
ГЕПАТИТ С И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ

Кристин Ли

Гемофилия Центр, Королевская Свободная Больница, Лондон, Великобритания.

Серия монография «Лечение гемофилии», №21,

Всемирная федерация гемофилии 1999

Hepatitis C Infection and Its Management

Christine Lee

Treatment of Hemophilia Monograph Series, Number 21.

World Federation of Hemophilia: 1999

Гепатит С - главная мировая проблема здоровья. Глобальная распространенность, по некоторым оценкам, составляет в среднем 3%, изменяясь в пределах от 0,1% до 5% в различных странах. В мире имеется около 150 миллионов инфицированных больных, из них 4 миллиона в США и 5 миллионов в Западной Европе. До введения в середине 1980-ых термообработки концентратов факторов свертывающей системы крови, почти все люди, больные гемофилией, получавшие лечение концентратами факторов, были заражены ни А, ни В гепатитом, который был идентифицирован как гепатит С (ВГС). В странах с доступом к вирусо-инактивированным концентратам передачи ВГС, начиная с 1986, фактически не отмечается. Однако это проблема существует в странах, где донорский концентрат не стерилизован (например, криопреципитат).

Развитие гепатита

Гепатит С - развивается медленно. Приблизительно 15% больных, инфицированных ВГС, вылечиваются самопроизвольно, 25% имеет бессимптомное течение заболевания с нормальным уровнем трансаминаз (ферментов печени) и. (Таким образом, приблизительно 40% больных ВГС вылечиваются или имеют благоприятный исход). Большинство больных, имеющих повышенный уровень ферментов печени, но чья печень изменена незначительно, не будут подвержены заболеваниям печени, хотя точный долговременный результат - пока еще неизвестен. Приблизительно 20% больных хроническим ВГС в конечном счете получают цирроз (фиброз печени), но лишь после 10-20 лет заболевания. Если не имеется произвести трансплантации печени, они могут умереть от последствий цирроза.

Дополнительные факторы

В развитии цирроза имеют значения некоторые дополнительные факторы: возраст, в котором произошло заражение (обычно, если инфекция происходит в более раннем возрасте, ее развитие протекает медленнее), алкоголизм (многочисленные исследования показали прогрессию из-за наличия спиртосодержащих компонентов), ВИЧ, гепатит В (ВГВ).

ВГС и гемофилия

Люди, больные гемофилией в развитых странах были подвергнуты ВГС в период между 1961 и 1986, когда концентраты факторов свертывающей системы крови изготавливались без вирусной инактивации. Продолжительность ВГС инфекции - теперь в среднем более чем 20 лет, и поэтому есть возможность наблюдать длительные эффекты. В 1994, Тефлер с коллегами исследовали большую группу (241 человек) больных гемофилией, получавших большие объемы концентратов факторов и инфицированных ВГС. Исследование показало, что через 20 лет после обнаружения вируса, печень была поражена у 11% больных. Это исследование было недавно дополнено новым, описывающим течение заболевания у 305 больных с дефицитом факторов свертывающей системы крови,

инфицированных ВГС. 30 (10%) были диагностированы как «самопроизвольно выздоровевшие», потому что вирус не был обнаружен в крови, PCR-тест – отрицательный. Через 25 лет после заражения, у 19% развились заболевания печени. Поскольку предыдущие исследования показали, что ВИЧ инфицированные больные имеют в 18 раз более повышенный риск смертельного исхода по сравнению, с инфицированными только ВГС. Для больных, инфицированных только ВГС, исследование подтверждало, что ВГС прогрессирует очень медленно, и лишь у 3% развиваются заболевания печени. Обнаружено, что 19 из 25 умерших больных, были параллельно инфицированы ВИЧ. Из 6 больных только ВГС с летальным исходом, 4 имели проблемы с алкоголем. Только в 2 из 25 случаев летального исхода, где ВИЧ и (или) алкоголь не являлись дополнительными факторами.

ВИЧ и ВГС

Все больные гемофилией, инфицированные ВИЧ в результате переливания фактора свертывающей системы крови, должны были получить ВГС во время ВИЧ инфекции или ранее. ВИЧ коинфекция значительно увеличивает течение инфекции ВГС. Это было отмечено у группы пациентов из

штата Пенсильвания, США, где в течение 15-летнего периода подверженные болезни личности показали увеличение в 58 раз вирусного груза ВГС, при этом инфицированные только ВГС, показали лишь тройное увеличение.

Неблагоприятное влияние ВИЧ на развитие ВГС также отмечено у наркоманов и гомосексуалистов.

Высокий вирусный груз ВГС, замеченный в присутствии ВИЧ - отражение коэффициента ВГС вирусной репликации и скорости вирусного выздоровления в инфицированном. ВГС также имеет высокую частоту мутаций, приводящую к производству так называемых «квазиразновидностей», или различных типов вируса; это может происходить особенно в тех случаях, когда иммунная система ослаблена ВИЧ инфекцией.

Генотипы ВГС

Были выделены несколько различных генотипов ВГС. Их распространенность зависит от региона и этнической принадлежности. Типы 1, 2 и 3 главным образом преобладают в северной Европе и Северной Америке. Тип 4 - генотип, обнаруженный на Ближнем Востоке и в центральной и северной Африке. Тип 5 был обнаружен в Южной Африке. При исследовании 189 больных гемофилией в Великобритании распределение было:

генотип 1 у 64%, тип 2 у 12%, тип 3 у 19%, тип 4 у 2%, и тип 5 у 1% . Это отличалось от результатов по 139 больным, в США, где соотношение генотипов показало тип 1 у 45%, тип 2 у 7%, тип 3 у 42 %, тип 4 у 3%, и смешанный тип у 3% .

Вертикальная передача ВГС

Передача ВГС от родителя к ребенку очень редка; распространенность передачи " мать-ребенок"- меньше 6%. Риск передачи больший у женщин с высоким уровнем ВГС в крови.

Передача ВГС половым путем

Риск передачи - важная проблема для людей больных гемофилией, и их семей. Вероятность передачи ВГС половым путём очень низка. Распространенность ВГС у постоянных партнеров очень редка. Однако, у людей с многочисленными половыми партнерами вероятность выше. Поэтому, использование презерватива, особенно для больных, со множеством партнеров, рекомендуется.

Изучение больных гемофилией, инфицированных ВГС и их партнеров показывает, что передача половым путем маловероятна (см. Таблицу 1).

Результаты таковы: 13 партнеров из 714 (2%) были больны, и в по крайней мере у 7 – другие факторы риска. Кроме того,

увеличился риск передачи ВГС, если больной гемофилией также инфицирован ВИЧ. Так, текущее доказательство говорит, что передача ВГС происходит между партнерами, но достаточно редка в сравнении с передачей ВИЧ. Половой путь – наиболее вероятный маршрут для передачи от партнера к партнеру, но это не было доказано. Передача - много более вероятна при длительных отношениях и при наличии расширенного поражения печени и ВИЧ инфекции, где ВГС вирусный груз часто высок. Многие

пары, в которых один партнеров болен гемофилией, использовали барьерные системы контрацепции в течение многих лет из-за страха перед ВИЧ.

Рак печени

Встречаемость рака печени: от 1 % до 4 % в год у больных с циррозом. Поэтому при подозрении на цирроз, необходимы регулярные ультразвуковые исследования печени и измерения альфа-фетопротеина маркерного гена опухоли.

Таблица 1. Анти-ВГС и анти-ВИЧ доминирование серотипа у партнеров- гемофиликов

Ссылки	Пациенты		Партнеры	
	ВГС + случаи индексов	ВИЧ - случаи индексов	ВГС+ (%)	ВИЧ- (%)
Kolho <i>et al.</i> (1991)	30	Н	0	Н
Eyster <i>et al.</i> (1991)	192	162	5 (2.6)	25 (12.8)
Brettler <i>et al.</i> (1992)	106	66	3 (2.7)	4 (6.1)
Brackmann <i>et al.</i> (1993)	41	79	KD	5(11)
Bresters <i>et al.</i> (1993)	33	0	0(0)	0(0)
Scaraggi <i>et al.</i> (1993)	40	7	0(0)	1 (25)
Telfer <i>et al.</i> (1992)	68	48	1(2)	4(8)
Hallam <i>et al.</i> (1993)	104	58	3 (2.9)	4(7)

В 1991, был издан всемирный отчет по случаям 11801 больных, посещающих 82 центра лечения гемофилии. Было отмечено 10 случаев рака печени, что в 30 раз превышает оценочный уровень распространения. В более позднем исследовании в Великобритании, кумулятивный риск смерти от рака печени в 25-летнем периоде после, заражения изделий крови высокой

степени риска показало, что 0.37 %, по сравнению с 0.03 %, ожидаемых. Когда отношение «наблюдаемый к ожидаемым» коэффициентам для целого интервала времени были рассчитаны, это послужило основой обнаружения зависимости от рака печени, почти в шесть раз больше, чем норма.

Лечение гепатита С

Решение обрабатывать ВГС - комплексная проблема, и много переменных должно рассматриваться: возраст, общее состояние здоровья, риск цирроза, вероятность реакции, и других медицинских условий, которые могут уменьшать срок действия или служить противопоказанием к использованию интерферона и рибавирин.

Необходимость биопсии печени

Это - спорный вопрос для больного гемофилией. Биопсия печени рекомендована для определения у отдельно взятых больных, когда имеется подозрение, на серьезное нарушение жизнедеятельности клеток печени и/или цирроз и рассматривается необходимость и метод их лечения. Однако биопсия несет риск фатального кровотечения для больных гемофилией. Рекомендуется проводить обследование больных гемофилией консервативно, без биопсии печени, используя их детальный клинический анамнез (который указывает возраст возникновения первой инфекции и продолжительности инфекции), критериев испытаний функций печени, ВГС генотип, PCR.

Возраст

Вообще, более молодые больные имеют больший шанс эффективности лечения. Здоровье больных более преклонного возраста должно исследоваться, в особенности сердечно-сосудистой системы, потому что рибавирин может вызывать анемию.

Уровень виремии (вирусов в крови)

Больные гемофилией имеют высшие уровни виремии (>2 миллионов мл). Хотя лица с низким уровнем виремии лучше реагируют на проводимое лечение, возможно получить хорошие реакции и у больных с высокими уровнями .

Генотип вируса

Генотип 1 менее чувствителен к лечению, чем генотипы 2 и 3. Однако, генотип не должен останавливать при определении типа лечения.

Коинфекция ВИЧ

Пока еще есть немного данных относительно реакции на лечение пациентов, одновременно инфицированных ВГС и ВИЧ. Однако, некоторые изучения коинфекции показали восприимчивость к лечению, особенно у больных с хорошим иммунитетом.

Она была главным образом обнаружена у наркоманов, имеющих более короткую

продолжительность инфекции. Больные гемофилией имеют длительную продолжительность развития инфекции ВГС с высшим уровнем вирусемии. Кроме того, они, вероятно, примут комбинаторную терапию для ВИЧ, которая часто воздействует на функции печени. Вероятно, что анти-ВИЧ терапия оказывает влияние только на сокращение уровня ВИЧ в крови, но также и служит иммуностимулирующим фактором.

Компенсированный цирроз

Больные с циррозом печени, могут быть защищены от развития рака печени, с помощью лечения интерфероном.

Больные с нормальными трансаминазами

Больные ВГС РНК+ с постоянно нормальной ферментацией печени, имеют умеренную степень поражения. Из-за трудностей с текущей терапией, таким больным предлагается регулярно проходить обследования, пока не будет найден лучший способ лечения.

Алкоголь

Так как алкоголь увеличивает вирусемию ВГС и также уменьшает степень восприимчивости к лечению, рекомендуется не употреблять большое количество алкоголя.

Абсолютные противопоказания к лечению

Они включают психическое заболевание или серьезную депрессию в анамнезе, нейтропению и/или тромбоцитопению, симптоматическое поражение сердца, и декомпенсированный цирроз. Лечение должно тщательно подбираться для людей с диабетом и аутоиммунными заболеваниями, особенно тиреоидитом.

Современное лечение

Два исследования 912 и 832 больных, соответственно, ясно показали преимущество сочетанной терапии с применением рибавирина и интерферона. Рибавирин - аналог гуанозина, который действует против ряда вирусов. Этот препарат может вызывать гемолитическую анемию в легкой форме у некоторых больных, но механизм ее пока известен. Продолжительность лечения зависит от генотипа и уровня вирусемии. У больных с типом 2 и 3 ВГС продолжительность лечения должна быть шесть месяцев, независимо от уровня вирусемии. Однако, тип 1 ВГС, должен подвергаться лечению в течение одного года, когда вирусный уровень > 2 миллионов на мл, и в течение шести месяцев, когда вирусемия < 2 миллионов на мл. Хотя большая часть больных реагирует в пределах трех месяцев,

приблизительно 5% - 10% реагирует между тремя и шестью месяцами. Поэтому рекомендуется в любом случае проводить обработку в течение, по крайней мере, шести месяцев. У людей с типом 1 ВГС, имеется 1 из 3 шансов устранить недуг, в то время как тип 2 или 3 ВГС могут вылечиться в 2 из 3 случаев.

Трансплантация печени и гемофилия

Причины для трансплантации печени у больных гемофилией подобны причинам у других групп больных: вторичный цирроз к гепатиту А и В, рак печени, цирроз и аномалия желчных протоков. Преимущество трансплантации печени - то, что достигается длительная коррекция коагулопатии - то есть это «лечит» гемофилия.

В 1998, исследователи обобщили мировой опыт трансплантации печени у больных гемофилией. Из 26 мужчин, больных гемофилией в возрасте от 5 до 63 лет (средний возраст 46 лет), 69% имели цирроз вследствие ВГС. Шестеро больных были также подвержены ВИЧ. После операции уровень фактора свертываемости крови в течение в среднем 24 часов достигал нормального уровня.

Одно- и трехлетнее наличие реципиентов положительного ВИЧ (67% и 23%) был существенно ниже, чем у тех, кто был подвержен ВИЧ негативно (90% и 83%).

Однако имеется предшествующий опыт использования высоко активной противовирусной терапии против ВИЧ. Так, ВИЧ не обязательно является противопоказанием к трансплантации; каждый отдельный случай больного должен подвергаться тщательной оценке. Другая сложность - рекуррентное соотношение ВГС после трансплантации. В этом случае, 6 ВГС- позитивных больных из 20 (30%), вырабатывали ВГС впоследствии. Кроме того, имеется пример больного с тяжелой формой гемофилии, приобретшего ВГС после трансплантации. Итак, трансплантация предполагает долговременное устранение симптомов гемофилии, но может быть осложнена результатами ВИЧ инфекции или вирусного гепатита.

Безопасность полученного из плазмы концентрата фактора свертывания крови

В прошлом вирусная передача была особой проблемой для факторов свертывания, изготовленных из больших объемов плазмы (от 10 000 доноров и более). Отбор доноров с низким уровнем риска и исследование крови - важные меры по предотвращению риска передачи инфекций в крови (Таблица 2). Основные методы по удалению и уничтожению вируса – «сухое» температурное

воздействие, пастеризация, обработка паром (Таблица 3). Также используются методы фильтрации. В большинстве стран использование методов вирусного удаления или методов инактивации – обязательный момент при получении патента (лицензии на изготовление) концентратов факторов VIII и IX. При изучении 358 больных, получавших лечение концентратами с предшествующей пастеризацией, воздействием паром, «сухой» обработкой, не было отмечено фактов передачи гепатита. Так, риск заражения ВГС концентратом фактора свертывающей системы крови, был заметно снижен, хотя и не устранен полностью. Цель – абсолютная безопасность, и потому многие изготовители прибегают к использованию двойной или даже тройной процедуры инактивации.

Исследования крови

Во многих странах, криопреципитат и свежезамороженная плазма – единственные препараты, доступные для лечения гемофилии. Зачастую они не подвергнуты процессам инактивации. Поэтому особенно важно, чтобы кровь подвергалась предварительному исследованию. В банках крови, где приблизительно 25% положительных результатов при использовании ELISA (анализ на наличие ВГС, с помощью энзим-связанного иммуносорбента), может быть достигнута ложная положительная реакция, поэтому следует проводить вспомогательный иммуноблот-анализ (обнаружение антигена с помощью антитела контактным способом).

Таб.2 Предотвращение наличия вируса в плазме

Выбор донора
Собственная оценка
Оценка Центром
Исследование показателей донора
Исследование суррогата
Положительные антитела
Антигены вируса
Исследование на объединение
Нуклеиновая кислота вируса
Повторное тестирование донора
Карантин с задержкой результатов донора

Таб.3 Перенос или инактивация вируса

Случайное удаление в течение очистки интересующего белка
Специальное удаление вируса путем отфильтровывания
<i>Инактивация путём нагревания</i>
80-100 °C x 0.5-75 часов
Пастеризация, 60 °C x 10 часов
Стерилизация паром, поданным под давлением
60-80 °C x 30-72 часа – устаревший метод)
<i>Химическая деактивация</i>
Сольват-детергент
Тиоципат натрия
<i>Фотохимическая деактивация</i>
Ультрафиолет-С

Нерешенные проблемы

В настоящее время стоимость комбинации современной терапии - слишком велика для многих стран. Стоимость мониторинговой терапии

также высока и не всегда широко доступна. Для большого гемофилия, если ВГС RNA PCR, золотой стандарт для обнаружения вируса, и идентификация генотипа была широко доступна, нужды

в биопсии печени можно было бы избежать.

Имеются и другие лекарства в стадии разработки, включая helicase и ингибиторы протеазы. Вероятно, что более эффективные лекарства и комбинации лекарств с меньшим количеством побочных эффектов станут доступны в ближайшем будущем.

Самой большой проблемой является обработка больных гемофилией, кто – подвержен ВИЧ. Что касается анти-ВИЧ лекарств, то они станут более эффективными, что тоже возможно. Вакцина для ВГС явно необходима. Однако ВГС постоянно изменяется и маловероятно, что вакцина будет разработана в ближайшем будущем.

Дополнительная литература

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris 26-28 February 1999. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-961. Reproduced in *Haemophilia* 1999;5:365-370
2. Kernoff PB, Lee CA, Karayiannis P, Thomas HC. High risk of non-A non-B hepatitis after a first exposure to volunteer or commercial clotting factor concentrates: effects of prophylactic immune serum globulin. *Br J Haematol* 1985;60:469-479
3. Mannucci PM. The choice of plasma-derived clotting factor concentrates. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:273-290
4. Evatt B. Cryoprecipitate: an unsafe choice of therapy for haemophilia. *Haemophilia* 1999;5:295-300
5. Srivastava A. Factor replacement for haemophilia – should cryoprecipitate be used? *Haemophilia* 1999;5:301-305
6. Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, Lee C. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994;87:555-561
7. Griffioen A, Sabin CA, Devereux H, Yee TT, Lee CA. Natural history of hepatitis C virus in a cohort of individuals with clotting factor disorders treated with unsterilised clotting concentrates. *Thromb Haemost* 1999;suppl:abstract 1502
8. Eyster ME, Fried MW, Di Besceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood* 1994;84:1020-1023
9. Telfer PT, Devereux H, Savage K, Scott F, Dhillon AP, Dusheiko G, Lee CA. Chronic hepatitis C virus infection in haemophilic patients: clinical significance of viral genotype. *Thromb Haemost* 1995;74:1259-1264
10. Eyster ME, Sherman KE, Goedert JJ, Katsoulidou A, Hatzakis A, for the Multicenter Hemophilia Cohort Study. Prevalence and changes in hepatitis C virus genotypes among multitransfused persons with hemophilia. *J Infect Dis* 1999;179:1062-1069
11. Telfer P. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Haemophilia* 1995;1(suppl 4):15-18
12. Lee C. Hepatitis and hemophilia. Chapter in: Zuckerman AJ & Thomas HC. Editors. *Viral hepatitis*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone 1998 pp515-526
13. Colombo M, Mannucci PM, Brettler DB, Girolami A, Lian EC, Rodeghiero F, Scharrer I, Smith PS, White GC. Hepatocellular carcinoma in hemophilia. *Am J Hematol* 1991;37:243-246

14. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE, for the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997;350:1425-1431
15. Lee CA. Investigation of chronic hepatitis C infection in individuals with haemophilia. *Br J Haematol* 1997;96:425-426
16. Baglin T, Beacham E. Is a change of factor VIII product a risk factor for the development of a factor VIII inhibitor? *Thromb Haemost* 1998;80:1036-1037
17. Bhagani S, Sabin C, Dean J, Miller R, Mistry P, Lee CA. Interferon-alpha-2B/Ribavirin combination therapy for chronic genotype 1 HCV in haemophilic patients – early results. *Haemophilia* 1998;4:262
18. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492
19. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-1432
20. Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut* 1998;42:744-749
21. Baudo F, Caimi TM, Redaelli R, De Cataldo F, Somaini G, Rondinara GF, Degasperis A, Bellati G, Belli LS, Ideo G, Morfini M, Longo G. Orthotopic liver transplantation in a patient with severe haemophilia A and with advanced liver cirrhosis. *Haemophilia* 1999;5:276-277