

Суранбаева Г.С., Мурзакулова А.Б., Тайчиев Э.И., Туркменов А.Ш.

ЭЛАСТОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПТИТОМ С, ЛЕЧЕННЫХ ИНТЕРАЛЕМ И РИБАВИРИНОМ

G.S. Suranbaeva, A.B. Murzakulova, E.I. Taichiev, A.Sh. Turkmenov

ELASTOMETRY EVALUATION OF HEPATIC FIBROSIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C PATIENTS, TREATMENT INTERAL AND RIBAVIRIN

УДК: 616.617/548.75-004

В работе приведены оценка фиброза печени методом эластометрии у больных хроническим вирусным гепатитом С получавших Интераль.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, Фиброскан, Интераль, исход.

The article deals with the assessment of liver fibrosis by the elastometric method for the sick men who got Interferon from chronic virus hepatitis C.

Key words: chronic virus hepatitis C, Fibroskan, Interferon, outcome.

Целью настоящего исследования были: оценка фиброза печени у больных ХВГС получавших российского противовирусного препарата Интераль в комбинации с рибавирином у больных с генотипами HCV 2 и 3. Длительность противовирусной терапии составляла при указанных генотипах HCV, согласно общепринятым стандартам, - 6 мес.

Перед началом курса терапии всем больным был проведен углубленный клинико-лабораторный мониторинг (клинический осмотр, клинический анализ крови, общий анализ мочи, тимоловая проба, определение АЛТ, АСТ, билирубина, общего белка и фракций, протромбинового индекса, иммунного статуса, ТТГ).

Лабораторная расшифровка этиологического фактора хронических вирусных гепатитов проводилась в Республиканской референс-лаборатории по диагностике вирусных инфекций (НПО "Профилактическая медицина") методом иммуно-ферментного анализа (ИФА). Определялись маркеры вирусных гепатитов: А (анти-НАV-IgM), В (HBsAg, a-HBc-IgM, IgG, HBeAg), D (a-HDV-IgG), С (a-HCVIg (total)). Для выявления РНК вируса гепатита С и его генотипов проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Для диагностики ХВГС и определения степени фиброза дополнительно применяли следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование и фиброэластографию (фиброскан).

Динамическое наблюдение пациентов, получавших противовирусную комбинированную терапию, включало:

- оценку клинического статуса (физикальное исследование) - 2 раза в месяц;
- определение уровня АЛТ, АСТ - два раза в месяц;
- общий развернутый анализ крови; один раз в две недели в течение 1-го и 2-го месяцев лечения, затем ежемесячно (при отсутствии лейкопении, тромбоцитопении, анемии);
- наличие РНК HCV методом ПЦР-исследования определялось по истечении 3, 6, 12, месяцев от начала лечения, а далее через 6 и 12 месяцев после завершения курса терапии;
- определение концентрации ТТГ - один раз в три месяца.

Оценка эффективности лечения у больных ХГС проводилась по критериям, рекомендованным Европейским обществом по изучению печени (Париж, 2002):

- клинический статус;
- клиренс HCV РНК;
- нормализация уровня активности АлАт.

Под наблюдением находилось 62 больного ХГС в возрасте от 17 до 50 лет. В основную группу вошли 30 больных с выраженной степенью активности, которым назначались интераль и рибавирин. Контрольную группу составили 32 больных, получавших базисную терапию и, при необходимости, дезинтоксикационные средства. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности болезни и имели генотипы HCV 2 и 3.

Больные обеих групп не отличались между собой и по степени активности патологического процесса в печени (уровню АЛТ, табл. 1). По степени активности хронического гепатита больные распределялись следующим образом: минимальная степень активности наблюдалась у 21,1% пациентов, умеренно выраженная - у 62,3% и выраженная - у 16,6% больных. Поскольку у большинства больных длительность заболевания не превышала 5 лет, то и изменения, выявленные при УЗИ, были минимальные и ограничивались гепатомегалией, повышенной эхогенностью и диффузными изменениями паренхимы печени, а также нарушениями в

желчевыводящей системе. Признаки портальной гипертензии, спленомегалии, фиброза были отмечены у 3 пациентов. Асцита ни у одного больного не было.

В ходе исследования каждые 3 месяца проводился контроль клинико-лабораторных показателей. Снижение активности аминотрансфераз свидетельствовал о положительной их динамике и установлении биохимической ремиссии у большинства пациентов уже к 3-му месяцу лечения (табл. 1).

Таблица 1

Динамика уровня АлАт и частоты биохимической ремиссии у больных ХГС (с генотипами 2 и 3а), получавших комбинированную терапию (Интераль+рибавирин)

Сроки обследования	Уровень АлАт (N=0,06 - 0,14 мккат)		Частота биохимической ремиссии (абс. /%)	
	1 группа (n=30)	2 группа (n=32)	1 группа (n=30)	2 группа (n=32)
До лечения	0,49±0,2	0,52±0,2	-	-
1 мес. терапии	0,16±0,1	0,62±0,1	28/93,3	6/18,7
3 мес. терапии	0,14±0,1	0,54±0,2	30/100	8/25,0
6 мес. терапии	0,12±0,1	0,20±0,2	30/100,0	5/15,6
9 мес. от начала терапии	0,14±0,1	0,36±0,1	30/100,0	5/15,0
После оконч. курса	0,14±0,2	0,49±0,1	30 /100,0	7/21,8
Через 6 мес. после лечения	0,13±0,2	0,47±0,3	30/100,0	5/15,6
Через 12 мес. после лечения	0,10±0,1	0,34±0,1	30/100,0	4/12,5
Через 24 мес. после лечения	0,12±0,1	0,59±0,1	30/100,0	6/18,7
Через 36 мес. после лечения	0,14±0,2	0,42±0,2	30/100,0	5/15,0

1-я группа (n=30) - терапия Интералем +рибавирином

2-я группа (n=32) - базисная терапия

Как видно из таблицы 1, обследования, проводимые в каждые последующие 3 месяца, констатировали стойкую биохимическую ремиссию у всех больных, получавших противовирусную терапию, которая сохранялась и через 24 и 36 мес. после окончания противовирусной терапии, что свидетельствовало, скорее всего, о полной элиминации вируса из организма.

Динамика клинических симптомов и других лабораторных показателей на фоне проводимой терапии значительно улучшилась. Из клинических симптомов остались: слабость (20,0%), головная боль (5,8%), снижение аппетита (4,3%), боли в правом подреберье (13,0%). Геморрагический синдром ни у одного больного не отмечался. Нам удалось выявить существенную разницу в частоте диффузных изменений паренхимы печени при УЗИ и в показателях общего белка сыворотки крови, тимоловой пробы больных до и после лечения (P<0,01). Ни у одного больного после лечения не выявлено увеличения печени более 2,5 см ниже реберной дуги (табл. 2).

Таблица 2

Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХГС (с генотипами 2 и 3а), получавших Интераль+рибавирин

Клинические и биохимические показатели	До лечения (n=30) абс./%	После лечения (n=30) абс./%	P
Гепатомегалия:			
- до 2 см	20/66,6±0,9	9/30,0±8,9	P<0,001
- более 2,5 см	5/16,6±0,8	-	
Общий билирубин (ммоль/л)	20,3±1,2	16,6±1,0	P<0,001
Тимоловая проба (ед.)	8,4±0,3	5,4±0,3	P<0,001
Общий белок (г/л)	65,3±0,1	77,6±0,7	P<0,01
Альбумин (%)	45,7±1,5	55,9±0,4	P<0,01
γ - глобулин (%)	24,3±1,4	19,6±1,9	P<0,05
Протромб. индекс (%)	73,2±2,0	78,0±2,4	P>0,05
Гемоглобин (г/л)	132,2±1,7	133,3±1,6	P>0,05
Эритроциты×10 ¹² /л	4,2±0,3	4,3±0,1	P>0,05
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	5,1±0,1	4,8±0,2	P>0,05
палочкоядерные (%)	2,7±0,2	2,7±0,2	P>0,05
сегментоядерные (%)	54±0,8	53,7±1,3	P>0,05
эозинофильные (%)	2,0±0,1	1,5±0,1	P>0,05
базофильные (%)	0	0	-
лимфоциты (%)	34,7±1,8	34,7±1,5	P>0,05
моноциты (%)	5,6±0,2	4,7±0,3	P>0,05
Тромбоциты×10 ⁹ /л	239,6±3,4	241,1±3,6	P>0,05
СОЭ (мм/час)	5,5±0,4	6,5±0,6	P>0,05
Анемия (n /%)	5/16,6±8,8	2/6,6±0,9	P>0,05
Лейкопения (n/%)	-	4/20,0±8,7	P>0,05
Тромбоцитопения (n %)	2/6,6±5,6	3/10,0±6,7	P>0,05

Клинические и биохимические показатели	До лечения (n=30) абс./%	После лечения (n=30) абс./%	P
Гепатомегалия:			
- до 2 см	20/66,6±0,9	9/30,0±8,9	P<0,001
- более 2,5 см	5/16,6±0,8	-	
Общий билирубин (ммоль/л)	20,3±1,2	16,6±1,0	P<0,001
Тимоловая проба (ед.)	8,4±0,3	5,4±0,3	P<0,001
Общий белок (г/л)	65,3±0,1	77,6±0,7	P<0,01
Альбумин (%)	45,7±1,5	55,9±0,4	P<0,01
γ – глобулин (%)	24,3±1,4	19,6±1,9	P<0,05
Протромб. индекс (%)	73,2±2,0	78,0±2,4	P>0,05
Гемоглобин (г/л)	132,2±1,7	133,3±1,6	P>0,05
Эритроциты×10 ¹² /л	4,2±0,3	4,3±0,1	P>0,05
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	5,1±0,1	4,8±0,2	P>0,05
палочкоядерные (%)	2,7±0,2	2,7±0,2	P>0,05
сегментоядерные (%)	54±0,8	53,7±1,3	P>0,05
эозинофильные (%)	2,0±0,1	1,5±0,1	P>0,05
базофильные (%)	0	0	-
лимфоциты (%)	34,7±1,8	34,7±1,5	P>0,05
моноциты (%)	5,6±0,2	4,7±0,3	P<0,05
Тромбоциты×10 ⁹ /л	239,6±3,4	241,1±3,6	P>0,05
СОЭ (мм/час)	5,5±0,4	6,5±0,6	P>0,05
Анемия (п /%)	5/16,6±8,8	2/6,6±0,9	P>0,05
Лейкопения (п/%)	-	4/20,0±8,7	P>0,05
Тромбоцитопения (п /%)	2/6,6±5,6	3/10,0±6,7	P>0,05

До начала лечения у ряда пациентов было отмечено умеренное снижение альбуминов до 45-49% и повышение γ-глобулинов до 24-25%. Проведенная терапия способствовала улучшению белково-синтетической функции печени. Об этом свидетельствовало не только повышение общего белка, но и отчетливая тенденция к снижению частоты гипоальбуминемии и γ-глобулинемии (P<0,05). Как видно из таблицы 2, изменений показателей клинического анализа крови, ее формулы нами не установлено. Однако регулярно проводимый контроль этих параметров позволил выявить в ходе противовирусной терапии развитие у 5 больных анемии (НВ - ниже 100 г/л), у 6 - лейкопении (ниже 4,0×10⁹ г/л), у 3 - тромбоцитопении (ниже 180×10⁹/л). Гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) на фоне противовирусной терапии оставались в пределах нормы.

Наиболее значимым в оценке эффективности терапии является вирусологический ответ. Ранний вирусологический ответ - это исчезновение РНК HCV или снижение вирусной нагрузки на 2 Ig через 3 мес. от начала лечения, поздний - через 6 мес. от начала лечения. Прекращение вирусной репликации свидетельствует о вирусологической ремиссии, а ее сочетание с биохимической - о полной ремиссии. Целью любого лечения является установление не только полной, но и длительной и стабильной (сохранение полной ремиссии в течение 6, 12 и более месяцев после завершения курса) ремиссии.

В наших исследованиях у тех больных, у которых была достигнута вирусологическая ремиссия, она была всегда полной. Однако у 2 пациентов полная ремиссия не наступила за весь наблюдаемый период, это было связано в одном случае с периодическим употреблением алкоголя пациентом, в другом случае из-за перерыва в приеме препарата более 3 недель. В результате лечения длительная ремиссия установлена у 28 (93,3%) пациентов с генотипом 2 и 3а. В контрольной группе (получавшей только базисную и симптоматическую терапию) ни в одном случае элиминации вирусов не произошло. В этой группе за наблюдаемый период у 3 больных развился цирроз печени.

Исследования на аппарате "Фиброскан" проводились до начала лечения, через 6 мес (для больных с генотипами 2 и 3а) после окончания курса терапии, у которых был получен вирусологический ответ на комбинированную противовирусную терапию (табл. 3).

Средний показатель эластичности ткани печени до начала лечения составил 7,3 кПа (от 2,8 до 38,7 кПа). Исходно пациенты распределились следующим образом: нет фиброза F0 (<5,8 кПа)-6,6% (2 человека), с минимальным фиброзом F1 (<7,1 кПа) -33,4% (10 человек), с умеренным F2 (7,1-9,5 кПа) -26,6% (8 человек), с выраженным F3 (9,5- 12,5 кПа) -23,4% (7 человек), с циррозом печени F4 (>16,1 кПа) -10% (3 человека). После окончания лечения показатели эластичности ткани снизились у большинства больных. Среднее значение составило 1,7±6,2 кПа. Отмечено перераспределение больных с разной степенью фиброза печени: отсутствие фиброза (<5,8 кПа) определилось у 23,3% (7 человек), минимальный (<7,1 кПа) - у 53,3% (16 человек), умеренный (<7,1-9,5 кПа) - у 10% (3 человека), выраженный (9,5-12,5 кПа) - у 10% (3 человека), с циррозом печени (>16,1 кПа) - у 3,4% (1 человек).

У больных с вирусологическим ответом на комбинированную противовирусную терапию через 6 мес после окончания курса лечения, по данным эластометрии, наблюдалось улучшение эластических свойств ткани печени, что свидетельствует об уменьшении выраженности фиброза. Таким образом, эластометрия может быть использована с целью неинвазивной диагностики динамики фиброза печени на фоне проведения противовирусной терапии.

Полученные нами данные о диагностической точности эластометрии на разных стадиях фиброза печени согласуется с результатами зарубежных авторов, которые указывают на максимальную

диагностическую точность эластомерии на стадиях F3 и F4 [20, 33, 46]. Данный факт позволяет использовать результаты эластомерии в целях принятия решения о начале и прогнозировании ответа на терапию, так как известно, что наличие выраженного фиброза (>F3) отрицательно влияет на исход противовирусного лечения.

Таблица 3

**Эластометрия в оценке динамики фиброза у больных ХВГС, леченных
Интералем и рибавирином (n=30)**

Стадии	До начала лечения					После окончания лечения				
	Нет фиброза	Минимальный фиброз	Умеренный фиброз	Выраженный фиброз	Цирроз печени	Нет фиброза	Минимальный фиброз	Умеренный фиброз	Выраженный фиброз	Цирроз печени
F0 (<5,8 кПа)	2/6,6%	-	-	-	-	7/23,3%	-	-	-	-
F1 (<7,1 кПа)	-	10/33,4%	-	-	-	-	16/53,3%	-	-	-
F2 (7,1-9,5 кПа)	-	-	8/26,6%	-	-	-	-	3/10%	-	-
F3 (9,5- 12,5 кПа)	-	-	-	7/23,4%	-	-	-	-	3/10%	-
F4, >(16,1 кПа)	-	-	-	-	3/10%	-	-	-	-	1/3,4%

При ультразвуковом исследовании печени до лечения у 25(83,3%) больных выявлена повышенная эхогенность и у 5 (16,7%) пациентов отмечены диффузные изменения в печени. После проведенной противовирусной терапии структурные изменения в печени у больных в динамике значительно улучшились (табл. 4).

Таблица 4

**Результаты УЗИ-исследования у больных ХВГС, получавших
Интераль и рибавирин (n=30)**

Показатели УЗИ	До лечения	После лечения
- повышенной эхогенности	25/83,3%	11/36,6%
- диффузное изменение паренхимы	5/16,7%	2/6,6%

Безопасность лечения и частота побочных реакций при использовании комбинации Интерала с рибавирином в лечении ХГС представлены в таблице 5. Переносимость противовирусной терапии на протяжении 24 недель мы расцениваем как удовлетворительную. К наиболее распространенным побочным эффектам терапии относились гриппоподобный синдром и снижение массы тела. Выраженность гриппоподобного синдрома (лихорадка, утомляемость, головные боли, миалгии) значительно уменьшилась уже к 3-4-й неделе у большинства больных. Гриппоподобный синдром полностью купировался приемом парацетамола.

У 63,3% пациентов отмечено снижение массы тела (в среднем на 3,6±2,3 кг). После завершения лечения вес достаточно быстро восстанавливался.

**Частота побочных реакций у больных ХГС при комбинированном лечении
Интералем и рибавирином (%)**

Побочные эффекты	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.	1 год.
Повышение температуры тела	100,0	33,3	20,0	16,6	-	-
Утомляемость	100,0	66,6	50,0	46,6	40,0	33,3
Озноб	96,6	40,0	10,0	6,6	-	-
Головная боль	60,0	36,6	26,6	16,6	16,6	10,0
Миалгия	53,3	26,6	20,0	10,0	-	-
Бессонница	10,0	6,6	6,6	-	-	-
Раздражительность	6,6	3,3	-	-	-	-
Депрессия	13,3	6,6	-	-	-	-
Воспаление в месте введения	-	-	-	-	-	-
Кожный зуд	6,6	3,3	10,0	-	-	-
Тошнота	10,0	10,0	6,6	6,6	6,6	-
Анорексия	3,3	6,6	10,0	-	-	-
Снижение веса	60,0	63,3	40,0	40,0	36,6	33,3
Тромбоцитопения	6,6	10,0	3,3	-	-	-
Анемия	10,0	3,3	6,6	6,6	13,3	13,3
Выпадение волос	6,6	6,6	3,3	3,3	-	-
Артралгия	30,0	16,6	10,0	-	-	-
Прерывание лечения	-	-	-	-	-	-

В первые месяцы лечения у больных изменялся и психоневрологический статус. Для купирования бессонницы, раздражительности, депрессии назначались успокаивающие препараты на травяной основе.

Лёгкая анемия (I ст.) развилась у 13,3% больных и сохранялась на протяжении всего периода лечения; тромбоцитопения отмечена у 10,0% пациентов.

Серьезных нежелательных явлений у больных, повлекших снижение доз препаратов или отмену терапии, не отмечено.

Приведем одно из наблюдений.

Больная С., 50 лет. Поступила в клинику 20.02.2009 г.

Жаловалась на слабость, головные боли, сниженный аппетит, тошноту, боли в правом подреберье. Заболела 15.02.2009 г., когда стали отмечаться слабость, боли в правом подреберье, после еды появлялась тошнота, рвота.

При поступлении установлено: состояние средней тяжести, желтуха легкая; живот мягкий, слегка болезненный при пальпации в области правого подреберья; увеличенная печень, нижний край которой на 1,5 см выступал из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась.

При УЗИ-исследовании выявлены признаки хронического гепатита и хронического панкреатита.

Данные лабораторного обследования: общий билирубин крови - 42,0 мкмоль/л, активность АЛТ - 0, 82 мккат, протромбиновый индекс - 72,4 %, остальные тесты в норме. Серологические данные: обнаружен маркер ГС (анти-НСV). Маркеры вирусных гепатитов А, В и Д не обнаружены.

Данные иммунологического обследования: лейкоциты - 3,5 тыс./мкл, лимфоциты - 38,0 %, эозинофилы - 5,0 %, моноциты - 4 %, нейтрофилы - 58,0 %, базофилы - 3 %, Т- лимфоциты - 31,0 %, Еа-РОК - 8,0 %, Т-хелперы - 26,7 %, Т-супрессоры - 38,0 %, ИРИ - 1,4%, В-лимфоциты - 7,4 %, СД-16 - 38,5 %, ЦИК - 119 Ом - Еg, Ig А - 3,9 г/мл, Ig М - 2, 1 г/мл, Ig G - 16,4 г/л, СД 95 (апоптоз) - 42 %.

При ПЦР-исследовании обнаружена РНК НСV, генотип - 2.

На основании клиническо-лабораторных серологических данных и данных ПЦР- исследований был поставлен клинический диагноз: хронический вирусный гепатит С, репликативная фаза, выраженной активности, без фиброза.

В этой связи решено было начать лечение интерфероном Интераль по 3 МЕ 3 раза в неделю внутримышечно и рибавирином по 400 мг 2 раза в день. Продолжительность курса комбинированной терапии составила 6 мес. Больная переносила препарат хорошо, побочных явлений не развилось. По результатам ОАК патологических изменений не наблюдалось. Больной дополнительно была назначена базисная и дезинтоксикационная терапия.

Через 2 нед. интерферонтерапии больная жалоб не предъявляла, выраженность желтухи существенно уменьшилась, немного уменьшились размеры печени. Билирубинемия снизилась до 28 мкмоль/л, активность АЛТ нормализовалась, составив 0,12 мккат.

При повторном посещении через 3 мес. констатировано клиническое выздоровление, нормализация биохимических показателей (билирубин крови 18,0 мкмоль/л, АЛТ - 0,14 мккат.), по данным ИФА были обнаружены только анти-НСV.

Результаты ПЦР-исследований на РНК НCV через 3, 6 мес. и через 1 год после завершения ИФН-терапии были отрицательны. В дальнейшем у больной отмечалась полная ремиссия, заболевание завершилось полным выздоровлением.

Таким образом, результаты применения комбинированной противовирусной терапии с использованием российского препарата - рекомбинантного интерферона альфа-2 (Интераль) - и рибавирина в стандартных дозах у больных ХГС с генотипом НCV 2 и 3 свидетельствуют о высокой их эффективности и удовлетворительной переносимости данной схемы лечения. Полная ремиссия зарегистрирована у 93,3% больных и наблюдалось улучшение эластических свойств ткани печени, что свидетельствует об уменьшении выраженности фиброза.

Рецензент: д.м.н. профессор Усманов Р.К.
