

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК 616.36-008.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

И.А. Зайцев

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, HCV-ГеноФиброТест

ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

І.А. Зайцев

У статті обговорюються питання прогнозування результатів різних варіантів противірусної терапії гепатиту С до початку і в процесі лікування, можливість використання для цього HCV-ГеноФіброТеста.

Ключові слова: хронічний гепатит С, противірусна терапія, HCV-ГеноФіброТест

PROGNOSIS OF RESULTS OF ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

I.A. Zaitsev

Issues of prognosis of hepatitis C antiviral therapy results before and during treatment, possibility of using HCV-GenoFibroTest have been discussed in the article.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, HCV-GenoFibroTest

В настоящее время лечение хронического гепатита С, благодаря использованию комбинации пегилированного интерферона (ПЭН-ИФН) и рибавирина (РИБ), а у больных, инфицированных 1-м генотипом, – ингибитора протеаз Боцопревира, настолько эффективно, что целью

лечения стало лишь достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО). В относительно недалеком прошлом, когда для лечения использовали линейные интерфероны (ИФН) в качестве монотерапии или в комбинации с РИБ, допускалось, что целью лечения может быть индукция ремиссии. Это отождествлялось с долговременной профилактикой цирроза печени. Отдельные исследователи и сегодня считают, что годовая монотерапии ИФН, даже без развития УВО, увеличивает продолжительность качественных лет предстоящей жизни, в среднем до 3 лет [1]. Однако, в таких исследованиях как HALT-C, EPIC-3 было продемонстрировано, что монотерапия низкими дозами ПЭГ-ИФН, не направленная на достижение УВО, не улучшает прогноз у больных с конечными стадиями заболевания печени [2,3]. Частота декомпенсации, необходимость трансплантации печени и число летальных исходов в таких случаях не меньше, чем у пациентов, не получавших лечения. С тех пор основным вектором совершенствования терапии гепатита С стала нацеленность на достижение максимального результата, а именно – развития УВО.

В связи с этим, возникла необходимость в прогнозировании результатов терапии, дабы своевременно прервать лечение больных с низкой вероятностью достижения УВО, или вообще его не начинать, если

вероятность развития тяжелого фиброза в ближайшие годы представляется низкой. Несмотря на то, что в Украине, как и во всем мире, зарегистрированы наиболее эффективные препараты для лечения гепатита, (такие как Боцепревир, поставляемый в Украину под торговым названием Виктрелис компании MSD), терапия ПЭГ-ИФН и РИБ, а в некоторых случаях и ИФН в комбинации с РИБ, является самой назначаемой. Не последнюю роль в этом играет высокая стоимость тройной терапии.

Естественно, что правильный отбор больных для лечения и мониторинг его эффективности у нас имеют особое значение. Какую же цель преследует отбор больных на лечение? Это, в первую очередь, отсеив пациентов, которым ПВТ просто противопоказана. Во вторую – попытка подобрать оптимальную схему лечения в условиях ограниченных материальных возможностей пациента. В этом случае речь идет о дилемме – назначать больному ИФН и РИБ, или же отложить лечение на некоторое время, в течение которого пациент сможет собрать деньги на терапию, или дожидаться включения в какую-либо государственную или региональную программу лечения гепатита. Для того, чтобы сделать обоснованный прогноз в описанной ситуации, нам необходимо понимать, с одной стороны, насколько велика вероятность развития УВО при той или иной

схеме лечения у данного больного, с другой – какова вероятность прогрессии болезни в ближайшие годы, если лечение не будет назначено.

Разновидность прогноза, позволяющая определить эффективность планируемой терапии до начала лечения, называется прогнозом до лечения (pre-treatment prognosis в англоязычной литературе). Понятно, что вероятность развития УВО зависит от множества факторов. Причем, чем менее эффективной будет планируемая терапия, тем большее влияние окажут эти факторы на конечный результат. Традиционно их принято делить на потенциально корректируемые и некорректируемые. Наиболее весомыми были и остаются некорректируемые, такие как генотип вируса, интенсивность фиброза, вирусная нагрузка. Важна и коинфекция

другими гепатотропными вирусами и ВИЧ, алкогольная болезнь печени. Меньшее влияние оказывают, в известной степени, корректируемые факторы, такие как жировая болезнь печени неалкогольной этиологии, синдром перегрузки железом. В эру, предшествовавшую появлению ПЭГ-ИФН, настоятельно рекомендовалась коррекция последних перед началом противовирусной терапии.

В эру тройной терапии, или эру противовирусных препаратов прямого действия (ППД), влияние перечисленных факторов на результаты лечения существенно уменьшилось (табл. 1) [2]. Понятно, что уменьшение стеатоза или концентрации железа в сыворотке, в какой-то степени, будет способствовать повышению эффективности ПВТ, однако в последних согласительных документах

Таблица 1

Основные и второстепенные факторы, влияющие на эффективность тройной противовирусной терапии гепатита С

Основные факторы
• Высокая вирусная нагрузка (>800,000 IU/ml)
• Наличие тяжелого фиброза или цирроза печени
• Генотип IL28B (СТ/ТТ)
• У ранее получавших лечение: ноль-ответчик
• После начала лечения: снижение вирусной нагрузки менее 1 log после 4 недель вводной фазы
Второстепенные факторы
• Возраст (>40–45)
• Расовая принадлежность
• Генотип 1a
• ИМТ > 30
• Диабет 2 типа
• У ранее получавших лечение: частичный ответ на терапию

Европейской и Американской Ассоциации по изучению болезней печени (соответственно: EASL и AASLD), настоятельных рекомендаций по их коррекции до начала терапии уже нет [2,3].

Определяя вероятность достижения УВО, мы отталкиваемся от результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ), полагая их усредненными, т.к. обычно в них включаются пациенты разного возраста, пола, веса, имеющие отличающиеся по выраженности фиброз, вирусную нагрузку и прочие факторы (табл. 2).

Очевидно, что эффективность терапии будет выше у больных без негативных прогностических факторов, и наоборот. Обычно, врач не держит в уме результатов клинических исследований, отражающих, например, эффективность терапии ПЭГ-ИФН и РИБ у больных старшего возраста с высокой вирусной нагрузкой и выраженным фиброзом. Априори, мы полагаем, что вероятность достижения

УВО будет ниже, причем значительно, по сравнению с усредненными показателями, взятыми из таблицы. А вот насколько ниже? Скорее всего, более или менее правильный прогноз, будет зависеть от осведомленности врача и его личного опыта. Последний, как правило, ограничен даже у врачей с большой практикой. Поэтому нет ничего плохого в использовании тестов, позволяющих установить вероятность развития УВО эмпирически, принимая во внимание более детальные результаты РКИ. Одним из распространенных в Украине методов является HCV-ГеноФиброТест [9]. В качестве переменных в нем используются приведенные к шкале METAVIR активность (A), стадия заболевания (F), определяемые при помощи ФиброТеста, генотип вируса, вирусная нагрузка и полиморфизм гена ИЛ28В (рис.1). Последняя колонка рисунка демонстрирует вероятность развития УВО при терапии ПЭГ-ИФН и РИБ (приведенное внизу диаграммы значение следует вычесть

Таблица 2

**Эффективность различных видов противовирусной терапии
гепатита С по результатам РКИ**

Генотип HCV	Противовирусная терапия и ее продолжительность (недели)						
	IFN α[1]	IFN α [1-3]	IFN α + Rib [1,2]	IFN α + Rib[1,2]	PegIFN [3,4,6]	PegIFN + Rib[1]	PegIFN + Rib [5-7]
	24	48	24	48	48	24	48
1	1,8%	7,6% (2,1-11,2)	17% (15,9-18,1)	32,8% (27,7-36,1)	15,4% (12,5-20,7)	42,4%	49,2% (41,-52,0)
2/3	15,6%	28,2% (14,6-33,3)	65,9% (64,0-68,8)	68,2% (60,7-78,8)	47,7% (44,9-51,3)	82,5%	79,3% (75,7-81,0)

Пациент	Биомаркеры	Гепатит С
Дата рождения 1961-08-23	Дата сдачи анализов 2012-01-05	Вирусная нагрузка при гепатите С 57,800,000 IU/ml (7.8 log)
Пол М		Дата определения вирусной нагрузки 2012-01-09
Возраст 50	Альфа2 Макроглобулин 3.27 g/l	Генотип ВГС Генотип I
генотип IL-28B С/Т	Гаптоглобин 0.24 g/l	Дата определения генотипа 2012-01-09
дата IL-28B 2012-01-11	Аполипопротеин А1 1.39 g/l	
	Билирубин 15 μ mol/l	
	Гамма ГТ 51 IU/l	
	АЛТ 22 IU/l	

Результаты тестов

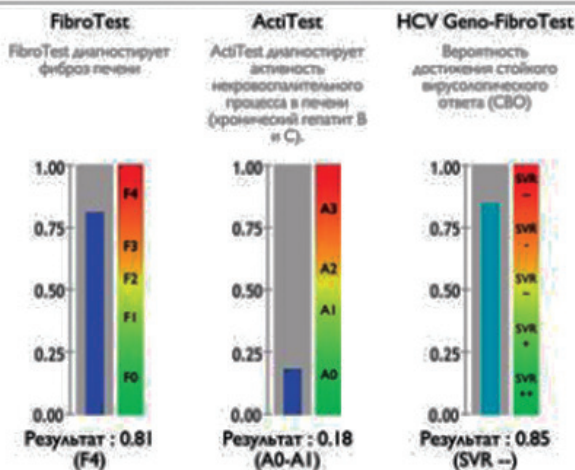


Рисунок 1. Результаты ФиброТеста больного М.

из 1 и умножить на 100%). Не следует абсолютизировать значимость полученного результата. Прежде всего, это связано с тем, что определение активности и стадии заболевания при помощи ФиброТеста предполагает некоторую погрешность. В связи с этим важно, чтобы у пациента, которому проводится тестирование, не было состояния, ведущего к заведомо ложным результатам тестирования (острая воспалительная реакция, гемолиз, синдром Жильбера, острый гепатит).

С другой стороны, не следует забывать, что на полученную в

тесте вероятность развития УВО следует полагаться с определенной долей вероятности. Авторы HCV-ГеноФиброТеста, обсуждая слабые места своего «детища», отмечали, что положительная предсказательная значимость высокой вероятности развития УВО примерно на 30% выше, чем низкой [14]. В целом же полученные результаты можно считать достаточно обоснованными только в диапазоне высокой (около 87%), промежуточной (47%) и низкой (13%) вероятности развития УВО. Если полученное значение УВО не попадает

в обозначенные интервалы, его предсказательная значимость может быть неопределенной.

В любом случае совершенно недопустимо делать вывод о нецелесообразности лечения, основываясь лишь на полученной вероятности УВО. Например, у пациента М., результаты обследования которого приведены на рис. 1, вероятность достижения УВО составляет 15%. Это связано, прежде всего, с наличием у больного тяжелого фиброза (F3-4), инфицированием 1-м генотипом вируса, высокой вирусной нагрузкой и не очень высокой активностью заболевания (A1). Такому пациенту необходимо объяснить, что имеющийся у него тяжелый

фиброз, сам по себе является показанием к началу противовирусной терапии, и это лечение не стоит откладывать, поскольку вероятность развития цирроза в ближайшее время очень высока. При этом следует отметить, что несмотря на наличие негативных предикторов развития УВО, шанс на полное излечение все-таки имеется и составляет 15%. Разумеется, если у больного имеется материальная возможность лечиться комбинацией ПЭГ-ИФН, РИБ и Боцепревира, такой терапии следует отдать предпочтение, т.к. ее эффективность будет выше примерно на 25-30%.

Очень важно подчеркнуть, что вероятность развития УВО,

Таблица 3

Определение вариантов вирусологического ответа на ПВТ[10]

ПЭГ-ИФН+РИБ	
УВО	Устойчивый вирусологический ответ: отсутствие РНК ВГС через 6 месяцев после прекращения ПВТ
БВО	Быстрый вирусологический ответ: отсутствие РНК ВГС через 4 недели после начала лечения
РВО	Ранний вирусологический ответ:
чРВО	Частичный ранний вирусологический ответ: снижение вирусной нагрузки $\geq 2 \log_{10}$ к 12 неделе лечения
зРВО	Завершенный ранний вирусологический ответ: отсутствие вируса к 12 неделе лечения
Ингибиторы протеаз, ПЭГ-ИФН, РИБ	
рБВО	Расширенный быстрый вирусологический ответ: отсутствие РНК ВГС через 4 недели и 12 недель после начала лечения Телапревиром
рВО	Ранний вирусологический ответ: отсутствие вируса к 8 неделе лечения, сохраняющееся до 24 недели лечения Боцепревиром
Пациенты, ранее получавшие лечение	
Рецидив	Вирус исчез в процессе лечения, но появился после его окончания
Ноль-ответчик	Снижение РНК менее $2 \log_{10}$ к 12 неделе лечения
Частичный ответ	Снижение РНК более $2 \log_{10}$ к 12 неделе лечения без последующего исчезновения вируса

определенная до начала лечения, уступает по силе предикторам, основывающимся на оценке ответа на проводимую терапию (on-treatment predictors). Это, по мнению авторов, является существенным недостатком HCV-ГеноФиброТеста. Наиболее значимым предиктором излечения является развитие быстрого вирусологического ответа (БВО) на ПВТ (табл. 3). Такие больные могут, при отсутствии негативных прогностических факторов, предшествующих лечению, лечиться в течение 24 (инфицированные 1-м генотипом) или 16 недель (генотип 2 или 3) без потери эффективности [5, 6].

Если БВО не развивается, но вирус исчезает к 12 неделе лечения (ранний вирусологический ответ – РВО), показана стандартная продолжительность лечения. Если же РВО не развивается, но вирусная нагрузка снижается более чем в 100 раз, по сравнению с исходной, лечение следует продлить на 24 недели, по сравнению со стандартной продолжительностью терапии (до 72 недель у больных инфицированных HCV 1-го генотипа, и 48 – 2/3-м генотипом вируса) [5,6].

Если вирусная нагрузка снижается менее чем на 2 log, или вирус определяется через 24 недели лечения, терапию следует прервать как неэффективную. Формально, при продолжении лечения, вероятность развития вирусологического ответа

очень мала, а «поддерживающая» терапия, как показали результаты РКИ, не предупреждает прогрессию заболевания [2, 3]. За рубежом, где лечение проводится за счет страховых компаний или государства, терапия однозначно будет прервана. Если более эффективного лечения на тот момент существовать не будет, такого пациента постараются включить в одно из многочисленных РКИ.

В Украине перспективы лечения больных, не ответивших на ПВТ, достаточно туманны. Во всяком случае, необходимо информировать пациента о возможности излечения при перелечивании более эффективными препаратами (для больных, инфицированных 1-м генотипом вируса – комбинация ПЭГ-ИФН, РИБ и Боцепревира) и не рекомендовать терапию схожую по эффективности с проведенной.

Если пациент получает тройную терапию, определение ответа на лечение также является неотъемлемой частью сопровождения ПВТ. Если пациент ранее не получал ПВТ и вирус исчезает к 8-й неделе лечения, терапия может продолжаться 28 недель. В противном случае, при условии, что вирус исчезнет к 24 неделе лечения, продолжительность курса терапии составит 48 недель, 36 – из которых больной будет получать 3 препарата. Аналогичная схема лечения используется при перелечивании больных, которые являются

неответчиками на терапию ПЭГ-ИФН и РИБ в прошлом [16].

Интересно, что если вирус исчезнет из крови к концу вводной фазы лечения (разовьется БВО), то добавление третьего препарата у 90% больных, ранее не получавших лечения, не приведет к улучшению результатов терапии [10, 11]. Во многих европейских странах приняты алгоритмы, предписывающие продолжение лечения таких пациентов двумя препаратами. Согласно Британскому руководству по лечению, такие пациенты не должны иметь цирроза печени и других неблагоприятных предикторов, предшествующих началу терапии [15] (рис. 2). Во Франции это должен быть пациент со стадией заболевания не выше 2 по шкале METAVIR, и благоприятным генотипом ИЛ28В (СС) [10].

Очевидно, следование этим алгоритмам позволяет добиться некоторой экономии ресурсов (двойная терапия как минимум в 2,5 раза дешевле тройной и имеет меньшее число побочных эффектов). Риск для пациента при этом минимальный, т.к. в случае неудачи (вероятность 10%), он будет перелечен, опять-таки, за счет государства или страховой компании. Выгода для последних, от использования данного алгоритма, составляет примерно 35000\$ на каждые 10 пролеченных больных с БВО.

Если лечение проводится за счет средств пациента, как это чаще всего бывает в нашей стране, решение о продолжении лечения двумя препаратами должен принять сам пациент. Ему следует разъяснить, что при развитии БВО вероятность излечения при терапии двумя препаратами



Рисунок 2. Алгоритм отбора больных ХВГС на трипл-терапию в Великобритании в зависимости от результатов вводной фазы лечения

будет около 90%, и он сможет сэкономить около 9000\$ [1], однако, у каждого десятого пациента развивается рецидив болезни. Затраты на лечение неответчика, с учетом стоимости предшествующего курса двойной терапии, составят 50200\$ против 26400\$, которые больной мог бы потратить, если бы не пытался сэкономить [10].

Следует иметь ввиду, что все алгоритмы, основывающиеся на определении РНК, хоть чего-то стоят, если для детекции используются достаточно чувствительные методы. В инструкции к Боцепревиру указано, что рекомендации по модификации сроков лечения основываются на исследовании РНК ВГС методом ПЦР

с чувствительностью 9,3 МЕ/мл и нижним пределом квантификации – 25 МЕ/мл. Очевидно, если для мониторинга эффективности лечения используются менее чувствительные тест-системы, полагаться на результаты при определении сроков лечения нельзя. Более того, ошибка будет очень дорого стоить в буквальном смысле: если вирус не будет выявлен на недостаточно чувствительной тест-системе и продолжительность лечения будет необоснованно сокращена, перелечивание пациента потребует значительных затрат. Это налагает на врача дополнительную ответственность при выборе лаборатории, в которой будет проводиться обследование пациента во время лечения.

Литература.

1. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, et al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 1997 Nov 15;127(10):855-65.
2. Lee WM, Dienstag JL, Lindsay KL, et al. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders *Controlled Clinical Trials*, Volume 25, Issue 5, October 2004, Pages 472-492
3. Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011 Jun;140(7):1990-9.
4. Kwo PY. Phase III results in Genotype 1 naïve patients: predictors of response with boceprevir and telaprevir combined with pegylated interferon and ribavirin. *Liver Int.* 2012 Feb; 32 Suppl 1:39-43.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011 Aug;55(2):245-64.
6. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011. Oct; 54(4):1433-44.
7. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998 Nov 19; 339(21):1485-92.
8. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet.* 1998 Oct 31;352(9138):1426-32.
9. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001 Aug; 34(2):395-403.

10. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000 Dec 7;343(23):1673-80.
11. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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 Sep 22;358(9286):958-65.
12. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82.
13. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004 Mar 2; 140(5):346-55.
14. Costa JM, Telehin D, Munteanu M, et al. HCV-GenoFibrotest: a combination of viral, liver and genomic (IL28b, ITPA, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Mar;35(3):204-13.
15. Ramachandran P, Fraser A., Agarwal K., et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 647–662
16. Reddy KR, Lin F, Zoulim F. Response-guided and -unguided treatment of chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2012 Feb;32 Suppl 1:64-73.
17. Vierling J.M., Lawitz E.J., Poordad F. Four-week therapy with peginterferon alfa-2b/ribavirin effectively predicts sustained virologic response in treatment-naïve and previous-treatmentfailure patients with hcv-1 treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin *Journal of Hepatology* 2011 vol. 54 S197
18. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
19. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int*. 2012 Nov;32(10):1477-92.
20. Shiffman ML, Esteban R. Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir? *Liver Int*. 2012 Feb; 32 Suppl 1:54-60.
21. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/victrelis/victrelis_pi.pdf