

НЕПРЯМАЯ ЭЛАСТОМЕТРИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХВГС

*Галиева А.Т., Левчук А.В., Муслимова Н.Е.,
Шайхуллина Л.Р., Хабибуллин И.Д.*

ГБУЗ РБ «Инфекционная клиническая больница №4» г. Уфа, Россия.
ФГБОУ ВО «Башгосмедуниверситет Минздрава РФ», г. Уфа, Россия.

Аннотация Прогрессирование хронического вирусного гепатита С может привести к развитию цирроза печени и риску перехода в гепатоцеллюлярный рак. Существуют эффективные методы оценки стадии фиброза для определения риска перехода в цирроз печени, что позволяет своевременно выбрать наиболее оптимальную схему противовирусного лечения. Метод не прямой эластометрии аппаратом «ФиброСкан» позволяет прогнозировать результат терапии и дальнейшую тактику ведения пациента с ХВГС 1 генотипа.

Ключевые слова: Хронический вирусный гепатит С 1 генотипа, не прямая эластометрия аппаратом «Фиброскан», противовирусная терапия.

INDIRECT ELASTOGRAPHY OF THE LIVER DURING ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

*Galieva A.T., Levchuk A.V., Muslimova N.E.,
Shaikhullina L.R., Khabibullin I.D.*

Infectious clinical hospital №4, Ufa, Russia.
Bashkir state medical University, Ufa, Russia.

Abstract. The progression of chronic viral hepatitis C can lead to the development of liver cirrhosis and the risk of transition to hepatocellular carcinoma. There are effective methods for assessing the fibrosis stage to determine the risk of transition to cirrhosis, which allow to select the most optimal scheme of antiviral treatment timely. Indirect method elastography device «FibroScan» allow to predict the result of therapy and further management tactics in patients with chronic HCV genotype 1.

Key words: Chronic viral hepatitis C genotype 1, transient elastography device «Fibroscan», antiviral therapy.

Проблема хронических вирусных гепатитов для здравоохранения остается актуальной в связи с прогрессированием заболевания до цирротической стадии в пике работоспособного возраста населения [7]. Регистр больных с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) в Республике Башкортостан (РБ) ведется с 2013 г, где на сегодняшний день состоит более 30 тыс. человек. При этом суммарное количество пациентов с ХВГС превышает ХВГВ более чем в 4 раза, из них в цирротической стадии - до 0,7%. Гендерные различия в пользу пациентов мужского пола (78%), что объясняется их более активным социальным поведением, так и снижением экономического уровня жизни, пренебрежением средствами индивидуальной защиты при различных контактах [1, 2, 3, 4]. В целом заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в РБ отражает общенациональные показатели [3].

На фоне снижения регистрации острых вирусных гепатитов растет количество впервые выявленных случаев хронических вирусных гепатитов, особенно HCV этиологии. При генотипировании РНК HCV до 47% встречается 3 генотип, в 42% - 1 генотип (из них с 1в генотипом - 17%, без субтипирования - 23%, с 1а субтипом - 2%). По данным эпидемиологического мониторинга в РФ в основном доминирует 1 генотип (до 51%), представленный в 2/3 случаев субтипом 1в [1, 2, 9].

В настоящее время все пациенты ХВГ с выраженным фиброзом печени в стадии F3-4 по шкале METAVIR нуждаются в обязательной противовирусной терапии. Противовирусная терапия (ПВТ) хронического вирусного гепатита С в РБ решается в рамках бюджетной региональной программы оказания медицинской помощи больным, и с конца 2016 г. обеспечивается по территориальной программе обязательного медицинского страхования (КСГ №24-26) в условиях дневного стационара ГБУЗ РБ ИКБ №4 г. Уфа. В рамках специализированной медицинской помощи, оказываемой в условиях дневного стационара инфекционной больницы, пациентам с продвинутым фиброзом (F3-F4 по шкале METAVIR) и нуждающимся в первоочередном назначении противовирусной терапии, проводится этиотропная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями ведущих гепатологов страны. Выбор пациентов из регистра на терапию и последующий контроль ее проведения проводится врачебной комиссией ГБУЗ РБ ИКБ №4 г. Уфа, утвержденной распоряжением МЗ РБ.

При выборе пациентов на начало противовирусной терапии (ПВТ) в первую очередь ориентировались на стадию фиброза, определяемой методом непрямой эластометрии. Метод непрямой эластометрии аппаратом «ФиброСкан» дает возможность определить степень фиброза в печеночной ткани практически сразу, отличается простотой и не отнимает много времени. Преимуществом данного метода является и то, что позволяет

исследовать объем тканей в более сотни раз превышающей возможность биопсии печени [5]. Результат измерений выражается в килопаскалях (кПа), морфологическая стадия фиброза сопоставляется по шкале METAVIR. Стадия F0 соответствует отсутствию фибротических изменений в ткани печени, F1 – изменениям портальных трактов без септальных преобразований, F2 – появлению единичных септ; F3 – портальному фиброзу с множественными септами; F4 – признакам появления «ложных» долек (цирроза печени). Как и у любого диагностического метода, при непрямой эластометрии имеются свои противопоказания. Это невозможность использования при декомпенсированной стадии цирроза печени с асцитом, желтухе и гиперферментемии, выраженном стеатозе печени и повышенном индексе массы тела (возможно только при использовании специального датчика). Недостоверные результаты эластометрии возможны при венозном застое, сердечной недостаточности, холестазах [5, 6, 7, 8].

При выборе схемы противовирусной терапии ориентировались на предикторы благоприятного ответа на интерфероновую терапию после проведения объема исследования анализов крови, мочи, с целью уточнения возможных противопоказаний и предположительного эффективного результата лечения. При назначении интерферонсодержащих схем лечения 13 пациентам с ХВГС 1 генотипа с предварительным определением наличия благоприятного гена полиморфизма IL 28b из них у 5 больных (39%), ориентировались на их молодой возраст и стадию фиброза в пределах F2 по шкале METAVIR. Исследование на аппарате «ФиброСкан» проводилось до начала курса лечения, средний показатель фиброза составил 9,2 кПа (7,2-9,2 кПа). Длительность терапии ХВГС 1 генотипа составляет 48 недель, но согласно современным рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХВГС используется алгоритм «терапия согласно вирусологическому ответу». Предполагается возможность сокращения длительности курса при наличии благоприятных предикторов ответа и достижения быстрого вирусологического ответа на 4-й неделе лечения до 24 недель. Быстрый вирусологический ответ (БВО) достигнут только у 5 пациентов (39%), ранний вирусологический ответ (РВО) достигнут у 84% (11 пациентов), которым терапия продолжается по настоящее время. Данная схема лечения требует постоянно лабораторного мониторингирования в течение всего курса и контроля над побочными эффектами. В большинстве случаев побочные эффекты ИНФ-содержащих схем связаны с угнетением миелопоэза, развитием рибаверин-индуцированной гемолитической анемии, изменениями эмоционально-психических состояний в виде угнетенности настроения, выраженной астении и нарушений ритма сна. В связи с развитием побочных эффектов, 3 пациентов с ХВГС были вынуждены досрочно прекратить терапию, в основном из-за расстройств в

эмоционально-психической сфере. Лечение нами проводилось пегилированными интерферонами (Пег-ИНФ α 2 β /Це-Пег-ИНФ α 2 β + рибаверин), результаты эффективности и степень развития побочных эффектов сопоставимы с данными литературы, и статистически неразличимы от назначения других форм Пег-ИНФ [2, 6].

С выраженным фиброзом F3-4 (10,8-14, %кПа) и при противопоказаниях для ИФН-содержащих схем, 24 пациентам со средним возрастом 57 ($\pm$ 4) лет выбором терапии была безинтерфероновая схема лечения.

За последние годы терапия ХВГС претерпела огромные изменения. Интерфероносодержащие схемы, представляющие собой еще совсем недавно безальтернативные варианты для пациентов с ХВГС, в настоящее время значительно уступают препаратам прямого противовирусного действия. В России в 2015 г была зарегистрирована первая в нашей стране полностью безинтерфероновая комбинация для лечения ХВГС вызванного 1 генотипом, которая неофициально называлась 3D терапия. Это схема, состоящая из 3 препаратов прямого действия: ингибитора протеаз NS3/4A – паритапревира, ингибитора NS5A – омбитасвира и ингибитора полимеразы NS5B – дасабувира. В качестве бустера паритапревира добавлен ритонавир, поддерживающий стабильность концентрации паритапревира в крови и позволяющий тем самым применить его однократно. Для пациентов с наиболее актуальным для нашей страны и региона субтипом ВГС 1в курс терапии составляет 12 недель без дополнительного приема другого противовирусного препарата рибаверина. Целью противовирусной терапии является прекращение репликации и элиминация РНК HCV, профилактика прогрессирования фиброзирование печени с переходом в цирроз печени, профилактика развития гепатоцеллюлярного рака. Эффективность ПВТ оценивалась по результату вирусологического ответа на 2-й и на 4-й неделе лечения и достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 (24) недели после окончания курса ПВТ. Курс безинтерфероновой схемой лечения пациентам с ХВГС 1в генотипом со стадией фиброза F3-F4 по шкале METAVIR назначался без рибаверина. Из побочных эффектов отмечали появление зуда кожи и ладоней на первой неделе приема у 3 пациентов (12,5%), который самостоятельно купировался в дальнейшем. В целом, переносимость противовирусной терапии была хорошей, побочных эффектов не зафиксировано. У 17 пациентов (70,8%) на 2-й неделе лечения РНК HCV не определялась, к 4-й неделе лечения - у всех 100%. У 14 пациентов к данному моменту определен УВО – достигнут у всех 100%. У 7 пациентов была проведена контрольная эластометрия аппаратом «ФиброСкан» через 11-12 месяцев после окончания курса лечения. Отмечено уменьшение выраженности стадии фиброза в среднем на 4,8-6,4 кПа от первоначальных результатов, что позволяет констатировать

действительный морфологический эффект на выраженность воспалительного компонента и стадию фиброза в печеночной ткани. Но надо отметить, что при изначально выраженных фиброзных изменениях количественно определяемой методом непрямой эластометрии более чем 25 кПа, уменьшение степени фиброза было не столь выражено (снижение в пределах 2,3-4,0 кПа).

Таким образом, существует реальная возможность контроля степени фиброза и полной элиминации вируса при продвинутых стадиях фиброза при ХВГС современными схемами противовирусной терапии.

Список литературы

1. Балашова А.А. Роль иммуно-воспалительных изменений в оценке алкогольного поражения печени. Торасемид SR в лечении отечно-асцитического синдрома при циррозе печени / Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. - Москва, - 2017. – 111 с.
2. Бурневич Э.З., Щаницына С.Е. Противовирусная терапия хронического гепатита С, основанная на интерфероне- α : закономерности и принципы // Клиническая фармакология и терапия - 2016; 1: - С. 1-8.
3. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Тутельян А.В., Хасанова А.Н. Эпидемиологическая обстановка по заболеваемости вирусным гепатитом В в республике Башкортостан // Инфекционные болезни - 2014. - Т.12. №S1. - С. 328-329.
4. Юлдашев В.Л., Хасанова Г.М., Ефремов И.С., Гаврилов А.С., Каримов М.А. Личностные характеристики лиц, больных хроническим вирусным гепатитом / Инфекционные болезни: наука, практика, обучение: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 85-летию ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России – Уфа: ИЦИПТ. - 2017. - С. 102-106.
5. Ledinghen V. Transient elastography (FibroScan) / V. Ledinghen, S. Vergniol // Gastroenterol Clin Bio - 2008; 32: - P. 58-67.
6. Focher S., Chanteloup E., Vergniol J. et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study - 2006; 55: - P. 403-408.
7. Ganne-Carrie N. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases // Hepatology, - 2006; 44: - P. 1511-1517.
8. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 // Journal of Hepatology - 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10/1016/j.jhep.2016.09.001>.
9. Рекомендации по диагностике и лечению больных гепатитом С – М. - 2017.

© Галиева А.Т., Левчук А.В., Муслимова Н.Е., Шайхуллина Л.Р., Хабибуллин И.Д., 2018.