

# ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

**И.Э. Кушнир**

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, диагностика, лечение.

**В**едущей проблемой, вызывающей интерес ученых всего мира, является хроническая HCV и HBV-инфекция. Это обусловлено ее широкой распространенностью в популяции, высокой частотой формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развитием внепеченочных проявлений, определяющих трудности диагностики заболеваний и их лечения.

Для диагностики HCV и HBV-инфекции используют иммуноферментный метод и рекомбинантный иммуноблоттинг 1, 2 и 3-го поколений, а также полимеразную цепную реакцию.

По диагностическим возможностям и характеристикам среди других методов серологической диагностики наилучшие показатели обеспечивает метод иммуноферментного анализа (ИФА). Используют коммерческие тест-системы для выявления анти-HCV, преимущественно метод твердофазного непрямого ИФА (ELISA-Enzyme Linked Immunosorbent Assay). ИФА-диагностикумы высокочувствительны (не менее 96%) и специфичны (не менее 98%).

В последнее время появились ИФА-диагностикумы для определения структурных и неструктурных белков генома HCV. К структурным относятся неуклеокапсидный белок сердцевины (core protein) и 2 белка внешней оболочки (E1 и E2/NS1-envelope protein), к неструктурным (NS-nonstructural) — NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b. К каждому из перечисленных белков вырабатываются специфические антитела.

Антитела, которые синтезируются к антигенам E2/NS1, имеют некоторую вируснейтрализующую активность, которая выявляется только в ранние сроки заболевания. Антитела чаще определяются у выздоровевших, чем у больных гепатитом С, у которых формируется хронический гепатит (по данным различных литературных источников у 64 и 13% соответственно).

До настоящего времени не представлены убедительные данные о диагностическом значении выявления анти-NS2и анти-NS3. В то же время известно, что анти-NS3, как и антитела к core-антигену, появляются в сыворотке крови одними из первых, в период сероконверсии. Имеются данные, что при наличии в образце сыворотки крови больного анти-HCV coreIgM часто определяются и антитела к NS3, NS4 и NS5, что свидетельствует о виремии и активной репликации вируса. По мнению ряда авторов, выявление антител к NS3 коррелирует с виремией и наличием вирусной РНК, независимо от присутствия антител к NS4 и NS5. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что содержание анти-NS3 снижается в динамике в течение года одновременно с окончанием виремии (экспрессия белка NS3 совпадает с

репликативной активностью HCV. Считают, что мониторинг определения анти-NS3 можно использовать как альтернативный метод контроля эффективности противовирусной терапии, особенно в тех случаях, когда концентрация РНК HCV в сыворотке крови больного снижена вследствие интерферонотерапии.

Антитела к антигенам NS4, по данным ряда авторов, могут расцениваться как маркеры перенесенной инфекции. Их циркуляция коррелирует с определенной фазой болезни. Наличие анти-NS4 косвенно подтверждает активную репликацию HCV при хроническом гепатите С, а выявление их у больных острым гепатитом С может свидетельствовать о начале хронизации гепатита. В то же время NS4 считается наиболее иммуногенным белком HCV, и его экспрессия мало изменяется при различных формах инфекционного процесса, то есть анти-NS4 могут определяться почти у 100% инфицированных.

Относительно диагностической значимости анти-NS5 также нет единого мнения. Показано, что приблизительно у 5% инфицированных HCV в крови выявляют только этот антиген и соответственно антитела к нему, причем выявление анти-NS5 коррелирует с наличием РНК вируса при нормальной активности АЛТ. Считают, что аналогично антителам к NS4 наличие этих антител свидетельствует об активной репликации вируса.

Нет методов выявления антител со 100% чувствительностью и специфичностью. Все позитивные результаты серологических исследований, полученные при первичном тестировании, требуют подтверждения с использованием более специфичных тестов: в частности, основанных на нейтрализации антител высокоочищенными антигенами; иммунного блотта на основе рекомбинантных или синтетических пептидов; выявления антител к отдельным структурным и неструктурным белкам HCV, технологии амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР).

Наибольшее применение в западных странах для подтверждения результатов первичного ИФА получили тесты RIBA (Recombinant immunoblot assay), основанные на принципе рекомбинантного иммуноблоттинга. Наилучшим считается RIBA-III. Тест-системы RIBA более специфичны, чем ИФА, но менее чувствительны.

Стандартом диагностики гепатита С является метод иммуноблоттинга (ИБ), а затем, при необходимости, — ИБ + ПЦР в динамике. Однако большинству клинико-диагностических лабораторий в Украине такой подход недоступен (с материальной точки зрения и в связи с отсутствием оборудования, аттестованных стандартных методик).

В последние годы для диагностики гепатитов предложены экспресс-методы. Экспресс-диагностика базируется на методе иммунохроматографического анализа (ИХА). Это сравнительно новый метод, в литературе описывают его как стрип-тест, QuikStrip cassette, QuikStrip dipstick, экспресс-тест или экспресс-анализ. Метод позволяет выявить определенные концентрации маркеров заболевания в биологических материалах (моча, цельная кровь, сыворотка или плазма крови, слюна, кал и т. д.). Анализ осуществляют с помощью тестовых полосок, панелей или тест-кассет, которые обеспечивают скорость проведения тестирования ИХА. В Украине зарегистрированы тест-системы CITO TEST производства ACON Laboratories, США. Апробация их свидетельствует о том, что чувствительность и специфичность этих тестов полностью сопоставима с таковыми методов ИФА. Удобство в использовании, а также быстрота получения результата позволяют провести экспресс-диагностику вирусных гепатитов.

В зарубежной литературе большое внимание уделяют неинвазивным маркерам фиброза печени. К ним относится определение продуктов распада внеклеточного матрикса и активности ферментов, в частности гликопротеинов, содержащих антитела к гиалуроновой кислоте, ламинину и ундулину; пропептидов, образующихся в результате расщепления молекул внеклеточного матрикса, включая лизолоксидазу, пропилгидролазу, лизилгидролазу, а также вовлеченных в образование рубцовой ткани (проколлагена I, III, IV типа).

В Европейском многоцентровом исследовании разрабатывают диагностическую панель по определению маркеров фиброза, включая коллагены IV, VI, XIV типов, теносцин (гликопротеин неколлагеновой природы), ундулин, ламинин PI, гиалуроновую кислоту, тканевый ингибитор металлопротеиназ-1, матриксную металлопротеиназу-2, коллаген. По предварительным данным, суммарная оценка изменений уровней этих сывороточных маркеров позволит дифференцировать начальную стадию фиброза от поздних, но не дает возможности выявить различия в промежуточные стадии.

Исследуют роль матриксных желатиназ и стромелизина при вирусной патологии печени и при НАСГ. Уровень матриксных металлопротеиназ ММП-2, ММП-9, ММП-10 и ММП-11 в гепатоцитах измеряли полимеразной цепной реакцией в реальном времени мРНК. Значительное повышение уровней мРНК ММП-9 и ММП-10 выявлено у пациентов с НАСГ, в то время как у больных хроническим вирусным гепатитом В и С повышен уровень мРНК ММП-2 (по сравнению с контролем). Это свидетельствует о том, что ММП дифференцированно вовлечены в процесс фиброобразования при патологии печени вирусной и невирусной этиологии. Отличия наблюдаются также между вирусным гепатитом С и В.

Для скрининга фиброза печени определяют концентрации провоспалительных и профиброгенных цитокинов. Связи между содержанием ряда цитокинов на системном и локальном уровнях с морфологическими показателями свидетельствуют о том, что наиболее значимы для определения стадии фиброза показатели содержания как в сыворотке, так и в су-

пернатантах биоптатов печени IL-4, IL-10, IL-12p70 и TNF- $\alpha$ . Авторы доказывают, что определение концентраций указанных цитокинов в сыворотке крови является альтернативным методом неинвазивного скрининга фиброза печени.

Продолжаются поиски ранних диагностических маркеров гепатоцеллюлярной карциномы. Было проведено несколько проспективных скрининговых исследований у пациентов с HBV-инфекцией, в которых использовали лабораторные и радиографические методы исследования. Из всех лабораторных методов наиболее тщательно изучен тест на определение  $\alpha$ -фетопротейна. Чувствительность метода зависит от используемых пограничных значений. Нормальный уровень в крови  $\alpha$ -фетопротейна составляет менее 8—12 нг/мл. Если в качестве пограничного значения используют концентрацию 20 нг/мл, то чувствительность метода для выявления ГЦК малых размеров колеблется в пределах от 50 до 75%. Специфичность теста на  $\alpha$ -фетопротейн составляет более 90% в исследованиях, включающих не только больных хроническим гепатитом или циррозом, но и носителей HBsAg. Прогностическое значение отрицательного результата данного теста составляет 99%. Тем не менее достоверность положительных результатов достаточно низкая (9—30%). Ступенчатое повышение содержания в крови  $\alpha$ -фетопротейна является убедительным подтверждением наличия ГЦК, и пациенты с постоянной умеренно повышенной концентрацией его в крови (< 200 нг/мл) имеют более высокий риск развития ГЦК по сравнению с теми, у кого выявляли лишь однократное повышение его уровня.

В других исследованиях в качестве маркеров для выявления ГЦК малых размеров использовали дескарбокситротромбин (DCP),  $\gamma$ -фракцию II сывороточной  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, альфа-L-фукозидазу. Только в отношении DCP проведены проспективные исследования. В нескольких из них показано, что хотя концентрация DCP может увеличиваться при ГЦК малых размеров, метод, основанный на определении DCP в крови, менее чувствителен, чем тест на  $\alpha$ -фетопротейн. Однако в двух последних исследованиях, проведенных с применением более чувствительных методов, установлено, что в сочетании тесты на определение концентрации в сыворотке крови DCP и  $\alpha$ -фетопротейна более чувствительны, чем в случае применения каждого в отдельности. В настоящее время методы, основанные на определении содержания DCP в крови, недоступны для применения в США и пока не могут рассматриваться в качестве инструмента для проведения скрининга.

#### **Тактика и перспективы лечения хронических вирусных гепатитов**

Опыт лечения больных хроническим гепатитом В и С лег в основу создания консенсусных документов таких солидных организаций, как Национальный институт здоровья США (NIH USA) и Европейская Ассоциация по изучению печени (EASL). Последние консенсусные документы, касающиеся наблюдения, лечения и динамического наблюдения за больными хроническим гепатитом В и С, и в США, и в Европе представлены в 2002 г.

Для лечения хронического гепатита В используют интерферон-2 $\alpha$  и -2 $\beta$ , пегилированные интерфероны (пегинтрон, пегасис), а также аналоги нуклеозидов — ламивудин, адфовир, фамцикловир, энтекавир.

Особое внимание уделяют вопросу ведения больных с YMDD мутацией. Доказано, что отмена ламивудина приводит к селекции «дикого» штамма, однако повторное назначение сопровождается более быстрым развитием резистентности. Ранее против резистентного штамма применяли другой нуклеозидный аналог — фамцикловир. Однако фенотипические исследования *in vitro* показали, что развивается перекрестная резистентность как к фамцикловиру, так и к ламивудину. Таким образом, фамцикловиррезистентный мутант предрасполагает к развитию ламивудинрезистентности.

В настоящее время пациентам с ламивудинрезистентностью рекомендуют терапию **адефовиром** — нуклеозидным аналогом, активным в отношении как «дикого», так и ламивудинрезистентного штамма.

Эксперименты *in vitro* показали, что адефовир ингибирует обратную транскриптазу мутированного вируса. В нескольких исследованиях установили, что после назначения адефовира-дипивоксима уменьшалась концентрация HBV-ДНК в сыворотке крови. Когда в дополнение к ламивудину или после него был назначен адефовир, стало понятно, что адефовир усиливает антивирусный эффект, снижая на 2—3 Log уровень виремии и улучшая биохимические показатели. После 24 нед лечения не отмечено различий в уровнях вирусной нагрузки между 2 группами пациентов (ламивудин+адефовир и монотерапия адефовиром). Было доказано, что применение адефовира более 3 лет не приводит к селекции резистентного вируса. Ныне изучают, как рационально использовать аналоги нуклеозидов с различным механизмом действия и различной точкой приложения для обеспечения стойкого эффекта и предупреждения развития резистентности. Испытывают комбинации ламивудина с адефовиром, клебудинном, энтекавиром, эмрицитабином. Эти препараты, относящиеся к группе нуклеозидных аналогов, находятся на этапе I/II фазы клинических испытаний, только энтекавир проходит уже III фазу.

**Энтекавир** — аналог циклопентилгуанозина, ингибитор HBV-ДНК полимеразы, встраивающийся в цепочку HBV-ДНК. Он обладает селективной активностью в отношении HBV-ДНК и имеет низкий ингибирующий эффект в отношении других ДНК-содержащих вирусов (таких как вирус герпеса, цитомегаловирус), РНК-вирусов (ВИЧ). Данный нуклеозидный аналог эффективен в отношении ламивудинрезистентных вирусов, но эффект его ниже по сравнению с ингибирующим влиянием на «дикий» штамм. Антивирусный эффект энтекавира дозозависим. В I фазу клинических испытаний, которую прошел энтекавир, сравнивали 4 дозы препарата (0,05, 0,1, 0,5 и 1 мг) в течение 28 нед. Уровень HBV-ДНК снизился на 2—3 Log приблизительно у 25% пациентов, вирус не определялся в крови методом гибридации (порог чувствительности < 0,7 Meq/ml). После лечения у всех пациентов контролировали уровень Алт и HBV-ДНК. Энтекавир хорошо переносился во всех дозировках, не было достоверных различий в реакциях пациентов,

получавших плацебо. Во II фазу клинических испытаний сравнивали эффективность и безопасность энтекавира по сравнению с ламивудином. В течение 24 нед пациенты получали одну из 3 доз энтекавира либо 100 мг ламивудина. 100 HBeAg-позитивных и 65 HBeAg-негативных больных лечили в течение 24 нед. Дозы 0,1 и 0,5 мг оказались эффективнее в отношении снижения вирусной нагрузки, которую измеряли по методу ПЦР. Установлено, что энтекавир в дозе 0,1 мг снижает уровень вирусной нагрузки на 0,97 Log, а в дозе 0,5 мг уменьшает концентрацию HBV-ДНК на 1,28 Log ( $P < 0,0001$ ). Дозы энтекавира 0,1 и 0,5 мг оказывают достоверную более высокую супрессию ВГВ, чем 0,01 мг. У 83,7% пациентов, получавших энтекавир в дозе 0,5 мг, к концу лечения уровень вирусной нагрузки был ниже порога чувствительности ПЦР по сравнению с 57,5%, больных, леченных ламивудином, и с 62% получавших 0,1 мг энтекавира. Нуклеозидный аналог хорошо переносится. Большинство нежелательных явлений варьируют от легких до средней степени тяжести. Не отмечено достоверной зависимости нежелательных явлений от дозировки. Это исследование показало, что энтекавир в дозах 0,1 и 0,5 мг/сут эффективнее в отношении хронической HBV-инфекции. Дозу 0,5 мг можно рекомендовать для тех, кто ранее не лечился. Лечение энтекавиром пациентов с ламивудинрезистентностью показало, что на 24-й неделе у 19% их не определялся HBV-ДНК (ПЦР) на 0,1 мг/сут ЕТК, у 53% — на 0,5 мг/сут и у 79% на 1,0 мг/сут ЕТК ежедневно по сравнению с 13% леченных ламивудином. Отсюда вывод, что в дозах 0,5 и 1,0 мг исследуемый препарат достоверно эффективнее ламивудина в дозе 100 мг. Исследование показало эффективность энтекавира у ламивудинрезистентных пациентов. Оптимальная доза для ранее лечившихся составляет 1,0 мг.

**Эмрицитабин** — аналог цитозина, обладающий противовирусной активностью против ВГВ и ВИЧ. Различие с ламивудином состоит в том, что содержит фтор в 5-й позиции нуклеиновой кислоты. В пилотном исследовании 49 пациентов с HBeAg-позитивным хроническим ГВ получали препарат в разных дозах (25, 50, 100, 200 и 300 мг/сут) в течение 8 нед. На конец лечения уровень сывороточного HBV-ДНК снизился на 2—3 Log у пациентов, получавших высокие дозы. Во II фазу рандомизированного двойного слепого исследования сравнивались 3 дозы эмрицитабина в течение 48 нед [50]. В испытании, проведенном в Азии, 98 пациентов (77 HBeAg-позитивных и 21 HBeAg-негативный) получали по 25, 100 или 200 мг/сут. К концу лечения клиренс HBeAg наблюдался у 405 из 77 HBeAg-позитивных. Показатели снижения вирусной нагрузки составили 2,59 Log<sub>10</sub> копий/мл — для дозы 25 мг/сут, 3,12 Log<sub>10</sub> — для 100 мг/сут и 2,92 на 200 мг/сут. Соотношение количества пациентов с неопределяемым уровнем ДНК вируса на 48-й неделе составило 38, 42, и 61% на 25, 100 и 200 мг/сут соответственно. Генотипический анализ, проведенный на 48-й неделе, показал, что у 12% пациентов, принимавших по 100 мг/сут эмрицитабина, и у 6%, принимавших 200 мг/сут, определялась виремия на фоне развития резистентности к препарату. В исследовании установлена оптимальная дозировка — 200 мг/сут. В такой дозе препарат

хорошо переносится, его прием сопровождается более выраженной HBV-ДНК супрессией, меньшим риском развития толерантности. В исследовании с anti-Hbe-позитивными пациентами (21 больной) исчезновение HBV-ДНК наблюдалось в 79% случаях. Нормализовался АЛТ в 95% случаев на 48-й неделе. Результаты свидетельствуют об активности эмерици-табина в отношении HBeAg-негативных больных с определяемым уровнем HBV-ДНК [51]. Однако значение данного препарата ограничено, так как из-за структурного сродства с ламивудином возможно развитие перекрестной резистентности к препарату.

**Клевудин** (2-фтор-5 метил b-арабинозил урацил) — аналог пиримидина, обладает противовирусной активностью в отношении HBV. Активный ингибитор HBV-ДНК-полимеразы, но не являет терминатором цепочки. В исследовании *in vitro* подтверждается эффективность в отношении ламивудинрезистентных вирусов. В доклинических испытаниях на животных доказано, что ежедневная доза 10 мг/кг клебудина уменьшает вирусную нагрузку на 9 Log<sub>10</sub>.

Комбинация интерферона- $\alpha$  и одного из аналогов нуклеозидов обеспечивает синергидное противовирусное действие. ИФН обладает только умеренной вирусосупрессивной активностью, но может индуцировать иммунный ответ хозяина. В отличие от ИФН, ламивудин имеет выраженную вирусосупрессивную активность, но не обладает иммуномодулирующим эффектом, к тому же вирусосупрессивная активность у ламивудина ограничена во времени в результате развития резистентного штамма. Комбинация этих 2 препаратов увеличивает супрессивную активность в отношении вируса, предотвращает появление ламивудинрезистентных штаммов, усиливает иммунитет.

У больных хроническим гепатитом с различными формами иммунодефицита (диализ, СПИД, трансплантация) эффективность интерферонотерапии невелика. В определенных ситуациях она противопоказана (цирроз, аутоиммунные заболевания, депрессия). Этим пациентам рекомендуют комбинацию двух представителей аналогов нуклеозидов, один из которых активен в отношении ламивудинрезистентного штамма (адефовир, энтекавир). Анализ 3 больших рандомизированных исследований эффективности комбинированной терапии у HBeAg-позитивных пациентов показал, что соединение ламивудина и ИФН увеличивает процент стойкого ответа. Сероконверсия HBeAg, неопределяемый уровень HBV-ДНК при использовании гибридационного метода, нормализацию АЛТ наблюдали к концу лечения у 35% больных после комбинированной терапии и у 19% — после лечения ламивудином. Рецидивировало заболевание в 7% случаев после комбинированной терапии и в 21% — у больных с ламивудинрезистентностью.

Клинические испытания по использованию иммуномодуляторов для лечения хронических вирусных гепатитов, таких как **интерлейкин-2**, **левомизол**, показали неудовлетворительные результаты. Другой класс иммуномодуляторов — препараты вилочковой железы — оказался более эффективным и рассматривается как перспективное направление при вирусных гепатитах. Препаратом этой группы является «Задаксин» (тимозин- $\alpha$ 1, тимальфазин). Это пептид, обладающий иммуномодуляторным действием и от-

личающийся терапевтическими свойствами в лечении ряда заболеваний, включая хронический гепатит В и С, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), первичный иммунодефицит, ослабление реакции на вакцинацию, а также рака. Эффективность действия Т $\alpha$ 1 при лечении этих заболеваниях достигается посредством модуляции иммунологической реактивности. Было доказано, что он влияет на иммунную систему, способствует дифференциации и развитию Т-лимфоцитов.

Комбинация тимозина- $\alpha$ 1 и ламивудина, по-видимому, более эффективна, чем терапия только интерфероном или только тимозином- $\alpha$ 1. Однако эти выводы предстоит подтвердить результатами рандомизированного клинического испытания, проводимого по двойной слепой схеме с участием большого количества пациентов.

В перспективном клиническом испытании исследовали эффективность лечения хронического гепатита В с применением комбинации тимозина- $\alpha$ 1 и двух аналогов нуклеозидов — ламивудина и фамцикловира. За год терапии у 64% (7/11) пациентов наблюдалась сероконверсия от HBeAg (+) до HBeAg (-). При этом у всех пациентов нормализовалась активность АЛТ (11/11). Период сероконверсии HBeAg варьировал от 4 до 11 мес. Показатель HBV ДНК был отрицательным у всех. В одном случае повысился уровень АЛТ (150 у/л) сыворотки. При продолжении терапии у этого пациента наблюдался рецидив HBV ДНК. Отмечалась хорошая переносимость терапии у всех пациентов.

Комбинированная терапия с использованием тимозина- $\alpha$ 1 эффективна при хроническом гепатите В. Она имеет ряд преимуществ по сравнению с монотерапией: в более выраженной степени снижается уровень ДНК вируса, иммунологическая толерантность, степень мутации вируса гепатита В; положительные результаты лечения более устойчивы.

Иммунотропность учитывают также при создании **лечебных вакцин**, среди которых и рекомбинантная анти-HBV вакцина, липопептидная Т-клеточная вакцина и разрабатываемые генноинженерные.

В недавних пилотных исследованиях было продемонстрировано, что специфическая терапия стандартной анти-HBV вакциной может ингибировать или уменьшать репликацию вируса. Однако эффективное использование имеющихся в распоряжении анти-HBV вакцин ограничено из-за отсутствия соответствующих протоколов исследования.

Терапию хронического вирусного гепатита С проводят согласно положениям Консенсуса EASL-2002. Базисными препаратами терапии являются интерфероны, в том числе пегилированные, в сочетании с аналогами нуклеозидов (рибавирин).

Популяция больных ХВГС все время изменяется. Становится все больше пациентов с рецидивом инфекции, не ответивших на лечение, с непереносимостью противовирусных препаратов, с противопоказаниями к их назначению, то есть тех, кто нуждается в новых терапевтических стратегиях.

Изучается один из новых подходов к терапии ХВГС у лиц со слабым вирусологическим ответом на стандартную терапию «Пег-ИФН + рибавирин». Продолжительность лечения увеличивается до 18 мес. Предпо-

лагается, что увеличение длительности комбинированной терапии повысит эффективность противовирусного лечения до 76—80% у лиц с 1-б генотипом.

Перспективным направлением терапии ХВГС является использование препарата «Задаксин» в комбинации с ИФН- $\alpha$ .

Еще одним интересным направлением на пути повышения эффективности противовирусной терапии у пациентов с ХВГС является использование в качестве адьювантной терапии ремантадина (амантадин, «Альгирем»), который влияет на РНК-содержащие вирусы, прерывая транскрипцию их геномов и выход вирусных частиц из клетки. Препарат усиливает противовирусное действие интерферона и при ХГС применяется только в сочетании с ним. Доза амантадина — 200 мг/сут (4 таблетки), длительность лечения — 6 мес.

Помимо противовирусной терапии, важное значение при лечении ХВГС придается современной патогенетической терапии, в частности, использованию производных урсодезоксиолоевой кислоты («Урсофальк», «Урсосан», «Урсохол»).

Весьма многообещающими при ХВГС могут быть новые лекарственные средства, эффективность которых только начинают оценивать. К ним относятся селективный пероральный ингибитор сериновой NS3-связанной протеазы вируса **BILN 2061**, антимисловый нуклеотид **ISIS 14803** (ISIS).

Кроме того, интересными кажутся исследования профиля безопасности и клинической эффективности уже известных, но фармакологически модифицированных препаратов: «Вирамидина» (Viramidine, Ribafarm) — фосфорилированного метаболита рибавирина и леворина-левовращающего изомера рибавирина.

Изучают клиническую эффективность рибозимов при (препарат **Heptazyme**). У 33 пациентов с 1в генотипом вируса гепатита С препарат в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> приводил к снижению вирусной нагрузки к концу.

Перспективными направлениями в разработке стратегии этиотропной терапии больных ХГС являются создание и оценка клинической эффективности препаратов — селективных ингибиторов протеазы, геликазы, РНК-зависимой полимеразы HCV, ингибиторов инозин-монофосфат-дегидрогеназы, а также использование пегилированных интерферонов в комбинации с ингибиторами фузии (глицирризиновая кислота).

Проходит стадию клинического испытания **VX-950** — пероральный ингибитор протеазы HCV. При изучении различных доз (450, 750 и 1250 мг/сут однократно) у здоровых добровольцев и у больных ХГС с 1-м генотипом в I фазу клинических исследований отмечена его хорошая переносимость. Подавление репликативной активности HCV характеризовалось резким снижением вирусемии к 14-м суткам, у части больных — исчезновением HCV-РНК, что позволяет обсуждать возможность его применения даже в качестве монотерапии.

**Валопицитабин (NM283)** — ингибитор полимеразы HCV, применяемый раз в 1 сут, биотрансформируется в субстанцию NM 107, оказывающую непосредственное антивирусное действие (исследование IIa фазы). Препарат перспективен при ХГС.

**CPG 10101** — первый представитель нового класса иммуномодулирующих средств. Агонист TLR9-экспрессирующих плазмацитоидных дендритических клеток, которые продуцируют цитокины Th<sub>1</sub>-класса. Его влияние изучалось в различных дозах (0,25, 1, 4, 10 и 20 мг подкожно 2 раза в 1 нед в течение 4 нед) у больных с рецидивом после монотерапии ИФН- $\alpha$  (2 рандомизированных плацебоконтролируемых исследования). Наибольшее снижение вирусемии отмечено при назначении в дозе 20 мг. Планируется изучение комбинации данного лекарственного средства с ИФН- $\alpha$  и рибавирином.

Цитокиновая модель патогенеза ХГС предусматривает возможность эффективного влияния на течение заболевания с помощью ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, в частности TNF $\alpha$  (пентоксифиллин, бициклол).

Бициклол (4,4'-диметокси-5,6,5',6'-бис (метилendioкси)-2-гидрокси-метил-2'-метокси карбонил бифенил) — разработанный в Институте «Материя Медика» Китайской академии медицинских наук. Доклинические испытания продемонстрировали, что благодаря нескольким механизмам он защищает печень от повреждения, удаляя свободные радикалы и тормозя липидную перекисидацию. Защищает митохондриальную мембрану и мембрану гепатоцитов; тормозит процессы фибротизации печени; улучшает белковосинтетическую функцию печени, улучшает процессы регенерации гепатоцитов.

Более того, было доказано, что «Бициклол» индуцирует апоптоз HepG<sub>2</sub> клеток (культура клеток гепатоцеллюлярной карциномы), тормозит экскрецию HBsAg и HBeAg в клеточной линии HepG2.2.15 и репликацию DNA HBV. С 1996 по 1999 г. проходили I, II и III фазы клинических испытаний «Бициклола». Результаты продемонстрировали, что он является безопасным и эффективным при хронических гепатитах В и С, в частности, нормализуют повышенный уровень трансаминаз и редукцию клинической симптоматики. Было также выявлено, что «Бициклол» ингибирует репликацию HBV у определенного количества пациентов.

Открытые мультицентровые клинические испытания «Бициклола» (IV фаза в соответствии с GCP) проходили в 68 клиниках Китая с 2001 по 2003 г. В постмаркетинговых клинических испытаниях принимало участие 2200 субъектов, данные обследования 2180 из них были пригодны для статистической обработки. Приведенные выше результаты подтверждают выраженные гепатопротекторные свойства «Бициклола»: он снижает повышенный уровень трансаминаз с низкой частотой их повторного повышения у взрослых и подростков с хроническими гепатитами В и С. Результаты, полученные в IV фазу клинических испытаний, аналогичны таковым III фазы. Уровень АЛТ почти у половины пациентов нормализовался уже через 12 нед приема «Бициклола». АЛТ почти у 60% пациентов нормализовалось через 24 нед лечения. У 70% пациентов, у которых уровень АЛТ нормализовался через 24 нед лечения, нормальные значения сохранялись и через 12 нед после прекращения его приема. Более того, эффективность в отношении снижения трансаминаз у подростков была гораздо выше, чем у взрослых.

Что касается противовирусного эффекта «Бициклола», то у больных хроническим гепатитом В по окончании 24-недельного курса лечения и через 12 нед после отмены препарата негативизация HBV DNA отмечалась у 16,1 и 20,2% пациентов соответственно. Частота негативизации HBeAg составила 23,2 и 24,6%. Совместная негативизация HBeAg и HBV DNA произошла в 10,9 и 12,8% случаев. Частота сероконверсии HBeAg была равна 12,6 и 14,7%.

У больных хроническим гепатитом С после окончания 24-недельного курса лечения и через 12 нед после отмены препарата негативизация HCV RNA наблюдалась у 18,8 и 25,3% случаев соответственно. Это указывает на то, что «Бициклол» обладает определенным противовирусным эффектом, проявляющимся у определенного количества больных ХГВ и ХГС. Кроме того, аналогично результатам III фазы клинических ис-

пытаний, частота негативизации HBeAg и сероконверсии HBeAg объективно зависели от базального уровня АЛТ. У пациентов с АЛТ > 5хВГН прослеживалась тенденция к улучшению вирусологического ответа.

Новый подход в лечении ХГС — управляемое прерывание терапии. Как известно, при хронической HCV-инфекции в связи с высокой вирусемией и/или низкой активностью CD4-лимфоцитов отмечается подавление активности клеток памяти. Управляемое прерывание терапии подразумевает назначение ПЭГ-ИФН- $\alpha$  и рибавирина до авиремии с перекрытием еще в течение 2 нед и с последующим прекращением лечения. При возобновлении вирусемии назначают второй цикл противовирусной терапии. И так до момента формирования стойкого вирусологического ответа. Такой метод лечения требует оценки и, возможно, он станет альтернативой противовирусной терапии.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Возможности применения амантандина при хронической HCV-инфекции // Клини. перспект. в гастроэнтерол., гепатол.— 2005.— № 6.— С. 24—28.
2. Бурневич Э.З. Международная гастроэнтерологическая неделя 2005 // Гепатологический форум.— 2005.— № 3.— С. 25—32.
3. Вовк А.Д., Янченко В.І., Соляник І.В. Сучасні підходи і перспективи лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С // Нова медицина.— 2004.— № 6 (17).— С. 26—28.
4. Возіанова Ж.І., Голубовська О.А., Корчинський Н.С. Експрес-визначення деяких маркерів вірусних гепатитів В і С // Лабор. діагност.— 2005.— № 4 (34).— С. 56—60.
5. Громашевська Л.Л., Пінський Л.Л. Порушення метаболічних процесів у позаклітинному матриксі, їх регуляції при розвитку фіброзу печінки: маркери його в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С // Лабораторна діагностика.— 2004.— № 4.— С. 3—11.
6. Детлеф Шуппан. Фиброз печени: патогенез, диагностика, лечение // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2001.— № 4.— С. 72—74.
7. Жаров С.Н., Лучшев В.И. Комплексная терапия больных хроническим гепатитом С с применением препарата рибавирин медуна // Росс. мед. журн.— 2006.— № 2.— С. 37—38.
8. Маевская М.В. Основные принципы лечения гепатита В // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2003.— № 2.— С. 21—26.
9. Массимо Пинцани. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 5.— С. 4—9.

10. Малеев В.В., Покровский В.И. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения // Тер. архив.— 2004.— № 4.— С. 5—9.

11. Сергеева Т.А., Шагинян В.Р., Манько В.Г. Серологічна діагностика гепатиту С: підходи до досліджень в залежності від мети і завдань // Лабор. діагност.— 2004.— № 4.— С. 11—18.

12. Сергеева Т.А. Серологічна діагностика гепатиту С: проблеми і перспективи // Лабор. діагност.— 2003.— № 1.— С. 7—15.

13. Скляр Л.Ф. Роль системы цитокинов в гепатоцеллюлярном повреждении при хроническом гепатите С // Мед. иммунол.— 2006.— Т. 8, № 1.— С. 81—87.

14. Шагинян В.Р. Молекулярно-биологические методы в диагностике паеринатальных вирусных гепатитов В и С / В кн.: Специфическая диагностика инфекционных болезней.— К, 2004.— С. 53—54.

15. Bruno S., Camma C., Di Marco V. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial // J. Hepatol.— 2004.— Vol. 41, N 3.— P. 474—481.

16. EASL International CONSENSUS conference on Hepatitis B. 3—14 September.— Geneva, 2002.

17. Foster G.R. Past, present, and future hepatitis C treatments // Semin Liver Dis.— 2004.— Vol. 24 (Suppl. 2).— P. 97—104.

18. Fried M.W., Hadziyannis S.J. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin // Semin Liver Dis.— 2004.— Vol. 24 (Suppl. 2).— P. 47—54.

19. Hasan F., Asker H., Al-Khaidi J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 // Am. J. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 99, N 9.— P. 1733—1737.

## ДІАГНОСТИКА І ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ: ТЕПЕРІШНЄ І МАЙБУТНЄ

### І.Е. Кушнір

У статті описано сучасні методи експрес-діагностики, а також підтверджуючі тести визначення маркерів вірусів гепатитів В і С. Приведено дані літератури про діагностичні можливості і специфічність неінвазивних маркерів фіброзу. Подано сучасні схеми лікування хронічних вірусних гепатитів, а також перспективні противірусні препарати.

## DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS: PRESENT AND FUTURE

### I.E. Kushnir

The modern methods of express-diagnostic and confirmation tests of hepatitis B and C viruses are described in this article. Literary data of diagnostic opportunities and specificity of noninvasive markers of fibrosis are shown. Modern schemes of chronic viral hepatitis treatment as well as perspective antiviral medications have been presented.