

УДК 616.36-002.2-085.281.8

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С: ЭРАДИКАЦИЯ ВИРУСА ДОСТИГНУТА, РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТАЕТСЯ

М. А. Андрейчин (mandre@meta.ua), Н. А. Васильева (vasylieva.nat@gmail.com), О. Л. Ивахив (ivakhiv@tdmu.edu.ua), Н. Ю. Вишневецкая (vyshnevskia@tdmu.edu.ua), Я. И. Йосик (yosyk_yariv@tdmu.edu.ua)

Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Тернополь, Украина

Введение. Хронический гепатит С (ХГС) остается нерешенной медико-социальной проблемой, несмотря на высокую эффективность современной противовирусной терапии (ПВТ).

Цель исследования – оценить вирусологическую и морфологическую эффективность разных схем ПВТ ХГС.

Материалы и методы. ПВТ получили 122 пациента с ХГС. Фиброз печени оценивали по фибротесту до и после лечения.

Пациенты с ХГС в зависимости от назначенной схемы противовирусной терапии распределены по группам: I группа (51) – пегилированный интерферон- α (ПЕГ-ИФН) и рибавирин 24-48 нед.; II (34) – еще и софосбувир, 12 нед.; III (37) – без ПЕГ-ИФН схемы 12 нед.: софосбувир и рибавирин (2), препараты прямого противовирусного действия: софосбувир и ледипасвир (20), софосбувир и даклатасвир (9), с добавлением рибавирина (6) – 24 недели.

Результаты. У пациентов I группы устойчивый вирусологический ответ (УВО) получен у 78,%, во II группе – у 97,0%, в III группе – у 97,1%.

После лечения из 60 обследованных пациентов I и II групп уменьшение фиброза печени достигнуто у 57,1-50,0%, в т. ч. F3-F4 – у 34,3-37,5%. У 5,7% и 16,7% пациентов, соответственно, отмечено нарастание фиброза. Уменьшилась часть лиц с A3 с 41,6 до 9,7% после лечения при существенном увеличении частоты A0 (до 84,6%).

Заключение. Эрадикация HCV не во всех случаях останавливает дальнейшее прогрессирование фиброза печени.

Ключевые слова. Хронический гепатит С, фиброз печени, лечение, интерфероны, препараты прямого противовирусного действия.

ANTI-VIRUS TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C: ERADICATION OF THE VIRUS HAS BEEN REACHED, THE RISK OF COMPLICATIONS REMAINS

М. А. Andreychyn, N. A. Vasylieva, O. L. Ivakhiv, N. Yu. Vyshnevskia, I. I. Iosyk
I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Background. Chronic hepatitis C (CHC) remains an unresolved medical and social problem, despite high effectiveness of modern antiviral therapy (MAT).

Objective of the study was to assess the virological and morphological effectiveness of various schemes of MAT for CHC.

Materials and methods. 122 patients with CHC received MAT. Fibrosis of the liver was assessed by FibroTest before and after the treatment. The patients were divided into the following groups according to MAT schemes: group I (51) – pegylated interferon- α (PEG-IFN) and ribavirin (24-48 weeks); group II (34) – PEG-IFN, ribavirin and sofosbuvir (12 weeks); group III (37) – without PEG-IFN (12-week regimen): sofosbuvir and ribavirin (2); direct antiviral drugs (DAD): sofosbuvir and ledipasvir (20); sofosbuvir and daclatasvir (9); sofosbuvir and daclatasvir with added ribavirin (6) for 24 weeks.

Results. In group I a stable virologic response (SVR) was obtained in 78.4% patients, in group II – in 97.0%, in group III – in 97.1%. After the treatment, a decrease in fibrosis was achieved in 57.1% and 50.0% of the 60 examined patients from groups I and II correspondingly, including F3-F4 – in 34.3% vs.37.5%. In 5.7% and 16.7% of the patients, respectively, there was an increase in fibrosis. A proportion of people with A3 decreased from 41.6% to 9.7% after the treatment with a significant increase in A0 (up to 84.6%).

Conclusion. Eradication of HCV does not guarantee against further progression of liver fibrosis.

Keywords. Chronic hepatitis C, liver fibrosis, treatment, interferons, direct antiviral drugs.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) остается нерешенной медико-социальной проблемой [1-5]. Реплицируясь преимущественно в гепатоцитах, вирус гепатита С (HCV) является одной из основных причин развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [6]. Украина относится к странам с умеренным распространением HCV-инфекции – около 3% населения поражены вирусом, однако фактические показатели заболеваемости существенно выше официальных и в некоторых социально-неблагополучных группах достигают 40-60% [2, 3]. Современная противовирусная терапия (ПВТ) достаточно эффективна, но дорогостоящая. Для облегчения доступа пациентов к лечению данной патологии в Украине разработана и внедрена «Государственная целевая социальная программа профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов на период до 2016 года» [1].

Цель исследования – оценить вирусологическую и морфологическую эффективность разных схем ПВТ ХГС в медучреждениях Тернопольской области.

Материалы и методы

В течение 2013-2016 гг. в Тернопольской области по Государственной программе и за личные средства этиотропное лечение получили 122 пациента с ХГС. Диагноз верифицирован

выявлением анти-HCV, определением генотипа вируса и вирусной нагрузки (ВН) в ПЛР. Также исключали ХГВ, аутоиммунные заболевания. Мужчин было 62,3%, женщин – 37,7% (p<0,05); возраст пациентов – от 20 до 60 лет, в среднем – 45,1±9,2 года.

Степень фиброза и активность воспалительно-некротических процессов в печени определяли фибротестом дважды (и после лечения). ПВТ проводили и оценивали в соответствии с действующими клиническими протоколами, утвержденными МЗ Украины, с учетом рекомендаций по лечению гепатита С (EASL, 2015, 2016) [2-5]. ВН контролировали в динамике перед лечением, через 4, 12, 24, 48 недель от начала терапии (в зависимости от схемы) и через 12-24 недели после ее окончания; клинические и биохимические обследования – ежемесячно, при необходимости – чаще.

Пациенты с ХГС в зависимости от назначенной схемы противовирусной терапии распределены по группам: I группа (51) – получали пегилированный интерферон-α (ПЕГ-ИФН) и рибавирин при 1-м генотипе – 48 недель, при 2- и 3-м – 24 недели; II группа (34) – еще и софосбувир, длительность лечения 12 недель; III (37) – без ПЕГ-ИФН: софосбувир и рибавирин (2); софосбувир и ледипасвир – 12 недель при 1-м генотипе HCV (15), вместе с рибавирином (5); софосбувир и даклатасвир – 12 недель – при 2-м и 3-м гено-

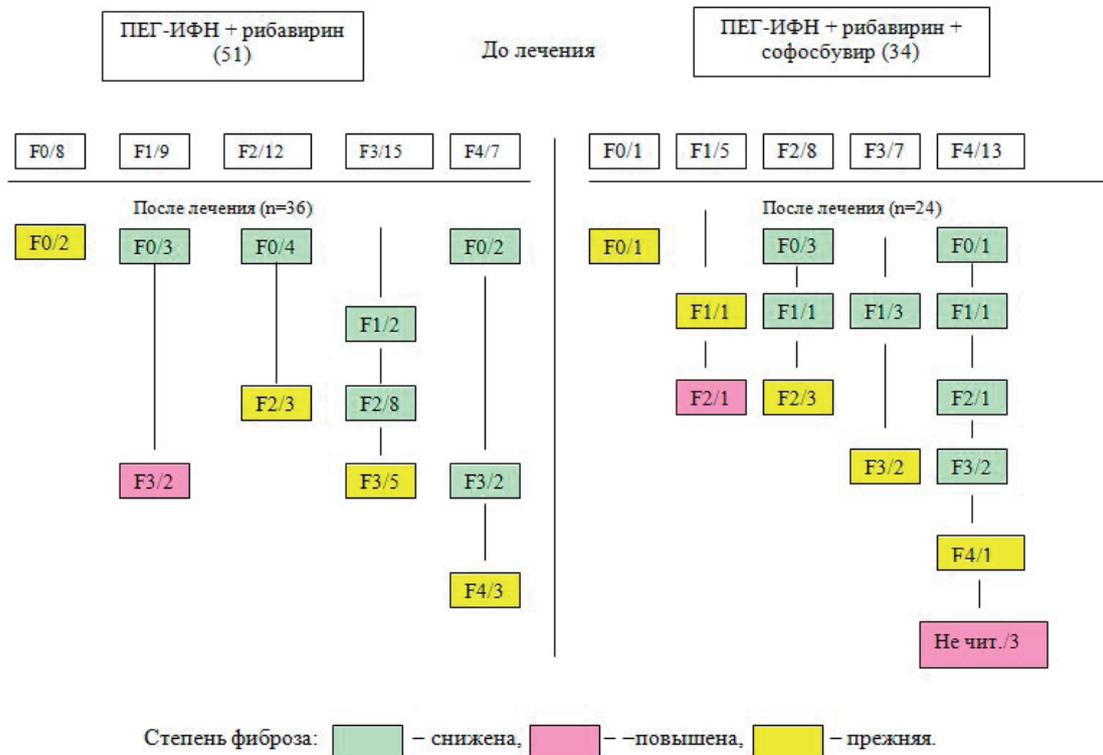


Рисунок 1. – Индивидуальная динамика степеней фиброза печени пациентов с ХГС в зависимости от схемы ПВТ (до начала и по окончании лечения)

Примечание: в знаменателе число пациентов (не чит.) – не читается

типах (9); с F3-F4 и нетипированным HCV (2) и с генотипом 3 (4) – еще и рибавирин – 24 недели.

В работе соблюдались этические принципы международной клинической биоэтики. Для статистического анализа использован пакет Statistica, 6.0. Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов по генотипам HCV: 1b был у 88 (72,1%), 2 – у 3 (2,5%), 3 – у 11 (9,0%), 3a – у 13 (10,7%), вирус нетипирован – у 7 (5,7%). ВН перед ПВТ колебалась от 104 до 107 МЕ/мл.

Из 51 пациента с ХГС I группы прекращено лечение 11 человек (1 – из-за противопоказаний, возникших в процессе терапии, остальные – «неответчики»); в конце ПВТ и через 24 недели вирус в крови не определялся у 40 (78,4%) пациентов – устойчивый вирусологический ответ (УВО).

Из 34 пациентов II группы УВО получен у 33 (97,0%). У 1 пациента в конце ПВТ РНК вируса обнаружена, хотя ее концентрация была на 3 порядка меньше начальной; УВО все же достигнут через 12 и 24 недели.

В III группе пациентов УВО получен у 36 (97,1%); у 1 пациента с F4 и с неопределяемым генотипом HCV, получавшего софосбувир и даклатасвир, через 12 недель продолжала выявляться РНК вируса в том же количестве, что и в начале лечения, – терапия прекращена. Препараты прямого противовирусного действия (ПППД) хорошо зарекомендовали себя у лиц с выраженным фиброзом и циррозом печени (классы А и В по Чайлд-Пью), которым ПЕГ-ИФН был противопоказан.

Часть лиц с наивысшей активностью воспалительно-некротических процессов в печени (А3) в конце лечения достоверно снизилась – с 41,6 до 9,7% ($p < 0,02$) при существенном увеличении частоты А0 (до 84,6%).

До лечения F0 был у 11 (9,0 %) пациентов, у 20 (16,4%) – F1, у 29 (23,8%) – F2, у 30 (24,6%) – F3, у 32 (26,2%) – F4. После лечения фибротест проведен у 60 (49,2%) пациентов. Анализ индивидуальной динамики фиброза печени (рис. 1) показал, что если F3-F4 перед началом ПВТ был у 50,8% лиц, то при завершении лечения – у 33,3% ($p < 0,05$). При этом у 33 (55,0%) человек степень фиброза печени уменьшилась, у 21 (35,0%) – осталась прежней, а у 6 (10,0%) отмечено нарастание фиброзных изменений (в том числе у 3 степень фиброза не удалось определить). То есть, несмотря на эрадикацию HCV, почти у половины пациентов (45%) не произошло обратного развития фиброза (F2-F4), причем тенденция положительной динамики чаще наблюдалась в группе пациентов, длительно получавших ПЕГ-ИФН (63,9 против 54,2%, $p > 0,05$).

Согласно данным литературы, при ХГС эффективность двойной терапии (ПЕГ-ИФН и рибавирин) в среднем составляет 54-56%. Успех лечения во многом зависит от генотипа HCV. Лучше всего поддается лечению заболевание, вызванное 2- и 3-м генотипами возбудителя, – достоверность излечения достигает 76-88%, значительно хуже – 1-м (менее 50%) [7, 8]. Выраженный фиброз печени также уменьшает возможность достижения УВО как конечного результата ПВТ ХГС.

Эффективность ПВТ ХГС обследованных нами пациентов оказалась значительно выше (93,6%), возможно, за счет применения у части из них софосбувира и меньшей степени фиброза печени до лечения. У 1 из 3 пациентов, инфицированных HCV 2-го генотипа, дважды возникал рецидив после лечения ПЕГ-ИФН и рибавирином на протяжении 24 недель и при повторном использовании этих же препаратов в течение 48 недель. При углубленном обследовании пациента установлено инфицирование рекомбинантным вариантом вируса RF 2k/1b, который трудно диагностируется и поддается лечению ПЕГ-ИФН [9]. Наши данные о динамике фиброза печени после ПВТ созвучны с результатами других исследователей, которые считают, что даже после эрадикации HCV может сохраняться повышенная активность перисинусоидальных клеток Ито и экспрессия белков (Bcl-2) – ингибиторов апоптоза, поддерживающих процессы фиброгенеза, моно- и поликлональную пролиферацию астроцитов и В-лимфоцитов с высоким риском В-клеточной неоплазии и ГЦК [10]. Дополнительно прогрессированию цирроза также могут содействовать эндогенные (стеатоз) и экзогенные (токсико-алиментарные) факторы.

По данным литературы, эрадикация HCV ассоциируется с низким уровнем прогрессирования фиброза печени [11]; соответственно, раннее лечение предупреждает осложнения ХГС. В то же время у пациентов с ЦП, леченых даклатасвиром и асунапревиром и имеющих УВО через 24 недели, описаны поздние рецидивы HCV-инфекции, если длительность терапии была недостаточной [12]. Возможно, это связано с отсутствием противофиброзного действия безинтерфероновых схем лечения по сравнению с терапией интерферонами из-за значительного сокращения сроков терапии, несмотря на лучший противовирусный эффект [13].

Наличие выраженного фиброза печени у пациентов с ХГС представляет значительный фактор риска развития ГЦК [14]. У нелеченых пациентов с ЦП существенно чаще регистрировались случаи ГЦК по сравнению с пролеченными ПЕГ-ИФН или ПППД [15], однако и после эрадикации вируса они имели место [16]. Безинтерфероновая терапия ХГС не изменяла краткосрочного

риска развития ГЦК [17], что диктует необходимость наблюдения за пациентами даже после эрадикации HCV [14].

Выводы

1. Вирусологическая эффективность ПВТ ХГС у пациентов была достаточно высокой – для ПЕГ-ИФН с рибавирином – 78,4%, при добавлении софосбувира увеличилась до 97,0%, при использовании ПППД – 97,1%.

2. Пациенты, инфицированные HCV 2-го генотипа, нуждаются в дополнительном обследовании с целью выявления возможной рекомбинантной формы 2k/1b, резистентной к терапии ПЕГ-ИФН.

3. ПППД хорошо зарекомендовали себя у лиц с выраженным фиброзом и циррозом печени, которым ПЕГ-ИФН противопоказаны.

4. При достижении УВО только у 55% пациентов с ХГС наблюдается обратное развитие фиброза печени, у остальных (45%) степень фиброза сохраняется на прежнем уровне или даже прогрессирует (10%).

5. Эрадикация HCV не гарантирует от последующего прогрессирования фиброза, что предполагает продолжение динамического диспансерного наблюдения за такими пациентами с контролем возможного возникновения ГЦК, использование препаратов с антифибротическим действием.

References

1. Kabinet Ministriv Ukrainy. Derzhavna cilova socialna programa profilaktyky, diagnostyky ta likuvannya virusnyh gepatytiv na period do 2016 roku. Zatverdzhena vid 29.04.2013 № 637 [State target social program of prevention, diagnosis and treatment of viral hepatitis for the period till 2016. Approved by April 29, 2013 № 637] [Internet]. Available from: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/637-2013-%D0%BF>. (Ukrainian).
2. Ministerstvo Ohorony Zdorovja Ukrainy. Unifikovany klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomogy doroslym ta ditiam «Virusnyi hepatyt C». Zatverdzen vid 02.04.2014 № 233 [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care for adults and children «Viral hepatitis C». Approved by 02.04.2014 № 233] [Internet]. Available from: <http://health-ua.com/article/4502-unfikovani-klchnij-protokol-pervynno-vtorynno-spetcalzovano-medichno-dopom>. (Ukrainian).
3. Ministerstvo Ohorony Zdorovja Ukrainy. Unifikovany klinichnij protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospecializovanoi) medychnoi dopomogy «Virusnyi hepatyt S u doroslyh». Zatverdzen vid 18.07.2016 r. № 729 [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Viral hepatitis C in adults». Approved by July 18, 2016, № 729] [Internet]. Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_729_VGC/2016_729_YKPM_D_VGC.pdf. (Ukrainian).
4. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatology*. 2015;63(1):199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
5. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatology*. 2017;66(1):153-194. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
6. Wang LS, D'Souza LS, Jacobson IM. Hepatitis C – A clinical review. *J. Med. Virol.* 2016;88(11):1844-1855. doi: 10.1002/jmv.24554.
7. El-Serag H, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology*. 2002;123(2):476-482.
8. Kowala-Piaskowska A, Słuzewski W, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I. Early virological response in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. *Infection*. 2007;35(3):175-179.
9. Dementeva NE, Kalinina OV, Znojko OO, Beljakov NA, Zhebrun AB. Cirkuliruyushaya rekombinantnaya forma virusa gepatita C RF1_2k/1b: Problemy diagnostiki terapii [The circulating recombinant form RF2k/1b of Hepatitis C virus: problems in diagnostics and therapy]. *VICH-infekciya i immunosupressii*. [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]. 2016;8(1):42-52. (Russian).
10. Telegin DJe, Kozko VM, Bondar OJe, Dubinska GM, Mynak JeN, Munteanu M. Interferon-oposeredkovana regresija fibrozu pid chas protyvirusnoi terapii hronichnogo gepatytu S pry riznyh variantah polimorfizmu gena IL28B [Interferon-mediated regression of fibrosis during antiviral therapy for chronic hepatitis C in different variants of IL28B gene polymorphism]. *Aktualna infektolohiia* [Actual Infectology]. 2014;1(2):14-18. (Ukrainian).
11. Chen Yi Mei SLG, Thompson AJ, Christensen B, Cunningham G, McDonald L, Bell S, Iser D, Nguyen T, Desmond PV. Sustained virological response halts fibrosis progression: A long-term follow-up study of people with chronic hepatitis C infection. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185609. doi: 10.1371/journal.pone.0185609.
12. Uojima H, Murakami S, Nakatani S, Hidaka H, Takeuchi A, Tanaka Y, Inoue T, Yamane K, Kubota K, Nakazawa T, Shibuya A, Tanaka Y, Koizumi W. Late Relapse after a Sustained Virological Response at 24 Weeks after Treatment with Daclatasvir and Asunaprevir Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection with Liver Cirrhosis. *Intern. Med.* 2018;57(7):951-956. doi: 10.2169/internalmedicine.9671-17.
13. Gospydarskyj IJa, Gavryljuk NM, Prokopchuk OV. Mozhyvosti protyfibroznoi terapii pislja eliminacii virusu gepatytu C [Possibility of antifibrotic treatment after elimination of hepatitis C virus]. *Infectious diseases* [Infectious Diseases]. 2018;1:14-20. doi: 10.11603/1681-2727.2018.1.8667. (Ukrainian).
14. Matsuura K, Tanaka Y. Host genetic variations associated with disease progression in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2018;48(2):127-133. doi: 10.1111/hepr.13042.
15. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V, Simon T, Abou-Samra AB, Chung RT, Butt AA. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* [Internet]. 2017 Dec. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.29707>.
16. Innes H, Barclay ST, Hayes PC, Fraser A, Dillon JF, Stanley A, Bathgate A, McDonald SA, Goldberg D, Valerio H, Fox R, Kennedy N, Bramley P, Hutchinson SJ. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: role of the treatment regimen. *J. Hepatol.* 2018; 68(4): 646-654. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.033.
17. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, Wranke A, Smith A, Port K, Manns MP, Vogel A, Cornberg M, Wedemeyer H. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018;47(4):516-525. doi: 10.1111/apt.14427.

Поступила: 06.02.2018

Принята в печать: 09.02.2018