

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

Н.И. Кузнецов, Е.С. Романова, Г.Ю. Старцева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

© Н.И. Кузнецов, Е.С. Романова, Г.Ю. Старцева, 2018

В статье представлены основные принципы противовирусной терапии гепатита С. Обосновывается необходимость определения причинно-следственной связи между инфицированием вирусом гепатита С и поражением печени. Рассматриваются основная цель и значение противовирусной терапии гепатита С. Дается понятие устойчивого вирусологического ответа. Описываются принципы противовирусной терапии с использованием препаратов интерферона и безинтерфероновой терапии противовирусными препаратами прямого действия у пациентов с острым и хроническим гепатитом С.

**Ключевые слова:** противовирусная терапия; гепатит С; препараты прямого действия.

## MODERN PRINCIPLES OF ANTI-VIRAL THERAPY OF HEPATITIS C

N.I. Kuznetsov, E.S. Romanov, G.Yu. Startseva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

The article presents the basic principles of antiviral therapy for hepatitis C. The main objectives and importance of antiviral therapy for hepatitis C are considered. The concept of a sustained virological response is given. The necessity of determining the causal relationship between infection with the hepatitis C virus and liver damage is substantiated. The article discusses the principles of antiviral therapy using interferon and interferon-free therapy with direct-acting antiviral drugs in both patients with acute and chronic hepatitis C.

**Keywords:** antiviral therapy; hepatitis C; drugs of direct action.

Вирус гепатита С (ВГС) является одним из наиболее частых факторов, вызывающих хроническое заболевание печени. Примерно 71 миллион людей во всем мире страдает этим заболеванием [1].

Благодаря научным достижениям последних десятилетий удалось значительно расширить представления о патогенезе хронического гепатита С (ХГС) и его исходах, что дало возможность разработать эффективные методы диагностики заболевания, определить основные терапевтические направления в лечении и значительно улучшить прогноз. В настоящее время во всем мире продолжается разработка новых групп лекарственных препаратов, позволяющих достигнуть высокой эффективности противовирусной терапии гепатита С и перевести его в разряд излечиваемых заболеваний.

Основной целью противовирусной терапии ХГС является излечение от инфекции, то есть достижение устойчивого вирусологического ответа, который означает отсутствие РНК вируса, определяемой методом полимеразной цеп-

ной реакции (ПЦР) в сыворотке крови, после окончания лечения и сохранение этого результата через 12 или 24 недели после завершения противовирусной терапии.

Устойчивый вирусологический ответ обычно ассоциируется с нормализацией активности ферментов печени и улучшением или исчезновением в ней воспалительных процессов и стабилизацией фиброза у пациентов без цирроза. Получение неопределяемого уровня РНК в сыворотке крови способствует также снижению риска развития тяжелых осложнений у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени. Последние данные изучения влияния устойчивого вирусологического ответа на риск развития первичного рака печени свидетельствуют о том, что риск образования первичного рака печени у пациентов с ХГС, имеющих устойчивый вирусологический ответ, значительно снижается по сравнению с теми пациентами с ХГС, у которых этого ответа нет. К сожалению, устойчивый вирусологический ответ не исключает полностью развитие пер-

вичного рака печени у пациентов с ХГС и циррозом, особенно при наличии кофакторов, таких как метаболический синдром, хронический алкоголизм и сопутствующий гепатит В, способствующих образованию первичного рака печени [2–5]. Получение неопределяемого уровня РНК в сыворотке крови после противовирусной терапии у пациентов с внепеченочными проявлениями ХГС приводит к исчезновению клинических симптомов внепеченочных проявлений и снижает риск летальных исходов от них [6, 7].

Каковы же принципы противовирусной терапии гепатита С?

Прежде всего, раннее начало противовирусной терапии, которое повышает эффективность и сокращает продолжительность терапии.

Перед началом лечения ХГС должна быть определена причинно-следственная связь между инфицированием вирусом гепатита С и поражением печени. Выявление такой связи позволяет исключить возможность поражения печени, обусловленное сопутствующей патологией (метаболический синдром, хронический алкоголизм, аутоиммунные и другие заболевания). До начала лечения необходимо оценить тяжесть поражения печени, то есть необходимо установить, есть или нет у пациента цирроз печени. Его наличие может изменить тактику проведения противовирусной терапии. Обязательным условием осуществления терапии является оценка функции почек с определением креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации, а также обнаружение внепеченочных проявлений ВГС [8].

Выбор схемы противовирусной терапии основывается на анализе ожидаемой эффективности, безопасности режима терапии и экономической целесообразности применения той или иной схемы лечения.

В настоящее время внедрение новых схем безинтерфероновой терапии с использованием противовирусных препаратов прямого действия в РФ затруднено из-за слишком высокой стоимости этих препаратов. Поэтому в условиях ограниченного экономического ресурса применение схем комбинированной терапии ВГС при помощи препаратов интерферона в сочетании с рибавирином сохраняет свою актуальность.

Показанием к началу проведения противовирусной терапии служит поставленный диагноз вирусного гепатита С, подтвержденный наличием РНК ВГС в сыворотке крови, выявленной методом ПЦР.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (2017) [9] предусматривается возможность отсрочки начала противовирусной терапии у пациентов с острым гепатитом на 8–12 недель от начала заболевания из-за возможности спонтанного выздоровления. Пациенты с острым гепати-

том С (ОГС) получают монотерапию препаратами интерферона без рибавирина. Курс терапии составляет 24 недели. Контроль эффективности осуществляют на 12-й и 24-й неделе после окончания лечения. При лечении ОГС можно также прибегнуть к пангенотипической схеме использования препаратов прямого действия: комбинации софосбувира и даклатавира в течение 8 недель. При наличии ВИЧ-инфекции или уровня РНК ВГС > 1 млн МЕ/мл курс может быть удлинён до 12 недель [9].

При проведении противовирусной терапии пациентам с ХГС необходимо выполнить вирусологические тесты (установить уровень РНК ВГС, генотип и субтип ВГС, выявить наличие вируса гепатита В и D), определить степень поражения печени с помощью эластометрии на аппарате FibroScan или с помощью ФиброТеста, кроме того, пациент должен быть обследован на предмет исключения сопутствующих заболеваний с целью достижения максимальной эффективности и обеспечения безопасности терапии.

При лечении ХГС препаратами интерферона (ИФН) противовирусную терапию осуществляют по принципу «терапия согласно вирусологическому ответу», то есть длительность курса терапии определяется сроком получения вирусологического ответа, который оценивается на 4-й неделе лечения (быстрый вирусологический ответ), 12-й неделе (ранний вирусологический ответ) и 24-й неделе (медленный вирусологический ответ). Если ответ наблюдается на 4-й и 12-й неделе от начала терапии, то продолжительность лечения для пациентов со 2-м генотипом вируса и вирусной нагрузкой ниже 800 000 тыс. МЕ/мл может составить 16 недель, а для пациентов с 3-м генотипом и такой же вирусной нагрузкой — 24 недели. При вирусной нагрузке более 800 000 тыс. МЕ/мл независимо от вирусологического ответа и генотипа вируса оптимальным является курс терапии 72 недели. У пациентов с вирусной нагрузкой более 800 000 первый вирусологический ответ может быть получен только на 24-й неделе; если вирусологический ответ регистрируется на 24-й неделе, рекомендуемая продолжительность терапии составляет 72 недели. В настоящее время появились сообщения о циркуляции среди больных ХГС нового варианта 2-го генотипа. Этот вариант генотипа образовался в результате комбинации генотипа 1 и генотипа 2 вируса гепатита С и приобрел свойства генотипа 1. Диагностические тест-системы определяют комбинированный вариант генотипа как генотип 2. В связи с этим пациентам с генотипом 2 рекомендуется проводить противовирусную терапию препаратами ИФН с длительностью курса, соответствующей генотипу 1 ВГС. В процессе противовирусной терапии ХГС ведут динами-

ческое наблюдение, включающее два направления: оценку эффективности терапии и контроль развития нежелательных явлений. Активность АЛТ для выяснения биохимического ответа определяют в те же сроки, что и РНК ВГС. Клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов и других форменных элементов крови осуществляют через 2, 4 недели от начала лечения и затем 1 раз в 4 недели до окончания лечения. Один раз в 3 месяца исследуют уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина.

Дозу ИФН снижают при развитии таких нежелательных явлений, как депрессия, уменьшение абсолютного числа нейтрофилов ниже  $750/\text{мм}^3$  и снижение уровня тромбоцитов менее  $50\,000/\text{мм}^3$ . Если количество нейтрофилов становится ниже  $500/\text{мм}^3$ , а тромбоцитов менее  $25\,000/\text{мм}^3$  ИФН отменяют. Дозу рибавирина снижают на 200 мг за один прием, если у пациента гемоглобин менее 100 г/л, и отменяют при гемоглобине ниже 85 г/л. У больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы дозу рибавирина уменьшают при падении гемоглобина на  $> 20$  г/л от исходного. Использование интерферонотерапии в сочетании с противовирусными препаратами прямого действия позволяет повысить ее эффективность, сократить ее длительность, а следовательно, значительно уменьшить число побочных явлений. У пациентов с 1-м генотипом ВГС применяют такие препараты, как симепревивир (курс — 48 недель), нарлапревивир (курс — 24 недели). Комбинация ИФН с симепревивиром более мягкая по сравнению с нарлапревивиром и не дает побочных эффектов, требующих отмены терапии [10]. Пациентов с генотипом 1 ВГС можно лечить в течение 24 недель комбинацией ПегИФН $\alpha$ , вводимого 1 раз в неделю, рибавирина, даклатасвира и асунапревира, назначаемых ежедневно. Данная схема терапии может применяться как у пациентов без цирроза печени, так и с компенсированным циррозом. Эффективность оценки противовирусной терапии при использовании противовирусных препаратов прямого действия должна проводиться с помощью высокочувствительных тест-систем. Так, при интерферонотерапии в комбинации с симепревивиром оценку осуществляют на 4-й неделе и, если уровень РНК ХГС  $> 25$  МЕ/мл, лечение прекращают.

Противовирусная терапия препаратами прямого действия представляет собой наиболее эффективный метод лечения ХГС с меньшим развитием побочных эффектов. Обязательным условием их применения является анализ терапии, которую может получать пациент по поводу сопутствующих заболеваний. Это необходимо для учета лекарственного взаимодействия противовирусных препаратов прямого действия и препаратов, получаемых пациентом. Рекомендуются, если есть возможность, отменить или

заменить лекарственные препараты, назначенные для лечения сопутствующих заболеваний, с целью уменьшения риска неблагоприятного лекарственного взаимодействия [8] (информация о лекарственных взаимодействиях более 700 препаратов представлена на сайте <http://www.hep-druginteractions.org>).

Противовирусные препараты прямого действия запрещается назначать совместно с лекарственными средствами, клиренс которых зависит от цитохрома Р450. При взаимодействии с этими препаратами значительно снижается концентрация препаратов прямого действия, а следовательно, снижается эффективность терапии.

Терапия противовирусными препаратами прямого действия является комбинированной, то есть назначаются два препарата или один комбинированный препарат, причем эти препараты должны иметь различные точки приложения на процессы репликации ВГС. Так, например, препарат софосбувир представляет собой ингибитор полимеразы, а препарат, в сочетании с которым он используется, даклатасвир — ингибитор NS5A-комплекса. При использовании препаратов, близких по своему действию на репликативный процесс ВГС, уменьшается эффективность противовирусной терапии.

При назначении противовирусной терапии препаратами прямого действия необходимо также учитывать их метаболизм. Если препараты выводятся преимущественно почками, назначение их пациентам с почечной патологией нежелательно.

Обязательным условием назначения противовирусных препаратов прямого действия является оценка степени поражения печени. К сожалению, в РФ имеется только одна схема терапии противовирусными препаратами прямого действия, которая может использоваться у пациентов с декомпенсированным циррозом печени — это комбинация софосбувира и даклатасвира [11, 12].

Зарегистрированные в РФ препараты прямого действия представлены в табл. 1.

При лечении противовирусными препаратами прямого действия без интерферона у пациентов с генотипом 1 ВГС необходимо определять подтип генотипа. От подтипа генотипа 1 зависит длительность и эффективность терапии. При 1в подтипе длительность курса колеблется от 8 до 12 недель. У пациентов без цирроза она составляет 8 недель, у пациентов с циррозом — 12. При проведении противовирусной терапии пангенотипными препаратами не требуется определение генотипа вируса. Длительность курса колеблется также от 8 недель без цирроза печени и до 12 недель у пациентов с циррозом печени.

При лечении пациентов с сопутствующим гепатитом В используют те же схемы, что и для пациентов с ВГС-моноинфекцией (табл. 2).

Таблица 1

Противовирусные препараты прямого действия, разрешенные в РФ

Препараты	Генотип ВГС
Ингибиторы протеазы NS3/4A симепревир нарлапревир асунапревир дасабувир и омбитасвир + паритапревир + ритонавир	Эффективны в отношении 1-го и 4-го генотипов
Ингибитор NS5A-комплекса даклатасвир	Пангенотипный препарат
Ингибитор полимеразы софосбувир	Пангенотипный препарат
Комбинированный препарат глекапревир (ингибитор протеазы NS3/4A) + пибрентасвир (ингибитор NS5A)	Пангенотипный препарат

Таблица 2

Безынтерфероновые схемы противовирусной терапии, используемые в РФ

Паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир	Генотип 1 ВГС
Софосбувир + симепревир +/- рибавирин	Генотип 1 ВГС
Даклатасвир + асунапревир	Генотип 1 ВГС
Даклатасвир + софосбувир +/- рибавирин	Все генотипы
Глекапревир + пибрентасвир	Все генотипы

Во время лечения или после его окончания может наблюдаться активация гепатита В. Если она наступает, пациентам назначают терапию аналогами нуклеозидов. При лечении препаратами прямого действия ХГС с внепеченочными проявлениями курс терапии должен быть не менее 12–24 недель.

Пациенты обычно хорошо переносят лечение противовирусными препаратами прямого действия. Выраженных побочных эффектов, требующих прекращения лечения, практически не наблюдается. Наиболее часто пациенты жалуются на тошноту, слабость, головную боль, усталость.

Мониторинг эффективности противовирусной терапии препаратами прямого действия в процессе лечения не проводят. Однако в Российских рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С от 2017 г. [9] оценку РНК ВГС в сыворотке крови рекомендуют выполнять до начала лечения, на 2-й неделе (оценка приверженности лечению), 4-й, 12-й или 24-й неделе (в конце лечения для пациентов, получавших лечение на 12 или 24 недели соответственно) и на 12-й или 24-й неделе после завершения лечения. Окончательную оценку осуществляют на 48-й неделе. По результатам оценки устойчивого вирусологического ответа (УВО) на 48-й неделе после окончания лечения пациенты без цирроза печени могут быть сняты с диспансерного наблюдения, если у них нормальный уровень АЛТ и неопределяемый уровень РНК в сыворотке крови, оцененные методом ПЦР на высокочувствительных тест-системах (< 15 МЕ/мл).

Пациенты с циррозом печени остаются под наблюдением из-за риска возможного развития первичного рака печени. В процессе динамического наблюдения им 1 раз в год проводят УЗИ брюшной полости и исследуют уровень  $\alpha$ -фетопротеина. Уровень  $\alpha$ -фетопротеина кратен его повышению от исходного. Если при проведении контрольного УЗИ брюшной полости определяется гомогенное образование в печени или кратность повышения  $\alpha$ -фетопротеина превышает 1–1,5 раза от исходного, рекомендуется консультация гепатохирурга по поводу дополнительного обследования для исключения первичного рака печени.

## Заключение

Современные безынтерфероновые схемы противовирусной терапии гепатита С препаратами прямого действия позволяют достигнуть эффективности лечения в 95–98 % случаев. Если эффект терапии сохраняется более 48 недель после окончания лечения, пациент считается излеченным от гепатита С, но, к сожалению, успешная противовирусная терапия не является гарантией от повторного инфицирования.

В странах с ограниченными экономическими ресурсами актуальным остается применение схем противовирусной терапии, включающих препараты ИНФ.

Противовирусная терапия гепатита С должна проводиться под контролем специалистов, имеющих опыт в данной области.



## Список литературы

1. Polaris Observatory HCVC. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161-176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
2. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2013;57(3):964-973. doi: 10.1002/hep.26087.
3. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol*. 2016;64(6):1217-1223. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.034.
4. Kew MC. Interaction between hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinogenesis. *J Viral Hepat*. 2006;13(3):145-149. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00686.x.
5. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, et al. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology*. 1997;112(1):184-187. doi: 10.1016/S0016-5085(97)70233-6.
6. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1345-1360. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035.
7. Caviglia GP, Sciacca C, Abate ML, et al. Chronic hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders: mixed cryoglobulinemia syndrome, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(4):742-747. doi: 10.1111/jgh.12837.
8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: eas/office@easloffice.eu. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
9. Международная ассоциация специалистов в области инфекций. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. – М., 2017. [Mezhdunarodnaya assotsiatsiya spetsialistov v oblasti infektsiy. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitom C. Moscow; 2017. (In Russ.)]
10. Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А., Русанова М.Г., и др. Эффективность и безопасность применения цепагинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепре-вир, цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 48–55. [Blokhhina NP, Nurmukhametova EA, Rusanova MG, et al. The efficacy and safety of double (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin) treatment regimens in chronic hepatitis C patients. The experience of everyday clinical practice. *Zhurnal infektologii*. 2016;8(2):48-55. (In Russ.)]
11. rlsnet.ru [интернет]. Инструкция к медицинскому применению препарата Софосбувир [доступ от 09.10.2018]. Доступ по ссылке [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6715.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6715.htm). [Rlsnet.ru [Internet]. Instructions for medical use of the Sofosbuvir drug [cited 2018 Oct 9]. Available from: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6715.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6715.htm). (In Russ.)]
12. rlsnet.ru [интернет]. Инструкция к медицинскому применению препарата Даклатасвир [доступ от 06.10.2018]. Доступ по ссылке [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6681.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6681.htm). [Rlsnet.ru [Internet]. Instructions for medical use of the Daklatasvir drug [cited 2018 Oct 6]. Available from: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6681.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6681.htm). (In Russ.)]

**Для цитирования:** Кузнецов Н.И., Романова Е.С., Старцева Г.Ю. Современные принципы противовирусной терапии гепатита С. Современный взгляд на проблему // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22. – № 3. – С. 23–27. doi 10.17816/RFD2018323-27.

**For citation:** Kuznetsov NI, Romanov ES, Startseva GYu. Modern principles of anti-viral therapy of hepatitis C. *Russian Family Doctor*. 2018;22(3):23-27. doi 10.17816/RFD2018323-27.

## Информация об авторах

Николай Ильич Кузнецов — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: meri-kuz@s mail.ru.

Елена Сергеевна Романова — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: E.Romanova@szgmu.ru.

Галина Юрьевна Старцева — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: Galina Startseva star661@rambler.ru.

## Information about the authors

Nikolay I. Kuznetsov — DSc, Professor, Department of Infectious Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: meri-kuz@mail.ru.

Elena S. Romanova — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: E.Romanova@szgmu.ru.

Galina Y. Startseva — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: Galina Startseva star661@rambler.ru.