

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.281.8

Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С в максимально ранние сроки

Е.В. Богословская¹, Г.А. Шипулин¹, Е.Н. Родионова¹,
А.В. Лапшин², М.В. Маевская²

(¹Федеральное государственное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Для оптимизации противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С большое значение имеет максимально ранняя оценка эффективности проводимого лечения. Авторами проанализирована предсказательная ценность выявления РНК вируса гепатита С (ВГС) через 1, 3, 7 дней и 1 мес терапии для определения наиболее раннего прогноза ее эффективности. Исследование вирусной нагрузки в указанные сроки позволило выявлять у больных сверх-ранний вирусологический ответ, а также прогнозировать отсутствие в дальнейшем раннего и стойкого вирусологического ответа. Такой подход позволяет учитывать фармакоэкономический аспект лечения хронической HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусное лечение, интерферон- α , пегилированный интерферон, рибавирин, вирусологический ответ.

Вирус гепатита С является основным этиологическим агентом посттрансфузионных гепатитов. К числу клинических особенностей вирусного гепатита С относятся малосимптомный характер течения и высокая частота хронизации инфекционного процесса (40–80%).

Большинству больных с хронической ВГС-инфекцией (ХВГС) показана противовирусная терапия. Практически до конца 90-х годов для этой цели использовали только препараты стандартного интерферона. Несмотря на длительность такой терапии (до 12 мес), эффективность ее была очень низкая (10–25%). Кроме того, необходимость парентерального введе-

ния препаратов и возникновение при этом целого ряда побочных эффектов снижают качество жизни пациентов с ХВГС. Отчасти данную проблему удалось снять разработкой критериев эффективности лечения. Было показано, что выявление РНК ВГС в плазме крови через 1–3 мес применения интерферона является признаком неэффективной терапии, и ее необходимо прерывать [4, 5]. В 1997 г. на конференции, организованной Национальными институтами здоровья США (NIH), было введено понятие раннего вирусологического ответа, определяемого как исчезновение РНК ВГС из плазмы крови больного, получающего монотерапию препаратами стандартного интерфе-

рона, через 3 мес после начала лечения.

В конце 90-х годов появился новый препарат для лечения вирусного гепатита С – рибавирин. При использовании его в комбинации с препаратами стандартного интерферона эффективность терапии повысилась до 25–40%. Разработка последних лет – пегилированная форма интерферона – позволила в комбинации с рибавирином увеличить эти цифры до 50–80%. В настоящее время такая терапия считается «золотым стандартом» в лечении ХВГС. Однако в связи с высокой стоимостью препаратов и эффективностью, далекой от 100%, необходимы дальнейшие исследования, направленные на оцен-

ку результативности терапии в максимально ранние сроки. На сегодняшний день критерием раннего вирусологического ответа при комбинированной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином является снижение вирусной нагрузки более чем на 2 логарифма через 3 мес лечения [7].

Изучение данной проблемы продолжается. В ряде работ установлено, что динамика вирусной нагрузки уже в первые дни лечения может иметь большое предсказательное значение [1, 3, 6]. Для нашей страны особенно актуальна разработка критериев раннего вирусологического ответа для разных схем терапии. Одним из способов решения этого вопроса может быть назначение пациентам более дешевого варианта лечения — например, монотерапии стандартным интерфероном, а в случае ее неэффективности замена на одну из схем комбинированной терапии.

Целью нашего исследования было определение предсказательной ценности выявления РНК вируса гепатита С на ранних сроках лечения (1–7 дней) для наиболее раннего прогноза его эффективности.

Материал и методы исследования

Было обследовано 36 больных, страдавших хроническим вирусным гепатитом С. Всем им назначалась противовирусная терапия по следующим схемам: «Реаферон» («Вектор-Фарм», Россия) и «Веро-рибавирин» («Верофарм», Россия) получали 9 пациентов, «Пегасис» («Хоффманн-Ла Рош», Швейцария) и «Ребетол» («Шеринг-Плау», Бельгия) — 5, «Роферон-пен» («Хоффманн-Ла Рош», Швейцария) и «Ребетол» («Шеринг-Плау», Бельгия) — 16, монотерапию «Реафероном» («Вектор-Фарм», Россия) — 6.

Кровь забирали утром натощак в пробирку с 3% ЭДТА в

соотношении 1:20. В течение 6 ч с момента забора крови отбирали плазму. Для этого цельную кровь центрифугировали при 800–1600g на протяжении 20 мин. Хранили образцы плазмы при температуре -70°C .

РНК ВГС выявляли в плазме с помощью тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (ЦНИИЭ МЗ РФ). Исследования осуществляли до начала лечения, через 1, 3 и 6 мес после его окончания.

Концентрацию РНК ВГС в плазме крови определяли с помощью тест-системы «АмплиСенс ВГС Монитор» (ЦНИИЭ МЗ РФ) до лечения, спустя 1, 3 и 7 дней и через 1 и 3 мес.

Терапию считали эффективной, если у пациента наблюдался стойкий вирусологический ответ, т. е. отсутствие РНК вируса в крови в течение 6 мес после окончания терапии. Ранний вирусологический ответ оценивали через 3 мес лечения и использовали для предсказания стойкого вирусологического ответа. Наличие раннего вирусологического ответа предполагает отсутствие РНК ВГС в плазме крови или снижение вирусной нагрузки ВГС более чем на 2 lg. Предранний вирусологический ответ оценивали спустя 1, 3, 7 дней и через 1 мес после начала лечения и использовали также для предсказания стойкого вирусологического ответа.

Для каждого варианта предраннего вирусологического ответа рассчитывали *положительное предсказательное значение* (PPV) — доля всех пациентов, достигших стойкого ответа, из числа обследованных с определенными показателями снижения вирусной нагрузки и *негативное предсказательное значение* (NPV) — доля пациентов, не достигших стойкого ответа, из числа обследованных с определенными показателями снижения вирусной нагрузки. Показатели PPV и NPV рассчитывали только в случаях, когда число пациентов было более 2.

Результаты исследования и их обсуждение

Противовирусная терапия больных, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, должна продолжаться в течение 6–12 мес. Ее эффективность колеблется от 10 до 80% в зависимости от назначенной схемы, генотипа вируса, вирусной нагрузки до начала лечения, наличия фиброза печени и других факторов. Для того чтобы сократить продолжительность неэффективной терапии, как можно раньше начать новую схему лечения, уменьшить его стоимость и число побочных эффектов, необходима разработка алгоритма мониторинга терапии, который позволил бы в более ранние сроки выявлять пациентов, у которых она будет неэффективной.

Нами изучена динамика вирусной нагрузки ВГС в процессе применения различных схем противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С. На разных сроках лечения оценивали показатели PPV и NPV в зависимости от динамики вирусной нагрузки и схемы терапии (табл. 1–4).

Через 1 день после начала лечения проанализированы результаты комбинированной терапии у 18 пациентов (см. табл. 1). Наилучшим критерием предраннего ответа было снижение вирусной нагрузки более чем на 0,6 lg. В группе лиц, получавших «Пегасис» и «Ребетол», оценка показателей PPV и NPV носила условный характер, поскольку у 2 человек вирусная нагрузка снизилась более чем на 0,6 lg, а у 2 — нет.

Спустя 3 дня (см. табл. 2) зарегистрированы следующие данные (36 пациентов). Для получавших «Реаферон» или комбинированную терапию отечественными препаратами значение NPV составило 100%, если вирусная нагрузка снизи-

Таблица 1

Положительное и негативное предсказательное значение динамики вирусной нагрузки ВГС через 1 день противовирусной терапии, %

| Изучавшийся показатель и схемы терапии | PPV | | | NPV | | |
|--|------|----|------|------|----|------|
| | >0,6 | >1 | >1,5 | <0,6 | ≤1 | <1,5 |
| Изменение вирусной нагрузки в процессе терапии | >0,6 | >1 | >1,5 | <0,6 | ≤1 | <1,5 |
| Роферон-пен + ребетол (n=14) | 73 | 86 | 100 | 100 | 71 | 67 |
| Пегасис + ребетол (n=4) | — | — | — | — | 33 | 33 |

Таблица 2

Положительное и негативное предсказательное значение динамики вирусной нагрузки ВГС через 3 дня противовирусной терапии, %

| Изучавшийся показатель и схемы терапии | PPV | | | NPV | | |
|--|------|-----|------|------|-----|------|
| | >0,6 | >1 | >1,5 | <0,6 | ≤1 | <1,5 |
| Изменение вирусной нагрузки в процессе терапии | >0,6 | >1 | >1,5 | <0,6 | ≤1 | <1,5 |
| Роферон-пен + ребетол (n=16) | 58 | 67 | 75 | 75 | 71 | 58 |
| Пегасис + ребетол (n=5) | 75 | 100 | — | — | — | 33 |
| Реаферон + веро-рибавирин (n=9) | 83 | 100 | 100 | 100 | 100 | 67 |
| Реаферон (n=6) | 25 | 33 | — | — | 100 | 75 |

Таблица 3

Положительное и негативное предсказательное значение динамики вирусной нагрузки ВГС через 7 дней противовирусной терапии, %

| Изучавшийся показатель и схемы терапии | PPV | | | | NPV | | | |
|--|------|-----|------|-----|------|-----|------|----|
| | >0,7 | >1 | >1,5 | >2 | <0,7 | <1 | <1,5 | <2 |
| Изменение вирусной нагрузки в процессе терапии | >0,7 | >1 | >1,5 | >2 | <0,7 | <1 | <1,5 | <2 |
| Роферон-пен + ребетол (n=14) | 46 | 63 | 71 | 75 | 67 | 83 | 86 | 70 |
| Пегасис + ребетол (n=4) | — | — | — | — | — | 33 | 33 | 33 |
| Реаферон + веро-рибавирин (n=4) | 100 | 100 | 100 | 100 | — | — | — | 50 |
| Реаферон (n=6) | 20 | 25 | 50 | — | 100 | 100 | 100 | 80 |

Таблица 4

Положительное и негативное предсказательное значение динамики вирусной нагрузки ВГС через 1 мес противовирусной терапии, %

| Изучавшийся показатель и схемы терапии | PPV | | | | NPV | | | |
|--|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|
| | >1,5 | >2 | >2,5 | >3 | <1,5 | <2 | <2,5 | <3 |
| Изменение вирусной нагрузки в процессе терапии | >1,5 | >2 | >2,5 | >3 | <1,5 | <2 | <2,5 | <3 |
| Роферон-пен + ребетол (n=16) | 54 | 64 | 70 | 88 | 67 | 80 | 83 | 88 |
| Пегасис + ребетол (n=4) | 75 | 100 | 100 | 100 | — | — | — | — |
| Реаферон + веро-рибавирин (n=7) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Реаферон (n=6) | 25 | 25 | 33 | 33 | 100 | 100 | 100 | 100 |

лась менее чем на 1 lg. В двух других группах ни для одного из показателей не получено значение NPV, приближающееся к 100%.

Через 7 дней (см. табл. 3) обследовано 28 пациентов. Наилучшим критерием предраннего ответа было снижение вирусной нагрузки более чем на

1,5 lg. Для получавших моно-терапию интерфероном-α значение NPV составило 100%.

Спустя 1 мес (см. табл. 4) была проанализирована группа, состоявшая из 33 пациентов. Для получавших «Реаферон» или комбинированную терапию отечественными препаратами значение NPV достигало 100%,

если вирусная нагрузка снизилась менее чем на 3 lg, а для получавших «Роферон-пен» и «Ребетол» оно составило 88%.

Через 3 мес лечения у всех больных оценивали ранний вирусологический ответ. Из 36 пациентов у 23 (64%) РНК ВГС не была выявлена, что говорит о наличии раннего вирусологи-

ческого ответа. У 18 из них в дальнейшем наблюдался стойкий вирусологический ответ, а у 5 терапия стала неэффективной к 6–12-му месяцу лечения (т. е. положительное предсказательное значение составило 78%). У 13 человек спустя 3 мес лечения вирусная нагрузка снизилась менее чем на 2 lg: у всех терапия оказалась неэффективной (негативное предсказательное значение составило 100%).

Наиболее показательные результаты (NPV) получены в группе тех, кому назначалась монотерапия «Реафероном». Для них со 100% вероятностью можно было предсказывать отсутствие стойкого ответа начиная с 3-го дня лечения. Низкое значение PPV у таких пациентов было связано с низкой эффективностью монотерапии. Однако при отсутствии вирусологического ответа в первые дни лечения можно изменить ранее назначенную схему, добавив терапию «Рибавирином» либо заменив стандартный интерферон на пегилированный.

Интересно отметить, что схожие результаты (PPV и NPV) зарегистрированы в группе больных, получавших комбинированную терапию «Реафероном» и «Веро-рибавирином». Возможно, это обусловлено невысокой активностью использованного препарата рибавирина. Косвенным подтверждением является также тот факт, что ни один из пациентов с 1-м генотипом ВГС не достиг стойкого виру-

сологического ответа. В то же время значения PPV в данной группе были значительно выше, чем у получавших монотерапию интерфероном- α , что говорит о большей эффективности комбинированных схем.

В случае комбинированной терапии импортными препаратами значение NPV составило 100% только в первый день лечения. Однако в более поздние сроки значения NPV были далеки от 100%, и это может указывать на то, что при недостаточной эффективности интерферона стойкий ответ у ряда больных достигается за счет использования препарата рибавирина. Фактически сниженные показатели NPV в первый месяц лечения были связаны с пациентами, имеющими 1-й генотип вируса. Поскольку именно 1-й генотип отличается сниженной чувствительностью к интерферонам, то эффект от терапии в значительной степени зависит от рибавирина, действие которого проявляется только через 4–8 нед лечения [2].

Оценка PPV и NPV в группе получавших «Пегасис» и «Ребетол» была невозможна в связи с ограниченным количеством пациентов. Стойкого вирусологического ответа не удалось достичь только у одного больного. Так как в настоящее время терапия пегилированным интерфероном в комбинации с рибавирином признана наиболее эффективной, необходимы дополнительные исследования

по предраннему ответу у таких пациентов.

Нами получены предварительные данные о предсказательной ценности маркера вирусной нагрузки в первые дни лечения. Для разработки четких критериев эффективности противовирусной терапии вирусного гепатита С в ранние сроки требуется обследовать большее количество пациентов, получающих разные схемы лечения. Между тем уже полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. В процессе терапии требуется несколько раз проводить исследование на вирусную нагрузку с целью максимально раннего выявления лиц, у которых не наступит стойкий вирусологический ответ. В нашем исследовании в тех случаях, когда отсутствовал предранний ответ в трех постановках вплоть до месяца лечения, терапия оказалась неэффективной, т. е. негативное предсказательное значение составило 100%.

2. Первое исследование целесообразно проводить в первые 24–48 ч после начала лечения. На этом сроке можно с высокой вероятностью выявить пациентов, устойчивых к действию интерферона. В случае комбинированной терапии (особенно при наличии 1-го генотипа) необходимо повторное исследование на вирусную нагрузку провести через 4–8 нед после начала лечения.

Список литературы

1. Родионова Е.Н., Шутулин Г.А., Богословская Е.В. и др. Ранний вирусологический ответ у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), получающих комбинированную терапию «Реафероном» и «Веро-рибавирином» // *Материалы 8-й Рос. конф. «Гепатология сегодня»*. — М., 2003. — С. 12.
2. Herrmann E., Lee J-H., Marinos G. et al. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37, N 6. — P. 1351–1358.
3. Jessner W., Stauber R., Hackl F. et al. Early viral kinetics on treatment with pegylated interferon- α -2a in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection // *J. Viral Hepatitis*. — 2003. — Vol. 10. — P. 37–42.
4. Karino Y., Toyota J., Sugawara M. et al. Early loss of serum hepatitis C virus RNA can predict a sustained response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92, N 1. — P. 61–65.
5. Lee W.M., Reddy K.R., Tong M.J. et al. and Consensus Interferon Study Group. Early hepatitis C virus

- RNA responses predict interferon treatment outcomes in chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 1411–1415.
6. *Magalini A., Puoti M., Putzolu V.* et al. Decrease of HCV RNA after three days of daily interferon treatment is predictive of the virological response at one month // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2000. – Vol. 14. – P. 120–124.
7. *Seeff L.B., Hoofnagle J.H.* Appendix: The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002 // *Clin. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 7, N 1. – P. 261–287.

Evaluation of antiviral therapy efficacy in chronic hepatitis C at maximal early term

Ye.V. Bogoslovskaya, G.A. Shipulin, Ye.N. Rodionova,
A.V. Lapshin, M.V. Maevskaya

The most prompt evaluation of treatment efficacy has high significance for optimization of antiviral therapy in chronic hepatitis C patients. Authors analyze predictive value of hepatitis C virus (HCV) RNA detection on the 1, 3, 7 days and 1 month of therapy for definition of the earliest prognosis of efficacy. Assessment of viral load in these terms has allowed to recognize the superearly virologic response in patients, and to prognosticate absence of the early and sustained virologic response. This approach allows to take into account pharmacoeconomical aspect of chronic HCV-infection treatment.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral treatment, α -interferon, pegylated interferon, ribavirin, virologic response.