

Мурзакулова А.Б.

**БООРДУН ФИБРОЗУНА ӨНӨКӨТ ВИРУСТУУ ГЕПАТИТ С
МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫН БИРДИКТҮҮ ВИРУСКА КАРШЫ
ТЕРАПИЯСЫНАН КИЙИН БАА БЕРҮҮ**

Мурзакулова А.Б.

**ОЦЕНКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
ПОЛУЧАВШИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ**

А.В. Murzakulova

**ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH HEPATITIS C WHO
RECEIVED A COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY**

Өнөкөт вирустуу гепатит С менен 30 бейтап текшерилген. Изилдөөгө бирдиктүү вируска каршы терапия (рекомбинанттык интерферон – альфа-2b-Интераль-П, рибавирин жана рекомбинанттык ИЛ-1β-беталейкин) алган өнөкөт вирустуу гепатит С нын 1-генотиби менен ооруган бейтаптар кирген. Бардык бейтаптарга «Фиброскан» аппаратында кыйыр эластометрия ыкмасы менен боордун фиброзунун баскычтары METAVIR шкаласы боюнча аныкталды.

Негизги сөздөр: өнөкөт вирустуу гепатит С, клиника, фиброз, генотип, интераль-П, беталейкин, рибавирин, фиброскан, жыйынтыгы.

Обследованы 30 больных с хроническим вирусным гепатитом С. В исследование были включены больные, получавшие комбинированную противовирусную терапию (рекомбинантный интерферона-альфа-2b-Интераль-П, рибавирин, в комбинации с препаратом Беталейкин - рекомбинантный ИЛ 1-β) у пациентов с ХВГС, инфицированных 1 генотипом вируса гепатита С. Всем больным определяли фиброз печени методом непрямо́й эластометрии на аппарате «ФиброСкан» с оценкой степени фиброза по шкале М

Ключевые слова: Хронический вирусный гепатит С, клиника, фиброз, генотип, Интераль-П, Беталейкин, Рибавирин, фиброскан, исход.

30 patients with chronic hepatitis C virus infection were examined. Patients included in the study were those with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who received a combination antiviral therapy (recombinant interferon-alpha-2b-Interal P, ribavirin combined with the preparation Betaleikin – recombinant IL 1-β). Fibrosis was determined for all patients by indirect elastometry using the FibroScan device, with the degree of fibrosis being assessed on the M scale.

Key words: chronic viral hepatitis C infection, clinical features, fibrosis, genotype, Inter-al-P, Betaleikin, ribavirin, fibroscan, outcome

Актуальность

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – проблема здравоохранения мирового масштаба. В мире насчитывается в настоящее время около 120-130 млн. больных ХВГС и неустанно предпринимается интенсивная разработка новых групп лекарственных препаратов, позволяющих значительно повысить эффективность противовирусной терапии.

Современная противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита С за 20 лет прошла путь от монотерапии рекомбинантным интерфероном – альфа (ИФН-а) до комбинированной терапии пегилированным интерфероном (пегМФН-а) в сочетании с рибавирином и ингибиторами протеаз вируса – трипл-терапии [1,2,3]. Применение трипл-терапии позволило повысить до 65-75% частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО) при лечении пациентов, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С. Однако даже эти современные схемы комбинированной ПВТ у 30-40% больных не достигают УВО, при этом увеличивается количество побочных эффектов и стоимость лечения [4,5].

Становится совершенно очевидно, что эффективность терапии больных ХГС можно повысить включением в стандартную терапию иммуотропных препаратов, модулирующих иммунный ответ. В осуществлении противовирусной защиты помимо ИФН-альфа участвуют и другие цитокины, в частности, интерлейкин -1 бета (ИЛ-1β), который синтезируется клетками в ответ на внедрение различных патогенов, в том числе вирусов. Сегодня доказано, что сам ИЛ-1β обладает прямым ингибирующим действием на репликацию вируса ГС в клетках гепатомы человека [6]. Имеются данные о тесной взаимосвязи механизмов косвенной противовирусной активности ИФН-а и ИЛ-1β, также увеличивает активность НК-клеток и, что наиболее важно, индуцирует синтез собственного (эндогенного) ИФН [7].

В последние годы внедрены в клиническую практику и продолжают совершенствоваться неинвазивные методы оценки фиброза печени. В клинической практике ряд врачей при оценке степени тяжести поражения печени опирается на уровень трансаминаз. Однако у больных с ХВГС нередко может отмечаться нормальный уровень ферментов, в частности уровень АЛТ, и могут быть малоинформативными показателями действительного поражения печени. В связи с чем настоящая исследования была посвящена изучить возможностей эластометрии в комплексной оценке фиброза печени у больных с ХВГС получавших противовирусную

терапию с комбинированием интерлейкина -1 бета (ИЛ-1β).

Материалы и методы исследования

Обследованы 30 больных с хроническим вирусным гепатитом С получавших комбинированную противовирусную терапию. Пациенты наблюдались амбулаторно с октября 2012 г. по ноябрь 2013 г. на базе НПО «ПМ», ООКБ, ЖООКБ, городской больницы г. Кизил- Кия.

Всем больным оценивали степень эластичности печени с помощью аппарата «ФиброСкан». Каждая процедура включала, как минимум 10 достоверных измерений значения межквартильного индекса (IQR) не превышало 30% от медианного значения [19].

В качестве критериев соответствия данных эластометрии стадии фиброза печени по шкале METAVIR использовали следующие показатели:

- F0 (фиброз отсутствует) < 5,8 кПа;
- F1 (минимальный фиброз) 5,9-7,2кПа;
- F2 (умеренный фиброз) 7,3-9,5кПа;
- F3 (выраженный фиброз) 9,6-13,5кПа;
- F4 (цирроз печени) >13,5кПа.

В процессе выполнения данного исследования нами проведена оценка безопасности и лечебной эффективности препарата Беталейкин (рекомбинантный ИЛ 1-β) в комбинации с препаратами рекомбинантного интерферона-альфа-2b (Интераль-П) и рибавирином у пациентов с ХВГС, инфицированных 1 генотипом вируса гепатита С.

Длительность противовирусной терапии составляла, согласно общепринятым стандартам – 48 нед.

Критерии включения больных в данное исследование:

- Наличие анти-ВГС антител.
- Больные ХГС в фазе репликации (выявление РНК HCV, генотип 1).
- Возраст от 18 до 60 лет.
- Уровень активности АлАт, превышающий норму в 1,5 и более раз.
- Отсутствие клинических признаков цирроза печени.
- Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

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, а также были изучены полиморфизмы гена интерлейкина 28В, который является независимым и наиболее достоверным фактором, влияющим на частоту раннего и устойчивого вирусологического ответа на ПВТ (противовирусная терапия) среди других факторов прогноза.

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-HAV-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, компьютерную томографию, ЯМРТ.

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.
- определение концентрации ТТГ – один раз в три месяца.
- Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы ?

Результаты и обсуждение

Под наблюдением находилось 30 больных ХГС (1b генотип) в возрасте от 20 до 60 лет, которым кроме стандартной терапии ИФН-а (Интераль-П) и Рибавирином назначен Беталейкин. Полный курс терапии был рассчитан на 48 недель.

Беталейкин - 10 подкожных инъекций в дозе 0,005 мкг/кг через день, по 3 недели, всего 5 курсов (1,5 мес. перерыв между курсами);

Интераль-П - внутримышечные инъекции по 3 млн МЕ через день в течении 48 недель. В периоды применения Бетлейкина Интераль-П вводится на следующий день после Беталейкина;

Рибавирин - принимается внутрь ежедневно в 2 приема (утром и вечером) по 800 мг. в сутки, в течении 48 нед.

Для нас было также интересным провести изучение клинических проявлений ХВГС в зависимости от продолжительности инфекционного процесса, нами было выделены следующие группы: до 5 лет, от 6 до 10 лет и от 10 более 15 лет (рис. 1.).

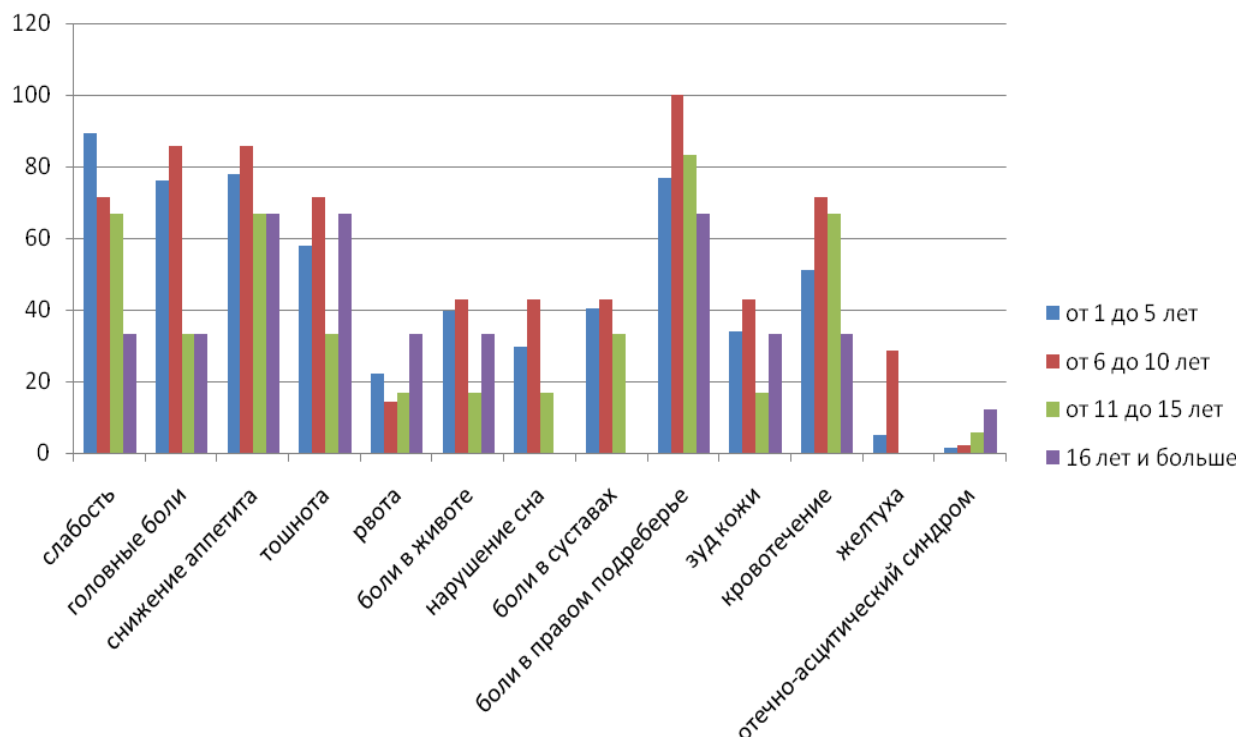


Рис. 1. Клинические симптомы ХВГС в зависимости от продолжительности инфекционного процесса.

Как видно на рис. 1. клиническая симптоматика ХВГС наиболее активно проявляется в период заболевания от 6-ти до 10 лет. При латентном течении ВГС именно в эти сроки инфекционного процесса наблюдается выявление больных. Затем по мере удлинения продолжительности патологического процесса основные симптомы гепатита имеют тенденцию к убыванию. При продолжительности болезни у больных более 15 лет, когда происходит формирование цирроза печени, сопровождающееся появлением соответствующих клинических проявлений.

Исследования на аппарате «Фиброскан» проводились до начала лечения, через 6 мес после окончания курса терапии, у которых был получен вирусологический ответ на комбинированную противовирусную терапию (табл. 1).

Средний показатель эластичности ткани печени до начала лечения составил 7,3 кПа (от 2,8 до 38,7кПа). 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).

Таблица 1 - Эластометрия в оценке динамики фиброза у больных ХВГС, леченных Интералем,Рибавирином и Беталейкином (n=30), абс. ч. ,%

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

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 согласуются с результатами зарубежных авторов, которые указывают на максимальную диагностическую точность эластометрии на стадиях F3 и F4 [20, 33, 46]. Данный факт позволяет использовать результаты эластометрии 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.

Безопасность лечения и частота побочных реакций при использовании комбинации Интерала с рибавирином в лечении ХГС представлены в таблице 2. Переносимость противовирусной терапии на протяжении 48 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.

Таблица 2 - Частота побочных реакций у больных ХГС при комбинированном лечении Интералем и рибавирином (%) (n=30)

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	-	-	-
Прерыв лечения	-	-	-	-	-	-

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 От -Еg, Ig А - 3,9 з/мл, Ig М - 2,1 з/мл, Ig G - 16,4 з/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 - П 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 НСV через 3, 6 мес. и через 1 год после завершения ИФН - терапии были отрицательны. В дальней-

шем у больной отмечалось полная ремиссия, заболевание завершилось полным выздоровлением.

Таким образом, результаты применения комбинированной противовирусной терапии с использованием российского препарата – рекомбинантного интерферона альфа-2 (Интераль-П), Рибавирина и Беталейкина в стандартных дозах у больных ХГС с 1 генотипом HCV – инфекции, свидетельствуют о высокой их эффективности и удовлетворительной переносимости данной схемы лечения и может снижать степень фиброза в печени.

Комплексное обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы (Фибро Скан), позволяет диагностировать наличие фиброза печени, что играет важную роль в выборе соответствующей безопасной противовирусной терапии.

Литература

1. Smith C.J. et al. Trends over time in underlying causes of death in the D: A: D Study from 1999 to 2011. D:A: D Study Group, presentation, XIX International AIDS Conference. – Washington, DC, July 2012. [http://www.chip.dk/portals/0/files/Deaths % 20 over % 20 time_DAD_IAS 2012, pdf](http://www.chip.dk/portals/0/files/Deaths%20over%20time_DAD_IAS2012.pdf)
2. Limketkai B.N. et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV // JAMA.- 2012.-Vol. 308, N4.- P.370-378.
3. Soto B., Sanchez - Quijano A., Rodrigo L. et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis // J. Hepatol.-1997.- Vol.26. - P.1-5.
4. Fernandez-Montero J.V. et al. Management of hepatitis C in HIV and/ or HBV co-infected patients // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol.26. – P.517-530.
5. Глушенков Д.В., Павлов Ч.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Возможности эластомерии и фибро-теста в диагностике цирроза печени // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т.18, №1 (прил.3-1). – С.9.
6. Лемешко З.А. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2011. - №1. – С. 79-84.
7. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д.Ющука, Маевской // Клини.перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2013. - №2. – С. 3-32.

Рецензент: д.м.н., профессор Алиев А.И.