствительность к ПЭГ или любым другим компонентам схемы лечения;
- неконтролируемая депрессия;
- содержание нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<90 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $<100 \text{ г/л}$;
- предшествующее декомпенсированное заболевание сердечно-сосудистой системы;
- декомпенсированные заболевания печени.

Вирусный гепатит С: нужен ли нам интерферон?

Продолжение. Начало на стр. 32.

Определить предполагаемую эффективность ПВТ можно на основании двух групп предикторов: первые могут быть оценены до начала лечения и являются менее точными, вторые анализируются в процессе терапии. Рассмотрим дальнейший отбор пациентов в зависимости от генотипа HCV.

Традиционно наиболее значимыми предикторами для оценки эффективности ПВТ до начала лечения являются генотип вируса, вирусная нагрузка, стадия заболевания печени (наличие или отсутствие ЦП), полиморфизм гена IL28B. Чем эффективнее предполагаемая схема лечения, тем меньше количество предикторов и сила их влияния на конечные результаты терапии. Например, согласно результатам исследования SPRINT-2, в которое включались пациенты с ХГС 1 генотипа, ранее не получавшие лечение, количество факторов и сила их влияния на результаты более эффективной тройной терапии (ТТ) меньше по сравнению с двойной терапией (ДТ): число предикторов, обуславливающих разницу в частоте достижения УВО >10% при наличии/отсутствии предиктора у больных, находящихся на ДТ, больше, чем у пациентов, получающих ТТ (соответственно 6 и 3 предиктора). Совершенно очевидно, что у больных, у которых отсутствуют неблагоприятные критерии, ожидаемые результаты лечения могут быть очень хорошими.

При благоприятном генотипе (СС), отсутствии тяжелой фиброза и низкой вирусной нагрузке вероятность достижения УВО максимальна (83,3%). Очевидно, что таким пациентам изначально следует рекомендовать ДТ, так как проведение ТТ нецелесообразно: шансы на достижение УВО не увеличатся, в то время как стоимость лечения и частота развития побочных эффектов существенно возрастут. К сожалению, идеальных кандидатов на ДТ не так много. В цитируемом исследовании их удельный вес составлял только 5,3%.

При благоприятном генотипе (СС), но наличии одного из двух отягчающих факторов прогноза результаты ДТ могут быть хорошими (69-74%), хотя и не оптимальными. Это примерно еще 14% пациентов. У большинства из них будет достигнут УВО на фоне ДТ, но тем, у которых лечение окажется неэффективным, потребуется перевод на ТТ.

Очевидно, что у остальных пациентов (около 80%) результаты ДТ будут ниже оптимальных. Тем не менее шансы достичь УВО на фоне ДТ имеют около 30% больных с неблагоприятным генотипом гена IL28B и 42,4% пациентов с благоприятным генотипом, но двумя отягчающими факторами факторами одновременно (в совокупности это еще около 25% популяции больных с ХГС). Этих пациентов следует проинформировать о возможности излечения двумя препаратами, однако предупреждать о высокой вероятности перехода на ТТ в случае неэффективности терапии. Об этом позволяет судить оценка эффективности вирусологического ответа на ПВТ. У больных с быстрым вирусологическим ответом (БВО), а это примерно 25% от общего числа пролеченных пациентов, шансы на излечение выше, чем у больных без БВО: 80,0 против 26,6%. У пациентов с фиброзом F0-F2 только наличие двух неблагоприятных факторов одновременно снижает шансы на излечение <80%. У больных с тяжелым фиброзом наличие хотя бы одного неблагоприятного предиктора снижает вероятность достижения УВО меньше оптимального порога 80%.

Таким образом, если руководствоваться предикторами развития УВО, полученными во время лечения, ДТ продолжат около 15% пациентов с шансом достижения УВО более 80%. У остальных (85%) больных после 4 нед терапии встанет вопрос о необходимости назначения третьего компонента лечения – ВОС или TVR. Данная терапия увеличивает шансы на излечение как больных, ранее не получавших лечения, так и неответчиков на предшествующий курс терапии. Однако в соответствии с принятым алгоритмом на ТТ будут переведены больные без БВО или же с БВО, но

Таблица 6. Частота достижения УВО при лечении ВОС/ПР больных ХГС, ранее не получавших и получавших ПВТ	
Категория пациентов	Частота достижения УВО, %
Не получавшие лечения	70-71
С БВО	
Получавшие лечение длительностью 24 нед	96
Получавшие лечение длительностью 48 нед	96
С задержанным вирусологическим ответом	66-75
Без БВО	56
Неответчики на предшествующий курс лечения	
С рецидивом	69-75
Частичные ответчики	40-52
Чувствительные к ИФН по данным вводной фазы	73-79
Не чувствительные к ИФН по данным вводной фазы	33-34
В зависимости от генотипа	
СС	90-79
СТ	60-71
ТТ	61-73

с предикторами неблагоприятного ответа на лечение. У них следует ожидать худших результатов терапии, чем в проведенных для ВОС регистрационных исследованиях (табл. 6). Известно, что разница в частоте достижения УВО между пациентами с БВО и без него составляет около 20-25%, поэтому прогнозируемая вероятность излечения среди наших больных без БВО – около 66% (табл. 7).

Таблица 7. Частота достижения УВО у больных ХГС 1 генотипа при лечении ВОС/ПР в зависимости от наличия РНК HCV после вводной фазы терапии						
РНК HCV после 4 нед	УВО, n/N (%)					
	Ранее не получавшие лечение			Ранее получавшие лечение		
	ПР/48 n=363	ВОС ЛОО n=368	ВОС/48 нед n=366	ПР/48 n=80	ВОС ЛОО n=162	ВОС/48 нед n=161
+ve	136/343 (39,7)	230/349 (65,9)	236/349 (67,6)	17/79 (21,5)	95/156 (60,9)	105/158 (66,5)
-ve	29/30 (96,7)	17/19 (89,5)	18/20 (90,0)	2/2 (100)	0/0 (0)	2/2 (100)

Примечание: ЛОО – лечение, основанное на ответе.

Это меньше принятого нами оптимального уровня, поэтому чтобы выделить пациентов с высокими (более 80%) шансами на излечение, следует оценить предикторы ответа на ТТ, которые могут быть получены в ходе лечения.

Согласно результатам метаанализа оценка ответа на 8-й неделе терапии ВОС/ПР имеет чрезвычайно высокое прогностическое значение. Так, отсутствие вируса (наблюдается приблизительно у 60% пациентов, ранее не получавших лечение, и у 49% – с негативным опытом ПВТ в прошлом) позволяет прогнозировать развитие УВО более чем у 85% больных, что соответствует оптимальным результатам терапии. Напротив, снижение вирусной нагрузки менее чем на 3 log10 свидетельствует о мизерных шансах на излечение (0-6%).

Похуже правило отмены терапии существует и для TVR: у пациентов с вирусной нагрузкой, превышающей 1000 МЕ/мл на 4-й или 12-й неделе ТТ, лечение следует прекратить.

Таким образом, высокие (более 80%) шансы на излечение имеют только больные с неопределяемым уровнем РНК после 8-й недели терапии ВОС (TVR)/ПР. Они должны продолжать лечение в течение 28 нед при отсутствии ЦП или 48 нед – при его наличии (лечение TVR всегда длится 12 нед). Если изменения вирусной нагрузки незначительны (снижаются менее чем на 3 log10 по сравнению с исходной) при лечении ВОС, или же она превышает 1000 МЕ/мл при терапии TVR, лечение должно быть прекращено.

Наибольшие трудности возникают при ведении пациентов, у которых вирусная нагрузка снизилась более чем на 3 log10, но определяется. Шансы на достижение УВО у них зависят от выраженности фиброза, но в целом – не очень высокие (меньше оптимальных 80%).

Решить вопрос о том, стоит ли продолжать лечение в этой группе или же можно его прекратить в надежде на скорое появление новых ППД, очень сложно (рис. 1). С одной стороны, пациенты с минимальным или умеренным фиброзом могли бы подождать, хотя шансы на достижение УВО у них выше, чем у больных с ЦП. У пациентов с ЦП шансы минимальные, им необходимы новые препараты, однако и вероятность развития декомпенсации за время ожидания тоже велика. Таким образом, решить этот вопрос можно, полагаясь на собственный опыт и правильную субъективную оценку соотношения польза/риск от ожидания. И, безусловно, окончательное решение должно быть принято после обсуждения всех возможных вариантов с пациентом.

В Украине для больных, инфицированных 2/3 генотипом, существует возможность лечения лишь ПР. Шансы на развитие УВО, которые могут быть оценены до начала терапии, выше у пациентов молодого возраста, с минимальным/умеренным фиброзом (METAVIR ≤F2), низкой вирусной нагрузкой, отсутствием значимых кофакторов прогрессии (коинфекции другими гепатотропными вирусами и ВИЧ, злоупотребления алкоголем, жировой болезни печени).

В первую очередь результаты лечения зависят от генотипа вируса: в исследовании PROPHECY вирусологический ответ на стандартную терапию у больных ХГС, инфицированных 2 генотипом вируса, составил 71% и 61% – при инфицировании 3 генотипом. Эти различия нивелируются у пациентов с БВО (частота достижения УВО составляет 90% при 2 генотипе и 85% – при 3 генотипе). У пациентов без БВО различия весьма существенны: УВО развивается у 69% инфицированных 2 генотипом и только у 40% – 3 генотипом. Влияние высокой вирусной нагрузки на результаты лечения больных со 2 генотипом вируса невелико, в то время как у пациентов с 3 генотипом – весьма значимо: вероятность достижения УВО составляет 86% при низкой (менее 600 тыс. МЕ/мл) и 70% – при высокой вирусной нагрузке. Независимо от генотипа у пациентов с тяжелым фиброзом и циррозом результаты хуже: частота достижения УВО у них составляет 57-61% против 76%, если фиброз отсутствует или минимальный. Полиморфизм гена IL28B важен у больных без БВО: частота достижения УВО у таких пациентов составляет 29% при аллели ТТ, 67% – СТ и 87% – СС.

Исходя из этого, сокращение продолжительности лечения до 16 нед возможно только у больных с БВО при отсутствии неблагоприятных предикторов развития УВО и, скорее, у пациентов, инфицированных 2 генотипом вируса по сравнению с больными с 3 генотипом. Пациенты с БВО, благоприятным вариантом аллеля гена IL28B без тяжелого фиброза, но имеющие другие факторы риска, должны получать лечение на протяжении 24 нед. Если у больного имеется СТ или ТТ вариант аллеля гена IL28B, фиброз F3/4, то даже при наличии БВО следует рассмотреть возможность терапии в течение 48 нед. Столько же должны лечиться пациенты без БВО, но с ранним или задержанным вирусологическим ответом на терапию. Всем больным с неблагоприятными предикторами излечения следует рекомендовать назначение РБВ в зависимости от массы тела.

В соответствии с приведенными данными EASL в 2011 году был подготовлен алгоритм лечения больных, инфицированных 2/3 генотипами вируса, который актуален в Украине и сегодня (рис. 2).

Таким образом, несмотря на появление в скором будущем безинтерфероновых режимов терапии, лечение ПР в Украине еще некоторое время будет оставаться актуальным. В первую очередь из-за доступности, во вторую – за счет высокой эффективности при сочетании с SOF/SIM при всех генотипах (только SOF) независимо от выраженности фиброза и наличия предшествующего опыта лечения.

Список литературы находится в редакции.

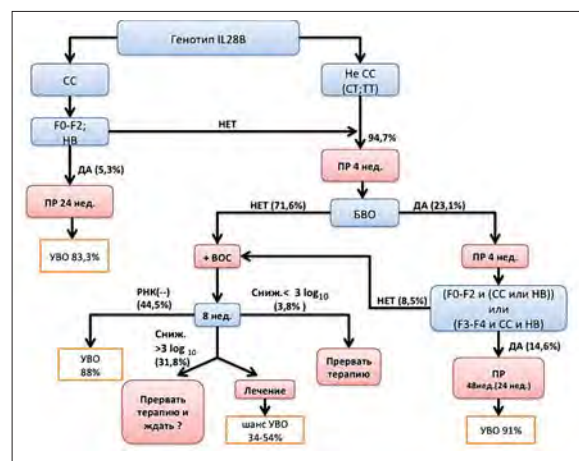


Рис. 1. Алгоритм отбора больных с 1 генотипом на ПВТ и мониторинга ее эффективности (на примере использования ВОС)

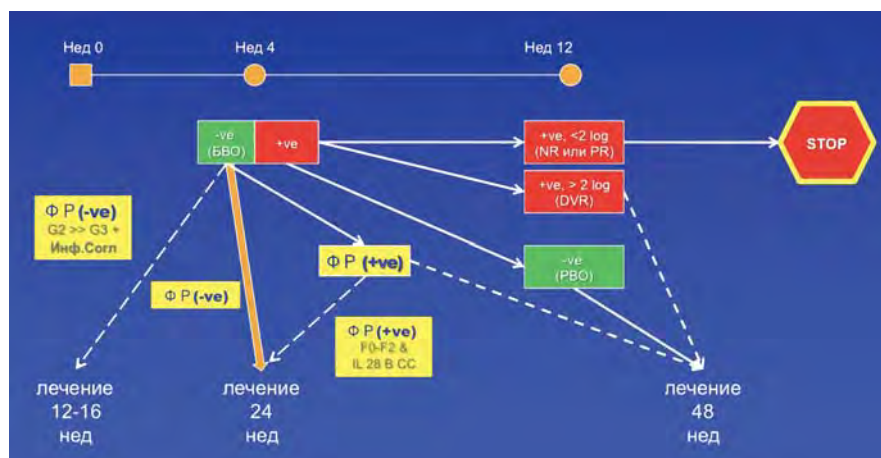


Рис. 2. Актуальный для Украины алгоритм лечения больных ХГС 2/3 генотипа ПР
ФР – факторы риска: ИМТ >25 кг/м² или высокая вирусная нагрузка, или F3/4