



Современные принципы терапии хронических гепатитов В и С

И.В. Маннанова, Ж.Б. Понежева

Адрес для переписки: Жанна Бетовна Понежева, doktorim@mail.ru

Хронические вирусные гепатиты в силу неуклонного прогрессирующего течения с последующим развитием фиброза и цирроза печени представляют актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему. Между тем благодаря фундаментальным успехам в молекулярной биологии и генной инженерии, а также разработкам рекомбинантной технологии и схем противовирусной терапии в изучении и лечении хронических вирусных гепатитов наметился прогресс.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, рекомбинантный интерферон, противовирусная терапия, фиброз печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома

Заболеемость и смертность от хронических диффузных заболеваний печени постоянно увеличиваются. В мире среди всех причин смерти цирроз печени занимает девятое место (шестое место среди лиц трудоспособного возраста) – от 14 до 30 случаев на 100 000 населения. В России этот показатель значительно выше – 60,5 случая на 100 000 населения [1, 2]. Высоким остается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (в 30 раз чаще) у пациентов с фиброзом печени [3]. Оценка степени фиброзных изменений печени при ее поражении – очень важный диагностический этап, поскольку позволяет прогнозировать течение хронического заболевания, проводить отбор пациентов для специфической (противофиброзной) терапии и контролировать эффективность лечения [4]. На протяжении многих лет стандартом диагностики фиброза и цирроза печени у больных хроническими гепатитами различной этиологии остается биопсия печени [5]. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени, широко применяе-

мые в настоящее время, подразделяют на три группы:

- 1) прямые (определение биомаркеров фиброза в сыворотке крови больных), в частности визуальные (эластография печени);
- 2) непрямые (с использованием расчетных индексов определения стадий фиброза печени на основании стандартных гематологических и биохимических параметров крови);
- 3) комбинированные (сочетание прямых и непрямых методов).

Согласно данным литературы, высокоинформативными признаны индексы FIB-4, Fibroindex, Fibro Test, Hepascore, Zeng [6, 7].

Фиброгенез – универсальный процесс прогрессирования хронических заболеваний печени, не зависящий от этиологических факторов, связанный с заменой паренхиматозных клеток соединительной тканью с избыточным накоплением продуктов внеклеточного матрикса и тканевых коллагенов. Накопление фибриллообразующих коллагенов в пространстве Диссе приводит к «капилляризации» и нарушению

архитектоники печени, что препятствует нормальному обмену веществ между кровью синусоидов и гепатоцитами [8–10].

Долгое время фиброз печени считался необратимым патологическим состоянием. Ключевое значение при антифибротической терапии имеет устранение причины повреждения печени. Имеются данные об обратном развитии фиброза после эффективной терапии гемохроматоза и болезни Вильсона – Коновалова, при аутоиммунном гепатите на фоне иммуносупрессивной терапии, вторичном билиарном циррозе печени после хирургической декомпрессии желчевыводящих путей, неалкогольном стеатогепатите при уменьшении массы тела, алкогольном гепатите при абстиненции. Таким образом, фиброз печени на ранних стадиях развития – процесс обратимый [11, 12].

В настоящее время в отношении хронических диффузных заболеваний печени предусмотрено комплексное разнонаправленное лечение. Выделяют два основных направления – этиотропную терапию, предполагающую подавление патологического возбудителя при поражении печени вирусной этиологии, и патогенетическую, корректирующую универсальные звенья фиброгенеза печени. В большинстве случаев препараты для устранения этиологического фактора гепатитов являются и антифибротическими средствами.

Фиброз печени на фоне вирусных гепатитов – процесс динамичный, причем как в сторону прогресса, так и регресса, что подтверждает клиническая практика противовирусной терапии.

В ходе многочисленных исследований выявлена корреляция между



репликативной активностью вируса хронического гепатита В (ХГВ) и риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В [13]. По данным метаанализа исследований эффективности противовирусной терапии ХГВ, снижение вирусемии сопровождается регрессом фиброза печени только при подавлении репликативной активности вируса. У пациентов с элиминацией HBeAg (маркер вирусного гепатита В, указывающий на активное размножение вируса в организме) достоверно уменьшается выраженность цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и увеличивается выживаемость по сравнению с контрольной группой.

Стойкое подавление репликативной активности вируса при лечении ламивудином также сопровождается значительным улучшением прогноза. В многоцентровом исследовании у больных ХГВ HBeAg с выраженным фиброзом печени на фоне лечения ламивудином снижался риск осложнений ($p = 0,047$) [14]. Зафиксированы значимое уменьшение выраженности фиброза (по данным эластометрии) и улучшение гистологической картины у 95% больных циррозом печени.

Сходные результаты получены и при изучении других аналогов нуклеозидов. При лечении адефовиром в течение четырех-пяти лет выраженность фиброза печени снизилась у 70% больных HBeAg-негативным ХГВ [13]. В сравнительном исследовании у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени, получавших телбивудин в течение года, индекс фиброза снижался в 68 и 56% случаев при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном ХГВ соответственно.

При лечении энтекавиром достижение авиремии также ассоциировалось с улучшением гистологической картины печени у больных HBeAg-негативным и HBeAg-позитивным ХГВ, в том числе с ламивудин-резистентными штаммами вируса. В 35–60% случаев уменьшалась выраженность фиброза печени (по данным эластометрии) [13].

Препараты прямого противовирусного действия

Ингибиторы протеазы NS3	NS5A-ингибиторы	Ингибиторы полимеразы NS5B	
		нуклеозидные	ненуклеозидные
<i>Первое поколение</i>			
Боцепревир	Даклатасвир (BMS-790052)	Софосбувир Vx-135 (ALS-2200)	Делеобувир
Телапревир	Ледипасвир (GS-5885)	IDX20963	Дасабувир (ABT-333)
Симепревир	Омбитасвир (ABT-267)	ACH-3422	GS-9669
Фалдапревир	GSK-23336805		BVS-791325
Асунапревир	Саматасвир (RG7227)		NMC647055
Паритапревир (ABT-450)	PPI-668		ABT-072
Данопревир (ACH-1625)	ACH-2928		Сетробувир
<i>Второе поколение</i>			
Гразопревир (МК-5172)	GS-5816	–	–
ACH-2684	ACH-3102		
	Элбасвир (МК-8742)		
	IDX719		
	МК-8408		

Помимо вирус-индуцированного иммуноопосредованного воспаления и некроза ткани печени рассматривают прямое профиброгенное действие вируса гепатита С (Hepatitis C Virus, HCV) при хроническом гепатите С (ХГС). Геном HCV состоит из нескольких участков, которые кодируют различные структурные и неструктурные белки вируса. Белки HCV влияют на внутриклеточные процессы, в том числе активируют различные профиброгенные факторы. Доказано, что эффективная противовирусная терапия уменьшает выраженность фиброза печени у больных ХГС. Стойкий вирусологический ответ ассоциируется с улучшением выживаемости, уменьшением риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

До недавнего времени золотым стандартом терапии ХГС оставалось сочетание пегилированного интерферона и рибавирина [15]. Эффективность подобной терапии, по данным разных авторов, не превышает 46–51% у больных с 1-м генотипом вируса и 80% у больных с не 1-м генотипом вируса [16]. По данным метаанализа клинических исследований эффективности интерферона/пегинтерферона альфа-2а и рибавирина у 1013 больных ХГС, индекс фиброза отсутствовал в 63,6%. Значительное уменьшение фиброза печени заре-

гистрировано у 33,8% из 198 пациентов с компенсированным циррозом печени (от F4 до F3/F2 в 24,2% случаев до F1 – в 9,6% случаев) [17]. Результаты лечения больных циррозом печени представляют особый интерес, поскольку позволяют обсуждать его возможную обратимость.

Последние годы на смену стандартной противовирусной терапии пришли более эффективные схемы тройной терапии с применением ингибиторов протеаз, а также безинтерфероновые схемы. Эти схемы включают моно- или комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), характеризующиеся высокой безопасностью и возможностью использования у пациентов с противопоказаниями к применению интерферонов. ПППД нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами [18]. За основу их классификации взяты белки-мишени, с которыми непосредственно взаимодействуют препараты. Исследуемые и одобренные препараты с прямым противовирусным действием представлены в таблице. Боцепревир и теллапревир, продемонстрировавшие эффективность только в отношении 1-го генотипа вируса, характеризуются низким барьером резистентности и высокой частотой развития нежелатель-

инфекции



ных явлений. Симепревив активен в отношении 1-го, 2-го и 4-го генотипов, имеет хороший профиль безопасности, но обладает низким барьером резистентности [19]. NS5A-ингибиторы первого поколения с достаточно высокой эффективностью имеют низкий барьер

резистентности. Даклатасвир – препарат с высокой противовирусной активностью против всех генотипов вируса [20]. Гразопревив активен в отношении всех типов вируса, имеет более высокий барьер резистентности по сравнению с препаратами первого поколения.

Софосбувир характеризуется мощной противовирусной активностью в отношении всех генотипов, а также высоким барьером резистентности, незначительным числом описанных нежелательных явлений и низким спектром лекарственного взаимодействия [21]. ☺

Литература

1. *Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С.* Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. *Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С.* Актуальные вопросы современной гепатологии. Москва – Ярославль, 2014.
3. *Naveau S., Gaudé G., Asnacios A. et al.* Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. № 1. P. 97–105.
4. *Исаков В.А.* Как определить выраженность фиброза печени и зачем? // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. 2008. Т. 1. № 2. С. 72–75.
5. *Юшук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И.* Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2002. № 1. С. 9–16.
6. *Глазкова Е.Я.* Особенности иммунологического подхода к неинвазивной диагностике фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015.
7. *Lutz H.H., Gassler N., Tischendorf F.W. et al.* Doppler ultrasound of hepatic blood flow for noninvasive evaluation of liver fibrosis compared with liver biopsy and transient elastography // *Dig. Dis. Sci*. 2012. Vol. 57. № 8. P. 2222–2230.
8. *Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н.* Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009. № 2. С. 3–10.
9. *Parsons C.J., Takashima M., Rippe R.A.* Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2007. Vol. 22. Suppl. 1. P. S79–84.
10. *Курышева М.А.* Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее // *РМЖ*. 2010. Т. 18. № 28. С. 1713–1716.
11. *Северов М.В.* Обратимость фиброза и цирроза печени при HCV-инфекции // *Гепатологический форум*. 2008. № 1. С. 2–6.
12. *Rockey D.C.* Antifibrotic therapy in chronic liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005. Vol. 3. № 2. P. 95–107.
13. *Абдурахманов Д.Т., Северов М.В.* Возможен ли регресс фиброза печени при хроническом вирусном гепатите? // *Клиническая фармакология и терапия*. 2011. Т. 20. № 1. С. 21–25.
14. *Lai C.L., Shouval D., Lok A.S. et al.* Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 354. № 10. P. 1011–1020.
15. *Сагалова О.И.* Безинтерфероновая противовирусная терапия хронического гепатита С // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. № 2. С. 41–51.
16. *Флоряну А.И.* Клинико-иммунологические аспекты и эффективность противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
17. *Sammà C., Di Bona D., Schepis F. et al.* Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. № 2. P. 333–342.
18. *George S.L., Bacon B.R., Brunt E.M. et al.* Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. № 3. P. 729–738.
19. *Pawlotsky J.M.* New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development // *Semin. Liver Dis*. 2014. Vol. 34. № 1. P. 22–29.
20. *Stedman C.* Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential // *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2014. Vol. 7. № 3. P. 131–140.
21. *Pawlotsky J.M.* NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C // *J. Hepatol*. 2013. Vol. 59. № 2. P. 375–382.

Modern Principles of Chronic Hepatitis B and C Therapy

I.V. Mannanova, Zh.B. Ponezheva

Central Research Institute of Epidemiology of Russian Agency for Health and Consumer Rights

Contact person: Zhanna Betovna Ponezheva, doktorim@mail.ru

Chronic viral hepatitis because of the steady progressive course with the subsequent development of fibrosis and cirrhosis represent an actual medical and socio-economic problem. Meanwhile, thanks to fundamental achievements in molecular biology and genetic engineering, as well as developments in recombinant technology and antiviral therapy regimens, the progress has been made in the study and treatment of chronic viral hepatitis.

Key words: *chronic viral hepatitis, recombinant interferon, antiviral therapy, liver fibrosis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma*