

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Ю. Г. Юпатов, В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь



Введение. Появление новых противовирусных лекарственных средств позволило добиться элиминации вируса более чем у 95% пациентов с хроническим гепатитом С. Совершенствование диагностической тактики в первичном звене здравоохранения, направленное на максимально раннюю диагностику заболевания, в такой ситуации приобретает первостепенное значение.

Цель исследования. Анализ эффективности диагностики и диспансерного наблюдения за пациентами с хроническим гепатитом С в Витебской области.

Материал и методы. Ретроспективный анализ заболеваемости ВГС-инфекцией в Витебской области в период с 2009 по 2020 г. Сравнительная оценка ИФА и ИХА для определения антител к вирусу гепатита С.

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что в анализируемый период имело место значительное снижение показателей заболеваемости разными формами ВГС-инфекции, сопровождающееся увеличением доли хронического гепатита С и резким снижением доли носительства анти-ВГС, что можно расценивать как результат информационной работы с врачами первичного звена. В разных регионах Витебской области существовали различия в структуре ВГС-инфекции. Экспресс-тест для обнаружения антител к ВГС в иммунохроматографическом анализе показал эквивалентную эффективность по сравнению с ИФА с диагностической чувствительностью 93,75% (ДИ=69,9-99,8) и специфичностью – 100% (ДИ=82,4-100%) (AUC=0,969, $p<0,0001$).

Выводы. Нозологическая структура ВГС-инфекции имеет существенные различия в разных регионах Витебской области, что может определяться доступностью и качеством диагностики. Использование экспресс-тестов ИХА для обнаружения анти-ВГС с диагностической целью при проведении скринингового исследования более доступно для широкого использования и экономически обосновано.

Ключевые слова: вирус гепатита С (ВГС); антитела к ВГС, ИФА; ИХА, диагностика, диспансеризация.

EFFECTIVENESS OF DIAGNOSTICS AND ROUTINE FOLLOW-UP MONITORING IN CHRONIC HEPATITIS C

Y.G. Yupatau, V.M. Semenov, T.I. Dmitrachenko

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Background. The emergence of new antiviral drugs has made it possible to eliminate the virus in more than 95% of patients with chronic hepatitis C. Improving diagnostics in primary health care aimed at the earliest possible detection of the disease is of primary importance in such a situation.

Objective. To analyze the effectiveness of diagnostics and routine follow-up monitoring of patients with chronic hepatitis C in the Vitebsk region.

Material and methods. We conducted a retrospective analysis of the incidence of HCV infection in the Vitebsk region during 2009-2020. We performed a comparative evaluation of ELISA and ICA/ICT techniques for the detection of HCV antibody.

Results. It was found out that during the analyzed period there was a significant decrease in the incidence of various forms of HCV infection, accompanied by an increase in the proportion of chronic hepatitis C and a sharp decrease in the proportion of anti-HCV carriers, that can be regarded as a direct result of information campaigns designed for primary care providers. There were differences in the structure of HCV infection in various parts of the Vitebsk region. Rapid anti-HCV immunochromatography test showed equal effectiveness with a diagnostic sensitivity of 93.75% (CI = 69.9-99.8) and a specificity of 100% (CI = 82.4-100%) (AUC=0.969, $p<0.0001$) compared with ELISA.

Conclusions. The nosological structure of HCV infection has significant differences in various parts of the Vitebsk region that can be related to diagnostics availability and quality. The use of ICA/ICT for anti-HCV detection during screening is regarded to be more commercially available and economically feasible.

Keywords: hepatitis C virus (HCV), antibodies to HCV, ELISA, ICA, diagnostics, routine follow-up monitoring.

Автор, ответственный за переписку:

Юпатов Юрий Геннадьевич, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: yury.yupatov@gmail.com

Для цитирования: Юпатов, Ю. Г. Эффективность диагностики и диспансеризации хронического гепатита С / Ю. Г. Юпатов, В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко // Гепатология и гастроэнтерология. 2022. Т. 6, № 2. С. 110-114. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-2-110-114>.

Corresponding author:

Yupatau Yurij G., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; e-mail: yury.yupatov@gmail.com

For citation: Yupatau YG, Semenov VM, Dmitrachenko TI. Efficiency of diagnostics and periodic health examination in chronic hepatitis C. Hepatology and Gastroenterology. 2022;6(2):110-114. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-2-110-114>.

Введение

Появившиеся в последние годы противовирусные средства с принципиально новым механизмом действия позволили коренным образом изменить тактику лечения и добиться элиминации вируса более чем у 95% пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС). Однако, несмотря на наличие эффективных методов лечения, количество инфицированных вирусом гепатита С увеличивается и в настоящее время достигает 110-170 млн чел., от 80 до 119 млн чел. среди инфицированных страдают хроническим гепатитом С. [1, 2]. Несмотря на успехи использования препаратов прямого противовирусного действия, в лечении ХГС остаются проблемные группы пациентов. Противовирусная терапия оказывается недостаточно эффективной у пациентов с далеко зашедшим фиброзом, декомпенсированным ВГС-ассоциированным циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, а также при наличии некоторых других факторов, в частности, это неудача ответа на предшествующую противовирусную терапию, особенности варианта ВГС, обусловленного полиморфизмом вирусных белков NS3, NS5A и NS5B, приводящим к резистентности (RAS) [3, 4].

Одна из проблем современной гепатологии, препятствующих сдерживанию распространения и ликвидации гепатита С, – отсутствие более чем в половине стран мира качественного скрининга, направленного на выявление инфицированных ВГС и дальнейшее полноценное обследование с использованием молекулярно-генетических методов, позволяющих диагностировать активные формы инфекции.

Цель исследования – анализ эффективности диагностики и диспансерного наблюдения за пациентами с хроническим гепатитом С в Витебской области.

Материал и методы

Ретроспективный анализ заболеваемости ВГС-инфекцией в период с 2009 по 2020 г. проводили согласно данным «Отчетов об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и носителях» (форма № 1). Основные направления анализа: оценка эффективности выявления ВГС-инфекции и диагностики ХГС в Витебской области.

Для определения в сыворотках крови антител к вирусу гепатита С использовали наборы для иммуноферментного анализа «ИФА-АНТИ-HCV» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород, РФ) и тест-кассеты «Toyo® Anti-HCV Test» («Türklab Medical Devices», Измир, Турция), предназначенные для экспресс-диагностики ВГС-инфекции путем качественного обнаружения специфических антител в иммунохроматографическом анализе (ИХА).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0 и встроенного пакета анализа табличного процессора Microsoft Excel 2019.

Результаты и обсуждение

В Республике Беларусь осуществляется учет трех категорий инфекции, вызванной ВГС: острый гепатит С, хронический гепатит С, «носительство анти-ВГС». Согласно существующим нормативным документам, термин «носительство анти-ВГС» рекомендуется воспринимать как статистический показатель до окончательной расшифровки диагноза. Отсутствие РНК ВГС при наличии специфических антител к ВГС может служить свидетельством перенесенного острого вирусного гепатита С с последующей спонтанной элиминацией вируса, что наблюдается в 15-45% случаев при естественном течении заболевания [5].

Проведенный нами анализ заболеваемости разными формами ВГС-инфекции показал, что в Витебской области в период с 2009 по 2020 г. имеется четкая тенденция к снижению числа инфицированных ВГС. В этот период отмечено снижение показателей заболеваемости разными формами ВГС-инфекции с 47,9 до 15,7 на 100 тыс. населения. В начале анализируемого периода преобладающей нозологической формой было носительство анти-ВГС, показатель которого в 3,5-6 раз превышал показатель заболеваемости хроническим гепатитом С. В течение 2009-2019 гг. наблюдалось общее снижение показателя носительства анти-ВГС с 40,45 до 6,2 на 100 тыс. населения при значительном увеличении показателя заболеваемости ХГС с 6,7 до 25,4 на 100 тыс. населения (рис. 1). Следует отметить два периода, когда показатели носительства анти-ВГС снижались особенно резко. Первый период наблюдался с 2011 по 2013 гг., когда показатель носительства снизился в два раза – с 32,3 до 16,7 на 100 тыс. населения, что, вероятно, связано с активной информационной работой и обучением врачей амбулаторного звена. В 2011-2012 гг. сотрудниками кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» совместно с врачами УЗ «Витебская областная инфекционная клиническая больница» проведен ряд выездных областных семинаров по диагностике и лечению парентеральных вирусных гепатитов с охватом большинства районов Витебской области. В это же время наблюдалось и повышение показателя заболеваемости ХГС с 10,6 до 19,2-19,8 на 100 тыс. населения. В 2013 г. в Витебской области впервые показатель заболеваемости хроническим гепатитом С превысил показатель носительства анти-ВГС, данная ситуация сохранилась до настоящего

времени, что отражено на графике своеобразными «ножницами» (рис. 1).

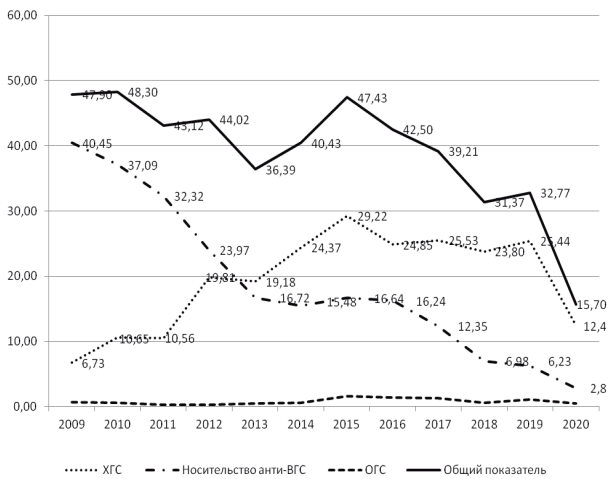


Рисунок 1. – Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения разными формами вирусного гепатита С в Витебской области в период с 2009 по 2020 г. **Figure 1.** – Incidence rate per 100000 of the population of various forms of viral hepatitis C in the Vitebsk region in the period from 2009 to 2020

Второй период снижения показателя носительства анти-ВГС с 16,2 до 6,2 на 100 тыс. населения отмечен с 2016 по 2019 г., стимулом к чему, вероятно, послужило внедрение новых лекарственных средств прямого противовирусного действия для лечения пациентов с ХГС и их производство в Республике Беларусь, что сделало терапию пациентов данной категории максимально доступной. В то же время в этот период не было роста показателя заболеваемости хроническим гепатитом С, имело место снижение общего показателя, включающего пациентов с носительством анти-ВГС, а также острым и хроническим гепатитами С, что не позволяет сделать однозначный вывод о влиянии на уменьшение числа носителей только улучшения качества диагностики хронического гепатита С в условиях первичного звена и не позволяет исключить уменьшение регистрации носительства анти-ВГС. По нашему мнению, это неблагоприятный фактор, так как не позволяет оценить истинную картину распространенности ВГС-инфекции и эффективность принятых мер, направленных на снижение заболеваемости и профилактику инфекции.

В 2009-2011 гг. в районах Витебской области доля носителей анти-ВГС составляла 60,5-100%. Вместе с тем в самом г. Витебске доля носителей анти-ВГС находилась в пределах 25,8-50,4% в течение всего анализируемого периода, что укладывается в ожидаемый показатель с учетом известного процента формирования хронического гепатита у лиц, инфицированных ВГС. После проведенной интенсивной информационной работы с организацией выездных семинаров для врачей первичного звена резко увеличилась доля лиц с установленным диагнозом хрониче-

ский гепатит С, доля носительства анти-ВГС к 2016 г. в крупных районах области колебалась в пределах 21,7-49%. Однако с 2018 г. ситуация приняла обратный характер, в этот период в отдельных регионах носители анти-ВГС не регистрировались вообще. Обнаруженная тенденция не может не настораживать, так как свидетельствует о существующих проблемах в выявлении лиц, инфицированных ВГС, а, следовательно, может привести к диагностике заболевания на стадии продвинутого фиброза.

Проведенный нами анализ 122 медицинских карт амбулаторных пациентов, у которых зарегистрировано носительство анти-ВГС, показал, что у 80% из них окончательный диагноз не был установлен в течение более двух лет, у 14,7% – более 10 лет. При этом у 12,3% пациентов антитела к ВГС определялись только однократно, других же исследований не осуществлялось, что было связано с длительным периодом получения результатов исследования и сложностями в привлечении пациентов к повторному, более расширенному обследованию. Недостаток полноценного обследования чаще всего объяснялся отсутствием склонности пациентов к установлению диагноза, что требовало дополнительных затрат времени, повторных посещений при отсутствии жалоб и симптомов заболевания.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают необходимость совершенствования существующей тактики выявления инфицированности ВГС в первичном звене здравоохранения, направленной на максимально раннее выявление лиц с хроническим гепатитом С и своевременное назначение противовирусной терапии, нацеленной на элиминацию ВГС и предупреждение прогрессирования фиброза.

Согласно инструктивным документам, диагностика ВГС-инфекции в Республике Беларусь включает определение суммарных антител к ВГС, при их наличии – качественное и дальнейшее количественное определение РНК ВГС, генотипа и субтипа вируса. Для скрининга с целью выявления инфицированных лиц помимо иммуноферментного анализа (ИФА), согласно существующим международным рекомендациям, могут быть использованы «экспресс диагностические тесты» (ЭДТ), которые рекомендованы Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (EASL), Американской ассоциацией изучения болезней печени (AASLD) и Американским обществом инфекционных болезней (IDSA). ВОЗ также рекомендует проводить скрининг на антитела к ВГС с помощью серологического анализа (антитело или антитело/антиген) с использованием ЭДТ или лабораторных форматов иммуноанализа, которые соответствуют минимальным стандартам безопасности, качества и производительности [6].

Нами проведен сравнительный анализ использования двух методов для определения антител к ВГС. В качестве стандартного анализа использована тест-система «ИФА-АНТИ-HCV» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород, РФ), предназначенная для одновременного качественного выявления антител в сыворотке крови, относящихся к иммуноглобулинам классов G и M к вирусу гепатита С методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Используемый диагностический набор относится к тест-системам третьего поколения, обладающим значительной чувствительностью и специфичностью, что позволило использовать его в качестве эталона. Для сравнения были использованы тест-кассеты «Toyo® Anti-HCV Test» (Türklab Medical Devices, Izmir, Turkey), предназначенные для экспресс-диагностики ВГС-инфекции путем качественного обнаружения специфических антител в иммунохроматографическом анализе (ИХА). Тест используется для выявления специфических антител, вырабатываемых к белкам, которые кодируются консервативными последовательностями частей ядра, NS3, NS4, NS5 генома HCV, что аналогично тест-системе, используемой в качестве эталона.

Для исследования были отобраны 35 сывороток крови при проведении скринингового анализа определения антител к ВГС в ИФА. Исследования проведены в лаборатории диагностики ВИЧ/СПИД ГУ «Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» (зав. лабораторией Горидовец Т. М.). Сыворотки крови отобраны методом сплошного отбора. Исследование образцов крови в ИХА проводилось одновременно с исследованием образцов в ИФА.

При сравнении полученных результатов установлено их совпадение при исследовании 33 из 35 исследуемых образцов (94,3%). Учитывая отсутствие полного совпадения результатов, проведено повторное исследование, которое показало 100% воспроизводимость результатов при постановке иммунохроматографического анализа. При повторном исследовании одной из первоначально положительных в ИФА сывороток получен отрицательный результат. Этот образец оказался дважды отрицательным в ИХА. Таким образом, в 34 из 35 (97,1%) исследуемых образцов сыворотки получены идентичные результаты. В дальнейшем нами также проведено сравнение результатов исследования 10 образцов цельной капиллярной крови с результатами исследования сывороток крови тех же пациентов в ИФА. У всех 10 пациентов получены идентичные результаты.

С целью определения эффективности экспресс-диагностики ВГС-инфекции в иммунохроматографическом тесте проведен ROC-анализ.

В результате установлено, что чувствительность ИХА экспресс-теста составила 93,75% (ДИ=69,9-99,8), специфичность – 100% (ДИ=82,4-100%) (AUC=0,969, $p < 0,0001$), что приемлемо для рутинного использования при скрининговых исследованиях (рис. 2). Таким образом, тест «Toyo® Anti-HCV Test» продемонстрировал эквивалентную эффективность в диагностической чувствительности по сравнению с ИФА.

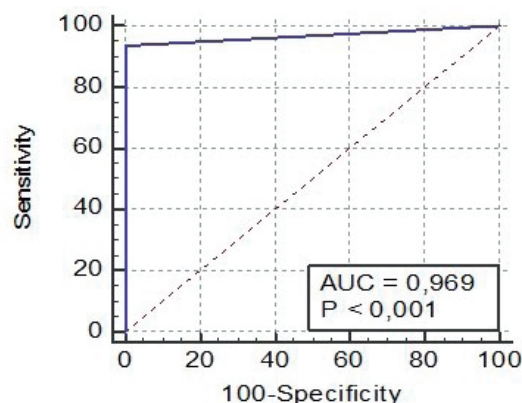


Рисунок 2. – ROC-кривая зависимости чувствительности и специфичности тест-системы «Toyo® Anti-HCV Test» (Türklab Medical Devices, Izmir, Turkey) в сравнении с традиционно используемым иммуноферментным анализом с применением тест-системы «ИФА-АНТИ-HCV» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород, РФ)
Figure 2. – ROC-curve of sensitivity and features of the test system "Toyo® Anti-HCV Test" (Türklab Medical Devices, Izmir, Turkey) in comparison with the widely used test system "ELISA-ANTI-HCV" (NPO "Diagnostic Systems", Nizhny Novgorod, RF)

Помимо отмеченной выше возможности исследования не только сыворотки или плазмы, но и образцов цельной крови, преимуществом экспресс-тестов диагностики ВГС-инфекции является их быстрота и легкость применения, не требующая работы квалифицированного персонала. Кроме того, ЭДТ не требуют проведения венепункции, центрифугирования, замораживания образцов, использования какого-либо оборудования, в результате чего анализ может быть проведен в условиях любого медицинского учреждения, а также на дому. Возможность быстрого получения результата (в течение 20-25 минут) позволяет также избежать повторного визита пациента через несколько дней. В настоящее время число коммерческих тест-систем для экспресс-диагностики ВГС-инфекции и их производителей постоянно расширяется. В Республике Беларусь имеется доступ к использованию ЭДТ. Их стоимость существенно ниже по сравнению со стандартно используемыми ИФА исследованиями. Так, на 1.02.2022 г. стоимость представленных в аптечной сети Республики Беларусь экспресс-тестов для определения антител к ВГС колебалась в пределах 6,31-6,33 бел. рубля. В сравнении: стоимость одного исследования по определению антител к ВГС в ИФА составляла 36 бел. рублей.

Выводы

1. В период с 2009 по 2020 г. в Витебской области имело место снижение показателей заболеваемости разными формами ВГС-инфекции с 47,9 до 15,7 на 100 тыс. населения. На фоне снижения заболеваемости наблюдалось изменение структуры ВГС-инфекции, сопровождающееся увеличением доли хронического гепатита С и резким снижением доли носительства анти-ВГС, сточкой перекрестаданных показателей в 2013 г., что можно расценивать как результат информационной работы с врачами первичного звена.

2. Нозологическая структура ВГС-инфекции имеет существенные различия в разных регионах Витебской области, что может определяться доступностью и качеством диагностики.

3. Использование экспресс-тестов для обнаружения анти-ВГС при проведении скринингового исследования более доступно для широкого использования и экономически обосновано.

4. Экспресс-тест для обнаружения анти-ВГС антител в иммунохроматографическом анализе имеет эквивалентную эффективность по сравнению с ИФА с диагностической чувствительностью 93,75% (ДИ=69,9-99,8) и специфичностью – 100% (ДИ=82,4-100%) (AUC=0,969, $p < 0,0001$).

References

- Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824-40. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
- Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol.* 2016;64(2):486-504. doi: 10.1016/j.jhep.2015.09.011.
- Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HLA, de Man RA, Feld JJ, van der Meer AJ. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol.* 2021;74(5):1053-1063. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.021.
- Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(4):717-34. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003.
- Chevaliez S, Wlassow M, Volant J, Roudot-Thoraval F, Bachelard A, Poiteau L, Trabut JB, Hézode C, Bourdel A, Dominguez S. Assessing Molecular Point-of-Care Testing and Dried Blood Spot for Hepatitis C Virus Screening in People Who Inject Drugs. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(6):ofaa196. doi: 10.1093/ofid/ofaa196.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Юпатов Юрий Геннадьевич, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: yury.yupatov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7492-6509

Семенов Валерий Михайлович, д-р мед. наук, профессор, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: vmsemenov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7029-9226

Дмитраченко Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, профессор, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: tid74@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-1007-2879

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Yupatau Yuriy G., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; e-mail: yury.yupatov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7492-6509

Semenov Valerij M., PhD, MD (Medicine), Professor; Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; e-mail: vmsemenov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7029-9226

Dmitrachenko Tat'yana I., PhD, MD (Medicine), Professor; Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; e-mail: tid74@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-1007-2879

Поступила: 25.07.2022

Принята к печати: 14.09.2022

Received: 25.07.2022

Accepted: 14.09.2022