



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ В И С

Бакулин И. Г.

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

Бакулин Игорь Геннадьевич

E-mail: igbakulin@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Представлены данные о распространенности хронических гепатитов В и С в нашей стране и за рубежом, показаны современные подходы к противовирусной терапии, отражены диагностические алгоритмы при выборе показаний и противопоказаний к антивирусному лечению. Приведены современные взгляды на актуальные и нерешенные вопросы лечения у больных данной категории.

Ключевые слова: хронический гепатит В; хронический гепатит С; противовирусная терапия; нуклеозидные аналоги; пегилированный интерферон-α.

SUMMARY

The article represented the prevalence of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in our country and in the whole world, the modern approaches to the antiviral therapy, the diagnostic algorithms in the assessment of indications and contraindications to the antiviral therapy. There is a modern view on the unsolved problems of the antiviral therapy in such patients.

Keywords: chronic hepatitis B; chronic hepatitis C; antiviral therapy; nucleos (t) ide analogues; pegylated interferon-α.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В

Хронический гепатит В (ХГВ) представляет серьезную проблему для здравоохранения вследствие широкой распространенности HBV-инфекции, значительного хронического потенциала, высокой частоты развития цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также по причине отсутствия в настоящее время эффективных лекарственных препаратов, позволяющих добиваться полного излечения.

По данным ВОЗ, около половины населения Земли живет в регионах с высокой распространенностью HBV, при этом у трети населения имеются признаки наличия HBV-инфекции и около 400 млн человек страдают хроническим гепатитом В (ХГВ). Кроме того, более 1 млн человек ежегодно умирает от HBV-инфекции, что выводит ее на 9-е место среди ведущих причин смерти в мире. Приводятся также данные, что лица, инфицированные вирусом гепатита В, имеют риск развития ГЦК в 25 раз выше,

чем неинфицированные, а 50–55% случаев ГЦК связаны именно с HBV-инфекцией [1; 2].

Следует отметить, что благодаря реализации общественной программы иммунизации ВОЗ с 1991 г. заболеваемость острым гепатитом В значительно снизилась во всех странах. Иммунизация населения в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения привела к снижению заболеваемости острым гепатитом В в различных регионах РФ в 6–10 раз. Однако, несмотря на имеющиеся достижения по профилактике острой HBV-инфекции, заболеваемость ХГВ в течение последних нескольких лет в нашей стране, как и в большинстве развитых стран, сохраняется на прежнем уровне. Так, согласно данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, заболеваемость ХГВ в России в 2007 г. составила 14 чел. на 100 тыс. населения, а уровень носительства возбудителя вирусного гепатита В — 42,7 чел. на 100 тыс. населения [3]. При этом отмечается, что уровень заболеваемости значительно выше в ряде областей на Дальнем

Востоке нашей страны, что, по-видимому, может быть связано с миграционными процессами соседних стран, где отмечается высокая распространенность HBV-инфекции.

Говоря о принципиальных подходах к терапии ХГВ, большинство экспертов на современном этапе ставят вопрос не «кого лечить», а «когда лечить», тем самым указывая, что все носители HBV-инфекции являются потенциальными кандидатами для противовирусной терапии (ПВТ). Показаниями для ПВТ в настоящее время считаются изменение уровня репликации (виремии), биохимической активности патологического процесса и степени фиброза (по данным не- и инвазивной диагностики фиброза печени).

От правильности оценки указанных показателей, а значит, адекватности диагноза будет зависеть эффективность предполагаемого лечения. Таким образом, сталкиваясь с HBV-инфекцией, необходимо помнить о давно известном в медицине принципе: *Diagnosis cetera — ullae therapiae fundamentum* («Достоверный диагноз — основа любого лечения»).

Достижением последних лет явилось понимание значения вирусной нагрузки как независимого фактора прогрессирования патологического процесса в печени у больных с HBV-инфекцией. Было доказано, что риск развития ЦП у больных ХГВ повышается в 2–3 раза при уровне виремии более 10^5 коп/мл. Наибольший риск развития ГЦК отмечается при вирусной нагрузке более 10^5 коп/мл, хотя при вирусной нагрузке 10^4 – 10^5 коп/мл риск возникновения ГЦК также достоверно выше по сравнению с виремией менее 10^4 коп/мл. Кроме того, полученные данные свидетельствовали, что даже при уровне вирусной нагрузки менее 10^4 коп/мл примерно у 10% больных ХГВ имеется риск развития ЦП, а риск развития ГЦК выше в 4 раза, чем у неинфицированных лиц. Таким образом, была показана прямая зависимость между уровнем виремии и заболеваемостью ГЦК даже при отсутствии ЦП, в том числе при отсутствии HBeAg и нормальной активности АЛТ [4].

В связи с этим стойкое подавление вирусной нагрузки у больных ХГВ в настоящее время считается ключевым мероприятием для профилактики прогрессирования заболевания до стадии ЦП, а также развития ГЦК. Надо отметить, что в настоящее время хорошо известны «возможности» по вирусологическому ответу у имеющих на рынке противовирусных препаратов как при наличии, так и при отсутствии HBeAg, что позволяет прогнозировать успех ПВТ (см. рис.).

Вместе с тем, как оказалось, с вирусологическим ответом напрямую связаны и другие положительные моменты при проведении ПВТ у больных ХГВ. Так, исключительно как важное достижение последних лет расценивается доказательство возможности обратного развития фиброза печени (так называемый «гистологический ответ»), в том числе и со стадии ЦП, при достижении авиремии в случае длительно применения нуклеози (ти) дных аналогов (НА).

Ряд исследований демонстрируют, что частота гистологического ответа определяется применением различных групп противовирусных препаратов, а максимальный гистологический ответ наблюдается при длительной терапии НА в течение 6–7 лет. При этом улучшение гистологических показателей по данным биопсии чаще регистрировались у пациентов с УВО начиная с 72-й недели. Кроме того, надо понимать, что максимально быстрое достижение авиремии является залогом профилактики резистентности. Указанные данные обуславливают факт, что для лечения ХГВ должны использоваться наиболее мощные препараты с высоким генетическим барьером (энтекавир и тенофовир), позволяющие быстро снизить вирусную нагрузку до неопределяемого уровня (см. табл.).

Кроме того, в последнее время активно обсуждаются клиренс и сероконверсия HBsAg в качестве максимальной цели при лечении ХГВ, так как вирусологический профиль после HBsAg-сероконверсии соответствует состоянию больных, которые спонтанно выздоровели после острой HBV-инфекции. Таким образом, считается, что состояние после HBsAg-сероконверсии максимально приближено к исходу «выздоровление». Вопрос элиминации HBsAg обсуждается и в контексте возможности достижения указанной цели при длительной терапии НА. Как было представлено группой авторов, частота потери HBsAg через 5 лет после прекращения среди пациентов с успешной 4–5-летней терапией адефовиром (на фоне лечения отмечалось сохранение виремии меньше 1000 коп/мл) составляет 30,3% [5].

Вместе с тем количественная оценка HBsAg в динамике имеет и еще один важный аспект. Этот показатель может применяться с целью оценки целесообразности применения пегилированного интерферона- α (Пег-ИНФ- α) на ранних стадиях (12–24 недели), учитывая, что динамика этого показателя отражает степень активации иммунной системы Пег-ИНФ- α [6].

Кроме того, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют считать, что концентрация HBsAg в сыворотке крови до лечения коррелирует с уровнем циркулярной ковалентно замкнутой ДНК HBV (cccDNA) в гепатоцитах. Зная, что полная эрадикация вируса достигается в случае исчезновения из ядра гепатоцитов cccDNA, обсуждается вопрос о возможности оценки концентрации HBsAg как маркера cccDNA и на фоне терапии. В настоящее время представляется, что при проведении ПВТ в случае уменьшения количества инфицированных гепатоцитов уровень cccDNA не коррелирует с концентрацией HBsAg.

Важным и интересным моментом является рекомендация Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2009) использовать как одно из показаний для ПВТ наличие фиброза ($F \geq 2$ по шкале Metavir) с помощью не- и инвазивной диагностики. Уточняется, что биопсия печени является основным

методом диагностики, однако при этом указывается на возможность применения эластометрии и фибротестов. Данные ряда авторов о применении ультразвуковой эластометрии в динамике при терапии НА позволяют расценивать этот метод диагностики как метод выбора у данной категории больных [7]. Тем не менее представляется, что для полноценного использования неинвазивных тестов, понимания их точки приложения необходимы контролируемые исследования по сравнению морфологических данных и результатов указанных методов у больных при проведении длительной терапии НА.

В полной мере проблемность относится и к лечению — повышение эффективности терапии ХГВ остается наиболее острым вопросом. К сожалению, полная эрадикация вируса при лечении ХГВ — идеальная, но в настоящее время трудно- или недостижимая цель, поскольку остаточная репликация HBV обнаруживается у большинства пациентов. В связи с вышеизложенным основные цели терапии ХГВ — это подавление репликации вируса, постоянный контроль за ней, прекращение прогрессии заболевания, достижение регресса воспалительных и фибротических изменений в печени, профилактика ЦП и ГЦК.

Достаточно актуальным остается вопрос выбора терапии у пациентов ХГВ. Согласно рекомендациям ведущих экспертов в случае ХГВ, резистентного к нуклеози (ти) дам, или в случае ХГВ с исходом в цирроз оптимальными препаратами выбора являются НА. Рекомендации по ПВТ для наивных пациентов ХГВ продолжают уточняться. Препаратами первой линии наряду с НА (предпочтение отдается препаратам с максимальной антивирусной активностью и высоким генетическим барьером) являются Пег-ИФН-α.

Среди важных преимуществ терапии ПегИФН-α называется отсутствие лекарственной резистентности и курсовой характер применения (48 недель). Кроме того, в качестве преимущества некоторые авторы считают возможность потери HBsAg пациентами, которые достигли вирусологического ответа. Вместе с тем не прямые сравнительные исследования по частоте потери HBsAg у HBeAg-позитивных пациентов показали сравнимые результаты. Так, после 48-недельной терапии ПегИФН-α^{2b} и после 96 недель терапии энтекавиром частота клиренса HBsAg составила 7,0 и 5,1 % соответственно (в обоих случаях оценка потери HBsAg проводилась после 24 недель наблюдения) [8; 9]. Говоря об элиминации HBsAg у HBeAg-негативных пациентов, можно отметить, что в настоящее время известно, что потеря HBsAg наблюдается редко и имеет тенденцию к нарастанию после прекращения терапии как при применении ИФН-терапии, так и НА. Пока имеются единичные исследования по оценке отсроченным HBsAg клиренсу/сероконверсии в результате ПВТ [5; 10; 11]. Несомненно, накопление данных позволит более адекватно оценивать эффективность того или иного варианта лечения.

Вместе с тем наличие НЯ, меньшая анти-вирусная мощность по сравнению с НА (см. рис.), определенные характеристики пациентов, у которых ИФН-терапия может быть эффективной, ограничивают возможности применения указанной группы препаратов.

Что касается применения современных НА, то основными преимуществами считаются не только удобство в приеме препаратов и удовлетворительное качество жизни, несмотря на продолжительное лечение, но и высокая антивирусная активность препаратов, что позволяет длительно поддерживать авиремию, достоверное достижение регресса фибротических и воспалительных изменений в печени, возможность контролировать заболевание у подавляющего большинства пациентов.

Еще один вопрос, который достаточно давно обсуждается, — возможность комбинированного применения ИФН-α и НА. Какие на сегодняшний день мнения? Согласно нескольким рандомизированным контролируемым исследованиям, достоверных данных о преимуществах комбинированного лечения перед монотерапией по скорости достижения супрессии ДНК HBV, частоте сероконверсии HBeAg и HBsAg, по достижению гистологического ответа не получено [12]. Эффективность других схем комбинированной терапии аналогами нуклеотидов и нуклеозидов пока не определена и требует дальнейшего изучения.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С

По данным ВОЗ, в 2007 г. число носителей вируса гепатита С в мире составляло более 180 млн человек. При этом ежегодно регистрируют 3–4 млн новых случаев гепатита С и ситуация, по-видимому, будет сохраняться на прежнем уровне из-за отсутствия профилактических вакцин против HCV-инфекции.

Актуальность проблемы хронического гепатита С (ХГС) связана в первую очередь с высоким удельным весом в структуре хронических вирусных гепатитов как в нашей стране, так и за рубежом. Так, по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, удельный вес ХГС в общей структуре хронических вирусных гепатитов в течение последних нескольких лет — стабильно более 70%. При этом сохраняется тенденция к повышению заболеваемости ХГС, уровень которой в 2008 г. составил 39 чел. на 100 тыс. населения [3]. Следует понимать, что вирус гепатита С является одной из ведущих причин как хронических гепатитов, ЦП, так и ГЦК. Кроме того, по официальным данным, HCV-инфекция — основная причина трансплантации печени в Европе и США.

Кроме того, актуальность проблемы ХГС повышается при сочетании нескольких патогенных факторов, в частности при HCV-инфекции и наличии сопутствующих алкогольных поражений



печени. Известно, что сочетание HCV-инфекции и алкогольного фактора приводит к более агрессивному течению заболевания, а также может служить неблагоприятным предиктором эффективности ПВТ. К сожалению, высокая частота указанных сочетанных поражений печени характерна и для нашей страны, учитывая наши лидирующие позиции в мире по потреблению алкоголя на душу населения.

Говоря о противовирусном лечении, можно отметить, что за последние годы произошла эволюция взглядов на эффективность ПВТ у пациентов ХГС. Еще 10 лет назад ХГС считался заболеванием, которое с трудом поддается лечению. В настоящее время отмечается, что частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) значительно возросла благодаря разработке новых схем лечения с применением Пег-ИНФ-α в комбинации с рибавирином, что позволило добиться у больных ХГС дальнейшего улучшения результатов лечения, обеспечивая УВО у больных, инфицированных генотипом 1 вируса, более чем в 50% случаев, а у больных, инфицированных 2-м или 3-м генотипом, — 76–88%, что значительно превышает частоту достижения УВО при лечении стандартным интерфероном-α (ИФН-α) в комбинации с рибавирином [13; 14].

Достижением последних лет можно считать доказательство того, что УВО равноценен полному пожизненному излечению и улучшает прогноз заболевания в целом [15].

Современные подходы к ПВТ основываются на правильной оценке вирусологического ответа, от варианта которого зависят прогноз лечения, длительность терапии и дальнейшая тактика. Наибольший интерес заслуживают рекомендации как по сокращению, так и удлинению сроков ПВТ. Предварительные результаты о сопоставимой эффективности 16- и 24-недельного курса ПВТ у больных 2-м и 3-м генотипом HCV при наличии быстрого вирусологического ответа (то есть при отрицательной HCV РНК после 4 недель лечения) и низкой вирусемии до лечения (менее 400000 МЕ/мл), равно как и при 1-м генотипе, где обсуждалась возможность о сокращении ПВТ до 24 недель, пока не нашли своего подтверждения за недостаточностью данных. Поэтому на сегодняшний день рекомендации по возможности сокращения длительности ПВТ еще должны пройти не только испытание временем, но и получить достоверное подтверждение. Вместе с тем получены достаточные доказательства того, что для пациентов с медленным вирусологическим ответом требуется пролонгирование терапии до 72 недель [15].

Несмотря на достижения, серьезной проблемой при проведении ПВТ больных ХГС являются так называемые «нореспондеры» — пациенты, у которых терапия оказалась неэффективной, пул которых в последние годы продолжает увеличиваться. По прогнозам ведущих экспертов, число нореспондеров к 2011 году достигнет в мире более 500 тыс. человек. В связи с этим особенно важным

является появление в клинической практике так широко обсуждаемых первых ингибиторов протеазы NS3/4A (телапревир, боцепревир), основной точкой приложения которых считается как раз указанная категория пациентов и которые будут применяться в качестве третьего компонента в уже известной стандартной схеме (Пег-ИНФ-α + рибавирин). К сожалению, в клинических исследованиях тройная терапия показала большее количество нежелательных явлений (НЯ), в том числе таких, как анемия, сыпь и другие, которые, по-видимому, будут являться лимитирующим фактором для полноценной ПВТ.

Однако появление в РФ ингибиторов протеазы ожидается только через несколько лет, что требует принятия решения в отношении нореспондеров. Среди возможных вариантов обсуждаются повторная терапия, выжидательная тактика. При этом противники повторной терапии указывают на длительную выживаемость пациентов без лечения, потенциально достаточную для того, чтобы находиться в стадии ожидания новых препаратов. С другой стороны, сторонники повторной терапии указывают, что продвинутая стадия фиброза с возрастом может привести к развитию ГЦК, минуя стадию цирроза, или к снижению шансов на достижение УВО вследствие появления сопутствующих заболеваний, прогрессирования фиброза и по этой причине — большего числа НЯ. Кроме того, достижением последних лет явились результаты исследования HALT-C, которые показали, что длительная терапия поддерживающими дозами Пег-ИНФ-α у пациентов ЦП не приводит к каким-либо достоверным положительным эффектам по сравнению с группой без лечения по таким критериям, как выживаемость, прогрессирование фиброза, частота декомпенсаций и частота развития ГЦК [16], что требует более агрессивной тактики по отношению к пациентам на стадии уже продвинутого фиброза. С другой стороны, ПВТ у больных ЦП является серьезной проблемой, учитывая полиморбидность указанной категории пациентов, потенциально низкую частоту УВО, повышенную частоту развития у них НЯ.

Не менее важным аспектом ПВТ при ХГС и наибольшие трудности вызывает ведение пациентов с развитием различных нежелательных явлений (НЯ), адекватное и своевременное купирование которых позволяет избежать модификации дозы, сохранить приверженность пациента к терапии и, наконец, добиться желаемой эффективности лечения.

Особое значение имеют гематологические НЯ, в зависимости от генеза которых выделяют ИФН-индуцированные цитопении (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения) и рибавирин-индуцированную анемию.

Патогенез лейкопении и нейтропении обусловлен миелосупрессивным действием ИФН-α. Однако проблема заключается в том, что до сих пор считается, что ИФН-индуцированные нейтропении являются фактором риска развития инфекционных

осложнений. Вместе с тем в нескольких исследованиях было показано отсутствие взаимосвязи между числом нейтрофилов и частотой инфекционных осложнений при ПВТ у пациентов ХГС [17; 18]. Так, при обследовании 4243 больных, получавших Пег-ИФН- α и рибавирин в ходе клинического исследования WIN-R, развитие тяжелых инфекционных НЯ зарегистрировано только у 30 больных (0,7%), при этом среднее число нейтрофилов и средняя степень изменения их числа не отличались в группах больных с наличием инфекционных НЯ и без них, равно как не отличалось число больных в обеих группах с нейтропенией менее $750 \times 10^9/\text{л}$ [19]. Предметом обсуждения до настоящего времени является эффективность и безопасность в отдаленном периоде препаратов гранулоцитарного колонийстимулирующего фактора (лейкопоэтиков) при коррекции нейтро- и лейкопении, что, по-видимому, будет требовать дальнейшего изучения.

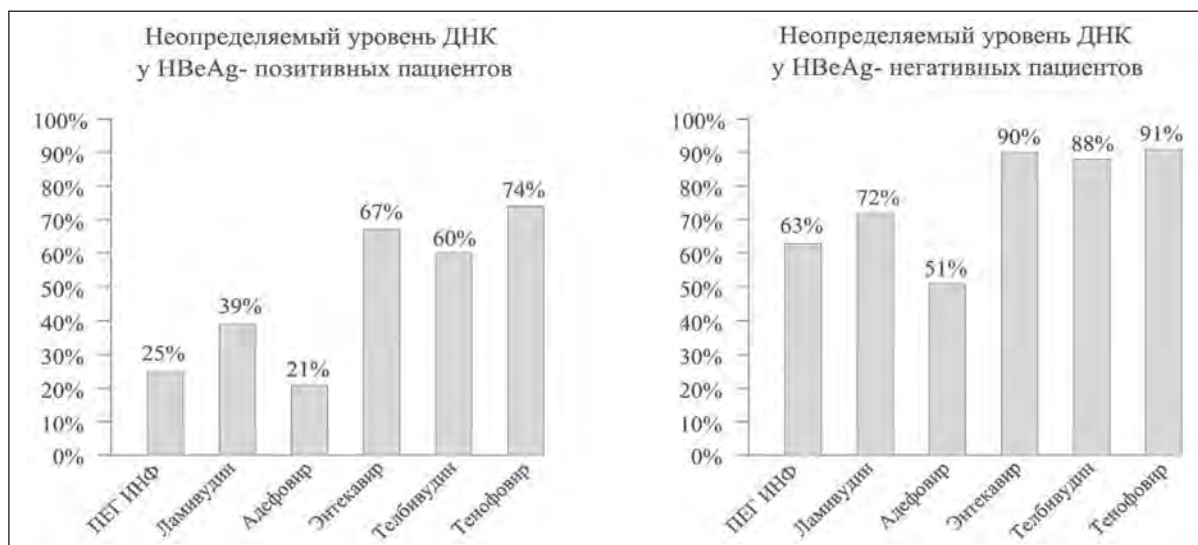
Не менее большое значение исследователи отводят развитию тромбоцитопении, патогенез которой при ХГС, по-видимому, в большинстве случаев имеет смешанный характер. С одной стороны, имеет место миелосупрессия, которая является одной из частых причин тромбоцитопении при вирусных заболеваниях печени вследствие прямого действия вирусов. С другой стороны, при ХГС вследствие образования антитромбоцитарных антител может реализовываться иммунный механизм повышенного разрушения тромбоцитов. В дополнение ко всему указанному применение ИФН-терапии может способствовать относительному дефициту тромбопоэтина и нарушению тромбопоэза, что может приводить к снижению числа тромбоцитов или усугублять уже имеющуюся тромбоцитопению.

Надо отметить, что проведение ПВТ приводит к развитию умеренной и тяжелой тромбоцитопении (число тромбоцитов меньше 50000 кл/мкл) лишь у 1–4% пациентов [13; 14]. В плане клинического

значения тромбоцитопения рассматривается как фактор риска развития геморрагических осложнений. Однако проведенный в ряде исследований корреляционный анализ между частотой кровотечений и снижением числа тромбоцитов не выявил взаимосвязи между указанными параметрами, а риск развития кровотечения даже при тромбоцитопении $25\,000 - 50\,000 \text{ кл/мкл}$ отмечен как крайне низкий [20].

В последнее время предметом изучения являются агонисты рецептора тромбопоэтина, в частности, элтромбопаг, который исследовался для лечения тромбоцитопении различной этиологии (при хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, при химиотерапии в онкологии). Предварительные данные свидетельствуют о том, что элтромбопаг эффективен в отношении как повышения числа тромбоцитов, так и снижения риска кровоточивости [21; 22]. В настоящее время препарат зарегистрирован во многих странах, в том числе и РФ, для лечения тромбоцитопенической пурпуры. Кроме того, известны положительные результаты отдельных клинических исследований по применению элтромбопага у больных циррозом печени в исходе ХГС, которые могут свидетельствовать о том, что его применение для увеличения и поддержания содержания тромбоцитов перед началом и на фоне ПВТ у данной категории больных может быть методом выбора [23].

До сих пор продолжают активно обсуждать подходы по коррекции анемии при проведении ПВТ. Что касается патогенеза анемии, то это вопросов не вызывает. Однако дискуссии ведутся по поводу возможности и безопасности в отдаленном периоде применения препаратов эритропоэтина при коррекции анемии. С другой стороны, альтернативой может быть лишь модификация дозы рибавирина, что,



Частота исчезновения HBV ДНК при 48-недельной терапии у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов (обобщенные данные 44-й конференции EASL, 2009)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛОГОВ НУКЛЕОТИ (ЗИ) ДОВ

Препарат	Антивирусная активность	Генетический барьер
Ламивудин	Средняя	Низкий
Адефовир	Средняя	Высокий
Телбивудин	Высокая	Низкий
Энтекавир	Высокая	Высокий
Тенофовир	Высокая	Высокий

в свою очередь, приводит к достоверному снижению частоты УВО [23]. Таким образом, этот аспект в дальнейшем, по-видимому, также должен найти свое отражение в рекомендациях ведущих экспертов.

Следует также отметить, что существующие рекомендации от фирм — производителей Пег-ИФН-α [24; 25] по тактике ведения пациентов с гематологическими НЯ, основанные на модификации дозы и /или отмене противовирусных препаратов в зависимости от степени снижения показателей крови, по мнению не только ведущих экспертов, но и практикующих врачей, являются излишне осторожными и не позволяют достичь оптимального УВО. На наш взгляд, критерии анемии, лейко- и нейтропении, тромбоцитопении, рекомендуемые сегодня для модификации дозы препаратов, являются индивидуальными и требуют пересмотра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы противовирусного лечения ХГВ продолжают оставаться открытыми и не до конца решенными. Говоря о принципиальных моментах, следует указать, что стойкое и длительное подавление виремии у больных ХГВ в настоящее время считается наиболее адекватным мероприятием как для контроля за болезнью, так и для достижения полного выздоровления. Наличие устойчивого вирусологического ответа определяет развитие гистологического ответа, который максимально проявляется при длительном наблюдении (6–7 лет терапии). Многолетний опыт применения ПегИФН-α показывает определенные возможности данного варианта ПВТ у пациентов ХГВ по достижению вирусологического, биохимического и гистологического ответа. По-видимому, по мере накопления дальнейшего опыта, в частности, по клиренсу HBsAg, по гистологическому ответу, по «успешности» различных комбинаций

противовирусных препаратов, в том числе при различных генотипах HBV и в зависимости от наличия HBeAg, положения будут уточняться, что позволит максимально полно использовать свойства как ПегИФН-α, так и нуклеози (ти) дные аналоги. Важно при этом, что адекватный отбор пациентов для лечения различными группами противовирусных препаратов дает возможность обеспечить наиболее успешный результат терапии и оптимизировать экономические затраты на лечение.

Многие вопросы противовирусного лечения ХГС также продолжают оставаться открытыми. Несмотря на достижения, благодаря существующим подходам, повышение эффективности ПВТ остается одним из серьезных вопросов. Появление в клинической практике ингибиторов протеазы NS3/4A, с одной стороны, по-видимому, будет знаменательным событием, и в первую очередь для нонреспондеров. С другой стороны, появление ингибиторов протеазы вряд ли приведет к полной победе над ХГС, что потребует дальнейших исследований и внедрения в клинику новых противовирусных препаратов и их комбинаций. Вместе с тем предложенный сценарий требует уже сейчас от клиницистов максимально четко придерживаться основных принципов противовирусного лечения больных ХГС. Современные подходы к противовирусному лечению при ХГС во многих случаях требуют от специалистов не только понимания закономерностей инфекционного процесса, не только знаний и достижений современной медицинской науки и фармацевтики с позиций доказательной медицины, но и включают оценку показаний, противопоказаний, прогностических факторов, выбор препарата и длительности терапии, требуют навыков по профилактике и коррекции нежелательных явлений, по выполнению адекватного мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fattovich et al. // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127. — S. 35–50.
2. Lupberger J., Hildt E. // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 74–81; Perz J. F. et al. // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 45. — P. 529–538.
3. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в РФ в 2008 году». — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. — С. 296–299.

4. Chen C. J., Yang H. I., Su J. et al. // JAMA. — 2006. — Vol. 295, № 1. — P. 65–67.
5. Hadziyannis S. et al. /44th EASL, April 22–26, 2009, Copenhagen, Denmark. Oral 18 // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 50, Suppl. 1. — S. 9–10.
6. Исаков В. А. Маркеры эффективности терапии хронического гепатита В: вчера, сегодня, завтра // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд. — 2009. — Т. 2, № 5. — С. 335–338.

7. Lim S. et al./59th AASLD Meeting, October 31 — November 4, 2008, San Francisco, USA. Poster 939 // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48, № 4, suppl 1. — 728A.
8. Gish R. G. et al. // *J. Viral. Hepat.* — 2009. — Jul 19.
9. Janssen H. et al. // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365. — P. 123–129.
10. Borgniet O. et al. // *J. Med. Virol.* — 2009. — Vol. 81, № 8. — P. 1336–1342.
11. Marcellin P. et al. // *J. Hepatology*. — 2009. — Vol. 50, Suppl. 1. — P. 336.
12. Жданов К. В. Перспективы комбинированной терапии хронического гепатита В // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд.* — 2009. — Т. 2, № 5. — С. 330–334.
13. Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 975–982.
14. Manns M. P., McHutchison J. G., Gordon S. C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 958–965.
15. Nelson D. R., Davis G. L., Jacobson I. et al. Вирусный гепатит C: критическая оценка подходов к лечению // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд.* — 2009. — Т. 2, № 5. — P. 339–357.
16. Di Bisceglie et al. // *AASLD*. — 2007. — LB 1.
17. Soza A., Everhart J. E., Ghany M. G. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — P. 1273–1279.
18. Juarres-Navarro A., Vera-de-Leon L., Navarro J. et al. Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon alfa-2a ribavirin in chronic hepatitis C infection // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 27. — P. 317–322.
19. Ahmed F., Jacobson I., Brown R. et al. Clinical significance of pegylated interferon-induced neutropenia: results from WIN-R trial // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 124. — A 700.
20. Fried M. V. Side effects of therapy of hepatitis C and their management // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36, № 1. — P. 237–244.
21. Bussel J., Cheng G., Saleh M. et al. Analysis of bleeding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP): a randomized, double-blind, placebo controlled trial of eltrombopag, an oral platelet growth factor // *Blood*. — 2006. — Vol. 108: Abstr 475.
22. Bussel J., Cheng G., Shamsi T. et al. Eltrombopag raises platelet count and reduces bleeding compared with placebo during short-term treatment in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a phase III study // *Haematologica*. — 2007. — Vol. 92, Suppl. 1. — Abstr. 1814.
23. McHutchison J., Manns M., Patel K. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123. — P. 1061–1069.
24. Pegasys® (peginterferon alfa-2a) prescribing information. — Nutley, NJ: Hoffman-La Roche Inc, 2008.
25. PegIntron™ (peginterferon alfa-2b) Powder for injection product information. — Kenilworth, NJ: Schering Corporation, 2008.

