

С. Е. Самсонова*, Н. К. Чиквинидзе, Я. Д. Янковская, С. Н. Жаров

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТИТА С

ГБОУ ВПО РНИМУ им Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

*Самсонова Светлана Евгеньевна, ассистент каф. инфекционных болезней, тропической медицины и эпидемиологии.
E-mail: rossi08@yandex.ru. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В настоящее время гепатит С (ГС) является одной из самых серьезных медицинских и социальных проблем во всем мире. До настоящего времени в России отмечается рост хронических форм ГС. Ежегодный экономический ущерб, наносимый ГС, превышает 2 млрд руб. [1]. Ущерб, наносимый конечными формами заболеваний, связанный с формированием инвалидности, достаточно высок (Майер К.-П., 2004; Силивончик Н. Н., 2000; Соринсон С. Н., 1997; Учайкин В. Ф. и соавт., 2003). Проблема вирусных гепатитов уже переросла из медицинской в общегосударственную во всем мире, в том числе и в России, и они представляют реальную угрозу для здоровья нации.

В последние годы наблюдается подъем заболеваемости вирусными гепатитами с парентеральным механизмом заражения (Лобзин Ю. В., 1999; Иванов И. С., 1998; Сологуб Т. В., 1999; Лучшев В. И., 2000; Фазылов В. Х. и соавт., 1999; Мауер Т. и соавт., 1999). Вирусом гепатита С (HCV) инфицировано в мире более 500 млн человек, что составляет около 10% населения земного шара. Большинство инфицированных являются скрытыми носителями, а у 85% заболевших острым ГС развивается хроническая инфекция, при которой вирус размножается в организме в течение нескольких десятков лет [18].

Известно, что исходами хронического вирусного гепатита являются: цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак (Соринсон С. П., 1997; Мукомолов С. Л. и соавт., 1997; Мауер Т., 1999). Вирусный ГС занимает лидирующее место среди гепатотропных инфекций в развитых странах, где инфицировано 1—2% населения (World Health Organization. Hepatitis C — global prevalence, 2002).

С 2001 г. начали регистрироваться смертельные исходы от терминальных стадий вирусных гепатитов: цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, обусловленных вирусами парентеральных гепатитов (доклады главных специалистов Министерства Республики Беларусь по инфекционным болезням и детским инфекциям 2000—2002 гг.; Ключарева А. А. и др., 2003). В последние годы получены многочисленные и разноречивые данные о естественном течении ГС, факторах, способствующих прогрессированию заболевания (Абдукадырова М. А., 2002; Блюм Х. Е., 2005; Карпов С. Ю. и Крель П. Е., 2005; Майер К.-П., 2001). Также имеются сведения о том, что инфицирование HCV сопровождается достоверным повышением риска развития неходжкинской лимфомы. Это показано в исследовании, выполненном J. Spinelli и соавт. [19]. Согласно полученным результатам, инфицирование HCV было выявлено у 2,4% лиц основной группы и у 0,7% лиц контрольной группы. Исследователи отмечают значимое повышение риска развития неходжкинской лимфомы у лиц, инфицированных HCV, причем риск был

наиболее высоким для диффузной В-клеточной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны [19].

Разрабатываются новые методы диагностики, лечения ГС [7, 14]. Однако остаются проблемы как в трактовке полученных диагностических критериев, так и в их применении для прогнозирования заболевания и оценки эффективности терапии.

Полностью не решена и проблема лечения различных форм HCV-инфекции. До настоящего времени дискутируется вопрос, касающийся сроков начала терапии, доз и длительности лечения, правомерности его назначения больным в латентной фазе HCV-инфекции, а также ролью с нормальным уровнем трансаминаз (Соринсон С. Н., 1999; Цыркунов В. М., 2003; Крель П. Е. и соавт., 2003; Семенешо Т. А., 2005; Сюткин В. Е. и Каленикова Е. И., 2005; Shaki A. O. и соавт., 2002; Davis J., 2003; Mangi A. и соавт., 2001; Fried M., 2002; Hoofhagle J., 2002).

Таким образом, частая хронизация инфекционного процесса, короткие ремиссии, а также недостаточная эффективность медикаментозной терапии и отсутствие специфической вакцины обусловили необходимость поиска новых этиопатогенетических аспектов лечения HCV-инфекции [3].

Современный этап противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С

Лечение ХГС начиналось с монотерапии препаратами интерферона-α (ИФН-α), в настоящее время используется комбинированная терапия (рибавирин и пегилированные интерфероны — ПЭГ-ИФН), которая позволяет повысить эффективность противовирусной терапии (ПВТ) в 10 раз — с 5 до 50%. Лечение ХГС длительное — от полугода до года и более (более длительная терапия способствует более полной и длительной ремиссии) [4]. Появился дифференцированный подход к лечению гепатита с учетом различных генотипов вируса и новая стратегия ПВТ — "терапия в зависимости от ответа" [2].

Начиная с 2011 г. на фармацевтическом рынке стало появляться большое число противовирусных препаратов "специфической направленности" (Specifically Targeted Antiviral Therapy For HCV — STAT-C) и прежде всего ингибиторов вирусных протеаз и полимеразы. Означает ли это конец эпохи золотого стандарта? В исследованиях было показано, что резистентность вируса к большинству ИФН появляется вскоре после начала лечения и не позволяет эффективно использовать их в режиме монотерапии.

Преодолеть резистентность позволяет комбинация препаратов STAT-C с препаратами ИФН или рибавирина. Таким образом, в ближайшем десятилетии рекомендации

по лечению ХГС, по-видимому, будут по-прежнему включать препараты ИФН.

В настоящее время основными перспективными направлениями оптимизации лечения препаратами ИФН больных ХГС являются:

- ♦ сравнение различных схем назначения ПЭГ-ИФН — в фиксированных дозах или в дозах, определяемых в зависимости от массы тела больного;
- ♦ дальнейшая разработка индивидуальных подходов к длительности ПВТ — оптимизация "терапии в зависимости от ответа";
- ♦ преодоление резистентности к ИФН у больных, не ответивших на ПВТ, и лечение рецидивов;
- ♦ разработка новых схем ПВТ, основанных на комбинации препаратов ИФН и/или рибавирина с препаратами группы STAT-C.

Сравнение различных схем назначения ПЭГ-ИФН

Исследование А. Ascione и соавт. [20], посвященное лечению ХГС ПЭГ-ИФН и рибавирином, отвечает требованиям, предъявляемым к таким исследованиям. Больные с ХГС получали ПЭГ-ИФН: 1-я группа — ПЭГ-ИФН- α_{2a} (пегасис), 2-я — ПЭГ-ИФН- α_{2b} (пегинтрон) с рибавирином в эквивалентных дозировках (1000 или 1200 мг/сут). Стойкий вирусологический ответ (СВО) в группе больных, получавших пегасис, составил 68,7%, в группе больных, получавших пегинтрон, — 54,4%.

Результаты другого рандомизированного клинического испытания (MIST) были сообщены на ежегодном форуме в Сан-Франциско осенью 2008 г. [21]. Это исследование несколько отличалось от предыдущего по принципам назначения рибавирина. Пегасис и рибавирин назначали в дозе 1000—1200 мг/сут, а пегинтрон и рибавирин в дозе 1000—1400 мг/сут. Так же как в исследовании А. Ascione и соавт., наблюдались достоверные различия в эффективности лечения между группами больных, инфицированных вирусами 1-го и 4-го генотипов — 48 и 32%.

В исследовании IDEAL различий в эффективности схем лечения ГС, основанных на использовании препаратов пегасис и пегинтрон в комбинации с рибавирином, выявлено не было [22]. Более выраженное миелосупрессивное действие пегасиса обусловлено отличиями фармакокинетики данного препарата.

Оптимизация "терапии в зависимости от ответа"

Начиная с 1998 г., когда были завершены регистрационные испытания комбинированной терапии стандартными ИФН и рибавирином, и почти до настоящего времени одним из фундаментальных положений ПВТ оставался генотип HCV при выборе длительности лечения. Больных с 1-м или 4-м генотипом вируса рекомендовалось лечить дольше, чем больных, инфицированных 2-м или 3-м генотипом. Введение в клиническую практику ПЭГ-ИФН не повлияло на этот постулат. Изучение ранней кинетики вируса в последние годы привело к изменению подходов к лечению больных. Оказалось, что скорость снижения вирусемии (в первые 12 нед терапии) является более важным прогностическим фактором ее эффективности, чем даже генотип вируса [23]. На смену терапии "в зависимости от генотипа" пришла терапия "в зависимости от ответа".

В 2008 г. в исследовании А. Mangia и соавт. [24] уточнены отдельные положения терапии "в зависимости от ответа".

Итак, если первоначально считалось, что 72-недельный курс лечения может быть оправдан только в случае медленного вирусологического ответа (МВО), то последние работы позволяют обсуждать целесообразность удлинения курса терапии до 72 нед всем больным ХГС, инфицированным 1-м генотипом вируса, у которых от-

сутствует быстрый вирусологический ответ (БВО), или по крайней мере тем из них, у кого вирус сохраняется в сыворотке крови после 8-й недели лечения. Другой попыткой повысить эффективность терапии является назначение двойных доз препаратов ПЭГ-ИФН в первые 12 нед лечения (индукционная терапия). В этом плане показательным является сопоставление результатов исследования GAIN и CHARLOT [25, 26].

Преодоление резистентности к ИФН у лиц, не ответивших на ПВТ, и лечение рецидивов

В исследовании REPEAT включались больные, у которых курс лечения пегинтроном и рибавирином в стандартных дозах был неэффективным [27]. Оказалось, что наиболее важным прогностическим фактором, влияющим на результаты лечения, является его длительность. Для сравнения: в исследовании DIRECT, в которое также включались пациенты, не ответившие на лечение ПЭГ-ИФН и рибавирином, стойкий ответ наблюдался у 10% больных при достаточно жесткой терапии ИФН (альфа-кон, 15 мкг/день) и рибавирином [28]. Однако данный препарат в России не зарегистрирован.

В Сан-Франциско осенью 2008 г. были представлены результаты открытого неконтролируемого исследования, включавшего 107 больных с рецидивом после предшествовавшего курса лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином [29]. Все пациенты получали лечение пегасисом и рибавирином в стандартных дозах в течение 72 нед.

Научный комитет Европейского агентства по лекарственным препаратам (CHMP) 23 октября 2008 г. рекомендовал "комбинированную терапию пегасисом и рибавирином всем взрослым больным, у которых предыдущее лечение стандартным или ПЭГ-ИФН и рибавирином оказалось неэффективным".

Комбинированная терапия препаратами ИФН и рибавирина с препаратами группы STAT-C

Ингибиторы протеазы. В 2011 г. на рынке появились два новых противовирусных препарата — ингибиторы протеазы HCV: теллапревир (Vertex) и боцепревир (Shering Plough). Эти препараты планируется применять для лечения больных ХГС в сочетании с ПЭГ-ИФН. Это препараты с прямым противовирусным действием, которые подавляют или блокируют ключевые внутриклеточные этапы репликации вируса, прежде всего ингибиторы протеазы и полимеразы вируса.

По строению выделяют два основных класса ингибиторов протеазы NS3/4a: линейные ковалентные и макроциклические нековалентные.

Полагают, что ингибиторы протеазы NS3/4a блокируют расщепление вирусного полипротеина на различные структурные компоненты, а ингибиторы полимеразы NS5B нарушают процессы репликации вирусной РНК. Кроме того, считается, что NS3/NS4A обеспечивает персистенцию вируса путем блокады toll-like-рецепторов ИФН-продуцирующего сигнала. Поэтому блокирование функции протеазы NS3/4a подавляет репликацию вируса, а также может восстанавливать нарушенную вирусом эндогенную продукцию ИФН [42].

Теллапревир (VX-750) — производное α -кетоамида, которое ковалентной обратимой связью соединяется с протеазой NS3/NS4A.

В двух крупных рандомизированных исследованиях (PROVE-1 и PROVE-2) изучалась эффективность теллапревира в различных дозах и сочетаниях с пегасисом и рибавирином (копегус) у не леченных ранее больных, инфицированных с 1-м генотипом HCV [30, 34].

В группе больных, получавших теллапревир в течение первых 12 нед в дополнение к ПЭГ-ИФН и рибавирину в

течение 48 или 24 нед, СВО был достоверно выше (67 и 61% соответственно), чем при стандартной терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином в течение 48 нед (41%). Данные исследования продемонстрировали статистически достоверное преимущество тройной терапии (телапревир + ПЭГ-ИФН + рибавирин) по сравнению со стандартным режимом (ПЭГ-ИФН + рибавирин). Кроме того, использование телапревира, возможно, позволит сократить общую длительность лечения у больных с 1-м генотипом вируса с 48 до 24 нед.

Особый интерес представляют результаты применения тройной терапии у больных с 1-м генотипом HCV и неэффективностью предыдущего курса, лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином. Результаты лечения телапревиром (в течение 12 нед) в сочетании с пегасисом и рибавирином (в течение 24 нед) показали (исследование PROVE-3), что СВО наблюдался у 51% больных. При этом укороченный курс лечения (в течение 24 нед) не уступал по эффективности стандартному курсу (48 нед) — 51 и 53% соответственно [40]. Таким образом, тройная терапия по эффективности (51 и 53%) значительно превосходила повторный курс лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином (14%) у этой категории больных.

В этом же исследовании было показано, что результаты лечения различались в зависимости от исхода предыдущей терапии. Более высокая эффективность отмечалась в группе больных с рецидивом после лечения по сравнению с больными без ответа на лечение [35].

Нежелательные явления при приеме телапревира включают кожную сыпь (в 10% случаев обуславливает преждевременное прекращение лечения), тошноту, рвоту, анемию.

Боцепревир (SCH 50303) — производное α -кетоамида, которое ковалентной обратимой связью соединяется с протеазой NS3/NS4A.

Первые результаты исследования SPRINT-1 демонстрируют высокую противовирусную эффективность боцепревира в сочетании с ПЭГ-ИФН и рибавирином у больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса: СВО в группе тройной терапии, в том числе при укороченном курсе лечения (28 нед), был достоверно выше (65%), чем у больных, получавших стандартное лечение [35, 36]. В группе пациентов, не ответивших на предшествующую терапию ПЭГ-ИФН и рибавирином (PROVE-3), тройная терапия с телапревиром по указанной выше схеме также была успешна: ответ на 12-й неделе после окончания лечения составил 41% [31]. Одним из наиболее частых нежелательных явлений, связанных с приемом боцепревира, было развитие анемии.

Ванипревир (МК-7009) — конкурентный ингибитор NS3/4a-протеазы — в настоящее время находится во II фазе клинических исследований. Промежуточные результаты лечения больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса и не имевших цирроза печени, продемонстрировали высокую противовирусную эффективность препарата в составе комбинированной терапии. Пациенты разделены на 5 групп (в каждой по 17 человек), первые 4 группы получали ванипревир в различных дозах (от 600 до 3200 мг/сут) в течение 4 нед в сочетании с пегасисом и рибавирином, в дальнейшем, еще в течение 44 нед, больные получали только ПЭГ-ИФН и рибавирин. 5-я группа (контрольная) получала стандартную терапию (ПЭГ-ИФН и рибавирин в течение 48 нед). БВО (авирия на 4-й неделе лечения) наблюдался в 75—82% случаев в группах, получавших ванипревир, по сравнению с 6% в контрольной группе. Полный ранний вирусологический ответ — РВО (авирия на 12-й неделе лечения) также был значительно выше в основных группах (76—89%) по сравнению с контрольной (60%) [37, 42]. У 8 из 75 боль-

ных, получавших ванипревир, был отмечен рецидив вiremии в ходе лечения, у 4 из них выявлены резистентные штаммы вируса вследствие развития мутаций.

R7227 (TMN-191) — макроциклический нековалентный селективный ингибитор протеазы NS3/4A вируса. В одном исследовании было показано, что лечение R7227 в течение 14 дней у больных ХГС привело к снижению уровня вiremии в среднем на $3,8 \log_{10}$ МЕ/мл [38]. Кроме того, отмечено, что лечение R7227 сопровождалось уменьшением концентрации в сыворотке крови неоптерина и IP-10 (белка, стимулирующего синтез ИФН- γ), которые представляют собой биомаркеры воспаления и фиброза соответственно [39].

ТМС435 — макроциклический ингибитор протеазы второго поколения — в исследовании Па фазы (OPERA-1) продемонстрировал высокую противовирусную активность в составе комбинированной терапии с пегасисом и рибавирином у первичных (не получавших ранее лечение) больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом HCV [40].

На 4-й неделе лечения уровень вiremии снизился в среднем на $5,5 \log_{10}$ МЕ/мл, при этом БВО и полный РВО наблюдались в среднем у 79 и 89% больных соответственно. Пациенты принимали ТМС435 в различных дозах (25, 75 и 200 мг) в составе тройной терапии в течение первых 4 нед, затем продолжали получать пегасис и рибавирин. Случаев преждевременного прекращения лечения, обусловленного приемом исследуемого препарата, и вирусологического рецидива в первые 4 нед лечения отмечено не было. По утверждению исследователей, нежелательные явления (тошнота, диарея и головная боль) в большинстве случаев были легкими и умеренными. У некоторых пациентов, принимавших максимальную дозу препарата (200 мг), было отмечено незначительное, обратимое повышение уровня билирубина сыворотки крови.

ВИ201335 — макроциклический ингибитор протеазы, изучается в исследовании SILEN-C1 в составе комбинированной терапии вместе с пегасисом и рибавирином у первичных больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом HCV [41]. БВО и РВО в группе тройной терапии наблюдались в среднем у 82—92% больных по сравнению с 16—42% в контрольной группе.

Первые промежуточные результаты также демонстрируют эффективность ВИ201335 в составе комбинированной терапии с пегасисом и рибавирином у больных, не ответивших на предыдущий курс лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином. В течение 4 нед тройной терапии уровень вiremии снизился в среднем на $4,8—5,2 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с исходным [42]. Среди нежелательных явлений, обусловленных приемом исследуемого препарата, наблюдались зуд, кожная сыпь и гипербилирубинемия.

Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях при монотерапии ингибиторами протеазы отмечен высокий риск развития резистентных штаммов вируса HCV. При этом, как правило, для развития резистентности достаточно формирования одной мутации, что указывает на низкий генетический барьер к резистентности, характерный для этих препаратов. Кроме того, имеется большой риск развития перекрестной резистентности между препаратами.

В частности, результаты наблюдения в течение 2 лет за пациентами, не ответившими на комбинированную противовирусную терапию, включавшую боцепревир, показали, что резистентные к боцепревиру штаммы вируса могут сохраняться почти у половины больных [43].

Риск резистентности существенно ниже при сочетании ингибиторов протеазы с ПЭГ-ИФН и рибавирином. Ингибиторы протеазы неэффективны у больных, инфицированных 3-м генотипом вируса, вследствие исходной генетической резистентности этого варианта HCV к их

действию. Ожидается, что новые ингибиторы протеазы второго поколения будут обладать более высоким генетическим барьером к развитию резистентности, могут быть эффективны при всех генотипах вируса и будут лучше переноситься.

Ингибитор полимеразы NS5B представляет собой РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса, которая катализирует реакцию синтеза комплементарной минус-цепи РНК на основе плюс-цепи РНК. Затем на основе минус-цепи РНК при участии NS5B синтезируются новые плюс-цепи РНК, которые служат основой для синтеза вирусных белков. В молекуле NS5B выделяют три условных фрагмента, которые из-за их своеобразной пространственной конфигурации получили следующие названия: ладонь, большой палец и пальцы. Эти фрагменты содержат мишени (участки А, В, С, D и активный центр) для действия ингибиторов полимеразы.

Выделяют две группы препаратов, подавляющих функцию NSSB-РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса: аналоги нуклеозидов (блокируют активный центр фермента) и ненуклеозидные ингибиторы полимеразы вируса (соединяются с ферментом в участках А, В, С и D). Все эти препараты в настоящее время проходят I—II фазу исследования.

Аналоги нуклеозидов представляют собой структурные аналоги естественных нуклеозидов, в клетке подвергаются фосфорилированию с образованием трифосфатов. Встраиваются в активный центр вместо естественных нуклеозидов и останавливают синтез молекулы РНК. Аналоги нуклеозидов эффективны при всех генотипах вируса HCV. Имеют высокий генетический барьер к развитию резистентности.

Ненуклеозидные ингибиторы полимеразы вируса имеют различные точки приложения в молекуле РНК-полимеразы, в первую очередь блокируют начальную стадию синтеза РНК. Эффективность их применения зависит от генотипа вируса, при этом происходит быстрая селекция резистентных штаммов.

R7128 — наиболее изученный к настоящему времени нуклеозидный аналог в лечении ХГС — представляет собой 2-диокси-2-флюоро-2С-метилцитидин, который встраивается в синтезируемую цепь РНК вируса вместо цитидина и таким образом останавливает ее дальнейший рост. Препарат отличается высоким генетическим барьером к развитию резистентности. Так, в течение 14 дней приема препарата не было отмечено развития резистентных штаммов вируса у больных ХГС, при этом уровень вирусемии снизился в среднем на 2—3 \log_{10} МЕ/мл [44]. Применение R7128 в дозе 1000 и 1500 мг/сут в составе комбинированной терапии с пегасисом и рибавирином у первичных больных с 1-м генотипом вируса или больных, не ответивших на предыдущий курс ПЭГ-ИФН и рибавирина, ассоциировалось с достижением БВО в 85—90% случаев. СВО отмечен у 65% (13/20) пациентов со 2—3-м генотипом вируса, не ответивших на предыдущий курс лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином [45]. Среди нежелательных явлений, связанных с приемом R7128, были отмечены головная боль, повышение температуры, слабость и тошнота.

В настоящее время проходит исследование комбинации R7128 + R7227 (INFORM-1) у больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом HCV. В течение 14 дней комбинированной терапии ингибиторами протеазы и полимеразы у первичных больных, получавших большие дозы препаратов, уровень вирусемии снизился в среднем на 5,1 \log_{10} МЕ/мл, а неопределяемый уровень вирусемии (< 15 МЕ/мл) наблюдался у 63%. У пациентов без какого-либо ответа на предыдущий курс лечения ПЭГ-ИФН и рибавирином (вирус сохранялся в крови на протяжении всего курса лечения) уровень вирусемии снизился в сред-

нем на 4,9 \log_{10} МЕ/мл, а неопределяемый уровень вирусемии (< 15 МЕ/мл) наблюдался у 25%. При этом не было отмечено развития резистентных штаммов вируса и серьезных нежелательных явлений в ходе лечения [46].

Препараты с различным механизмом действия. Доклинические и клинические исследования проходят три ингибитора циклофилина В: Debio-025 (“Debiopharm”), SCY-635 (Scynexis) и NIM811 (“Novartis”). Циклофилин В — универсальный внутриклеточный белок-фермент, который модулирует действие других белков и ферментов. В частности, показано, что циклофилин В усиливает активность полимеразы NS5B вируса и таким образом способствует репликации HCV. Наиболее изученным к настоящему времени ингибитором циклофилина В является Debio-025, который обладает противовирусной активностью в отношении HCV и HIV. Комбинация Debio-025 в дозе в 600 или 1000 мг/сут и пегасиса в течение 4 нед привела к снижению уровня вирусемии в среднем на 4,5 и 6,0 \log_{10} МЕ/мл у больных ХГС, инфицированных 1-м и 2—3-м генотипами HCV соответственно [47].

Достаточно давно обсуждаются препараты, точкой приложения которых является РНК вируса, в частности рибозимы, антисмысловые олигонуклеотиды и ингибиторы IRES, интерлейкины (ИЛ).

Лечение больных ХГС является важной и до конца нерешенной задачей [9]. Во многих специализированных медицинских учреждениях применяется комбинированная терапия из так называемого золотого стандарта, которая включает применение препаратов рекомбинантных ИФН (пегасис, пегинтрон и др.) в комбинации с синтетическими нуклеозидами (рибавирин и его аналоги) [9, 10]. Подобные схемы терапии позволили достичь определенных успехов при лечении больных ХГС. Однако следует отметить, что используемые препараты дороги, дают побочные явления и осложнения: повышение температуры, мышечные и головные боли, депрессивный синдром, лейкопению, тромбоцитопению и др. Кроме того, при длительном лечении препаратами рекомбинантных ИФН, в состав которых входит сывороточный альбумин, наступает аутоиммунный процесс, появляются аллергические реакции [11].

Использование препарата рекомбинантного ИФН лайфферона, не содержащего альбумин, в комбинации с рибавирином и иммуностропными препаратами позволяет добиться положительных результатов лечения у высокого процента больных ХГС [13, 17].

На фармацевтическом рынке до сих пор представлены препараты короткоживущих ИФН, которые используют в лечении больных ХГС.

По данным ряда авторов, препарат рекомбинантного ИЛ-2 в схемах комбинированного лечения (препараты ИФН + препарат рекомбинантного ИЛ-2) ХГС (УВО 36,4 · 15,2%) сопоставим по эффективности с традиционной комбинацией (препараты ИФН + рибавирин) (УВО 39,3 ± 9,4%) [5].

Традиционная оценка РВО (в 3 мес) при терапии препаратами ИФН с препаратом рекомбинантного ИЛ-2 не прогнозирует дальнейшую эффективность терапии (при РВО может определяться первичный УВО при продолжении терапии). Сочетанная терапия препаратами ИФН, рибавирина и препаратом рекомбинантного ИЛ-2 не имеет преимуществ и даже менее эффективна (УВО 16,7 ± 16,7%), чем терапия только препаратами ИФН и препаратом рекомбинантного ИЛ-2 (СВО 36,4 ± 15,2%) [6, 8].

ИЛ-1β синтезируется клетками в ответ на внедрение различных патогенов, в том числе вирусов, и стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций, направленных на развитие местной воспалительной реакции, ограничение распространения инфекции, элиминацию

внедрившихся микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей. Иммуностимулирующее действие является важнейшим свойством данного цитокина и лежит в основе всего комплекса вызываемых им биологических эффектов, направленных на формирование защитных реакций организма. ИЛ-1 β стимулирует как неспецифические механизмы резистентности, связанные главным образом с активацией функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, так и специфический иммунный ответ. Механизм иммуностимулирующего действия ИЛ-1 β связан с увеличением дифференцировки лимфоцитов и повышением их функциональной активности, а именно с усилением синтеза лимфоцитами ИЛ-2, повышением ИЛ-2-зависимой пролиферации, а также увеличением антителообразования. Кроме того, ИЛ-1 β вызывает усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, повышает активность НК-клеток и, что наиболее важно, индуцирует синтез собственного (эндогенного) ИФН. Иммуностимулирующее действие и способность индуцировать продукцию ИФН лежат в основе противовирусной активности ИЛ-1 β продемонстрированной в ряде экспериментальных работ. Однако наиболее интересными являются данные о том, что сам ИЛ-1 β оказывает прямое ингибирующее действие на репликацию HCV в клетках гепатомы человека.

Изменения иммунологических показателей в ходе лечения беталейкином свидетельствуют об активации защитных реакций в результате применения препарата. В то же время терапия беталейкином не приводила к существенным изменениям уровня провоспалительных цитокинов и рецепторного антагониста ИЛ-1 в циркуляции, что свидетельствует об отсутствии проявлений системного воспалительного ответа при введении в организм использованных для лечения доз. Однако при этом к концу курса терапии беталейкином произошло достоверное увеличение содержания ИФН- α в сыворотке крови больных. Можно предположить, что это изменение связано с индукцией синтеза эндогенного ИФН- α под действием препарата и может являться одним из механизмов его противовирусного действия [12].

По-видимому, механизм лечебного действия беталейкина может иметь 3 составляющих. Во-первых, известно, что ИЛ-1 β обладает прямым противовирусным действием в отношении HCV, отличающимся по путям реализации от действия ИФН- α . Во-вторых, беталейкин вызывает индукцию синтеза эндогенного ИФН- α , противовирусного медиатора, способного усилить противовирусное действие. В-третьих, беталейкин обладает широким спектром иммуностимулирующего действия, что подтверждено и в проведенном клиническом исследовании у больных, получавших терапию беталейкином [14—16, 33].

Таким образом, в большинстве приоритетных направлений терапии пегасисом пока остается наиболее эффективным базовым препаратом ИФН, неотъемлемым компонентом комбинированной (двойной и тройной) терапии больных ХГС.

Следует отметить, что даже при использовании наиболее современных схем ПВТ больных ХГС с применением ИФН часть больных не отвечает на данную терапию. Лечение этой группы больных в большинстве случаев остается нерешенной проблемой. Поэтому изучение новых средств ПВТ больных ХГС является весьма актуальным. Имеются данные о том, что применение у больных, не ответивших на терапию ИФН и рибавирином, дополнительного иммуномодулятора усиливает терапевтический эффект (снижение в 6—8 раз цитолиза и активности TNF) [32].

Выбор таких новых средств терапии основан на изучении механизмов противовирусной защиты, а также путей

противодействия развитию защитных реакций, которые эволюционно сформировались у многих вирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шахгельдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М., 2003. — С. 384.
2. Сюткин В. Е. // Клин. фармакол. и тер. — 2008. — № 2. — С. 16—18.
3. Абдурахманов Д. Т. // Клин. патол. — 2010. — № 3.
4. Лучшев В. И., Жаров С. Н., Санин Б. И. // Рос. мед. журн. — 2005. — № 3.
5. Мишура В. М., Красавцев Е. Л. // Пробл. здоровья и экол. — 2006. — № 2 (8). — С. 81—87.
6. Красавцев Е. Л. // Пробл. здоровья и экол. — 2009. — № 1 (19). — С. 136—141.
7. Жаров С. Н., Чернобровкина Т. Я., Лучшев В. И. // Актуальные вопросы гепатологии: Международный Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням. — Витебск, 2008. — Т. 2.
8. Жаворонок С. В., Красавцев Е. Л., Павлович И. Л., Красавцева Л. М. // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: Материалы Рос. науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Санкт-Петербург 22—24 марта 2006 года. — СПб., 2006. — С. 109.
9. Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Воложанин В. М., Гусев Д. А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика и лечение. — СПб., 2003.
10. Богомолов П. О., Буеверов А. О., Плюснин С. В. // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2006. — № 1. — С. 23—26.
11. Нелюбов М. В., Шкалев М. В., Калюжин О. В. // Сборник материалов 15-го Рос. нац. конгресса "Человек и лекарство": Тезисы докл., 14—18 апреля 2008 г. — М., 2008. — С. 243.
12. Кузнецов Н. И., Кабанова В. И., Конусова В. Г. // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2006. — № 5. — С. 8—14.
13. Молостова В. В., Юргель В. В. Опыт применения лайфферона в комбинированной терапии хронического гепатита С. — Омск, 2007.
14. Варюшина Е. А., Конусова В. Г., Симбирцев А. С. и др. // Иммунология. — 2000. — № 3. — С. 18—21.
15. Кетинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. — СПб., 2008.
16. Кузнецов Н. И., Кабанова В. И., Конусова В. Г. и др. // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2006. — № 5. — С. 10—16.
17. Серебряков М. Ю., Воронов А. В., Тищенко М. С. и др. // Вестн. РГМУ. — 2009. — № 1. — С. 47—51.
18. International Consensus Conference of Hepatitis C. Paris, 26—28, February 1999, Consensus Statement // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30, № 5. — P. 956—961.
19. Spinelli J. J., Lai A. S., Krajden M. et al. // Int. J. Cancer. — 2008. — Vol. 122, № 3. — P. 630—633.
20. Ascione A., Tartaglione M., Lampasi F. et al. // Presented at: 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); April 23—27, 2008; Milan, Italy.
21. Rumi M., Aghemo A., Prati G. et al. // 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, October 31—November 4, 2008, San Francisco 2008, oral.
22. McHutchison J., Sulkowski M. // J. Viral Hepatit. — 2008. — Vol. 15, № 3. — P. 475—481.
23. Fried M. W., Hadziyannis S., Shiffman M. et al. // Presented at 43th Annual Meeting of EASL; April 23—27, 2008; Milan, Italy; Hepatology. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 2). — P. S5.
24. Mangia A., Minerva N., Bacca D. et al. // Hepatology. — 2008. — Vol. 47. — P. 43—50.
25. Brady D. E. et al. // 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, October 31—November 4, 2008, San Francisco (GAIN); Hepatology. — 2008. — Vol. 48. — P. 402 A. — Abstr. 208.
26. Roberts S. et al. // 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 2—6, 2007, Boston, oral.
27. Jensen D. M., Freilich B., Andreone P. et al. // Program and abstracts of the 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 2—6, 2007; Boston, Massachusetts. — Abstr. LB4.
28. Bacon B. R., Shiffman M. L., Mendes F. // Hepatology. — 2009. [Epub ahead of print].
29. Kaiser S., Lutze B., Hass H. G. et al. // 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

- 2008). San Francisco. October 31 — November 4, 2008. — Abstr. 1860.
30. Kwo P., Lawitz E., McCone J. et al. // Program and abstracts of the 59th Annual Meeting of the AASLD; October 31 — November 4, 2008; San Francisco, California. — Abstr. LB16.
31. McHutchison J. G., Shiffman M.L., Terrault N. et al. // 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2008). San Francisco, October 31 — November 4, 2008. — Abstr. 269.
32. Millazo L. et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 399—402.
33. Zhu H., Liu C. // Virology. — 2003. — Vol. 77. — P. 5493—5498.
34. Dillon J. // J. Viral Hepatit. — 2004. — Vol. 11 (suppl. 1). — P. 23—97.
35. McHutchison J. G., Manns M. P., Muir A. et al. // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1292—303.
36. Rwo P., Lawitz E. J., McCone J. et al. // Hepatology. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 1). — Abstr. 1027A.
37. Manns M. P., Gane E., Rodriguez-Torres M. et al. // Hepatology. — 2009. — Vol. 50 (suppl. 1). — P. S384.
38. Forestier N., Zeuzem S., Larrey D. et al. // Hepatology. — 2008. — Vol. 48. — Abstr. A1847.
39. Schaefer C. J., Kossen K., Lim S. R. // Hepatology. — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. S415.
40. Manns M., Reesink H., Moreno C. et al. // Hepatology. — 2009. — Vol. 50 (suppl. 1). — P. S7.
41. Sulkowski M. S., Ferenci P., Emanoil Q. et al. // Program and abstracts of the 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 30 — November 3, 2009; Boston, Massachusetts. — Abstr. LB3.
42. Manns M. P., Bourliere M., Benhamou Y. et al. // Hepatology. — 2008. — Vol. 48. — Abstr. A1882.
43. Manns M. P., Bourliere M., Benhamou Y. et al. // Hepatology. — 2008. — Vol. 48. — Abstr. A1882.
44. Reddy R., Rodriguez-Torres M., Gane E. et al. // Hepatology. — 2007. — Vol. 46 (suppl.). — Abstr. 862—863A.
45. Gane E. J., Rodriguez-Torres M., Nelson D. E. et al. // Hepatology. — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. S16.
46. Gane E. J., Roberts S. K., Stedman C. et al. // Hepatology. — 2009. — Vol. 50 (suppl. 1). — P. S380.
47. Flisiak R., Horban A., Gallay P. et al. // Hepatology. — 2008. — Vol. 47, № 3. — P. 817-826.

Поступила 21.11.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.33-005.1-002.44-085.273.5-036.8

В. П. Сажин^{2*}, С. В. Грыженко¹, И. В. Сажин, Д. Е. Климов, В. М. Савельев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

¹Кафедра хирургии и ОВП с курсом эндохирургии ФПДО Рязанского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова;

²РНИМУ им. Н. И. Пирогова; ³Новомосковская городская клиническая больница

*Сажин Александр Вячеславович, д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии педиатрического ф-та 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В последние годы появляется все больше работ, посвященных новым разработкам для выполнения гемостаза при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях (ЯГДК). Этому способствовало внедрение в клиническую практику эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), новых малоинвазивных технологий, которые позволяли в 93—98% случаев эндоскопически устанавливать источник кровотечения, определять его характер и активность [23, 36, 38, 74].

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта и в целом выявляется примерно у 10% населения [42, 80]. По мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, наиболее частыми причинами острых кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта являются гастродуоденальные язвы (ГДЯ), составляющие в общей структуре кровотечений 30—60%, с преимущественной локализацией язвы в ДПК [39, 43, 73].

В большинстве работ отечественных и зарубежных авторов при оценке активности ЯГДК используется классификация по Forrest, которая предусматривает учет эндоскопических признаков кровотечения [15, 36, 55, 74, 76, 79].

Кровотечение язвенной этиологии — самое грозное осложнение ЯБЖ и ЯБДПК, которое наблюдается у 13—25% лиц с язвенной болезнью и является одной из главных причин летальности, колеблющейся от 10 до 13% [6, 9, 31, 41].

Благодаря внедрению в повседневную практику современных методик эндоскопического гемостаза (ЭГ) удалось добиться улучшения результатов. Лечебная эндоскопия показала высокую эффективность при этапном и многократном воздействии на язву после остановки кро-

вотечения [2] для ускорения заживления. При отсутствии эффекта такого воздействия является поводом для обоснования показаний к операции [20, 25, 44, 45, 54, 57].

В настоящее время большинство клиницистов применяют комбинированные способы остановки кровотечения, включающие общие лечебные, гемостатические меры и местную гемостатическую терапию [72, 78]. Вопрос повышения эффективности остановки кровотечения, помимо общепринятых методов гемостатической терапии, заключается в поиске оптимального сочетания эндоскопических и лапароскопических методик, обеспечивающих надежный гемостаз и профилактику рецидива кровотечения [16, 35]. Высокий эффект ЭГ при ЯГДК позволяет применять его в сочетании с комплексной противоязвенной терапией [10, 52].

Отдельный метод или комбинацию методов для конкретного больного выбирают главным образом в соответствии с характеристиками источника кровотечения [16]. Подбор методов ЭГ в первую очередь зависит от их клинической результативности, а при равенстве этого показателя — от соотношения эффективности с простотой выполнения, безопасностью и доступностью [35, 67].

Лечебная эндоскопия при ЯГДК позволяет осуществить временный гемостаз у 96—98% больных, продолжить гемостатическую терапию и адекватно подготовить больных к оперативному вмешательству [25, 32, 37].

Для воздействия через эндоскоп на источник кровотечения с целью достижения гемостаза и профилактики рецидива кровотечения (РК) в настоящее время применяются термическая коагуляция током высокой частоты, лазерным излучением, аргонно-плазменная и тепловая коагуляция; инъекционные методы с введением склерозирующих и сосудосуживающих растворов, клеевых ком-