

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Глобальная стратегия по борьбе с вирусными гепатитами, принятая ВОЗ в 2016 г., предполагает, что 80% больных в мире к 2030 г. должны быть обеспечены противовирусной терапией [130].

Лечение острого гепатита С

При ОГС показанием для проведения противовирусной терапии является подтвержденная вирусемия.

Своевременно начатое лечение может сопровождаться развитием УВО более чем у 90% больных ОГС (В2). Подобная закономерность отмечается при назначении «коротких» интерферонов, ПегИФН, а также ПППД [33, 53, 58, 59]. На основании накопленных к настоящему времени данных, рекомендации по специфическому лечению больных ОГС, независимо от генотипа ВГС, можно свести к нижеследующему.

- Больным ОГС целесообразно назначать противовирусную монотерапию препаратами интерферонового ряда (В1).
- Противовирусная терапия может быть отложена на 8–12 нед от дебюта заболевания (отсрочка лечения допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления), но, если выздоровление не наступило, начинать терапию необходимо не позднее 12-й недели.
- Монотерапия стандартными ИФН (интерферонами) обладает высокой эффективностью (В1), однако предпочтение может быть отдано ПегИФН, учитывая меньшую кратность их введения (В1).
- Оптимальная длительность курса лечения составляет 24 нед; при лечении пегилированным интерфероном альфа-2а (ПегИФН- α 2а) доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, пегилированным интерфероном альфа-2b (ПегИФН- α 2b) — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, цеpegинтерфероном α -2b (ЦеПегИФН- α 2b) — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, препараты вводятся подкожно. При назначении стандартных интерферонов применяют следующие схемы: а) по 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн МЕ через день в течение 20 нед; б) по 3 млн МЕ через день в течение 24 нед.
- Добавление РБВ к ИФН при лечении ОГС не рекомендуется, так как использование комбинированной противовирусной терапии не улучшает результатов лечения.
- Комбинация софосбувира и даклатасвира в течение 8 нед для всех генотипов ВГС. Курс лечения может быть удлинен до 12 нед для

пациентов с ОГС и ВИЧ-инфекцией и/или исходным уровнем РНК ВГС >1 млн МЕ/мл. УВО следует оценивать через 12 и 24 нед после лечения, так как сообщалось о возможности поздних рецидивов болезни.

- В случае отсутствия эффекта от проводимой ПВТ должна назначаться повторная терапия в соответствии со стандартом лечения ХГС и с учетом результатов проведенной ранее терапии.

Базисная терапия ОГС включает:

- охранительный режим (избегать перегрузок, больше отдыхать);
- соблюдение диеты, щадящей по кулинарной обработке и исключающей раздражающие вещества;
- обильное питье до 2–3 л в сутки;
- ежедневное опорожнение кишечника;
- охрану печени от дополнительных нагрузок, включая медикаментозные средства, к назначению которых нет абсолютных показаний.

Лечение хронического гепатита С

Цель терапии — улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с ХГС (профилактика осложнений, ассоциированных с ВГС, заболеваний печени и внепеченочных заболеваний, включая воспалительно-некротическое поражение, фиброз, ЦП, декомпенсацию ЦП, ГЦК, манифестацию тяжелых внепеченочных проявлений и смерть), что может быть достигнуто только при эрадикации вируса, в клинической практике соответствующей устойчивому вирусологическому ответу (УВО). УВО означает отсутствие РНК ВГС в крови через 12 (УВО12) или 24 (УВО24) нед после окончания лечения при оценке с помощью чувствительных молекулярно-биологических методов с нижним пределом определения <15 МЕ/мл. Долгосрочные наблюдательные исследования показывают, что УВО соответствует излечению от ВГС-инфекции более чем в 99% случаев.

Критерии отбора пациентов для противовирусного лечения

Решение о назначении ПВТ пациенту с ХГС должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени (стадии заболевания), анализе вероятности успеха и потенциальных рисков развития нежелательных явлений ПВТ, наличия сопутствующих заболеваний и готовности пациента начать лечение. Причинная связь между заболеванием печени и инфекцией ВГС должна быть доказана [31, 33, 58, 59, 118].

Перед началом ПВТ необходимо оценить тяжесть поражения печени (стадию заболевания) и базовые вирусологические параметры (уровень вирусной нагрузки, генотип ВГС и субтип генотипа 1 ВГС), так как они определяют выбор схемы терапии и ее продолжительность. Особого внимания требует стадия заболевания, поскольку жизненный прогноз и вероятность ответа на ПВТ у пациента с ЦП существенно отличаются от таковых у пациентов без ЦП. На начальном этапе стадия фиброза печени может быть оценена неинвазивными методами, биопсия печени применяется в случаях недостоверности результатов неинвазивных исследований и вероятности наличия дополнительных причин поражения печени (А1). В связи с тем, что заболевание печени может прогрессировать у больных с постоянно нормальной активностью АЛТ, оценка тяжести поражения печени должна проводиться без учета этого показателя.

Генотипирование ИЛ-28В используется только при планировании лечения ХГС, вызванного генотипом 1, с использованием ПегИФН- α и рибавирина как наиболее доступной схемы терапии в условиях ограниченных экономических ресурсов.

Поскольку доступность тестирования мутаций резистентности ВГС очень ограничена и вероятность достижения УВО при применении современных ПППД чрезвычайно высока, строгой необходимости в этом исследовании до начала ПВТ у пациентов без опыта лечения нет. Исключение составляет категория больных с генотипом 1а ВГС, которым планируется терапия симепревиrom (СИМ) в сочетании с ПегИФН- α и РБВ: при выявлении у них замены Q80K NS3 белка вируса данная схема не показана, поскольку вероятность достижения УВО при наличии этой мутации составляет лишь 58% (для сравнения: у пациентов без замены УВО 85%).

Если тестирование мутаций резистентности все же доступно практикующему врачу, при планировании ПВТ, в составе которой будет ингибитор NS5A, целесообразно исследование региона, кодирующего белок NS5A. В табл. 6 указаны клинически значимые замены, обнаружение которых может повлиять на выбор тактики ведения пациента.

Таблица 6. Аминокислотные замены в белке NS5a, связанные с развитием лекарственной устойчивости*

Позиция аминокислоты в NS5a белке	Генотип 1a	Генотип 1b	Генотип 3
28	M28T/A/G/S/V	L28T/M	M28T
30	Q30E/H/R/D/G/K/L/T	R30G/H/P/Q	A30K/S

Окончание табл. 6

Позиция аминокислоты в NS5a белке	Генотип 1a	Генотип 1b	Генотип 3
31	L31M/V/F/I/	L31M/V/F/I	L31M/V/I
32	P32L/S	P32F/L/S/Δ	—
58	H58D/L/R	P58D/S	—
93	Y93C/H/N/F/L/R/S/T/W	Y93H/C/N/S	Y93H

* Наиболее значимые замены выделены; Δ — делеция.

В настоящее время установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все пациенты с компенсированным и декомпенсированным хроническим поражением печени, этиологически связанным с ВГС, ранее получавшие или не получавшие терапию, вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АЛТ/АСТ), готовые получать ее и не имеющие противопоказаний, должны рассматриваться как кандидаты на лечение. Современные рекомендации определяют лишь сроки начала ПВТ в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадии фиброза): можно или нельзя в настоящий момент времени отложить назначение ПВТ. Так, незамедлительное начало ПВТ показано пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3) или ЦП (METAVIR F4), в том числе и с декомпенсированным; пациентам, находящимся в предтрансплантационном периоде или после трансплантации печени; пациентам с клинически значимыми внепеченочными проявлениями; пациентам, коинфицированным ВИЧ или ВГВ; пациентам с изнуряющей слабостью вне зависимости от стадии фиброза печени; лицам из групп риска передачи ВГС, включая лиц, употребляющих инъекционные наркотики, мужчин, имеющих секс с мужчинами и практикующих сексуальное поведение высокого риска, женщин детородного возраста, желающих забеременеть; пациентам, нуждающимся в гемодиализе; заключенным.

Пациентам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) проведение ПВТ очень желательно. При менее выраженной степени фиброза (METAVIR F0–F1) решение о начале лечения принимается индивидуально и может быть отсрочено по согласованию с пациентом.

После достижения УВО на фоне проведения схем лечения, содержащих ИФН, возможно прекращение прогрессии фиброза печени и даже его регрессии, если до лечения регистрировалась доцирротическая

стадия (METAVIR <F3). У пациентов с ЦП элиминация ВГС снижает скорость развития декомпенсации и может уменьшить, хотя и не исключает, вероятность возникновения ГЦК, особенно на фоне применения безинтерфероновых схем лечения. У этих пациентов скрининг ГЦК должен быть продолжен после элиминации ВГС (A1).

Лечение не рекомендовано пациентам с прогностически низкой продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний непеченочной этиологии.

Исследования, которые необходимо выполнить пациентам до начала противовирусной терапии

Помимо вирусологических тестов (определение уровня РНК ВГС, генотипа и субтипа ВГС), определения стадии заболевания печени (выполнение биопсии печени или применение методов неинвазивной диагностики фиброза), пациент — кандидат для проведения ПВТ — должен быть обследован для исключения сопутствующих заболеваний с тем, чтобы обеспечить максимальную эффективность и безопасность проводимой терапии (табл. 7).

Таблица 7. План обследования пациента перед началом противовирусной терапии

История заболевания (для пациентов с опытом ПВТ — тщательный анализ ответа на нее)
Наследственность и вредные привычки (прием алкоголя в анамнезе)
Физикальное исследование
Молекулярные и иммунохимические тесты: <ul style="list-style-type: none"> • анти-ВГС; • РНК ВГС (количественный тест) — исходный уровень; • генотип/субтип ВГС; • HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В); анти-НВс (иммуноглобулины к ядерному антигену вируса гепатита В); • антитела к вирусу гепатита D) — исследуется в тех случаях, когда определяется HBsAg; • анти-ВИЧ (антитела к вирусу иммунодефицита человека). Генетические исследования пациента при инфицировании генотипом 1 ВГС: анализ варианта <i>ИЛ-28В</i> , если планируются интерферонсодержащие схемы лечения анализ варианта полиморфизма гена <i>ИЛ-28</i>
Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы: <ul style="list-style-type: none"> • абсолютное количество нейтрофилов и тромбоцитов
Биохимические показатели сыворотки крови: <ul style="list-style-type: none"> • Na⁺; • К⁺; • АЛТ;

Окончание табл. 7

<ul style="list-style-type: none"> • АСТ; • глутамилтранспептидаза; • щелочная фосфатаза; • общий билирубин и его фракции; • глюкоза; • креатинин; • альбумин (оценка функции печени); • протромбиновый индекс или протромбиновое время или международное нормализованное отношение — оценка функции печени; • гамма-глобулины (скрининг аутоиммунного гепатита); • IgG (иммуноглобулины класса G) — скрининг аутоиммунного гепатита; • альфа-глобулины (скрининг дефицита α_1-антитрипсина)
Общий анализ мочи
Кал на скрытую кровь
Оценка стадии заболевания печени (выраженность фиброза): <ul style="list-style-type: none"> • ПБП или неинвазивная диагностика фиброза
Рентгенологическое исследование легких
Электрокардиограмма
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (исключить очаговые образования печени, признаки портальной гипертензии, сопутствующую патологию)
Осмотр офтальмологом (в том числе исследование глазного дна) при планировании интерферонсодержащих схем ПВТ
АФП (α-фетопротеин)
ТТГ (тиреотропный гормон)
Фиброзофагогастродуоденоскопия (по показаниям, особое значение исследование имеет у пациентов с циррозом печени с целью выявления и/или определения состояния вен пищевода и/или желудка)
Заполнение шкалы Бека (скрининговый тест для выявления депрессии) — при планировании интерферонсодержащих схем ПВТ (см. Приложение 2)

Лекарственные средства и основные схемы лечения гепатита С

Использование ИФН- α в составе ПВТ ХГС явилось важнейшей вехой в развитии лечебных схем этого заболевания. В течение почти 15 лет стандартом терапии ХГС являлось использование ПегИФН и РБВ, однако эффективность применения этих препаратов составляла в среднем 50% (при первом генотипе — 40%, при не первом — до 80%), при этом при ЦП эффективность была еще ниже, курс лечения составлял 48 нед для пациентов, инфицированных генотипом 1, а нежелательные явления часто затрудняли лечение.

Дальнейшая оптимизация терапии привела к созданию новых подходов к лечению ХГС. В 2011 г. эффективность ПВТ наиболее сложных для лечения больных с генотипом 1 удалось существенно повысить за счет включения в стандартную схему (ПегИФН и РБВ) боцепревира и телапревира — ПППД, относящихся к I поколению ингибиторов протеазы NS3/4A. В 2014 г. в России зарегистрирован симепревир (Совриад*), активный в отношении генотипов 1 и 4 ВГС ингибитор протеазы NS3/4A второй волны [17], который, входя в состав тройной терапии и сохраняя высокую по сравнению с двойной терапией эффективность, имеет фармакокинетические преимущества и обладает лучшим профилем безопасности, чем телапревир и боцепревир. В 2015–2016 гг. в России зарегистрировано еще несколько ПППД [18–22]: комбинированный препарат дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир (Викейра Пак*), даклатасвир (Даклинза*), асунапревир (Сунвепра*), софосбувир (Совальди*) и нарлапревир (Арланса*). ПППД с различными механизмами действия, позволяющими подавлять репликацию вируса на разных этапах жизненного цикла — омбитасвир (ингибитор комплекса NS5A), паритапревир (ингибитор протеазы NS3/4A), бустированный ритонавиром, и дасабувир (ненуклеозидный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса, кодируемой геном NS5B) — зарегистрированы в России в виде их комбинации (Викейра Пак*), которая эффективна в отношении генотипа 1 ВГС. Ритонавир выступает как фармакокинетический усилитель, который увеличивает пиковую концентрацию паритапревира в плазме крови и концентрацию паритапревира, измеряемую непосредственно перед приемом его очередной дозы, и увеличивает общую экспозицию препарата. Даклатасвир (ДАК) — пангенотипический ингибитор NS5A, софосбувир (СОФ) — пангенотипический нуклеотидный аналог, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (NS5B) ВГС. Асунапревир (АСН) является ингибитором комплекса сериновой протеазы белков NS3/4A ВГС. Комбинация ДАК и АСН применяется для лечения ХГС 1b генотипа. Нарлапревир (НВР) — первый отечественный ингибитор NS3 сериновой протеазы ВГС I поколения (второй волны) для лечения ХГС, вызванного вирусом генотипа 1. Нарлапревир бустирован ритонавиром, что дает возможность уменьшить кратность приема нарлапревира и обеспечить его более стабильную концентрацию в крови.

Симепревир, софосбувир и нарлапревир могут использоваться в комбинации с ПегИФН и РБВ (тройная терапия), даклатасвир и асунапревир — в составе двойной и квадратапии, при этом частота УВО

составляет от 60 до 90% в зависимости от используемой схемы лечения, генотипа и субтипа ВГС, опыта предыдущего лечения, наличия или отсутствия исходных мутаций в геноме вируса, определяющих резистентность к используемому ПППД, и тяжести поражения печени.

Препараты, зарегистрированные в России для лечения вирусного гепатита С приведены в табл. 8.

Таблица 8. Препараты, одобренные для лечения вирусного гепатита С в РФ

Название препарата	Лекарственная форма	Дозирование. Способ применения
Интерфероны		
ИФН- α 2a	Раствор для п/к введения, содержащий 3, 4,5, 6 и 9 млн МЕ ИФН- α 2a	Подкожно или внутримышечно, 3 раза в неделю, по 3 млн МЕ (доза и режим введения могут быть изменены в зависимости от показаний)
ИФН- α 2b	Лиофилизат для приготовления раствора для п/к и в/м введения (0,5, 1, 3, 5, 6, 9, 10, 15, 18 млн МЕ ИФН- α 2b)	Подкожно или внутримышечно, 3 раза в неделю, по 3 млн МЕ (доза и режим введения могут быть изменены в зависимости от показаний)
ПегИФН- α 2a	Раствор для п/к введения, содержащий 180, 135 мкг ПегИФН- α 2a; шприц-тюбик	Подкожно 180 мкг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
ПегИФН- α 2b	Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения, содержащий 50, 80, 100, 120 или 150 мкг ПегИФН- α 2b; в шприц-ручках	Подкожно 1,0–1,5 мкг/кг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
ЦеПегИФН- α 2b	Раствор для подкожного введения, 200 мкг/мл ЦеПегИФН- α 2b — по 0,4, 0,5, 0,6, 0,8 или 1,0 мл; в шприцах	Подкожно 1,5 мкг/кг (доза может быть снижена) 1 раз в неделю
Ингибиторы протеазы NS3/4A		
Симепревир	Капсулы, содержащие 150 мг симепревира	Внутрь, по 1 капсуле в сутки
Нарлапревир	Таблетки, содержащие 100 мг нарлапревира	Внутрь, по 2 таблетки (200 мг) 1 раз в сутки, во время еды в составе комбинированной терапии (с ритонавиром, ПегИФН- α и РБВ)

Окончание табл. 8

Название препарата	Лекарственная форма	Дозирование. Способ применения
Асунапревир	Капсулы, содержащие 100 мг асунапревира	Внутрь, по 1 капсуле 2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи
Ингибиторы NS5A комплекса		
Даклатасвир	Таблетки, содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	Внутрь, по 1 таблетке 60 мг (стандартная дозировка) в день независимо от приема пищи
Ингибиторы полимеразы		
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в день (утром)
Комбинированный препарат		
Дасабувир	Таблетка, содержащая 250 мг дасабувира — нуклеозидного ингибитора NS5B (РНК-полимеразы)	В составе комбинированной терапии: дасабувир — внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером)
Омбитасвир + паритапревир + ритонавир	Таблетка, содержащая 12,5 мг омбитасвира, 75 мг паритапревира и 50 мг ритонавира. Омбитасвир — ингибитор NS5A; паритапревир — ингибитор протеазы ВГС NS3/4A	2 таблетки, 1 раз в сутки (утром), внутрь, с пищей. Омбитасвир/паритапревир/ритонавир (12,5 мг/75 мг/50 мг в 1 таблетке)
Рибавирин		
Рибавирин	Капсулы, содержащие 200 мг рибавирина	Внутрь, по 2 капсулы утром и 3 вечером при массе тела <75 кг или по 3 капсулы утром и 3 вечером при массе тела ≥75 кг
Ритонавир		
Ритонавир (фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью в отношении ВГС)	Таблетки, капсулы, содержащие 100 мг ритонавира	Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки (утром), с пищей, в составе комбинированной терапии (с нарлапревиром, ПегИФН-α и РБВ)

При ХГС для каждого генотипа и субтипа генотипа 1 возможно применение различных терапевтических схем — как содержащих ИФН, так и безинтерфероновых (табл. 9–11).

Таблица 9. Схемы противовирусной терапии хронического гепатита С в Российской Федерации

Схемы противовирусной терапии вирусного гепатита С	
Интерферонсодержащие	Безинтерфероновые
Стандартный ИФН-α + рибавирин (при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа)	Паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир (генотип 1)
ПегИФН-α + рибавирин (при генотипе не 1; при генотипе 1 — при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа)	Софосбувир + симепревир +/- рибавирин (генотип 1)
ПегИФН-α + рибавирин + симепревир (генотипы 1, 4)	Софосбувир + рибавирин (генотипы 2, 4–6)
ПегИФН-α + рибавирин + нарлапревир (генотип 1)	Даклатасвир + асунапревир (генотип 1b)
ПегИФН-α + рибавирин + софосбувир (генотипы 1, 3–6)	Даклатасвир + софосбувир +/- рибавирин (все генотипы)
ПегИФН-α + рибавирин + даклатасвир + асунапревир (генотип 1)	

Выбор схемы ПВТ должен быть основан на взвешенном анализе предполагаемой эффективности, безопасности режима терапии и экономической целесообразности применения той или иной схемы лечения.

В настоящее время внедрение новых стратегий лечения ХГС (безинтерфероновых схем с использованием различных сочетаний ПППД) затруднено в связи со слишком высокой стоимостью этих препаратов. По данным ВОЗ, в странах с низким или средним уровнем доходов 80% инфицированных вирусами гепатитов и нуждающихся в терапии людей по-прежнему не получают лечения из-за трудностей в доступе к лекарствам. Поэтому, несмотря на возможные нежелательные явления, нередко возникающие при применении схем лечения, содержащих пегилированный интерферон, эти терапевтические схемы по-прежнему остаются актуальными как наиболее экономичные и доступные.

Интерферонсодержащие варианты терапии представлены двойной (ИФН-α/ПегИФН-α и РБВ), тройной и квадросхемами (ПегИФН-α, рибавирин и один или два ПППД). Данные режимы такой ПВТ хорошо изучены, эффективны и, несмотря на нежелательные явления, кото-

рые в некоторых случаях затрудняют лечение, по-прежнему сохраняют свою актуальность благодаря их экономичности и большей доступности для пациентов. Следует также учитывать, что результаты многочисленных исследований демонстрируют регрессию фиброза и снижение риска развития ГЦК у пациентов, получавших ИФН- α , в то время как на фоне препаратов с ПППД данные о риске рецидивов ГЦК противоречивы и требуют дальнейшего уточнения. В России, в соответствии с действующими рекомендациями по лечению вирусного гепатита С у взрослых, интерферонсодержащие схемы терапии включают, помимо других, и ЦеПегИФН- α 2b — Альтерон[®] [33, 133, 134].

Предикторы благоприятного ответа на противовирусное лечение ХГС с использованием стандартных интерферонсодержащих схем.

- Генотип вируса не 1, а в случае инфекции ВГС генотипа 1 — субтип не 1a.
- Вариант полиморфизма гена *ИЛ-28* (генотип CC rs12979860) для больных с генотипом 1 ВГС.
- Вирусная нагрузка менее 400 000 МЕ/мл.
- Женский пол.
- Возраст моложе 40 лет.
- Европеоидная раса.
- Масса тела менее 75 кг.
- Отсутствие резистентности к инсулину.
- Повышенная активность аминотрансфераз.
- Отсутствие выраженного фиброза или ЦП по данным морфологического исследования печени.

Противопоказания для интерферонсодержащих схем противовирусной терапии гепатита С

К противопоказаниям для назначения ИФН- α /ПегИФН- α относят неконтролируемые медицинскими вмешательствами депрессию, психозы или эпилепсию; неконтролируемые медицинскими вмешательствами аутоиммунные заболевания; признаки декомпенсации функции печени (количество баллов по Чайлд–Пью >7); беременность; отсутствие возможности у партнеров придерживаться контрацепции в период ПВТ и последующего наблюдения в течение 24 нед; тяжелые сопутствующие заболевания (плохо контролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких).