

ՔՐՈՆԻԿ ՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ C ՅԵՊԱՏԻՏ. ՀԱԿԱՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՓՈՒԼԵՐԸ (ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ)

Սարգսյան Ս.Ռ.

«Վիոլետա» բժշկական կենտրոն ՍՊԸ

ԵՊԲՀ, ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն

Ստացված է՝ 22.02.2022, գրախոսված է՝ 18.03.2022, ընդունված է՝ 19.04.2022

Բանալի բառեր՝ քրոնիկական հեպատիտ C, հակավիրուսային թերապիա, պեգիլացված ինտերֆերոններ, պանգենոտիպային ուղղակի ակտիվացիայի հակավիրուսային դեղամիջոցներ:

Ամբողջ աշխարհում լյարդի հիվանդություններն անաշխատունակության և մահացության պատճառների մեջ զգալի տոկոս են կազմում: Ավելին՝ նկատվում է հիվանդացության աճի միտում, մասնավորապես լյարդի քրոնիկական խնդիրներից տառապող աշխատունակ տարիքի մարդկանց շրջանում: Այս հիվանդությունների սոցիալական նշանակությամբ է պայմանավորված վերջիններիս ինտենսիվ ուսումնասիրությունը: Լյարդի հիվանդությունների մեջ յուրահատուկ տեղ է գրավում քրոնիկական հեպատիտ C-ն (ՔՀԿ): Քրոնիկական HCV (հեպատիտ C-ի վիրուս) վարակի տարբերակիչ առանձնահատկությունը նրա թաքնված ընթացքն է, որը երկարատև կարող է մնալ չբացահայտված: Դրա հետ մեկտեղ այն աստիճանաբար հարածում է՝ հանգեցնելով լյարդի ցիռոզի (ԼՑ) և կամ հեպատոցեյուլյար կարցինոմայի (ՀՑԿ) զարգացման [1, 2, 3, 7, 39]:

Հոդվածի նպատակն է ներկայացնել ամփոփ տեղեկություններ HCV-վարակի հակավիրուսային թերապիայի (ՀՎԹ) զարգացման փուլերի մասին՝ ներառյալ ժամանակակից սպեցիֆիկ բուժման ուղղվածության դեղամիջոցների կիրառումը:

Քրոնիկական հեպատիտ C-ի հարածելու տեմպերը կարող են տարբեր լինել: Հաշվարկները ցույց են տալիս, որ մինչև ԼՑ-ի զարգացման ժամանակահատվածի միջին տևողությունը 30 տարի է՝ 13-ից (40 տարեկանից հետո վարակված տղամարդկանց շրջանում) մինչև 42 տարի (մինչև 40 տարեկան վարակված կանանց շրջանում) տատանումներով: Ընդ որում՝ հի-

վանդների 1/3-ի դեպքում առկա է ԼՑ-ի առաջացման ռիսկ 20 տարուց պակաս ժամանակահատվածում, այն դեպքում, երբ մյուս 1/3-ի դեպքում նրա զարգացման ռիսկն առհասարակ չկա [38]:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) տվյալներով ներկայումս ամբողջ աշխարհում քրոնիկական հեպատիտ C-ով հիվանդ է 58 մլն. մարդ, եվրոպական տարածաշրջանում՝ մոտ 12 մլն.: 2019թ. աշխարհում 290000 մահվան դեպք է գրանցվել HCV-վարակի հետևանքով, գլխավորապես ԼՑ-ից և կամ ՀՑԿ-ից [50]:

Հայաստանի Հանրապետությունում (ՀՀ) վիճակագրությունն իրականացվում է 2015-ից: Վերջին տարիների ընթացքում նվազել է սուր հեպատիտների քանակը, օրինակ՝ սուր հեպատիտ B-ն մոտ 4,5 անգամ, իսկ սուր հեպատիտ C-ն՝ 2 անգամ: Հայաստանը հեպատիտ B-ի և հեպատիտ C-ի միջին տարածվածությամբ երկիր է: Տարածվածությունը հեպատիտ C-ի դեպքում 4,5% է (մոտ 100.000 մարդ), իսկ հեպատիտ B-ի դեպքում՝ 1,5-2% (40-50 հազար մարդ), որոնցից միայն 10%-ը գիտի, որ ինքը վարակված է: Խնդիրն այն է, որ իրազեկված և ախտորոշված հիվանդները շատ քիչ են, առավել քիչ են բուժում սկսած և բուժված հիվանդները: Օրինակ՝ 2017թ. ՀՀ-ում գրանցվել է հեպատիտ C-ով վարակման ընդամենը 711 դեպք, իսկ 2018թ.՝ արդեն 1351 նոր դեպք: Հաշվի առնելով, որ ԱՀԿ-ի կողմից 2030թ. հայտարարվել է «առանց հեպատիտի տարի», ՀՀ նույնպես միացել է այդ շարժմանը, և ակնկալվում է, որ եթե նույնիսկ չկարողանա վերացնել վարակի տարածումը, ապա գոնե կհասցնի կտրուկ նվազեցնել այն: Այս առումով շատ կարևոր է բնակչության և բուժաշխատողների իրազեկումը: Պետք է ուղղակի իմանալ, որ կան նման հիվանդություններ, հետևաբար անհրաժեշտ է հետազոտվել և թեստավորվել: Հիվանդության ախտորոշումից հետո անհրաժեշտ է սկսել բուժումը, քանի որ լիովին առողջացումը հնարավոր է: ՀՀ-ում ներդրված են հիվանդության վաղ ախտորոշման մեխանիզմներ, որոնք իրականացվում են պետական ծրագրերի շրջանակներում, օրինակ՝ արդեն մի քանի

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Ս.Ռ. Սարգսյան
ԵՊԲՀ, ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն
Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյրուկի 2
Էլ. փոստ՝ sona.sargsyan30@gmail.com
Հեռ.՝ (+374) 91 47 06 60

տարի է, ինչ բոլոր բուժփնտրումներ ընդունվելիս, մինչև տարբեր բնույթի վիրահատություններ և միջամտություններ կատարելը, հիվանդներն անցնում են հեպատիտ C-ի և հեպատիտ B-ի հետազոտություն, որը շատ կարևոր է հիվանդության վաղ հայտնաբերման առումով:

S. Պոլյարոզը և համահեղինակները (2001) առանձնացրել են քրոնիկական հեպատիտ C-ի բնական ընթացքի 4 փուլ: Առաջին փուլում (վարակման պահից առաջին 10 տարի) հիվանդության խորացման տեմպերը նվազագույն են (բացառություն են 50-ից մեծ տարիքից հետո վարակված անձինք): Երկրորդ փուլը տևում է միջինը մոտ 15 տարի և բնութագրվում է հիվանդության դանդաղ և անընդմեջ խորացմամբ: Յուրրորդ 10 տարիների ընթացքում (երրորդ փուլ) զարգացման տեմպերն աճում են, իսկ չորրորդ փուլում (վերջին 5 տարիներ) նկատվում է մեռուկաբորբոքման պրոցեսների առավել ակտիվություն, որոնք հանգեցնում են հիվանդության տերմինալ փուլերի զարգացման [39]:

HCV-վարակի բնական ընթացքի, ինչպես նաև ՅՎԹ-ի արդյունավետության վրա բացասաբար են ազդում մի շարք գործոններ: Այդպիսի գործոններից են արական սեռը և հասուն տարիքը, ճարպակալումը, լյարդի ստեատոզը, ինսուլինառեզիստենտությունը, ծանր ֆիբրոզն ու լյարդի ցիռոզը, ուղեկցող հիվանդությունները, վաղ դաշտանադադարը, բուժման նկատմամբ հիվանդի պարտավորվածությունը [5, 9, 13, 38, 46, 57]:

Յայտնի է, որ գեների կառուցվածքային առանձնահատկությունները նույնպես ազդում են տարբեր հիվանդությունների կլինիկական պատկերի, ընթացքի և բուժման արդյունավետության վրա [45]: Վերջին տասնամյակում մասնագիտական գրականության մեջ ակտիվորեն քննարկվել է 19-րդ քրոմոսոմին կից տեղակայված հակավիրուսային ինտերֆերոն-յամբդա 3-ի փոխակերպումը կոդավորող ինտերլեյկին-28B [ԻԼ-28B] գենի փոփոխականության ազդեցությունը ՅՎԹ-ի արդյունավետության վրա [4, 16]: Պայմանավորված rs 12979860 լոկուսում տեղակայված նուկլեոտիդով՝ անջատվել են 2 ալելներ՝ C (ցիտոզին) և T (թիմին): Ալելների համադրությամբ պայմանավորված՝ հնարավոր է ԻԼ-28B գենոտիպի 3 տարբերակ՝ CC, CT և TT: Պոպուլյացիայում ալելի հաճախականությամբ պայմանավորված՝ C ալելները դոմինանտ են, այսինքն՝ դրսևորվում են առավել հաճախ, իսկ T ալելները միևնույնիսկ են [6, 21]:

Գ. Տալիանին և համահեղինակները նշել են, որ C ալելն առավել հազվադեպ է 1-ին գենոտիպով HCV-ով

հիվանդների շրջանում, ինչպես նաև հաստատել են, որ CC գենոտիպով հիվանդների շրջան HCV-ի սպունտան էլիմինացիայի հաճախականությունն ավելի մեծ է եղել, քան CT և TT rs 12979860 գենոտիպերով հիվանդների դեպքում [47]:

Ռանդոմիզացված խոշոր հետազոտությունների հետահայաց վերլուծությունը վկայում է, որ կայուն վիրուսաբանական պատասխանի (ԿՎՊ) հաճախականությունը պայմանավորված է ՅՎԹ-ի տևողությամբ HCV ռիբոնուկլեաթթուն (ՌՆԹ) վերանալուց հետո (արյունից լիակատար անհետացում): Յամապատասխանաբար ՅՎԹ-ն կարող է կրճատվել, եթե հիվանդն արագ պատասխանել է բուժմանը, կամ, ընդհակառակը, երկարաձգվել է վիրուսաբանական դանդաղ պատասխանի դեպքում:

Պայմանականորեն առանձնացնում են HCV-վարակի ՅՎԹ զարգացման հետևյալ փուլերը՝ 1) Էմպիրիկ փուլ (ընդգրկում է 1990-2000թթ. ժամանակահատվածը), 2) կատարելագործման փուլ (2000-2010թթ.), 3) սպեցիֆիկ բուժման ուղղվածության փուլ (2011-ից), անցնում, որպես «փոքր մոլեկուլների համակցության», 4) կանխատեսվող փուլ [23, 33, 52]:

Էմպիրիկ փուլ: 20-րդ դարի 90-ական թվականներին, հիմնվելով քրոնիկական հեպատիտ B-ի բուժման փորձի վրա, ռեկոմբինանտ ինտերֆերոնները սկսեցին ուսումնասիրել որպես էթիոտրոպ դեղամիջոց: Սկզբնական շրջանում դրանք կիրառվել են մոտ ռեժիմով, ընտրվել են դեղաչափեր, բուժման ժամկետներն ավելացել են 6-12 ամիս, հաստատվել է HCV գենոտիպերի և վիրուսային բեռնվածության նշանակությունը արդյունքների կանխատեսման և բուժման տևողության համար: Ի հայտ եկան և առաջին հաջողությունները, սակայն ԿՎՊ-ի հաճախականությունը, այսինքն՝ HCV ՌՆԹ-ի բացակայությունը բուժման ավարտից հետո 4 շաբաթվա ընթացքում չէր գերազանցում 25%-ը: Ստանդարտ ինտերֆերոնին նուկլեոզիդային անալոգ ռիբավիրինի ավելացումը 1990-ականների կեսերին զգալիորեն մեծացրեց բուժման արդյունավետությունը [12, 15, 42, 48]: Այս ժամանակահատվածում ակտիվորեն ուսումնասիրվել են մեծ դեղաչափերով ինտերֆերոնաբուժման ինտենսիվ սխեմաները, երբ դեղամիջոցը փորձել են ամեն օր ներարկել 5-10 մլ. ME: Յամընդհանուր ջանքերով նոր հարյուրամյակի սկզբին հաջողվեց ԿՎՊ-ի հաճախականությունը մեծացնել մինչև 47% [31]:

Կատարելագործման փուլ: 20-րդ դարի վերջին և 21-րդ դարի սկզբին կլինիկական պրակտիկայում սկսեցին ներդրվել պեգիլացված ինտերֆերոններ (ՊԻՖՆ)՝ ՊԻՖՆ-2a և ՊԻՖՆ-2b: Այս դե-

ղամիջոցների՝ ռիբավիրինի հետ համակցված կիրառումը հնարավորություն տվեց որակական բեկում մտցնելու HCV-վարակի բուժման գործում: ԿՎՊ-ի հաճախականությունը (վիրուսի բոլոր գենոտիպերի համար) աճեց մինչև 66%: Նաև ցույց տրվեց, որ համակցված ՅՎԹ-ն առավել հաջող է վիրուսի ռի 1 և ռի 4 գենոտիպերով վարակված անձանց դեպքում: Այսպես՝ HCV 1 գենոտիպով հիվանդների բուժման ժամանակ ԿՎՊ-ի հաճախականությունը կազմում է 29%-ից (24-շաբաթ բուժման կուրսով) մինչև 52% (48-շաբաթ բուժման կուրսով): Միևնույն ժամանակ ԿՎՊ է նկատվել վիրուսի 2-րդ և 3-րդ գենոտիպերով հիվանդների 79-84%-ի դեպքում, ինչպես 24, այնպես էլ 48 շաբաթվա բուժման դեպքում: Դա հնարավորություն տվեց որոշելու բուժման օպտիմալ ժամկետներն ու ռիբավիրինի չափաբաժինը. քրոնիկական հեպատիտ C-ի 1 գենոտիպով հիվանդների դեպքում 48 շաբաթ և ռիբավիրին 1000-1200 մգ/օր (հիվանդի քաշով պայմանավորված), 2-րդ և 3-րդ գենոտիպերով հիվանդների դեպքում՝ 24 շաբաթ և ռիբավիրին 800մգ/օր [22, 32]:

Սակայն քրոնիկական հեպատիտ C-ի կոմբինացված ՅՎԹ անբավարար արդյունավետության դեպքում անհրաժեշտ են առավել ճշգրիտ կանխատեսման չափանիշներ: Կուտակված փորձի հիման վրա ձևավորվեցին այդ չափանիշները. արագ վիրուսաբանական պատասխան (ԱՎՊ)՝ HCV ՌՆԹ բացասական է բուժման 4-րդ շաբաթվա վերջին (<50 ME/մլ), լիարժեք վաղ վիրուսաբանական պատասխան (ՎՎՊ)՝ ԱՎՊ-ն բացակայում է, սակայն HCV ՌՆԹ-ն բուժման 12-րդ շաբաթում չի որոշվում (<50 ME/մլ), մասնակի ՎՎՊ՝ չկա ԱՎՊ, HCV ՌՆԹ հայտնաբերվում է 12-րդ շաբաթում, բայց ելակետայինից 2log10-ով պակաս, դանդաղ վիրուսաբանական պատասխանը ԱՎՊ-ի բացակայությունն է, մասնակի ՎՎՊ-ի առկայությունը և վիրուսի անհետացումը արյան շիճուկից միայն թերապիայի 24-րդ շաբաթում [19, 30, 34]:

Հիմնվելով ձևավորված կանխորոշիչ չափանիշների և կլինիկական ուսումնասիրությունների արդյունքների վրա՝ առաջարկվել են 1-ին գենոտիպով ՔՅՑ բուժման առավել արդյունավետ սխեմաներ: Մասնավորապես վիրուսային թույլ բեռնվածությամբ (< 800000 ME/մլ) քրոնիկական հեպատիտ C-ով հիվանդները ԱՎՊ-ի առկայության դեպքում կարող են ստանալ բուժում ՊԻՖՆ-ով և ռիբավիրինով 24 շաբաթ տևողությամբ: Կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այս դեպքում վեցամսյա բուժման զուգակցմամբ ԿՎՊ-ի հաճախականությունը կազմել է 93%, իսկ 1 տարվա բուժման դեպքում՝ 96%: Հարկ է նշել, որ վիրուսային մեծ բեռնվածության, մետաբոլիկ

համախտանիշի, ցիռոզի, ՄԻԱՎ-համավարակի և այլ անբարենպաստ գործոնների առկայության դեպքում, չնայած 2 խմբերում ԿՎՊ-ի մեծ հաճախականությանը, հիվանդության ախտադարձները հավաստիորեն ավելի քիչ են եղել այն հիվանդների դեպքում, ովքեր ստացել են բուժում 1 տարի տևողությամբ (4%)՝ 24 շաբաթ բուժում ստացած 37% հիվանդների համեմատ: Ահա թե ինչու 1-ին գենոտիպով հիվանդներին 24 շաբաթվա բուժում կարող է առաջարկվել միայն ԱՎՊ-ի, ելակետային վիրուսային թույլ բեռնվածության և անբարենպաստ կանխորոշիչ գործոնների բացակայության պայմաններում [25, 26, 49, 53, 54, 55]:

Ներկայումս քրոնիկական հեպատիտ C-ի բուժման փուլը սպեցիֆիկ ուղղվածության փուլն է: Այսօր ակտիվ ուսումնասիրվում են ուղիղ ազդեցության հակավիրուսային արդյունավետությամբ նոր, հզոր դեղամիջոցներ՝ «փոքր մոլեկուլներ»՝ HCV-ի ոչ կառուցվածքային սպիտակուցների ինհիբիտորներ և տիրոջ գործոններ [8, 10, 14, 17, 18, 23, 33, 35, 36, 37, 41, 43, 44]: Այս դեղամիջոցներն են հիմնական հույսը: Համակցված ՅՎԹ-ի՝ որպես 3-րդ կոմպոնենտի կիրառվող 1-ին սերնդի դեղամիջոցների (HCV-ի սերինային պրոտեազայի ինհիբիտորներ՝ թելապրեվիր, բոցեպրեվիր և սիմեպրեվիր) արդյունավետության և անվտանգության, ինչպես նաև դրանց գործնական կիրառման (ԱՄՆ, Եվրամիություն, ՌԴ) վերաբերյալ կատարված կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ եռակի թերապիա (ՊԻՖՆ-2a կամ ՊԻՖՆ-2b, ռիբավիրին և թելապրեվիր, բոցեպրեվիր կամ սիմեպրեվիր) ստացող 1 գենոտիպով հիվանդների դեպքում ԿՎՊ-ն հասնում է 65-85%-ի՝ ստանդարտ սխեմայով բուժում ստացողների 38-46%-ի համեմատ [20, 24, 28, 40, 56]:

Քրոնիկական հեպատիտ C-ով հիվանդների (բոլոր գենոտիպերի) բուժման հեղաշրջումը շարունակվում է մինչ օրս և պայմանավորված է ուղղակի ազդեցության հակավիրուսային դեղամիջոցների (ՌԲՎՅԴ) ակտիվ զարգացմամբ, որոնցից շատերը կամ կլինիկական փորձարկումների տարբեր փուլերում են, կամ արդեն հաջողությամբ կիրառվում են գործնական բժշկության մեջ:

Սկզբունքորեն ՌԲՎՅԴ-ները բաժանվում են HCV-ի պրոտեազների ինհիբիտորների (թելապրեվիր, բոցեպրեվիր և սիմեպրեվիր և այլն), ռեպլիկացիոն համալիրի NS5A ինհիբիտորների (լեդիպասավիր, օմբետասավիր, էլբասավիր և այլն), NS5B նուկլեոզիդային ինհիբիտորների (դասաբուվիր, բեկլաբուվիր և այլն) և HCV ՌՆԹ պոլիմերազի ՌՆԹ կախյալ նուկլեոզիդային ինհիբիտորների (սոֆոսբուվիր, MK-3682

և այլն), տիրոջ 56 գործոնների ինհիբիտորների (ալիսպորիվիր, հակամարմիններ miՌՆԹ-122-ի նկատմամբ): Այս դեղերի տարբեր համակցությունները հնարավորություն են տալիս հասնելու ԿՎՊ-ի բրոնխիալ հեպատիտ C-ով հիվանդների ավելի քան 90%-ի դեպքում՝ անկախ HCV գենոտիպից, բուժման նախորդ փորձից և հիվանդության փուլից, դրա հետ մեկտեղ գործնականում չեն առաջանում կողմնակի երևույթներ, իսկ բուժման տևողությունը կարող է կրճատվել մինչև 8-12 շաբաթ [10, 11]: Այսպես, օրինակ՝ ION 1, 2 և 3 հետազոտություններում սոֆոսբուվիրի (400մգ/օր) և լեդիպասավիրի (90մգ/օր) համակցումը ռիբավիրինի հետ, և առանց դրա (ՅՎԹ-ի տևողություն 12 և 24 շաբաթ) հանգեցրել է ԿՎՊ-ի 97-100%-ի առաջին անգամ ՅՎԹ ստացող բրոնխիալ հեպատիտ C-ով (գենոտիպ 1) հիվանդների դեպքում, 8 շաբաթ տևողությամբ բուժման զուգակցմամբ (առանց լյարդի ցիռոզի հիվանդների դեպքում), ԿՎՊ ձևավորվել է հիվանդների 93-95%-ի դեպքում: Յարկ է հատուկ նշել, որ ռիբավիրինի ավելացումը վիճակագրորեն էապես չի մեծացրել ՅՎԹ-ի արդյունավետությունը: Ինչպես առաջին անգամ բուժված, այնպես էլ ՅՎԹ-ի նախորդ անհաջող բուժմամբ F4 փուլում եղող բրոնխիալ հեպատիտ C-ով հիվանդները սոֆոսբուվիրով և լեդիպասավիրով ՅՎԹ-ին արձագանքել են 96-100% և 90-100% դեպքերում համապատասխանաբար [27]:

Նման միտում է նկատվել COSMOS հետազոտության մեջ: Նախկինում բուժում չստացած բրոնխիալ հեպատիտ C-ով (գենոտիպ 1) հիվանդներին սոֆոսբուվիր (400մգ/օր) նշանակվել է սիմեպրեվիրի (150մգ/օր) հետ միասին, բուժման տևողությունը՝ 12-24 շաբաթ: ԿՎՊ-ի հաճախականությունը կազմել է 92-95%: Միևնույն ժամանակ լյարդի ցիռոզի ելքով բրոնխիալ հեպատիտ C-ով հիվանդների դեպքում (առաջին անգամ ՅՎԹ ստացող) բուժման այս սխեմայի արդյունավետությունը 97-100% է, իսկ բուժման առաջին կուրսին լիովին չարձագանքած հիվանդների դեպքում՝ 80-100%: Ռիբավիրինի ավելացումը նույնպես էական ազդեցություն չի ունեցել բուժման արդյունավետության վրա [29]:

Եթե 2015թ. EASL և AASLD ուղեցույցներում ՊԻՖՆ կոմբինացիան ՌԲՄՂ-ի հետ դեռևս նշվում էր, ապա հաջորդող՝ 2016թ. ուղեցույցում և 2017թ. դրանց վերահրատարակություններում ՊԻՖՆ այլևս խորհուրդ չի տրվում կիրառել բրոնխիալ հեպատիտ C-ով հիվանդների բուժման դեպքում: Հիմնական պատճառն ավելի քիչ արդյունավետությունն է՝ միայն ՌԲՄՂ-ի ներառմամբ բուժման սխեմաների համեմատ (մոտ 80%՝ 90-95%-ի դիմաց), և ՊԻՖՆ-ի կիրառմամբ պայմա-

նավորված կողմնակի երևույթները:

Քրոնիկական հեպատիտ C-ի բուժման համար սոֆոսբուվիրի և լեդիպասավիրի համադրությունն առաջիններից էր, որ գրանցվել է ԱՄՆ-ում և Եվրոպայում այդ իսկ պատճառով էլ կուտակվել է այս դեղամիջոցներով բուժման ամենամեծ փորձը: Համադրությունը տարբերվում է կլինիկորեն նշանակալի դեղորայքային փոխազդեցությունների ավելի քիչ հաճախականությամբ, ավելի հեշտ է նշանակել այն հիվանդներին, ովքեր միաժամանակ բուժում են ստանում՝ պայմանավորված տարբեր բրոնխիալ հիվանդություններով: Բուժման նոր ռեժիմների հանրաճանաչումը նպաստող կարևոր գործոնն այն է, որ երկու դեղամիջոցներն էլ պարունակվում են մեկ դեղահաբում: Դա մեծացնում է բուժման նկատմամբ հիվանդի պարտավորվածությունը: Որոշ հիվանդների դեպքում հնարավոր է ավելի կարճատև բուժում (8-12 շաբաթ), ֆիքսված համակցությամբ կարող է նշանակվել նաև լյարդի ցիռոզով դեկոմպենսացված հիվանդներին: Քրոնիկական հեպատիտ C-ով շատ հիվանդներ, որոնք հետաձգել են բուժումը կողմնակի երևույթներով պայմանավորված վախի պատճառով, դիմում են բուժվելու համար՝ իմանալով ժամանակակից ՅՎԹ-ի հնարավորությունների մասին:

Ամփոփելով հարկ է կրկին նշել, որ բրոնխիալ հեպատիտ C-ի հակավիրուսային բուժման արդյունավետության գնահատման ոսկե ստանդարտը ԿՎՊ-ն է:

ԱՅԿ-ի 2018 թվականի նորացված ուղեցույցում խորհուրդ է տրվում անցկացնել պանգենոտիպային ՌԲՄՂ թերապիա: Դրանցով բուժման տևողությունը կարճատև է (սովորաբար 12-24 շաբաթ) և պայմանավորված է լյարդի ցիռոզի բացակայությամբ կամ առկայությամբ: ԱՅԿ-ն խորհուրդ է տալիս բուժվել բրոնխիալ հեպատիտ C ունեցող 12 և ավելի մեծ տարիքի բոլոր անձանց: Բարձր և միջինից բարձր եկամուտ ունեցող շատ երկրներում պանգենոտիպային ՌԲՄՂ բուժման արժեքը մնում է թանկ: Սակայն շատ երկրներում (հիմնականում ցածր և միջինից ցածր եկամուտ ունեցող) գները կտրուկ իջել են ջեներգիկ դեղերի հայտնվելու շնորհիվ: Քրոնիկական հեպատիտ C-ի բուժման հասանելիությունը բարելավվում է, բայց մնում է չափազանց սահմանափակ [50]:

Աշխարհում 2019 թվականին բրոնխիալ հեպատիտ C 58 միլիոն կրողներից մոտ 21%-ը (15.2 մլն մարդ) գիտի իր ախտորոշման մասին, միևնույն ժամանակ մինչև 2019 թվականի վերջը բրոնխիալ հեպատիտ C-ով վարակի ախտորոշված կրողների դեպքում 6.2%-ը (9,4 մլն) ստացել է ՌԲՄՂ բուժում: Շատ ավելին

պետք է արվի՝ 2030թ. նպատակակետին հասնելու համար՝ բուժել քրոնիկական հեպատիտ C-ով վարակված մարդկանց 80%-ն ամբողջ աշխարհում: ԱՅԿ-ն կոչ է անում երկրներին օգտվել վիրուսային հեպատիտի ախտորոշման և բուժման ծախսերի վերջին կրճատումից և աշխատել այս վարակիչ հիվանդության վերացման ուղղությամբ: ԱՅԿ-ի զեկույցի տվյալների համաձայն՝ ցածր և միջին եկամուտ ունեցող 67 երկրներում հեպատիտի դեմ պայքարելու համար ներդրվող տարեկան 6 մլդ դոլարը կարող է 4,5 միլիոն մարդու փրկել վաղաժամ մահից մինչև 2030թ. և պահպանել 26 մլն կյանք նշված տարվանից հետո [51]:

ՀՀ ԱՆ հրահանգով աշխատանքային խմբի կողմից կազմվել է հեպատիտ C-ով և հեպատիտ B-ով հիվանդների վարման ազգային ուղեցույց ԱՅԿ-ի և EASL-ի ուղեցույցերի հիման վրա: Այդ ուղեցույցը տեղադրված է ՀՀ ԱՆ կայքում, որի հանձնարարականներով են

առաջնորդվում հեպատիտ C-ով հիվանդների հետազոտմամբ, բուժմամբ և վարմամբ զբաղվող բոլոր բժիշկներն ու մասնագիտացված բժշկական կազմակերպությունները: Հեպատիտ C-ի բուժման ազգային ծրագրի շրջանակներում պետական բյուջեի միջոցներով գնված դեղորայքով բուժում են ստանում ՀՀ քաղաքացիները՝ ըստ հերթագրման վաղեմության և բժշկական ցուցումների: Ծրագիրը միտված է այս վարակիչ հիվանդության ամբողջական վերացմանը:

Այսպիսով, ժամանակակից ՀԿԹ-ն երաշխավորում է քրոնիկական հեպատիտ C-ով գրեթե բոլոր հիվանդների բուժումը, սակայն կարևոր է, որ բուժումը սկսվի մինչև լյարդի ցիռոզի զարգացումը: Փաստորեն հիվանդներն իրական հնարավորություն են ստացել բուժվելու քրոնիկական հեպատիտ C-ից ավելի անվտանգ և ավելի հեշտ տանելի դեղամիջոցներով բուժման հին ռեժիմների համեմատ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011, 304 с.
2. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практик. руководство/пер. с нем., М.: Медицина, 1999, 432 с.
3. Подымова С. Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1998, 704 с.
4. Симанкова Т.В., Гармаш И.В., Аришева О.С., Манухина Н.В. Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктора ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С// Клиническая фармакология и терапия. 2012, 21 (1), с. 17-22
5. Afzal M.S., Zaidi N.U., Dubuisson J. et al. Hepatitis C virus capsid protein and intracellular lipids interplay and its association with hepatic steatosis//Hepat. Mon., 2014, V. 14, 8, P. e17812
6. Akkarathamrongsin S., Payungporn S., Thong V.D. et al. Early viral kinetics during hepatitis C virus genotype 6 treatment according to IL-28B polymorphisms//World J. Gastroenterol., 2014, V. 20, 30, P. 10599-10605
7. Alberti A., Chemello L., Benvenuto L. Natural history of hepatitis C//J. Hepatol., 1999, V. 31, Suppl. 1. P. 17-24
8. Alexopoulou A., Papatheodoridis G.V. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C//World J. Gastroenterol., 2012, V. 18, 42, P. 6060-6069
9. Ansaldi F., Orsi A., Sticchi L. et al. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy//World J. Gastroenterol., 2014, V. 20, 29, P. 9633-9652
10. Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus//Expert Opin. Pharmacother., 2014, V. 15, 1, P. 121-130
11. Asselah T., Marcellin P. Optimal IFN-free therapy in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection//Liver Int. 2015, V. 35 (Suppl. 1), P. 56-64
12. Barbaro G., Lorenzo G. Di, Soldini M. et al. Interferon-alpha-2B and ribavirin in combination for chronic hepatitis C patients not responding to interferon-alpha alone: an Italian multicenter, randomized, controlled, clinical study//Am. J. Gastroenterol., 1998, V. 93, 12, P. 2445-2451
13. Bernabucci V., Villa E. The role played by gender in viral hepatitis//Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2014, V. 244, P. 90-94
14. Chayama K., Mitsui F., Hayes C.N. Optimizing triple therapy and IFN/RBV-free regimens for hepatitis C virus infection//Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2014, V. 14, P. 1-10
15. Clarysse C., Van den Eynde C., Nevens F. et al. Genotype, serum level of HCV-RNA and response to interferon-alpha treatment in patients with chronic hepatitis C//Neth. J. Med., 1995, V. 47, 6, P. 265-271
16. Coppola N., Marrone A., Pisaturo M. et al. Role of interleukin-28B in the spontaneous and treatment-related clearance of HCV infection in patients with chronic HBV/HCV dual infection//Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2014, V. 33, 4, P. 559-567
17. Dolan P.T., Zhang C., Khadka S. et al. Identification and comparative analysis of hepatitis C virus-host cell protein interactions//Mol. Biosyst., 2013, V. 9, 12, P. 3199-3209
18. Duan A., Ning L., Li C. et al. A novel strategy to inhibit the reproduction and translation of hepatitis C virus//Sci. China Life Sci., 2013, V. 56, 4, P. 293-297
19. Ferenci P. Response guided therapy in patients with chronic hepatitis C – yesterday, today and tomorrow//Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2012, V. 26, 4, P. 463-469
20. Garc a-Samaniego J., Andrade R.J., Biochemical and pharmacological features of telaprevir//Enferm. Infecc. Microbiol. Clin., 2013, V. 31 (Suppl. 3), P. 2-6
21. Ge D., Fellay J., Simon A.J., Shianna K.V. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment – induced viral clearance//Nature, 2009, V. 461, 17, P. 399-401
22. Hadziyannis S.J., Sette H.Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose; PEGASYS International Study Group//Ann. Intern. Med., 2004, V. 140, 5, P. 346-355
23. Hagan L.M., Schinazi R.F. Best strategies for global HCV eradication//Liver Int., 2013, V. 33 (Suppl. 1), P. 68-79
24. Izquierdo L., Helle F., Fran ois C. et al. Simeprevir for the treatment of hepatitis C virus infection//Pharmgenomics Pers. Med., 2014, V. 7, P. 241-249
25. Jensen D.M., Morgan T.R., Marcellin P. et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon-alpha-2a (40 kd) ribavirin therapy// Hepatology, 2006, V. 43, 5, P. 954-960
26. Kim D.Y., Ahn S.H., Han K.H. Emerging Therapies for Hepatitis C//Gut. Liver. 2014, V. 8, 5, P. 471-479
27. Kowdley K.V., Gordon S.C., Reddy K.R. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis//N. Engl. J. Med., 2014, V. 370, P. 1879-1888
28. Lanini S., Mammone A., Puro V. et al. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach//New Microbiol., 2014, V. 37, 3, P. 263-276

29. Lawitz E., Sulkowski M.S., Ghalib R. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study//Lancet, 2014, V. 384, P. 1756–1765
30. Lawitz E.J., Membreno F.E. Response-guided therapy in patients with genotype 1 hepatitis C virus: current status and future prospects//J. Gastroenterol. Hepatol., 2014, V. 29, 8, P. 1574–1581
31. Lee S.S., Sherman M. Pilot study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values//J. Viral. Hepat., 2001, V. 8, 3, P. 202–205
32. 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 randomised trial//Lancet, 2001, V. 358, 9286, P. 958–965
33. Naggie S. Management of hepatitis C virus infection: the basics//Top. Antivir. Med., 2012, V. 20, 5, P. 154–161
34. Parekh P.J., Shiffman M.L. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments //Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2014, V. 8, 6, P. 649–656
35. Pawlotsky J.M. The science of direct-acting antiviral and host-targeted agent therapy//Antivir. Ther., 2012, V. 17(6 Pt B), P. 1109–1117
36. Peter J., Nelson D.R. Optimal interferon-free therapy in treatment-experienced chronic hepatitis C patients//Liver Int., 2015, V. 35 (Suppl. 1), P. 65–70
37. Pol S. Hepatitis C virus: 25 years-old, the end?//Med. Sci., (Paris), 2013, V. 29, 11, P. 998–1003
38. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups//Lancet. – 1997. – Vol.349. – P.825–832.
39. Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. Rates and risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C//J. Hepatol., 2001, V. 33, 4, P. 730–739
40. Rotella D.P. The discovery and development of boceprevir//Expert Opin. Drug Discov., 2013, V. 8, 11, P. 1439–1447
41. Sakamoto N. Future perspectives of hepatitis C therapeutics//Hokkaido Igaku Zasshi, 2014, V. 89, 1, P. 13–15
42. Saracco G., Rizzetto M. The long-term efficacy of interferon alfa in chronic hepatitis C patients: a critical review//J. Gastroenterol. Hepatol., 1995, V. 10, 6, P. 668–673
43. Schaefer E.A., Chung R.T. HCV and host lipids: an intimate connection//Semin. Liver Dis., 2013, V. 33, 4, P. 358–368
44. Shulla A., Randall G. Hepatitis C virus-host interactions, replication, and viral assembly//Curr. Opin. Virol., 2012, V. 2, 6, P. 725–732
45. Sibbing B., Natterman J. Hepatitis C Virus Infection and Genetic Susceptibility to Therapy//Journal of Gastrointest Liver Dis., 2011, V. 20, 4, P. 397–406
46. Sublette V.A., Douglas M.W., McCaffery K. et al. Psychological, lifestyle and social predictors of hepatitis C treatment response: a systematic review//Liver. Int., 2013, V. 33, 6, P. 894–903
47. Taliani G., Spaziante M., Biliotti E. et al. IL-28B gene polymorphisms and US liver fatty changes in patients who spontaneously cleared hepatitis C virus infection//PLoS One, 2013, V. 8, 8, P. e67301
48. Tripi S., Gaetano G. Di, Soresi M. et al. Interferon-alpha alone versus Interferon-alpha plus Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Not Responding to Previous Interferon-alpha Treatment//BioDrugs, 2000, V. 13, 4, P. 299–304
49. Wada Y., Tamai H., Kawashima A. et al. Prediction of a null response to pegylated interferon-2b plus ribavirin in patients with high viral load genotype 1b hepatitis C//Gut Liver, 2014, V. 8, 4, P. 421–427
50. WHO. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
51. WHO. <https://news.un.org/ru/story/2019/07/1360001>
52. Weisberg I., Sigal S.H., Jacobson I.M. New Treatments for Hepatitis C: Life Cycle Lessons//Current Hepatitis Reports, 2007, V. 6, P. 75–82
53. Zeuzem S., Feinman V., Rasenack J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C// New Engl. J. of Med., 2000, P. V. 343, N 23, P. 1666–1672
54. Zeuzem S., Hermann E., Lee J.H. et al. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standart or peginterferon-alpha-2a//Gastroenterology, 2001, V. 120, P. 1438–1447
55. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon-alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia//J. Hepatol., 2006, V. 44, 1, P. 97–103
56. Zeuzem S., Hezode C., Ferenci P. et al. Telaprevir in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: final results of the prove2//Abstract 243, Hepatology, 2008, V. 48, 4 (suppl), P. 113a
57. Zieli ski A. Sexual behaviour and the risk of HCV infection//Przegl. Epidemiol., 2014, V. 68, 1, P. 1–3

РЕЗЮМЕ

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: ЭТАПЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Саргсян С.Р.

ЕГМУ, Кафедра инфекционных болезней

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, пегилированные интерфероны, пангенотипные прямые противовирусные препараты.

Во всем мире заболевания печени занимают существенное место среди причин нетрудоспособности и смертности, в частности, больных хроническими поражениями печени, которые распространены у людей работоспособного возраста. Особое место среди болезней печени занимает хронический гепатит С, вызываемый вирусом гепатита С (HCV). Отличительной особенностью хронической HCV-инфекции является латентное длительное течение, долго остающееся нераспознанным. Вместе с тем, оно постепенно прогрессирует с дальнейшим развитием цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы.

По оценкам ВОЗ, в 2019 году от гепатита С умерло около 290000 человек главным образом в результате цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. В 90-е годы XX века применялись рекомбинантные интерфероны в монорегиме, подбирались дозировки, увеличивались сроки лечения, было установлено значение генотипов HCV и вирусной

нагрузки для прогнозирования результатов и длительности терапии. В конце XX – начале XXI веков в клиническую практику начали внедряться пегилированные интерфероны (ПИФН-2а и ПИФН-2b). Применение этих препаратов в комбинации с рибавирином позволило сделать качественный прорыв в лечении хронической HCV-инфекции.

В обновленном руководстве ВОЗ от 2018 года рекомендуется проводить терапию на основе пангенотипных противовирусных препаратов прямого действия, что гарантирует излечение практически всем пациентам с хроническим гепатитом С, важно, чтобы лечение было начато до того, как у пациента разовьется цирроз печени и/или гепатоцеллюлярная карцинома.

SUMMARY

CHRONIC HEPATITIS C: STAGES OF ANTIVIRAL TREATMENT (LITERATURE REVIEW)*Sargsyan S.R.**YSMU, Department of Infectious Diseases*

Keywords: *chronic hepatitis C, antiviral therapy, pegylated interferons, pangenotypic direct-acting antiviral drugs.*

All over the world, liver diseases occupy a significant place among the causes of disability and mortality, particularly, in patients with chronic liver lesions, which are common in people of working age. Chronic hepatitis C has a special place among liver diseases. A distinctive feature of chronic HCV infection is its long-term latent course due to which it remains unrecognized for a long time. At the same time, it gradually progresses with further development of liver cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma.

WHO estimates that about 290,000 people died from hepatitis C in 2019, mostly as a result of cirrhosis of the liver or hepatocellular carcinoma. In the 90s of the twentieth century, recombinant interferons were used in mono mode, dosag-

es were selected, treatment periods were increased, and the significance of HCV genotypes and viral load was established in predicting the results and duration of treatment. In the late XX – early XXI centuries, pegylated interferons (PIFN- -2a and PIFN- -2b) began to be introduced into clinical practice. The use of these drugs in combination with ribavirin made it possible to make a qualitative breakthrough in the treatment of chronic HCV infection.

The WHO updated guidelines released in 2018 recommend therapy based on pangenotypic direct-acting antiviral drugs, which guarantees treatment for almost all patients with chronic hepatitis C. It is important that treatment be initiated before the patient develops liver cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma.