

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ (НСV-ИНФЕКЦИЯ)

Криворучко И.В., Целиковский А.В., Филь Г.В., Притулина Ю.Г., Пегусов С.М.

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава России», Воронеж, Россия (394030, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10), e-mail: inf-vgma@rambler.ru

В статье приводится анализ результатов комбинированной противовирусной терапии (пег-интерферон альфа-2а (или альфа-2b) + рибавирин) у 93 больных компенсированным циррозом печени (ЦП), вызванным хронической НСV-инфекцией. Длительность комбинированной противовирусной терапии (КПВТ) составляла 24 или 48 недель в зависимости от генотипа НСV. КПВТ была прекращена из-за неэффективности и/или развития серьезных осложнений почти у 20% больных с циррозом печени. Хотя общая эффективность КПВТ была ниже цифр, регистрирующихся обычно при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) без наличия цирроза печени, в целом процент устойчивого вирусологического ответа (УВО) при ЦП был достаточно высок и составил 46,2%. При этом эффективность КПВТ была выше в группе больных циррозом печени, вызванном 3а генотипом НСV, по сравнению с 1b генотипом НСV. УВО был отмечен в этой группе у 52,3% больных по сравнению с 40,8% больных, инфицированных 1b генотипом. Рецидивы при 3а генотипе НСV встречались, напротив, несколько реже (31,8% против 36,7%). Несмотря на меньшую эффективность и больший процент осложнений, следует признать КПВТ у больных с компенсированным циррозом печени НСV-этиологии целесообразной.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, противовирусная терапия, пег-интерферон, рибавирин.

THE RESULTS OF ANTIVIRAL TREATMENT OF HEPATITIS C-VIRUS ASSOCIATED LIVER CIRRHOSIS

Krivoruchko I.V., Tselikovskiy A.V., Fil G.V., Pritulina J.G., Pegusov S.M.

Voronezh State Medical Academy n.a. N.N.Burdenko, Voronezh, Russia (394030, Voronezh, Studencheskaya Street, 10), e-mail: inf-vgma@rambler.ru

The authors analyzed the results of combined antiviral therapy (AVT) by peg-interferon alfa-2a (or alfa-2b) plus ribavirin in 93 patients with compensated hepatitis C-virus associated liver cirrhosis. The duration of AVT was 24 or 48 weeks depending on HCV genotype. AVT was discontinued in almost 20% of patients because of its ineffectiveness and/or serious complications. Although the effectiveness of AVT in cirrhotic patients in general is lower than that in chronic hepatitis C patients without signs of liver cirrhosis, the total percent of sustained virologic response (SVR) in cirrhotic patients was relatively high (46,2%). The effectiveness of AVT was higher in HCV genotype 3a patients with liver cirrhosis than in patients with 1b genotype. In 3a group SVR was registered at 52,3% of patients while in 1b genotype patients it was registered only at 40,8%. On the contrary relapses in HCV genotype 3a patients were reported less often than in patients with 1b genotype (31,8% vs. 36,7%). It can be concluded that in spite of less effectiveness and higher incidence of complications in patients with compensated hepatitis C-virus associated liver cirrhosis AVT should be recommended for this group of patients.

Key words: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, antiviral treatment, peg-interferon, ribavirin.

Актуальность. В мире от 170 до 300 млн человек инфицированы вирусом гепатита С [5]. По частоте вирусный гепатит С стоит на одном из первых мест среди всех инфекций, передающихся через кровь [3; 4; 10]. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) включает в себя такие осложнения, как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и печеночная недостаточность [2; 4]. Примерно 25% всех случаев цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы развиваются вследствие хронического гепатита С [2–4; 8; 10]. Самой частой причиной трансплантации печени во всем мире являются тяжелые поражения печени,

возникшие вследствие ХВГС. Известно, что частота серьезных осложнений HCV-инфекции увеличивается за счет медленного прогрессирования заболевания [2; 8].

По данным научной литературы, пациенты с выраженным фиброзом печени, и особенно циррозом, в наибольшей степени нуждаются в противовирусной терапии, однако эффективность проводимого лечения, которая оценивается устойчивым вирусологическим ответом (УВО), остается достаточно низкой – около 30% [1–4; 7; 9]. Однако достижение УВО у таких пациентов позволяет значительно снизить частоту декомпенсации заболевания печени, развития осложнений и смерти [2; 6].

В связи с этим важное значение имеет улучшение результатов противовирусной терапии в этой группе «трудных» больных [2]. Следовательно, информации об эффективности противовирусной терапии пациентов с циррозом печени вирусной этиологии очень мало.

Цель исследования. Определение эффективности комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) пациентов с циррозом печени вирусной этиологии (HCV-инфекция).

Материалы и методы. За период 2007-2011 гг. на базе БУЗ «Областная клиническая инфекционная больница» г. Воронежа обследовались и лечились 93 пациента в возрасте от 32 лет до 58 лет (56 мужчин, 37 женщин) с диагнозом «цирроз печени вирусной этиологии (HCV-инфекция), стадия компенсации (класс А по Чайлд-Пью)». Диагноз устанавливался традиционно, согласно общепринятым стандартам. Этиологическая верификация диагноза проводилась на основании обнаружения в сыворотке крови РНК вируса гепатита С с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР-диагностика проводилась в режиме real-time, чувствительность использованных тест-систем (РНК HCV Амплисенс) составляла 50 копий/мл. Всем больным проводилось определение генотипа HCV. Наиболее часто выявлялось инфицирование генотипом 1b – у 49 больных (52,7%), генотип 3a встречался у 44 (47,3%) пациентов. При необходимости у больных проводилось количественное определение РНК HCV в крови. Также определялись серологические маркеры (a-HCV-IgG, a-HCV-IgM) с использованием иммуноферментного анализа (ИФА).

Диагноз цирроза печени (ЦП) ставился на основании данных УЗИ органов брюшной полости, при которой были выявлены признаки портальной гипертензии, такие как спленомегалия и расширение воротной вены. Также всем пациентам проводилась ЭГДС, при которой определялись расширенные вены пищевода I – II степени. У всех больных диагноз ЦП был подтвержден с помощью фиброэластометрии ткани печени на аппарате Fibroscan FS-502 (Echosens, Франция) с выявлением стадии фиброза F4 по шкале Metavir. Помимо этого, у

20,4% больных (19 человек) дополнительно была проведена пункционная биопсия печени по Mengini с морфологическим подтверждением диагноза ЦП (F3-F4 по Knodell).

Помимо общеклинических методов обследования, у всех больных проводилось полное серологическое обследование на маркеры вирусных гепатитов В, D с использованием методов ИФА и молекулярной диагностики (ПЦР), проводилось определение содержания α -фетопротеина, концентрации железа и меди в сыворотке крови. До начала ПВТ серологически исключалось наличие аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных состояний.

Критериями включения были:

- положительный тест на a-HCV-IgG, a-HCV-IgM;
- положительный анализ ПЦР HCV RNA;
- повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови;
- результаты пункционной биопсии печени и фиброэластометрии, подтверждающие диагноз цирроз печени;
- степень тяжести цирроза печени по шкале Child-Turcotte-Pugh <7 баллов.

За критерии исключения приняты:

- возраст пациента (младше 18 лет и старше 65 лет);
- сопутствующая HBV-инфекция и ВИЧ-инфекция;
- наличие сопутствующей патологии печени (первичный билиарный цирроз, болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Бадда-Киари, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, дефицит альфа-1 антитрипсина), или любое заболевание печени в стадии декомпенсации;
- регулярное употребление алкоголя более 50 г/день у мужчин и 25 г/день у женщин в течение последних двух лет перед началом ПВТ;
- наличие предшествующего противовирусного лечения по поводу ХГС;
- наличие любого из общепринятых противопоказаний для проведения ПВТ (выраженная тромбоцитопения менее 65×10^9 /л; количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9$ /л; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, неконтролируемый сахарный диабет; аутоиммунные расстройства; гемоглобин менее 80 г/л; повышение уровня креатинина выше нормы; наличие в анамнезе или имеющиеся на момент обследования депрессия или психические расстройства).
- степень тяжести цирроза печени по шкале Child-Turcotte-Pugh 7 баллов и более.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов до лечения

	Пациенты, инфицированные 1в генотипом	Пациенты, инфицированные 3а генотипом
--	--	--

	НСV-инфекции (n=49)	НСV-инфекции (n=44)
Мужчины, n (%)	30 (61,2)	26 (59)
Женщины, n (%)	19 (38,8)	18 (41)
Средний возраст (лет)	46,3±5,2	47,5±4,8
АЛТ (нмоль/сл)	389,7±73,6	425,7±49,8
Альбумин (г/л)	37,6±4,5	38,4±4,2
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	223,2±56,2	234,5±48,7
Протромбиновый индекс (%)	73,2±9,4	76,3±8,6

Все 93 пациента были наивными по ПВТ (ранее никто из них не получал противовирусной терапии по поводу ХВГС). У всех больных была проведена комбинированная ПВТ. Больные получали пегилированный интерфероном альфа-2b (ПэгИнтрон) 120 мкг 1 раз в неделю подкожно либо пегилированный интерферон альфа-2a (Пегасис) 180 мкг 1 раз подкожно в неделю. Обе схемы лечения включали в комплексную терапию рибавирин, который назначался в суточной дозе 1000 мг пациентам с массой тела <75 кг или 1200 мг /сут при массе тела пациента ≥75 кг перорально в два приема. Длительность терапии составила 24 недели у пациентов, инфицированных генотипом 3a НCV-инфекции, и 48 недель пациентам, инфицированным генотипом 1b НCV-инфекции.

Достижение УВО оценивалось как финальный показатель эффективности терапии. УВО – неопределяемый уровень РНК НCV в сыворотке крови через 24 недели после прекращения терапии [3].

Все больные исследуемых групп были рандомизированы по основным клинико-лабораторным показателям и массе тела (таблица № 1).

При статистической обработке результатов исследования, имеющих нормальное распределение, количественные признаки выражались как $M \pm s$ (среднее \pm стандартное отклонение). Во всех выборках проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирного. Для оценки достоверности различий выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Все различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows (версия 13.0) фирмы Statsoft Inc.

Полученные результаты. В процессе проведения противовирусной терапии у 18 (19,4%) пациентов с диагнозом «цирроз печени вирусной этиологии (НСV-инфекция), стадия компенсации» лечение было прекращено досрочно по следующим причинам:

- отсутствие вирусологического ответа (у 10 пациентов);

- развившиеся в ходе лечения нежелательные реакции (у 8 больных), такие как выраженный гриппоподобный синдром, анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

При этом отсутствие ответа на терапию чаще регистрировалось у пациентов, инфицированных генотипом 1b HCV-инфекции, – 11 (22,5%) человек, чем у больных, инфицированных генотипом 3a HCV-инфекции, – 7 (15,9%) больных.

Полный курс ПВТ завершили 75 пациентов. Таким образом, в общей группе больных ЦП, получавших ПВТ, УВО регистрировался у 43 (46,2%) пациентов, рецидивы наблюдались среди 32 (34,4%) больных.

Анализируя результаты ПВТ в зависимости от генотипа HCV, мы получили следующие данные. У пациентов, инфицированных генотипом 1b HCV, УВО отмечен в 40,8% случаев, рецидивы наблюдались у 36,7% больных. У пациентов, инфицированных генотипом 3a HCV, УВО регистрировался в 52,3% случаев, рецидивы отмечались у 31,8% больных.

Таким образом, среди наблюдаемых пациентов частота УВО была значительно выше у больных, инфицированных генотипом 3a HCV (52,3%), по сравнению с генотипом 1b (40,8%, $P < 0,05$). Вместе с тем частота рецидивов для генотипа 1b была несколько выше (36,7% против 31,8%, $P > 0,05$).

Выводы. Таким образом, комбинированная противовирусная терапия эффективна у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии (HCV-инфекция). Достижение УВО у таких пациентов позволит в перспективе значительно снизить частоту декомпенсации заболевания печени, а значит и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Довольно высокий процент пациентов как при генотипе 1b, так и 3a демонстрировали рецидив после завершения КПВТ, что, вероятно, обусловлено выраженным фиброзом печени, затрудняющим действие противовирусных препаратов и процессы саногенеза.

В соответствии с полученными данными, оптимальными кандидатами для проведения противовирусной терапии являются пациенты с компенсированным циррозом печени (класса А по Чайлд-Пью) и при этом инфицированные не 1-м генотипом HCV-инфекции.

Вместе с тем противовирусная терапия показана всем больным с компенсированным HCV циррозом печени независимо от достижения устойчивого вирусологического ответа, поскольку она позволяет снизить скорость прогрессирования заболевания и уровень виремии.

Список литературы

1. Бессонова Е.Н. Возможности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV-инфекции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 4. – С. 43-51.
2. Бруно С. Эффективность и безопасность пэгинтерферона α -2а и рибавирина у больных выраженным фиброзом и циррозом, вызванными вирусом гепатита С // Клиническая гепатология. – 2010. – № 2. – С. 17-25.
3. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С / В.Т. Ивашкин [и др.]. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 1. – С. 36-44.
4. Целиковский А.В. Снижает ли стеатоз печени эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С? / А.В. Целиковский, Г.А. Усков // Материалы XVII Российского конгресса «Гепатология сегодня», 19-21 марта 2012. – М. – С. 26.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / пер. с англ. – М. : Гэотар Медицина, 2002. – С. 864.
6. Bruno S. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study 3 / S. Bruno, T. Stroffolini, M. Colombo // J Hepatol. – 2007. – № 45. – P. 579-587.
7. Heathcote E. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis // N Engl J Med. – 2000. – № 343. – P. 1673-1680.
8. Perz J. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // J Hepatol. – 2006. – № 45. – P. 529-538.
9. Salomon J. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. Am // J Epidemiol. – 2002. – № 156. – P. 761-773.
10. Shepard C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C. Shepard, L. Finelli, M. Alter // Lancet Infect Dis. – 2005. – № 5. – P. 558-567.

Рецензенты

Кокорева С.П., д.м.н., зав. кафедрой детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж.

Никитин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж.