

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.281.8

Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С

М.В. Маевская

(Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова)

Preliminary results of open comparative randomized study PHG-M3/P01-09 «ORION» on application of «Phosphogliv» in combined therapy of chronic hepatitis C

M.V. Maevskaya

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), ранее не получавших противовирусного лечения.

Предварительные результаты. Четырехнедельное применение фосфоглива (глицирризиновой кислоты) в дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю, предшествующее началу противовирусной терапии (ПВТ) стандартным интерфероном α -2b/рибавирином по схеме, соответствующей выявленному у больных генотипу, привело на 4-й неделе лечения к статистически значимому снижению активности сывороточных трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сравнении с группой больных, получавших только стандартный интерферон α -2b/рибавирин ($p < 0,02$, Т-критерий Вилкоксона). На данном этапе ПВТ в обеих груп-

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of «Phosphogliv» in combined therapy of patients with chronic hepatitis C (CHC), that received no previous antiviral treatment.

Preliminary results. Four-week application of phosphogliv (glycyrrhizinic acid) in a dose of 2,5 g iv 5 times per week, previous to onset of antiviral therapy (AVT) by standard interferon α -2b/ribavirin in the mode corresponding to revealed genotype, has resulted in statistically significant decrease of serum transaminases: alanineaminotransferase (ALT), asparaginaminotransferase (AST) and gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) activity in comparison to the group of the patients, that received only standard interferon α -2b/ribavirin ($p < 0,02$, Wilcoxon T) to the 4-th week of treatment. At this stage of AVT statistically significant decrease of viral load level in comparison to reference value was observed in both groups. Analysis of cases with rapid virologic response (absence of HCV RNA or its level less than

Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

пах наблюдалось статистически значимое снижение уровня вирусной нагрузки в сравнении с ее исходным значением. Анализ случаев быстрого вирусологического ответа (отсутствии HCV RNA или ее количество менее 750 копий/мл через 4 нед лечения) показал: только в группе фосфоглив/стандартный интерферон α -2b/рибавирин было 3 таких пациента и что особенно важно – все с 1-м генотипом. Этот факт предполагает, что фосфоглив как адъювант в противовирусной терапии может усиливать эффективность стандартного лечения. В обеих группах отмечались ожидаемые побочные эффекты ПВТ, которые не требовали изменения режима лечения.

Заключение. Окончательные результаты данного исследования дадут возможность оценить роль быстрого вирусологического ответа в лечении ХГС стандартным интерфероном/рибавирином, выделить группу пациентов, для которых этот вид терапии сопровождается хорошим прогнозом, и определить роль фосфоглива как адъювантного средства в программах ПВТ.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, стандартный интерферон, фосфоглив, практические рекомендации.

Лечение хронического гепатита С (ХГС), несмотря на достигнутые успехи, все еще остается проблемой для специалистов в этой области. По мнению международных экспертов, стандартом лечения этого заболевания служит комбинация пегилированного интерферона с рибавирином. Однако эффективность данной схемы для пациентов с 1-м генотипом ХГС составляет приблизительно 50%, при генотипах 2 и 3 увеличивается до 80% [4]. Это означает, что приблизительно у каждого 5-го больного не удастся достичь устойчивого вирусологического ответа, что сопряжено с риском развития финальных стадий хронической инфекции – цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Нельзя не учитывать экономические возможности региона, в котором проживают инфицированные пациенты, следовательно, объективные возможности финансовых затрат на их лечение также влияют на исход заболевания. В этом отношении важен опыт *Всемирного гастроэнтерологического общества* (ВГО), которое разрабатывает практические рекомендации по принципу «каскадов», учитывающие финансовые возможности разных стран. Все это послужило основанием для того, что в 2010 г. было организовано открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по применению препарата «Фосфоглив» (IV фаза) в комбинированной терапии хронического гепатита С (PHG-M3/P01-09 «ОРИОН»).

В то же время следует отметить большой успех в анализе прогностических факторов устойчивого вирусологического ответа на лечение. К ним

750 copies/ml) within 4 wks of treatment has shown, that only the group phosphogliv/standard interferon α -2b/ribavirin included 3 such cases and that was especially important – all had the 1-st virus genotype. This fact assumes, that phosphogliv can enhance efficacy of standard treatment as adjuvant to antiviral therapy. In both groups usual side effects of AVT developed, which did not require change of treatment mode.

Conclusion. Final results of the presented study help to estimate the role of rapid virologic response in the treatment of CHC by standard interferon/ribavirin, to define group of patients for which this mode of therapy is associated with favorable prognosis, and to determine the role of phosphogliv as adjuvant agent in antiviral treatment programs.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, standard interferon, phosphogliv, practical references.

относятся всем хорошо известные генотип *вируса гепатита С* (HCV), уровень вирусной нагрузки на старте *противовирусной терапии* (ПВТ) и в процессе ее проведения (быстрый и ранний вирусологический ответы), давность инфекции и т. д. Особое внимание уделяется характеристикам пациента, которые потенциально влияют на успех лечения – это масса тела, присутствие инсулинорезистентности, алкогольный анамнез, сопутствующие инфекции, стадия болезни и др.

В последние годы получено много интересной информации о генетических особенностях больных в аспекте ответа на лечение интерфероном. Несколько независимых крупных исследований человеческого генома показали, что полиморфизм гена, кодирующего *интерлейкин 28* (Ил-28), ассоциируется с устойчивым вирусологическим ответом на лечение пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином [4, 7]. Ил-28 (интерферон лямбда) принимает участие в адаптивном иммунном ответе человека, аллель «СС» в сравнении с аллелями «СТ» или «ТТ» интерлейкина-28 типа В достоверно увеличивает частоту устойчивого вирусологического ответа у пациентов с 1-м генотипом HCV, а также ассоциируется со спонтанным клиренсом инфекции. Следовательно, изучение полиморфизма гена Ил-28 у пациентов с ХГС позволяет понять гетерогенность ответа на противовирусное лечение и может оказать помощь в выборе оптимальной схемы ПВТ.

Врачебная тактика ведения пациентов с ХГС на территории Российской Федерации гетерогенна, поскольку отсутствуют четкие инструкции

для практикующих специалистов. Часть больных получает лечение комбинацией пегилированного интерферона с рибавирином согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени. Однако такое лечение связано с большими финансовыми затратами, поэтому другая часть пациентов лечится стандартным интерфероном в сочетании с рибавирином. Основанием для этого служат исследования, показавшие удовлетворительную, но более низкую в сравнении с пегилированным интерфероном эффективность [8]. При этом результаты лечения стандартным интерфероном/рибавирином также оцениваются по раннему и быстрому вирусологическому ответам, в то время как последний был разработан для схем терапии, включающих именно пегилированный, а не стандартный интерферон.

В процессе работы над Российскими стандартами ведения и лечения пациентов с ХГС [3] представляется важным обратить внимание на опыт Всемирного гастроэнтерологического общества. В разработке практических рекомендаций ВГО использует принцип «каскадов» [5]. Суть его заключается в том, что алгоритмы обследования и лечения больных с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени разработаны с учетом экономических возможностей каждой страны.

Более того существуют различные препараты, которые обладают противовирусным действием, недостаточным для их применения в качестве монотерапии, но которые могут использоваться в качестве адъювантных средств, например глицирризиновая кислота. Так, в ходе исследований [1, 2, 6] было показано, что глицирризин в дозе 40 мл/день в течение 4 нед достоверно снижал уровень АлАТ в сравнении с плацебо ($p < 0,001$), в дозе 100 мл/день в течение 8 нед достоверно уменьшал воспалительную активность в ткани печени, что коррелировало со снижением уровня АлАТ в сравнении с плацебо ($p < 0,001$). Цирроз печени реже развивался на фоне длительного применения глицирризина (178 пациентов), чем в группе контроля (100 человек) – 28 и 40% соответственно ($p < 0,002$); период наблюдения составил 13 лет. Гепатоцеллюлярный рак также реже наблюдался на фоне длительного применения глицирризина (84 пациента) в сравнении с группой контроля (109 пациентов) – 13 и 25% соответственно ($p < 0,002$); период наблюдения 15 лет.

Цель исследования состояла в оценке эффективности и безопасности препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии пациентов с ХГС, ранее не получавших противовирусного лечения.

Координатор исследования: академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин.

Исследовательские центры: Центр № 1 – Московский областной научно-исследовательский

клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), главный исследователь: кандидат медицинских наук П.О. Богомолов; Центр № 2 – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, главный исследователь: доктор медицинских наук, профессор М.В. Маевская; Центр № 3 – Центральная клиническая больница Российской академии наук (ЦКБ РАН), главный исследователь: доктор медицинских наук, профессор И.Г. Никитин.

Исследуемая популяция: 80 пациентов с хроническим гепатитом С (из них 40 с генотипом 1 и 40 с генотипами 2 и 3), которые разделены на две группы. *Группа А* получает лечение фосфогливом в комбинации с противовирусными препаратами – стандартным интерфероном α -2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю (альтевир) и рибавирином из расчета 1200 мг/сут (3 капсулы утром и 3 вечером) для пациентов с массой тела более 75 кг и 1000 мг/сут (2 капсулы утром и 3 вечером) для пациентов с массой тела, меньшей или равной 75 кг. *Группа Б* получает лечение только противовирусными препаратами – стандартным интерфероном α -2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю (альтевир) и рибавирином из расчета 1200 мг/сут (3 капсулы утром и 3 вечером) для пациентов с массой тела более 75 кг и 1000 мг/сут (2 капсулы утром и 3 вечером) для пациентов с массой тела, меньшей или равной 75 кг.

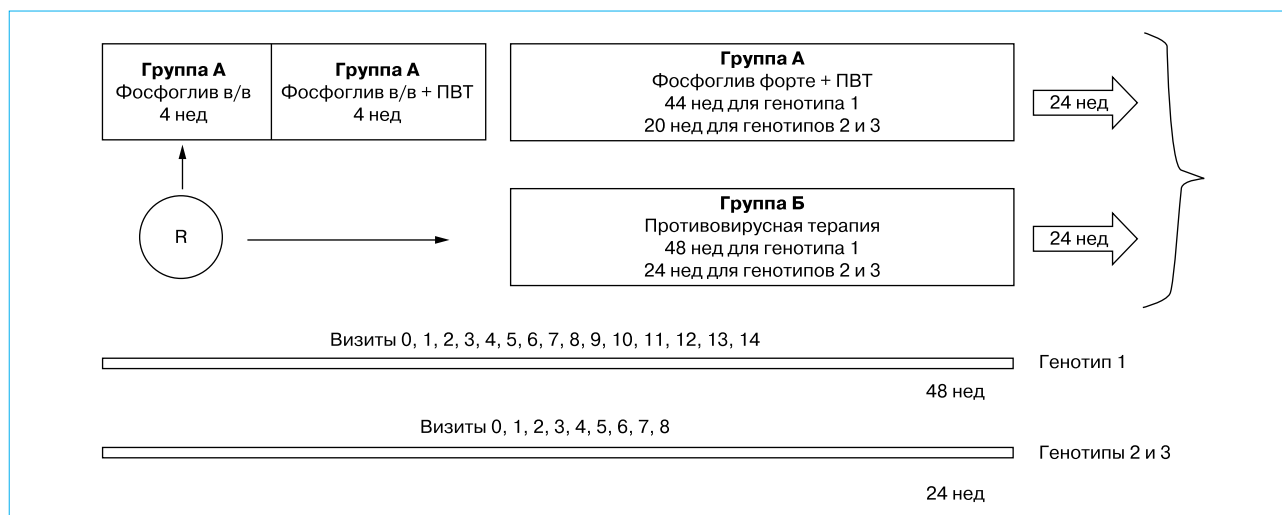
Дизайн исследования (см. рисунок): пациенты группы А (фосфоглив + альтевир + рибавирин) после визита 0 (рандомизация) до следующего визита 1 (первые 4 нед) получают фосфоглив в дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю, далее между визитами 1 и 3 (еще 4 нед) – фосфоглив в той же дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю на фоне начала терапии альтевиром и рибавирином. Начиная с визита 3 пациенты получают фосфоглив форте перорально по 1 капсуле 3 раза в день на фоне продолжающейся ПВТ. Окончание приема фосфоглива форте для пациентов с генотипом 1 соответствует визиту 14, для пациентов с генотипами 2 и 3 – визиту 8 и совпадает с окончанием противовирусного лечения.

Пациенты группы Б получают только противовирусную терапию альтевиром и рибавирином, начиная с визита 1 на протяжении 48 нед – для генотипа 1 и 24 нед – для генотипов 2 и 3.

Критерии эффективности лечения в группах А и Б предусматривают оценку и сравнение:

- биохимического ответа на лечение ХГС по изменению уровня сывороточных трансаминаз;
- вирусологического ответа на лечение ХГС (изменение концентрации HCV RNA);
- гистологического ответа (индекс гистологической активности и степень фиброза).

Предварительная оценка эффективности применения препарата «Фосфоглив» в схеме тера-



Дизайн исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН»

Таблица 1

Характеристика больных ХГС, включенных в предварительный анализ эффективности применения препарата «Фосфоглив» в схеме терапии через 4 нед от ее начала

Признак	Наименование	Группа А «Фосфоглив + ПВТ*»			Группа Б «ПВТ*»			U-крит. М.-У., р-значение
		n	М (SD)	Me (q25; q75)	n	М (SD)	Me (q25; q75)	
Пол	Мужской	25			14			
	Женский	3			15			
	Всего ...	28			29			
HCV RNA	Генотип 1	17			17			
	Генотип 2	0			2			
	Генотип 3	11			10			
	Всего ...	28			29			
Показатель	Группа А «Фосфоглив + ПВТ*»			Группа Б «ПВТ*»			U-крит. М.-У., р-значение	
	n	М (SD)	Me (q25; q75)	n	М (SD)	Me (q25; q75)		
Возраст, лет	28	38 (10)	37 (30; 42)	29	34 (9)	32 (28; 42)	0,1852	
Рост, см	28	179 (6)	179 (175; 182)	29	172 (8)	171 (165; 180)	0,0035	
Масса тела, кг	28	79,3 (11,2)	79,7 (72,5; 88,1)	29	72,0 (14,2)	72,0 (61,0; 80,6)	0,0220	
ИМТ**	28	25,05 (3,25)	24,25 (23,10; 27,55)	29	24,17 (3,38)	23,50 (21,30; 25,90)	0,2407	
ИГА***	28	2 (2)	2 (1; 3)	29	2 (2)	1 (1; 2)	0,3931	
Степень фиброза	27	1 (1)	1 (1; 1)	29	1 (0)	1 (1; 1)	0,4170	
Стаж заболевания, лет	28	2,1 (2,1)	1,4 (1,1; 2,0)	29	1,9 (1,8)	1,3 (0,9; 1,9)	0,5655	

Примечания: ПВТ* – противовирусная терапия альтевиром и рибавирином (дозы указаны выше); ИМТ** – индекс массы тела; ИГА*** – индекс гистологической активности; U-крит. М.-У. – непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

пии ХГС проведена через 4 нед от ее начала у 57 пациентов. Из них 28 человек из группы А – пациенты, принимавшие фосфоглив в сочетании с противовирусными препаратами, и 29 человек из группы Б – получавшие только противовирусные препараты. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Следует отметить, что включенные в исследование пациенты групп А и Б не отличались по

факторам, которые влияют на прогнозируемую эффективность противовирусного лечения: по полу, возрасту, ИМТ, степени гистологической активности и фиброза, генотипу вируса гепатита С.

Оценка биохимического ответа на лечение в группах А и Б проводилась по уровням сывороточных трансаминаз – АЛТ и АсАТ, а также ГГТ, которые приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Описательные статистики для группы А «Фосфоглив + ПВТ»

Скрининг							
Показатель	<i>n</i>	М (SD)	ДИ (95%)	Me (q25; q75)	Min	Max	CV, %
АлАТ	28	111,0 (87,3)	77,1; 144,9	97,5 (62,0; 121,5)	32,0	506,0	78,7
АсАТ	28	68,7 (50,2)	49,2; 88,2	60,5 (47,0; 77,0)	28,0	306,0	73,1
ГГТП	28	71 (62)	47; 95	59 (33; 84)	15	327	88
Визит 1 (старт ПВТ)							
АлАТ	28	66,8 (33,2)	53,9; 79,6	60,0 (43,5; 72,5)	30,0	171,0	49,7
АсАТ	28	44,7 (20,9)	36,6; 52,8	38,0 (32,5; 55,0)	21,0	127,0	46,8
ГГТП	28	49 (30)	38; 61	44 (28; 64)	14	145	60
Визит 2 (2 нед ПВТ)							
АлАТ	28	37,8 (23,5)	28,7; 46,9	35,0 (24,5; 44,0)	16,0	140,0	62,0
АсАТ	28	32,0 (18,0)	25,0; 38,9	26,5 (22,0; 37,5)	16,0	111,0	56,2
ГГТП	28	43 (28)	32; 54	39 (24; 52)	12	144	65
Визит 3 (4 нед ПВТ)							
АлАТ	28	28,3 (12,4)	23,4; 33,1	25,5 (19,5; 35,0)	11,0	55,0	43,8
АсАТ	28	26,6 (10,9)	22,4; 30,9	23,0 (19,0; 32,0)	13,0	54,0	40,9
ГГТП	28	38 (31)	26; 50	34 (19; 39)	12	167	83

Примечания: *n* – число наблюдений; М – среднее; SD – стандартное отклонение; ДИ (95%) – доверительный 95% интервал; Me – медиана; q25 – 1-й квартиль; q75 – 3-й квартиль; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; CV – коэффициент вариации.

Таблица 3

Описательные статистики для группы Б «ПВТ»

Скрининг							
Показатель	<i>n</i>	М (SD)	ДИ (95%)	Me (q25; q75)	Min	Max	CV, %
АлАТ	29	81,0 (44,5)	64,0; 97,9	67,0 (54,0; 100,0)	34,0	222,0	55,0
АсАТ	29	58,6 (31,4)	46,6; 70,5	53,0 (41,0; 65,0)	27,0	190,0	53,6
ГГТП	29	50 (39)	35; 64	29 (21; 80)	14	141	78
Визит 1 (старт ПВТ)							
АлАТ	29	80,5 (57,4)	58,7; 102,3	62,0 (46,0; 95,0)	31,0	328,0	71,3
АсАТ	29	62,8 (54,6)	42,0; 83,6	43,0 (34,0; 61,0)	19,0	294,0	87,0
ГГТП	29	48 (37)	34; 62	32 (19; 77)	13	139	77
Визит 2 (2 нед ПВТ)							
АлАТ	29	38,6 (19,4)	31,2; 46,0	36,0 (25,0; 52,0)	13,0	85,0	50,3
АсАТ	29	31,2 (12,9)	26,3; 36,1	27,0 (24,0; 36,0)	16,0	70,0	41,2
ГГТП	29	38 (27)	28; 49	25 (17; 61)	14	106	71
Визит 3 (4 нед ПВТ)							
АлАТ	29	33,6 (19,5)	26,2; 41,0	31,0 (19,0; 39,0)	12,0	85,0	58,0
АсАТ	29	30,0 (12,5)	25,3; 34,8	26,0 (22,0; 33,0)	18,0	62,0	41,6
ГГТП	29	30 (20)	23; 38	21 (16; 39)	12	80	66

Примечания. Те же, что в табл. 2.

Предварительная оценка эффективности терапии хронического гепатита С через 4 нед лечения. По результатам проведенного анализа оказалось, что четырехнедельное применение препарата «Фосфоглив» (группа А) в дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю, предшествующее началу стандарт-

ной противовирусной терапии по схеме, соответствующей выявленному у больных генотипу, привело к статистически значимому в сравнении с группой Б ($p < 0,002$, Т-критерий Вилкоксона) снижению активности сывороточных трансаминаз и ГГТП (табл. 4).

Таблица 4

Внутригрупповое сравнение уровня сывороточных трансаминаз и ГГТП на фоне 4-недельной противовирусной терапии

Показатель	Группа А				Тест ANOVA Фридмана	
	Условие	n	M (SD)	Me (q25; q75)	χ^2 -значение	p-значение
АлАТ	Скрининг	28	111,0 (87,3)	97,5 (62,0; 121,5)	67,59	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	28	66,8 (33,2)	60,0 (43,5; 72,5)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	28	37,8 (23,5)	35,0 (24,5; 44,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	28	28,3 (12,4)	25,5 (19,5; 35,0)		
АсАТ	Скрининг	28	68,7 (50,2)	60,5 (47,0; 77,0)	58,87	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	28	44,7 (20,9)	38,0 (32,5; 55,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	28	32,0 (18,0)	26,5 (22,0; 37,5)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	28	26,6 (10,9)	23,0 (19,0; 32,0)		
ГГТП	Скрининг	28	71 (62)	59 (33; 84)	40,31	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	28	49 (30)	44 (28; 64)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	28	43 (28)	39 (24; 52)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	28	38 (31)	34 (19; 39)		
Показатель	Группа Б				Тест ANOVA Фридмана	
	Условие	n	M (SD)	Me (q25; q75)	χ^2 -значение	p-значение
АлАТ	Скрининг	29	81,0 (44,5)	67,0 (54,0; 100,0)	62,29	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	29	80,5 (57,4)	62,0 (46,0; 95,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	29	38,6 (19,4)	36,0 (25,0; 52,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	29	33,6 (19,5)	31,0 (19,0; 39,0)		
АсАТ	Скрининг	29	58,6 (31,4)	53,0 (41,0; 65,0)	58,49	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	29	62,8 (54,6)	43,0 (34,0; 61,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	29	31,2 (12,9)	27,0 (24,0; 36,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	29	30,0 (12,5)	26,0 (22,0; 33,0)		
ГГТП	Скрининг	29	50 (39)	29 (21; 80)	57,67	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	29	48 (37)	32 (19; 77)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	29	38 (27)	25 (17; 61)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	29	30 (20)	21 (16; 39)		

Примечания: n – число наблюдений; M – среднее; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; q25 – 1-й квартиль; q75 – 3-й квартиль.

Через 4 нед от начала ПВТ в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение количественного показателя вирусной нагрузки (табл. 5).

Анализ случаев быстрого вирусологического ответа (отсутствие HCV RNA через 4 нед лечения) показал: только в группе А было 3 таких пациента и что особенно важно – все с 1-м генотипом (табл. 6). Этот факт предполагает, что фосфоглив как адъювант в противовирусной терапии может усиливать эффективность стандартного лечения.

Оценка безопасности терапии. За весь четырехнедельный период противовирусной терапии было зафиксировано 74 нежелательных явления, среди которых основными были гриппоподобный синдром (27) и гипертермия (21). Распределение

по исследуемым группам для данных нежелательных явлений было приблизительно равным. Степень тяжести гриппоподобного синдрома и гипертермии в основном оценивалась как слабая.

Предварительный вывод. В ходе анализа эффективности и безопасности применения препарата «Фосфоглив» в лечении больных ХГС стандартным интерфероном α -2b в комбинации с рибавирином установлено, что быстрый вирусологический ответ получен у 3 пациентов группы А (фосфоглив/стандартный интерферон α -2b/рибавирин) и ни у одного пациента в группе Б (стандартный интерферон α -2b/рибавирин); в обеих группах отмечались ожидаемые побочные эффекты ПВТ, которые не требовали изменения режима лечения.

Таблица 5

Динамика уровня вирусной нагрузки через 4 нед противовирусной терапии (HCV RNA, количество копий РНК/мл, $\times 10^6$)

Группа А	Скрининг			Визит 3 (4 нед ПВТ)			Т-критерий Вилкоксона, р-значение
	n	M (SD)	Me (q25; q75)	n	M (SD)	Me (q25; q75)	
	28	3,3 (5,1)	1,3 (0,5; 3,6)	28*	0,2 (0,3)	0 (0; 0,4)	0,0000
Группа А	Скрининг			Визит 3 (4 нед ПВТ)			Т-критерий Вилкоксона, р-значение
	n	M (SD)	Me (q25; q75)	n	M (SD)	Me (q25; q75)	
	28	3,3 (5,1)	1,3 (0,5; 3,6)	12*	0,2 (0,3)	0 (0; 0,4)	0,0022
Группа Б	Скрининг			Визит 3 (4 нед ПВТ)			Т-критерий Вилкоксона, р-значение
	n	M (SD)	Me (q25; q75)	n	M (SD)	Me (q25; q75)	
	29	1,6 (2,4)	0,9 (0,2; 1,5)	29	0,1 (0,2)	0	0,0000
Группа Б	Скрининг			Визит 3 (4 нед ПВТ)			Т-критерий Вилкоксона, р-значение
	n	M (SD)	Me (q25; q75)	n	M (SD)	Me (q25; q75)	
	29	1,6 (2,4)	0,9 (0,2; 1,5)	15*	0,1 (0,2)	0 (0; 0,1)	0,0007

Примечания: n – число наблюдений; M – среднее; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; q25 – 1-й квартиль; q75 – 3-й квартиль, *Общее количество наблюдений уменьшено за счет исключения из анализа пациентов со значениями показателя количества копий РНК/мл «менее 750» и «не выявлено».

Таблица 6

Результаты анализа быстрого вирусологического ответа в исследуемых группах

Условие	HCV RNA, количество копий РНК/мл																	
	≥750						<750						Не выявлено					
	Группа А			Группа Б			Группа А			Группа Б			Группа А			Группа Б		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Скрининг	17	–	11	17	2	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Визит 1 (старт ПВТ)	17	–	10	17	2	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Визит 3 (4 нед ПВТ)	12	–	–	13	1	1	2	–	5	4	–	–	3	–	6	–	1	9

Примечания: G1 – генотип 1, G2 – генотип 2, G3 – генотип 3.

Заключение

Несмотря на достигнутые к 2011-му году успехи, проблема лечения хронического гепатита С сохраняет свою актуальность. Международный стандарт противовирусной терапии – комбинация пегилированного интерферона-α с рибавирином – позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа в 50% случаев у пациентов с 1-м генотипом ХГС и в 80% случаев – со 2-м и 3-м генотипами. Это означает, что часть пациентов все-таки попадает в группу риска развития финальных стадий хронической инфекции – цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Нельзя не учитывать тот факт, что финансовые возможности различных регионов, в которых проживают инфицированные пациенты, не одинаковы, следовательно, объективные возможности финансовых затрат на лечение также влияют на исход заболевания.

В последнее время достигнут большой успех в анализе прогностических факторов устойчивого вирусологического ответа на проводимую тера-

пию. Получено много интересной информации о полиморфизме гена, кодирующего интерлейкин 28, который принимает участие в адаптивном иммунном ответе человека. Выявлено, что аллель «СС» в сравнении с аллелями «СТ» или «ТТ» достоверно увеличивает частоту устойчивого вирусологического ответа у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С, а также ассоциируется со спонтанным клиренсом инфекции.

Приобретенный опыт необходимо использовать в подготовке Российских стандартов ведения и лечения пациентов с ХГС. Данные, полученные в ходе исследования «ОРИОН», окажут большую поддержку в этом процессе, поскольку дадут возможность проанализировать прогностические факторы устойчивого вирусологического ответа с позиций 2011-го года и выбрать пациентов с хорошими результатами от применения стандартного интерферона в комбинации с рибавирином. Результаты исследования помогут оценить роль препарата «Фосфоглив» в проведении противовирусной терапии.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В.* и др. Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 3. – С. 70–75.
2. *Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г.* и др. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. 2003. – № 1. – С. 35–39.
3. *Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О.* и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 4–60.
4. *Craai A.* et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
5. <http://www.worldgastroenterology.org/>
6. *Kumada H.* Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [Stronger Neo-Minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma // Oncology. – 2002. – Vol. 62 (suppl. 1). – P. 94–100.
7. *Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S.* et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 1. – P. 120–9.e18.
8. *Wong W., Terrault N.* Update on chronic hepatitis C // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, N 6. – P. 507–520.