

Е. В. Эсауленко

О. Е. Никитина

М. С. Селькова

А. П. Шелестова

М. П. Грудинин

М. А. Писарева

НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург

Вирусологический мониторинг при комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С с использованием отечественных препаратов

В настоящее время вирусологический мониторинг является обязательным при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, поскольку именно он позволяет врачу оценить эффективность лечения и принять решение о целесообразности его продолжения или отмене [1–5].

Согласно международным рекомендациям, вирусологический ответ принято оценивать на следующих этапах ПВТ и после ее прекращения:

1) быстрый вирусологический ответ (БВО) — неопределяемый уровень рибонуклеиновой кислоты (РНК) *HCV* через 4 нед терапии;

2) ранний вирусологический ответ (РВО) — неопределяемый уровень РНК *HCV* через 12 нед терапии;

3) непосредственный вирусологический ответ (НВО) — неопределяемый уровень РНК *HCV* через 24–48 нед терапии (по окончании терапии);

4) устойчивый вирусологический ответ (УВО) — неопределяемый уровень РНК *HCV* через 6 мес после окончания терапии;

5) длительный вирусологический ответ (ДВО) — неопределяемый уровень РНК *HCV* через 12 мес после окончания терапии [6].

По данным клинических исследований, отсутствие вирусологического ответа или развитие рецидива наблюдается даже при проведении современной противовирусной терапии с использованием фармакологических препаратов последнего поколения: пегилированных «Интерфероновальфа» и «Рибавирина» [6, 7].

В настоящее время на фармацевтическом рынке России зарегистрировано и применяется несколько препаратов человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b зарубежного («Интрон А») и отечественного производства («Альтевир», «Реаферон ЕС», «Интераль», «Альфарон»), полученных с помощью генно-инженерных технологий. Их основным преимуществом является высокий технологический уровень, исключающий контаминацию гемотрансмиссивными патогенами. По своим характеристикам человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b близок к эндогенному интерферону и поэтому слабо индуцирует выработку нейтрализующих антител.

Альтевир (интерферон альфа-2b) — высокоочищенный рекомбинантный человеческий белок с молекулярной массой около 19300 Да, полученный по технологии рекомбинантных ДНК с использованием генно-инженерного штамма *Escherichia coli*. Содержание человеческого рекомбинантного интерферона в 1 мл — 1, 3, 5, 10 или 15 млн МЕ. Производство ООО «Фармапарк», Россия.

Препарат «Альтевир» по биологическим характеристикам, степени очистки и активности субстанции, а также сравнительной токсичности, изученным в доклинических исследованиях, сопоставим с лучшими западными аналогами рекомбинантных ИФН. Альтевир представляет собой раствор для инъекций, не содержит человеческий альбумин.

По данным клинических исследований, проведенных в специализированной клинике НИИ гриппа РАМН, Альтевир хорошо сочетается с Рибавирином, в том числе отечественного производства — Рибавегом. Результаты мониторинга на фоне противовирусной терапии с использованием Альтевира представлены в наших предыдущих работах [4, 5], поэтому в данной статье мы делаем акцент на результатах наблюдений за пациентами в посттерапевтический период.

Цель работы — оценить результаты вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С (ранее не леченных) на фоне проведения противовирусной терапии с использованием Альтевира и Рибавега на разных сроках наблюдения, в том числе после ее окончания.

Материалы и методы

Мы проанализировали результаты применения препарата «Альтевир» в сочетании с препаратом «Рибавег» у 20 пациентов с диагнозом хронический гепатит С. У всех пациентов определялись *HCVAb* и *HCV* РНК в сыворотке крови после 4 нед терапии (W4), 12 нед терапии (W12), 24 или 48 нед терапии (W24/48) и по окончании лечения (через 6, 12 и 18–24 мес).

Все пациенты получали стандартный интерферон альфа-2b Альтевир в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед и

Рибавег перорально 2 раза в день ежедневно в дозе, зависящей от массы тела и генотипа вируса гепатита С (ВГС). Характеристика больных приведена ниже.

Возраст — $35,6 \pm 6,5$ года
 Мужчин — 12 (60%)
 Женщин — 8 (40%)
 Масса тела — $71,3 \pm 6,9$ кг
 Активность АлАТ — $132,5 \pm 24,2$ МЕ/л
 Генотип *HCV*: (1a+1b) — 5 (25%)
 2 — 2 (10%)
 3a — 13 (65%)

Проявления нежелательных явлений оценивали в течение всего периода терапии. Учитывали жалобы пациентов, данные осмотра и результаты клинического анализа крови.

Результаты и обсуждение

Основные нежелательные явления (рис. 1), развившиеся на фоне терапии, зарегистрированы у 13 пациентов и представлены следующими проявлениями (в порядке убывания): гриппоподобный синдром (7 пациентов), уменьшение массы тела в пределах 5 кг (4 пациента), обострение хронического гастроуденита (один пациент), обострение нейроциркуляторной дистонии (один пациент). Аллергических реакций выявлено не было.

Следует отметить высокую (100%) приверженность всех пациентов к терапии и своевременное прохождение обследования. Показаний к снижению дозы Альтевира или Рибавега не отмечено.

По результатам вирусологического исследования, к концу 4-й недели у 15 больных отмечено исчезновение РНК *HCV* из сыворотки крови. К концу 12-й недели лечения вирусологический ответ получен у 16 пациентов. К окончанию терапии (6–12 мес в зависимости от генотипа ВГС) РНК *HCV* обнаружена у 4 больных (рис. 2). Таким образом, частота развития РВО соответствовала частоте НВО.

Через 6 мес после окончания терапии (УВО) в сыворотке крови пациентов РНК *HCV* не обнаружена в 75% случаев. Следует отметить, что у одного пациента развился ранний рецидив, а у двух — исчезновение РНК *HCV* в данный период наблюдения. Следовательно, можно отметить отсроченный эффект терапии.

Дальнейшее наблюдение показало, что у всех пациентов с наличием УВО он сохранялся в течение следующих 6 мес (ДВО). Клинико-лабораторное обследование больных через 1,5–2 года показало, что у двух пациентов развился поздний рецидив — в сыворотке крови обнаружена РНК *HCV* при нормальных показателях активности АлАТ и хорошем самочувствии. При проведении анализа количественной ПЦР ВГС уро-

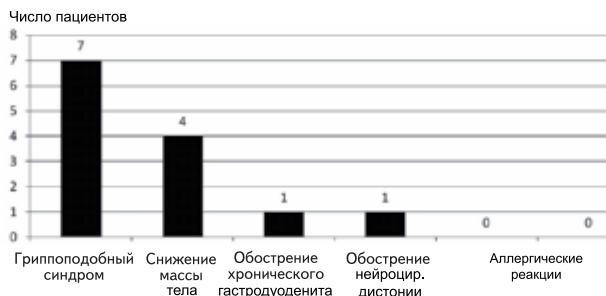


Рис. 1. Частота развития нежелательных явлений на фоне противовирусной терапии Альтевиром с Рибавегом

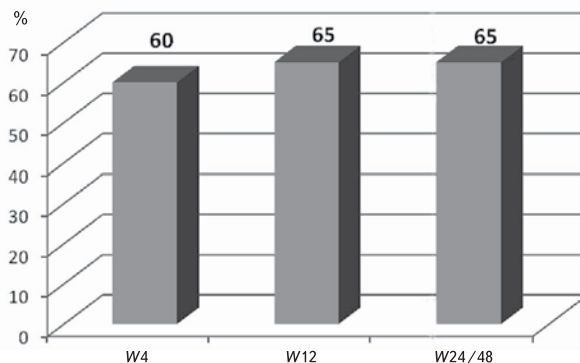


Рис. 2. Динамика РНК вируса гепатита С на фоне терапии

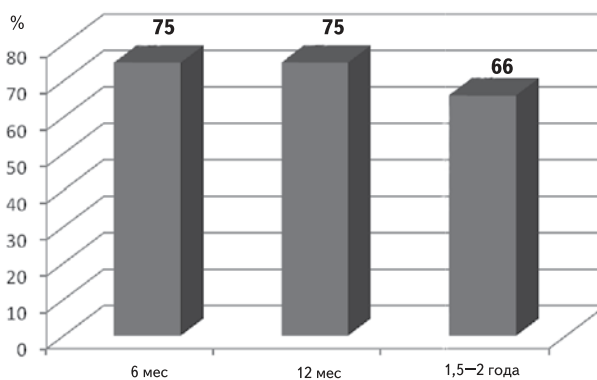


Рис. 3. Динамика РНК вируса гепатита С после окончания курса терапии

вень РНК *HCV* оценивался как низкий. Результаты вирусологического исследования пациентов после окончания терапии представлены на рис. 3.

В настоящее время продолжается клиническое наблюдение за данной группой пациентов, кроме того, группа исследования расширяется и в последующих публикациях мы будем иметь возможность подтвердить наши данные на более презентабельной выборке.

Выводы

Частота развития быстрого, раннего и непосредственного вирусологического ответа при использовании Альтевира в сочетании с Рибавегом в терапии

хронического гепатита С составляет 60, 65 и 65 %, соответственно.

Вирусологический ответ сохраняется у 75 % больных хроническим гепатитом С после терапии (устойчивый и длительный вирусологический ответ) в течение года и снижается до 65 % в течение второго года.

Альтевир является эффективным препаратом для лечения хронического гепатита С. Эффективность применения Альтевира сопоставима с эффективностью рекомбинантных интерферонов альфа-2b зарубежного производства.

Литература

1. Дуданова О. П., Яхонтова О. И. Оценка первичного вирусологического ответа на комбинированную противовирусную терапию при хроническом гепатите В и С с использованием разных способов мониторинга вирусной инфекции // РЖГГК. 2008. № 1. С. 27.
2. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Лапшин А. В., Павлов Ч. С. Стандартный интерферон- α в лечении больных хроническим гепатитом С // РЖГГК. 2007. № 1. С. 14–19.
3. Иониди Е. А., Попов С. Ф., Беликова Е. А. Применение лайфферона в лечении больных хроническим гепатитом С (ХГС) // РЖГГК. 2008. № 1. С. 29.
4. Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. Combination of peginterferon alfa-2a (40kd) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection // New Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 975–982.
5. Zeuzem S., Hultcrants 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. Vol. 40. P. 993–999.
6. EASL. International Consensus Conference on Hepatitis C Paris, 26–28 February 1999 Consensus Statement // J. Hepatol. 1999. Vol. 30, № 5. P. 956–961.
7. Эсауленко Е. В., Павлова О. О., Го А. А., Осе И. В. Эффективность нового отечественного препарата Альтевир (МНН-интерферон альфа-2В) в терапии хронического гепатита С: результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. 2007. № 1. С. 29–35.