

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Бабак О.Я., Кушнир И.Э.

Институт терапии АМН Украины, г.Харьков

По многочисленным данным эпидемиологических исследований последних лет, 15-30% человечества страдает от хронических заболеваний печени и нуждается в медицинской помощи. Особую актуальность приобрела проблема вирусных поражений печени, частота встречаемости которых в настоящее время неуклонно возрастает. По данным ВОЗ, 2 млрд. человек в мире инфицировано вирусом гепатита В, из них 300 млн. являются хроническими носителями инфекции. В мире также насчитывается около 500 млн. инфицированных вирусом гепатита С. Ежегодно от болезней печени, обусловленных вирусами гепатита, умирает от 1 до 2 млн. человек. Наиболее уязвимыми к развитию хронических вирусных гепатитов являются лица молодого возраста. Характеризуясь тяжелым, прогрессирующим течением, эти заболевания приводят временной утрате трудоспособности, а порой и к полной инвалидизации больных, что влечет за собой значительные медицинские, социальные и экономические последствия. Именно поэтому проблема адекватного лечения вирусных заболеваний печени является столь актуальной.

В настоящее время в целях этиотропной терапии используются противовирусные препараты. На протяжении последних 7 лет в мире широко применяется альфа-интерферон (альфа-ИФ) для лечения хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Интерферон обладает противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Он связывается со специфическими рецепторами на поверхности клетки, активируя различные ферменты и гены, что приводит к нарушению репликации, высвобождения РНК вируса, его сборки и проникновения в клетку. Интерфероны также усиливают активность естественных киллеров, созревание цитотоксических Т-клеток и экспрессию антигенов HLA класса I на поверхности клеток, таким образом запуская иммунный механизм уничтожения инфицированных клеток.

По способу производства альфа-ИФ подразделяют на нативные и рекомбинантные виды. К нативным относится человеческий лейкоцитарный и лимфоцитарный интерферон (Веллферон), особенностью которого является максимальная приближенность к эндогенному альфа-ИФ. К рекомбинантным относят альфа-2а-ИФ (Реаферон, РоферонА), альфа-2в-ИФ (Интрон А, Реальдирон) и альфа-2с-ИФ (Бероферон). Используют также ИФ-альфа-п3, ИФ-бета и консенсус-ИФ, которые представляют собой полностью синтетический ИФ I типа, который был создан путем изучения нескольких подтипов ИФ-альфа и последующего синтеза химического вещества, имеющего наиболее часто встречающуюся последовательность аминокислот. По степени эффективности нативные и рекомбинантные ИФ сопоставимы.

Назначение противовирусных препаратов оправдано исключительно при наличии репликации вируса. При этом врач обязан оценить факторы, позволяющие прогнозировать хорошую ответную реакцию на ИФ. Прогностическими критериями эффективности лечения интерфероном больных ХВГ являются: небольшой срок

инфицирования, начало заболевания в зрелом возрасте, высокий уровень аминотрансфераз сыворотки, умеренное воспаление, ограниченное портальными трактами, отсутствие цирроза, низкий уровень сывороточной ДНК-НВВ и РНК-НСV, 2-й и 3-й генетические подтипы НCV, отсутствие сопутствующих заболеваний, отсутствие вируса иммунодефицита и суперинфицирования вирусом гепатита дельта.

Несмотря на доказанную необходимость этиотропной терапии вирусных гепатитов, эффективность последней остается низкой. Достаточно сказать, что прекращения репликации вируса удается добиться всего у трети больных хроническим вирусным гепатитом В, и не более чем у 40-50% - вирусным гепатитом С, даже при тщательном отборе пациентов. У 40-80% из них после прекращения лечения возникает обострение. Несмотря на первоначальный эффект терапии, у значительного числа больных в отдаленном периоде развивается рецидив.

Одной из причин резистентности к ИФ является значительная неоднородность и изменчивость вирусов. В частности, вирус гепатита С имеет 6 генотипов, из которых лишь 2 и 3 подтипы чувствительны к ИФ. Следует отметить также и перманентную изменчивость вируса гепатита С. Многократное обновление антигенной структуры поверхностного сегмента вируса происходит в течение одной минуты. Вариабельность с высокой скоростью мутаций присуща особенно генотипу 1b, что служит одним из объяснений рефрактерности гепатита С с этим генотипом к противовирусной терапии. Существенно снижает эффективность интерферонотерапии образование нейтрализующих антител к альфа-ИФ. Эти антитела чаще образуются при использовании рекомбинантных препаратов (до 30%), значительно реже - нативных (1-2%).

Возможными подходами к повышению эффективности противовирусной терапии может быть применение ИФ-альфа в комбинации с другими противовирусными средствами и использование новых препаратов. В этой связи наиболее перспективными представляются синтетические аналоги нуклеозидов, в частности, производные пуринов (пендикловир, фамцикловир, фамвир, видарабин, рибавирин, ганцикловир) и аналоги пиримидинов (ламивудин, эпивир, зеффикс). Предварительные исследования у человека показали, что основным механизмом действия этих препаратов является подавление активности НВВ-ДНК-полимеразы. В последнее время в литературе широко дискутируется вопрос комбинации ИФ-альфа с рибавирином в дозе 1000-1200 мг/сут в терапии больных ХВГ С. Такая комбинация позволяет добиться удержания или незначительного снижения уровня аминотрансфераз и НCV - РНК, но эти показатели возвращаются к исходному уровню после прекращения лечения.

Одним из мощных ингибиторов репликации вирусов гепатита В и С является Ламивудин. Его применяют по 100-150 мг/сутки в течение 6 месяцев в сочетании с альфа-ИФ, а также в виде монотерапии. При такой терапии у всех больных вирусным гепатитом В наблюда-

лось снижение концентрации HBV-ДНК ниже порога определения. После прекращения терапии она обычно возвращалась к исходному уровню, хотя у части больных отмечалось исчезновение HBeAg, в то время как HBV-ДНК в сыворотке сохранялась.

Следует отметить, что по противовирусной активности ламивудин в 4 раза превосходит интерферон, а их сочетание при вирусном гепатите С не приводит к повышению эффективности лечения по сравнению с монотерапией ламивудином.

Наиболее перспективной в лечении хронических вирусных гепатитов В и С может оказаться комбинация ламивудина и фамцикловира.

В настоящее время ведется попытка использования цитокинов в комплексной терапии вирусных поражений печени. К ним относятся тимозин-альфа, фактор некроза опухолей, альфа-интерлейкин. Эффективность применения тимозина-альфа в дозе 0,9 мг/м² подкожно 2 раза в неделю в течение полугода у больных вирусным гепатитом В к концу лечения составляет 29,4%, а через 6 месяцев после его окончания – 41,2%.

Имеются сообщения об увеличении эффективности ИФ-альфа под влиянием нестероидных противовоспалительных средств типа индометацина или теноксикама, однако подобные результаты требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

Неэффективность ИФ-альфа у значительной части больных ХВГ В является основанием для применения его в комбинации с различными другими препаратами: урсодезоксихолевой кислотой при холестазах и антиоксидантами при избыточном накоплении железа в печени.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Бабак О.Я., Кушнір І.Е.

У зв'язку із особливою актуальністю проблеми вірусних уражень печінки, розглядається дія різноманітних противірусних препаратів. Зроблено висновок про те, що, незважаючи на досягнення вітчизняної та зарубіжної гепатології, проблема ефективної терапії хронічних гепатитів вірусної етіології все ще далека від вирішення.

SUMMARY

PERSPECTIVES OF TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITES

O.Ya. Babak, I.E. Kushnir

In connection with special urgency of the problem of viral injuries of a liver the effect of various antiviral preparations is studied. The conclusion was made that in spite of the achievements of native and foreign hepatology the problem of effective treatment of chronic hepatitis of viral aetiology is still far from solution.

Улучшение эффективности противовирусной терапии возможно путем сочетанного применения ИФ-альфа и Эссенциале, заслуженно считающимся "золотым стандартом тарапии печени" в мире. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований (Williamset et al, Niederau K.U.) показали существенные преимущества эссенциале, применяемого по 2 капсулы 3 раза в день в сочетании ИФ-альфа по 5 МЕ 3 раза в неделю при ХВГ В или по 3 МЕ 3 раза в неделю при ХВГ С по сравнению с плацебо, особенно у больных вирусным гепатитом С, что проявлялось в более выраженном улучшении субъективных и объективных проявлений заболевания печени, а также динамики содержания цитолитических ферментов сыворотки крови в группе ИФ-альфа + эссенциале, чем у лиц, принимавших плацебо. Кроме того доказано, что дальнейший прием препарата после завершения интерферонотерапии существенно уменьшает вероятность рецидива заболевания.

Выводы. Несмотря на достижения отечественной и зарубежной гепатологии, проблема эффективной терапии хронических гепатитов вирусной этиологии все еще далека от разрешения. Выбор специфической терапии с учетом вида вируса, стадии его развития и генотипа, тщательный отбор больных и использование комбинированной терапии могут повысить вероятность очищения организма от вируса и обеспечить длительную биохимическую и морфологическую ремиссию заболевания. Дальнейшие исследования в области иммунологии, молекулярной биологии, вирусологии и эпидемиологии позволят выработать рациональные подходы к лечению и профилактике хронических вирусных гепатитов.