

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© НИКОЛАЕВА Н.Н., ГРИЩЕНКО Е.Г., НИКОЛАЕВА Л.В., БАЙКОВА О.А., ЖУК Е.А., ЧУПАХИНА В.А.

УДК 616.36-004-02:616-36-002.2-08:615.281.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С КОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Н.Н. Николаева, Е.Г. Грищенко, Л.В. Николаева, О.А. Байкова, Е.А.

Жук, В.А. Чупахина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ, ректор – д.м.н., проф. И.П.Артюхов; кафедра терапии ИПО КрасГМУ, зав. – д.м.н., проф. Ю.И. Гринштейн.

Резюме. Проведено комплексное обследование 31 пациента с компенсированным циррозом печени (5 баллов по Ч-П) в исходе хронического гепатита С (ХГС), из которых 21 пациенту (1 группа) проводилась комбинированная противовирусная терапия. 10 пациентов (контрольная группа) этиотропного лечения не получали.

По результатам исследования следует, что при компенсированном циррозе печени в исходе ХГС с помощью комбинированной противовирусной терапии можно достичь стойкого вирусологического ответа 42,9% больных с генотипом 1в, что лишь на 10% уступает частоте эрадикации HCV – инфекции на стадии ХГС. Это реализуется в снижении риска декомпенсации цирроза печени, развития Гепатоцеллюлярной карциномы и наступления печеночной смерти.

Ключевые слова: цирроз печени, комбинированная противовирусная терапия, вирусная нагрузка.

Николаева Нона Николаевна – к.м.н., проф. каф. терапии ИПО КрасГМУ, тел. 8(391) 2644790.

Грищенко Елена Георгиевна – д.м.н., проф. каф. терапии ИПО, e-mail: Impressac@gmail.com.

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., проф. каф. поликлинической медицины и семейной медицины КрасГМУ; e-mail: stk99@yandex.ru.

Цирроз печени (ЦП) до известной степени воплощает в себе неблагоприятный итог развития многих диффузных хронических патологий органа и, в первую очередь, хронических вирусных гепатитов [13]. Цирроз печени представляет собой диффузное полиэтиологическое заболевание, характеризующееся образованием узлов-регенератов и выраженного фиброза, которые нарушают дольковую структуру органа, его сосудистую архитектуру и являются основной причиной развития кардинальных синдромов заболевания – синдрома портальной гипертензии (ПГ) и печечно-клеточной недостаточности (ПКН). Среди неопухолевых патологий органов пищеварения цирроз печени и гепатоцеллюлярной отличается самым высоким показателем смертности [1,2]. Смерть наступает в результате фульминантной ПКН, кровотечений из варикознорасширенных вен пищевода (ВРВП), осложнений асцита и формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В мире от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с вирусными В или С, ежегодно умирают 40 млн. человек. В США среди причин смерти цирроз печени занимает 4 место, в Германии – 10. Декомпенсация ЦП, развитие ГЦК и смерть наблюдается с частотой 3,6-6,0; 1,4-3,3 и 2,6- 4,0 % в год соответственно [10]. Принципиально важным прогностическим отличием цирроза печени длительное время считалась его необратимость. Однако в последние 10-15 лет с расшифровкой тонких механизмов фиброгенеза и

фибролиза, внедрением в клиническую практику противовирусной терапии (ПВТ) возможность регрессии фиброза и обратимость цирроза печени признаны как научно доказанный факт [14, 15]. Предиктором успешности ПВТ у больных с циррозом печени является получение раннего (РВО) и стойкого вирусологического ответа (СВО) – неопределяемый уровень HCV-RNA соответственно через 12 недель терапии и 24 недели после завершения лечения. В этом случае риск печеночно-ассоциированной смертности в 10 раз ниже, а частота развития гепатоцеллюлярной карциномы в 3 раза ниже, чем у больных без ответа на ПВТ [3, 11]. Противовирусная терапия даже при отсутствии стойкого вирусологического ответа способствует улучшению гистологической картины в печени (снижается выраженность фиброза) [7], снижению градиента давления в печеночных венах, частоты кровотечений из ВРВП, «печеночной» смерти. Считается, что ПВТ наиболее эффективна у больных с компенсированным циррозом печени (градация А по Child-Turcotte-Pugh- Ч-П), когда частота стойкого вирусологического ответа равна частоте стойкого вирусологического ответа при ХГС без продвинутого фиброз – 44 % [8, 12]. Поэтому все больные с компенсированным циррозом печени в исходе ХГС (согласно рекомендациям AASLD,2009) в обязательном порядке подлежат противовирусной терапии [1], в качестве которой используют стандартную комбинированную терапию пегилированными интерферонами (ПегИФН альфа-2b и α -2 – ПегИнtron, Пегасис) в сочетании с противовирусными препаратами группы Рибавирина. Вместе с тем диагностика цирроза печени в стадии компенсации является достаточно трудной задачей, так как, по данным традиционных методов лабораторного и инструментального обследования, отсутствуют признаки цирроза печени, а цирротическая трансформация выявляется только по результатам биопсии или на эластограмме. Нередко у больных с компенсированным циррозом печени наблюдаются начальные признаки портальной гипертензии (небольшая спленомегалия с «мягкой» тромбоцитопенией – $80-100 \cdot 10^9/\text{л}$, ВРВП 1 степени) и, тем не менее, по шкале Ч-П сумма баллов составляет 5 (класс А). В этих случаях частота Сстойкого

вирусологического ответа в результате ПБТ значительно ниже (21,6%), чем у пациентов без портальной гипертензии [5]. В то же время, в результате ПБТ, наряду с регрессией фиброза у таких пациентов отмечается уменьшение или исчезновение признаков ПГ [8, 9].

Доказано, что при отсутствии достижения РВО (авиремия через 12 недель ПБТ) шанс на формирование СВО крайне низок (8,10). До недавнего времени в таких случаях предлагалось использовать длительную (3-5 лет) низкодозовую монотерапию ПЭГИФ -0,5 мг/кг/нед. Вместе с тем, закончившиеся недавно 3 крупных клинических исследования (HALT-C, COPLOT и EPIC) показали, что частота печеночной смерти, декомпенсации ЦП, развития ГЦК были приблизительно равны и в группе больных, получавших низкодозовую монотерапию ПЭГИФ и в группе, получавших плацебо (6, 8, 4). Поэтому низкодозовая монотерапия у больных с компенсированным ЦП в исходе ХГС в настоящее время была признана не целесообразной.

Многочисленные исследования по оценке эффективности ПБТ у больных с декомпенсированным ЦП класса С по Ч-П показали, что у таких пациентов ни в одном случае не удалось достигнуть СВО (10). При этом частота инфекционных осложнений за счет развития нейтропении составляла 25%. Наиболее часто формировался спонтанный бактериальный перитонит (СБП), пневмония, сепсис и др. (10). Поэтому в настоящее время признано, что ПБТ у больных с декомпенсированным ЦП несет в себе больше риска, чем потенциальной пользы особенно при 10 и более баллов по шкале Ч-П (1).

В связи с этим целью настоящего исследования явился анализ эффективности ПБТ у больных с компенсированным ЦП, ассоциированным с ХГС.

Материалы и методы

в исследование включены данные 31 пациента с компенсированным ЦП (5 баллов по Ч-П) в исходе ХГС, из которых 21 (1 группа) больному проводилась комбинированная ПБТ. 10 пациентов с компенсированным ЦП в исходе ХГС

от приема противовирусных препаратов категорически отказались, получали симптоматическую терапию и составили контрольную группу. Цель ПБТ у пациентов с компенсированным ЦП - достижение СВО, который в подавляющем большинстве случаев свидетельствует об эрадикации HCV-инфекции, что реализуется в снижение риска декомпенсации ЦП, развития ГЦК и наступления "печеночной смерти".

Клиническое исследование было простым, контролируемым, состояло из двух этапов, проведено в рамках комплексной темы (номер гос. регистрации 01200709660 от 18.01.11). На первом этапе проводилась верификация диагноза в соответствии с международной классификацией ХГ и ЦП (Лос-Анджелес, 1994). Второй этап заключался в проведении комбинированной ПБТ, оценке результатов лечения. Наблюдение продолжалось в среднем в течение 5 лет.

Связь заболевания с HCV-инфекцией подтверждалась наличием в крови RNA-HCV, а так же специфических маркеров гепатита С (анти-HCV). Детекция специфических антител осуществлялась методом твердофазового ИФА (ELISA 3) с использованием коммерческих наборов фирмы «Вектор-Бест», для определения RNA-HCV - метод количественной и качественной ПЦР (Amplify-Sens, М) с обратной транскрипцией RNA-HCV в комплементарную ДНК (кДНК), для верификации генотипов HCV - Amplify-Sens Н. Активность патологического процесса в печени оценивалась по выраженности синдрома цитолиза (АЛаТ и АСаТ) и морфологическим данным (индекс гистологической активности (ИГА) по R.G. Knodell, 1981). Функциональное состояние печени классифицировалось по системе Ч-П, где класс А соответствовал 5-6 баллам, класс В -7-9, класс С -10-15 баллам. Кроме этого всем больным проводилось исследование концентрации глюкозы, мочевины, креатинина в сыворотке крови, альфа-фетопротеина, тиреотропного гормона, изучался клинический анализ крови, мочи, УЗИ (ультразвуковое исследование) органов брюшной полости, ЭФГДС (эзофагогастродуоденоскопия). Диагноз компенсированного цирроза печени, по данным гепатобиопсии был верифицирован у 9 пациентов, на основании результатов эластографии (F 4) – у 22.

До начала исследования больным были предоставлены все сведения о клиническом испытании, получено их согласия на участие.

Комбинированная ПВТ проводилась согласно современного стандарта с учетом класса по системе Ч-П и состояла в назначении при классе А (5 баллов) Пег-ИФН- a2b в дозе 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю и Рибавирина в дозе 800-1200 мг/сут сроком на 24-48 недель вне зависимости от вирусной нагрузки и генотипа вируса. Корректировка дозы Пег-ИФН- a2b и Рибавирина проводилась каждые 2 недели.

Критериями эффективности противовирусной терапии являлись получение БВО (авиремия через 4 недели ПВТ), РВО и СВО, динамика выраженности синдрома портальной гипертензии (диаметр воротной вены, размеры селезенки, наличие асцита, степень ВРВП), синдрома ПКН (уровень сывороточных альбуминов, билирубина, мочевины, протромбиновое время), отсутствие осложнений – кровотечений из ВРВП, печеночно-ассоциированной смерти. При отсутствии раннего вирусологического ответа дальнейшая терапия считалась нецелесообразной.

Контрольные осмотры, исследование клинического и биохимического анализов крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ, АЛат и АСаТ, билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевина) проводили вначале каждые 10 дней, затем – 1 раз в две недели. Результаты эффективности ПВТ оценивали через 4, 12, 24 недели, затем через 6 месяцев, 2 года и 5 лет после окончания лечения.

Статистическая обработка полученных результатов проведена по программе «Statistica for Windows», v. 5,0. Для сравнения параметрических показателей статистического анализа использовали t критерий Стьюдента и критерий хи-квадрат, в случае отклонения от нормального распределения выборок – критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В структуре больных компенсированным циррозом печени класса А по Ч-П ($5,6 \pm 0,64$ балла) в исходе HCV (1 группа) преобладали женщины (17 из 21). У 16 обследованных 1 группы (76,2%) был зарегистрирован 1в генотип HCV, у 5 (23,8%) – 3а. Средний возраст женщин составил $48,4 \pm 2,1$ лет, мужчин – $40,3 \pm 5,2$. В контрольной группе (цирроз печени класса А по Ч-П, $5,1 \pm 0,3$ балла) мужчин было 8, женщин – 2, средний возраст – $48,3 \pm 6,1$ лет. В 90% случаев регистрировался 1в генотип HCV. Вирусная нагрузка в 1 группе определялась в пределах $2,3 \pm 1,1 \times 10^7$ коп/мл, в контрольной – $3,6 \pm 1,8 \times 10^6$ коп /мл (табл.1).

Таблица 1

**Общая характеристика больных компенсированным ЦП
в исходе ХГС ($M \pm m$, %)**

№ н/н	Показатель	1 группа (n=21)	Контрольная группа (n=10)	Достоверность р
1.	Женщины	17	2	
2.	Мужчины	4	8	
3.	Средний возраст, (лет)	$42,35 \pm 5,2$	$48,3 \pm 6,1$	$< 0,05$
4.	Класс А по Ч-П, (баллы)	$5,6 \pm 0,64$	$5,1 \pm 0,3$	$< 0,05$
5.	Вирусная нагрузка, (коп/мл)	$2,3 \pm 1,1 \times 10^7$	$3,6 \pm 1,8 \times 10^6$	$< 0,05$
6.	1в генотип HCV, (%)	76,2	90	$> 0,05$

Синдром цитолиза отсутствовал у большинства обследованных в обеих группах (АЛТ – $0,48 \pm 0,19$ и $0,66 \pm 0,23$ мкмоль/л). Показатели функциональных печеночных проб регистрировались в основном в пределах нормальных значений (табл.2).

По данным УЗИ (табл.2), в 1 и контрольной группе в 100% случаев определялась гепатомегалия (ККР составлял $178 \pm 10,6$ и $181 \pm 12,9$ мм, $p > 0,05$), размеры селезенки, воротной и селезеночной вен у большинства обследованных не превышали максимально допустимые. Асцит не был зарегистрирован ни в одном случае. Вместе с тем, у 38% больных 1 группы ($n=8$) и 40% ($n=4$) – контрольной ($p > 0,05$) отмечалась незначительная спленомегалия ($130 \pm 2,4$ и $135 \pm 7,4$ мм)), увеличение диаметра воротной вены ($16 \pm 0,8$ и $16,5 \pm 1,01$ мм), мягкая тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), а, по данным ФГС – ВРВП 1 степени.

Таблица 2

**Показатели лабораторных и инструментальных методов исследования
больных компенсированным ЦП в исходе ХГС. $M \pm m$, %**

№ н/н	Данные	1 группа ($n=21$)	Контрольная группа ($n=10$)	Достоверность p
1.	АЛТ, (мкмоль/л)	$0,48 \pm 0,1$	$0,66 \pm 0,23$	$< 0,05$
2.	Сывороточный билирубин, (мкмоль/л)	$28,4 \pm 8,9$	$20,4 \pm 5,1$	$< 0,05$
3.	Альбумины, (г/л)	$40,2 \pm 2,3$	$44,2 \pm 3,3$	$< 0,05$
4.	ПТВ, (сек)	$15 \pm 1,9$	$16 \pm 1,1$	$> 0,05$
5.	ККР, (мм)	$178 \pm 10,6$	$181 \pm 12,9$	$> 0,05$
6.	Размеры селезенки, (мм)	$125 \pm 1,6$	$123 \pm 0,5$	$< 0,05$
7.	Диаметр воротной, вены (мм)	$13,5 \pm 0,3$	$12,8 \pm 0,5$	$< 0,05$
8.	Диаметр селезеночной вены, (мм)	$0,68 \pm 0,33$	$0,58 \pm 0,05$	$> 0,05$
9.	Асцит, %	-	-	
10.	ВРВП, (1 степень) %	38	40	$> 0,05$

Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с применением TNF- α в комбинированной ПБТ, были гриппоподобный синдром (100% случаев), депрессивная симптоматика (33,3%) и гематологические изменения, в большинстве случаев не достигавшие критических степеней. Так, у 57,14% больных «истинным» компенсированным циррозом печени во время ПБТ впервые появлялась тромбоцитопения ($86 \pm 6,2 \times 10^9/\text{л}$), у 76,2 % – не выраженная нейтропения ($1450 \pm 58,6$ кл/мкл), у 19 % – анемия (гемоглобин – $105 \pm 5,1 \text{ г/л}$). Следует отметить, что гематологические расстройства чаще наблюдались у пациентов с циррозом печени с начальными явлениями синдрома портальной гипертензии.

БВО зарегистрирован у 33,3% больных ($n=7$), полный РВО – у 42,9% ($n=9$), НВО (непосредственный вирусологический ответ) и СВО – у 42,9% ($n=9$). Снижение вирусной нагрузки на 1 десятичный lg через 12 недель от начала терапии произошло у 3 пациентов (14,3%). У 8 больных циррозом печени в исходе ХГС (HCV 1 генотипа) с ВРВП 1 ст., тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) и спленомегалией (размеры по УЗИ >13 см) частота стойкого вирусологического ответа в результате ПБТ составила только 25%, при этом преждевременно прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений на 13-16 неделе 50% больных ($n=4$) этой подгруппы.

Предварительные результаты эффективности комбинированной ПБТ, изученные через 2 года наблюдения у 21 пациента 1 группы и у 10 – контрольной, показали, что отрицательная динамика синдрома ПГ, ПКН (увеличение оценки по шкале Ч-П на 2 балла и более) зарегистрирована у 4,8% и 40% больных соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить, что это были пациенты, изначально имевшие «мягкие» признаки портальной гипертензии, а в 1 группе, кроме этого, вынужденные прекратить лечение или не достигшие стойкого вирусологического ответа. Вместе с тем у 19,2% больных 1 группы, несмотря на отсутствие стойкого вирусологического ответа, отмечалось исчезновение ВРВП.

Анализ, проведенный через 5 лет наблюдения у 19 пациентов 1 и 10 – контрольной группы, риск печеночных осложнений составил 31,5 % (при неэффективности ПВТ) и у 4,8% больных с СВО. По частоте наступления конечных точек (летальный исход, декомпенсации цирроза печени) лидировали пациенты группы контроля, что выражалось в нарастании степени ВРВП и асцита. Печеночно-ассоциированная смерть за период наблюдения зарегистрирована у 4,8% больных 1 группы и у 20% – контрольной ($p>0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования установили, что при компенсированном циррозе печени в исходе ХГС с помощью комбинированной противовирусной терапии можно достичь СВО у 42,9% больных с генотипом 1в, что лишь на 10% уступает частоте эрадикации HCV –инфекции на стадии ХГС. Это реализуется в снижении риска декомпенсации цирроза печени, развития гепатоцеллюлярной карциномы и наступления «печеночной смерти».

Результаты лечения больных компенсированным циррозом печени, с признаками портальной гипертензии, на 18 % хуже, чем больных с "истинным" компенсированным циррозом печени. Вместе с тем, диагностика стадии компенсированного цирроза печени представляет собой трудную задачу, поскольку в этот период заболевание имеет длительное бессимптомное течение.

THE EFFICACY OF COMBINATING ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH COMPENSATED CIRRHOSIS IN THE OUTCOME OF CHRONIC HEPATITIS C

N.N. Nikolayeva, E.G. Grishenko, L.V. Nikolayeva, O.A. Baykova, E.A. Zhuk
V.A. Chupahina

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Abstract. An integrated study of 31 patients with compensated cirrhosis (5 points on the H-P) in the outcome of chronic hepatitis C (CHC) was conducted, 21 of them

(group 1) had combined antiviral therapy. 10 patients (control group) received no treatment etiotrop.

The study shows that in compensated liver cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C with combination antiviral therapy can be achieved SVR 42.9% of patients with genotype 1b, which is only 10% less than the frequency of HCV-infection eradication under CHC. This is implemented to reduce the risk of decompensation of cirrhosis, development of hepatocellular carcinoma and the onset of liver death.

Key words: liver cirrhosis, combination antiviral therapy, viral load.

Литература

1. Бурневич Э.З. Современный взгляд на противовирусную терапию цирроза печени в исходе хронического гепатита С // Гепатологический форум.- 2010.- №1. – С.13 -18.
2. Хронический гепатит С: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (редакционная) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – №1. – С.4 –26.
3. Afdlial N.H., Uvine R., Brown R. et al. Colchicine versus PEG-interfcron alfa 2b long term therapy: results of the 4 year copilot trial // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 48, № 1. – P. 3.
4. Bruix J., Poynard T, Colombo M. et al. PegIntron maintenance therapy in cirrhotic (METAVIR F4) HCV patients, who failed to respond to interferon/ribavirin therapy: Wnal results of the EPIC3 cirrhosis maintenance trial // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50. – P.49.
5. Di Marco V., Almasio P.L., Ferraro D. et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 47. – P.484-491
6. Di Bisceglie A.M., ShiVman M.L., Everson G.T. et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose Peginterferon // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.359. – P.2429-2441.

7. Everson G.T., Balart L., Lee S.S. et al. Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol.27. – P. 542-551.
8. Fried M.W., Shiftman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 347. – P. 975-982.
9. Forns X., Brui J. Treating hepatitis C in patients with cirrhosis, the effort is worth it // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52. – P.624-626.
10. Iacobellis A., Siciliano M., Perri F. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 206-212.
11. Mallet V., Gilgencrantz H., Serpaggi J. et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol.149. – P. 399-403.
12. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P.958-965.
13. Muhlberger N., Schwarzer R., Lettmeier B. et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality // *BMC Public Health.* – 2009. – Vol. 9. – P. 34.
14. Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P.1303-1313.
15. Pol X., Carnot F., Nalpas B. et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol.35. – P.107-112.