

УДК 616.36-002.1-08

УДК: [616.98:578.891]-036.12-085.281-035-037

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВЫБОР ТАКТИКИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

В.Н. Козько¹, А.Е. Бондарь^{1,2}, А.О. Соломенник¹, Н.В. Анцыферова¹,
Л.М. Амелина², Д.Б. Пеньков²

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Україна

²Харьковская областная клиническая инфекционная больница, областной специализированный гепатологический центр, г. Харьков, Україна

В статье представлены результаты обследования 78 больных хроническим гепатитом С при помощи HCV ГеноФиброТеста. На основании достоверности достижения стойкого вирусологического ответа, в зависимости от генотипа HCV и стадии фиброза, приведены рекомендации по тактике противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, прогнозирование, HCV ГеноФиброТест, тактика противовирусной терапии.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ВИБІР ТАКТИКИ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

В.М. Козько¹, О.Є. Бондар^{1,2}, Г.О. Соломенник¹, Н.В. Анциферова¹,
Л.М. Амеліна², Д.Б. Пеньков²

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня, обласний спеціалізований гепатологічний центр, м. Харків, Україна

У статті представлені результати обстеження 78 хворих на хронічний гепатит С за допомогою HCV ГеноФіброТесту. На підставі аналізу вірогідності досягнення стійкої вірусологічної відповіді, залежно від генотипу HCV та стадії фіброзу, наведено рекомендації щодо тактики протівірусної терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, прогнозування, HCV ГеноФіброТест, тактика протівірусної терапії.

PROGNOSIS OF EFFECTIVENESS AND CHOICE OF ANTIVIRAL THERAPY TACTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

V.M. Kozko, O.Ye. Bondar, G.O. Solomennyk, N.V. Antsyferova, L.M. Amelina,
D.B. Penkov

¹Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine.

²Kharkiv regional clinical infectious hospital, regional specialized hepatological centre, Kharkiv, Ukraine.

The results of examination of 78 patients with chronic hepatitis C using the HCV GenoFibroTest are presented in the article. Recommendations for antiviral therapy tactics based on analysis of probability of obtaining sustained virological response according to the HCV genotype and the stage of fibrosis are given.

Key words: chronic hepatitis C, prognosis, HCV GenoFibroTest, tactics of antiviral therapy.

Введение. В настоящее время в Украине для лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) наиболее используемой является стандартная противовирусная терапия (ПВТ) препаратами пегилированных ИФН-альфа в сочетании с рибавирином. В рамках реализуемой «Государственной целевой социальной программы профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов на период до 2016 года» также предусмотрено применение только стандартной ПВТ. Применение стандартной ПВТ позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) у больных ХГС, инфицированных 1 генотипом HCV в 42-46% случаев, инфицированных генотипом 2/3 HCV – в 76-82% [1]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов NS3/4A протеазы HCV (боцепревивир, телапревивир) позволило существенно повысить эффективность ПВТ у больных ХГС с генотипом 1 [1-

4]. Однако высокая стоимость тройной терапии ограничивает ее широкое использование. Новые препараты прямого противовирусного действия (софосбувир, симепревивир, даклатасвир и др.) в Украине недоступны в связи с отсутствием регистрации.

Согласно «Унифицированному клиническому протоколу первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи взрослым и детям. Вирусный гепатит С» показаниями к ПВТ у взрослых больных ХГС являются: наличие маркеров репликации вируса (RNA HCV); выраженный фиброз (\geq F2 по METAVIR) и наличие некрозо-воспалительных изменений в ткани печени, независимо от активности трансаминаз, – в таких случаях лечение является обязательным; отсутствие аутоиммунных, неврологических, психических заболеваний и некомпенсированных заболеваний внутренних органов. Лечение

взрослых назначается в зависимости от генотипа вируса гепатита С, степени поражения печени; факторов, которые усложняют течение болезни и факторов, которые влияют на ПВТ; ответа на лечение и побочных реакций, которые могут возникнуть на протяжении терапии и с учетом сроков лечения [5].

Однако помимо оценки показаний и противопоказаний целесообразно учитывать прогноз эффективности ПВТ для выбора оптимальной терапевтической тактики, схемы лечения, формирования очередности в листе ожидания ПВТ в рамках Государственной программы. Наиболее значимыми предикторами устойчивого вирусологического ответа (УВО) до начала ПВТ являются: генотип HCV, полиморфизм гена IL28B, стадия фиброза печени, степень активности воспалительного процесса, исходный уровень вирусной нагрузки [6, 7].

В связи с этим, актуальным остается индивидуальное прогнозирование эффекта стандартной ПВТ для определения лечебной тактики у больных ХГС.

Цель исследования: прогнозирование эффективности и выбор тактики ПВТ у больных ХГС на основании комплексной оценки предикторов УВО.

Объект и методы исследования. Исследование проводилось на базе областного специализированного гепатологического центра областной клинической инфекционной больницы – клиники инфекционных болезней ХНМУ в 2013-2015 гг. Обследовано 78 больных ХГС. Среди них – мужчин 35 (44,9%), женщин 43 (55,1%); средний возраст соста-

вил $39,8 \pm 1,31$ лет. Прогностическая оценка достижения УВО осуществлялась на основании HCV ГеноФиброТеста (Biopredictive, Франция), включающего пол, возраст, стадию фиброза, степень активности (по METAVIR), полиморфизм гена IL28B, генотип HCV и уровень вирусной нагрузки (ПЦР, Real-time, Roche).

Все пациенты были разделены на две группы на основании генотипа HCV: 1-я группа – 66 (84,6%) больных с генотипом 1 HCV (мужчин 28 – 42,4%, женщин 38 – 57,6%; средний возраст составил $39,0 \pm 1,41$ лет), 2-я группа – 12 (15,4%) больных с генотипом 2/3 HCV (мужчин 7 – 58,3%, женщин 5 – 41,7%; средний возраст составил $44,25 \pm 3,7$ лет).

Результаты и обсуждение. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

У пациентов 1-й группы стадия фиброза F0-F1 выявлена у 41 (62,1%) больного, стадия фиброза F \geq 2 – у 25 (37,9%). Стадия фиброза F4, соответствующая циррозу печени, определена у 10 (15,15%) больных. Отсутствие активности воспалительного процесса (A0) зафиксировано у 14 (21,2%) пациентов, минимальная активность (A1) – у 19 (28,8%), умеренная активность (A2) – у 9 (13,6%), высокая активность – у 24 (36,4%). Низкая вирусная нагрузка (HCV RNA < 600 тыс. МЕ/мл) отмечалась у 20 (30,3%) пациентов, высокая (HCV RNA \geq 600 тыс. МЕ/мл) – у 46 (69,7%). Генотип IL28B C/C определялся у 15 (22,7%) больных, C/T – у 36 (54,6%), T/T – у 15 (22,7%).

Таблица 1.

Характеристика обследованных больных ХГС

Характеристика пациентов	1-я группа	2-я группа
Количество больных	84,6% (66/78)	15,4% (12/78)
Возраст (лет)	39,0±1,41 (21-67)	44,25±3,7 (29-66)
Пол:		
Мужчин	42,4% (28/66)	58,3% (7/12)
Женщин	57,6% (38/66)	41,7% (5/12)
Стадия фиброза (METAVIR):		
F0	51,5% (34/66)	25% (3/12)
F1	10,6% (7/66)	8,3% (1/12)
F2	15,15% (10/66)	25% (3/12)
F3	7,6% (5/66)	16,7% (2/12)
F4	15,15% (10/66)	25% (3/12)
Степень активности (METAVIR):		
A0	21,2% (14/66)	8,3% (1/12)
A1	28,8% (19/66)	0
A2	13,6% (9/66)	16,7% (2/12)
A3	36,4% (24/66)	75% (9/12)
Вирусная нагрузка:		
HCV RNA < 600 тыс. МЕ/мл	30,3% (20/66)	58,3% (7/12)
HCV RNA ≥ 600 тыс. МЕ/мл	69,7% (46/66)	41,7% (5/12)
Генотип ИЛ28В:		
С/С	22,7% (15/66)	50% (6/12)
С/Т	54,6% (36/66)	41,7% (5/12)
Т/Т	22,7% (15/66)	8,3% (1/12)

Среди больных 2-й группы стадия фиброза F0-1 определена у 4 (33,3%), стадии фиброза F_{≥2} – у 8 (66,7%). Стадия фиброза F4 диагностирована у 3 (25%) пациентов. Отсутствие активности воспалительного процесса (A0) зафиксировано у 1 (8,3%) больного, минимальная активность (A1) не регистрировалась, умеренная активность (A2) – у 2 (16,7%), высокая активность – у 9 (75%). Низкая ви-

русная нагрузка (HCV RNA <600 тыс. МЕ/мл) отмечалась у 7 (58,3%) пациентов, высокая (HCV RNA ≥600 тыс. МЕ/мл) – у 5 (41,7%). Генотип ИЛ28В С/С определялся у 6 (50%) больных, С/Т – у 5 (41,7%), Т/Т – у 1 (8,3%).

Таким образом, учитывая стадию фиброза (F_{≥2}), 25 (37,9%) больным 1-ой группы и 8 (66,7%) больным 2-й группы назначение ПВТ является обязательным.

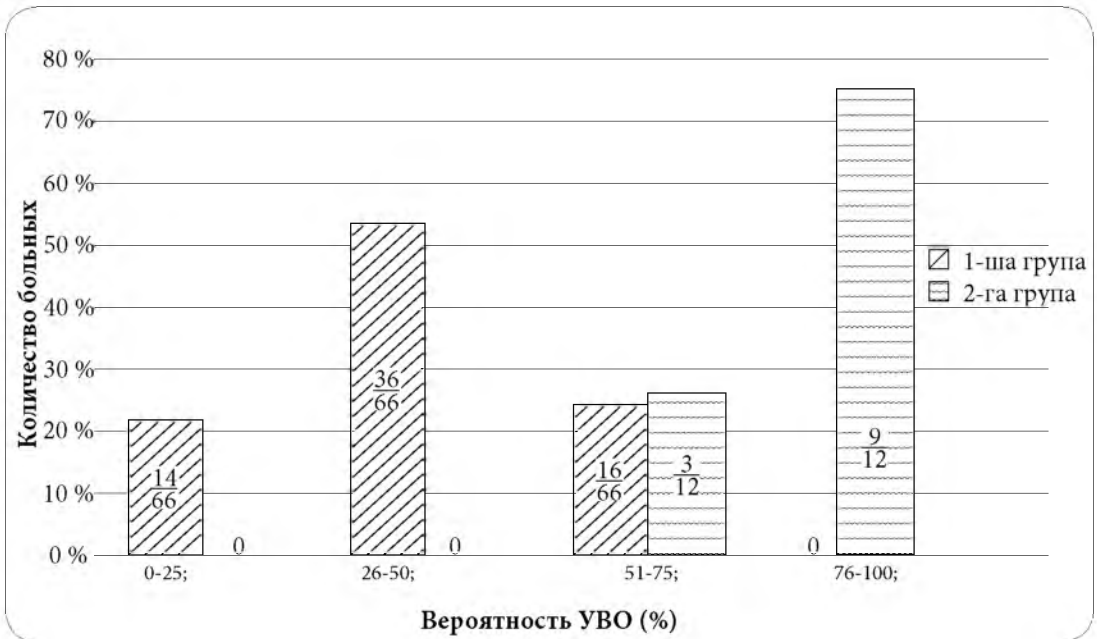


Рисунок 1. Вероятность УВО, по данным HCV ГеноФиброТест

Вероятность достижения УВО, по данным HCV ГеноФиброТеста, у больных 1-й группы составляла $36,7 \pm 1,95\%$ (от 13 до 75%), у больных 2-й группы – $79,3 \pm 4,05\%$ (от 51 до 94%). Для более детального анализа полученных результатов произведена оценка вероятности достижения УВО в диапазонах 0-25%, 26-50%, 51-75% и 76-100% (рис. 1). В 1-й группе вероятность УВО 0-25% отмечалась у 14 (21,2%), 26-50% – у 36 (54,5%), 51-75% – у 16 (24,2%). Ни у одного пациента 1-й группы вероятность УВО более 75% не зафиксирована. Напротив, у больных 2-й группы не регистрировалась вероятность УВО менее 50%, и составляла 51-75% у 3 (25%) пациентов, 76-100% – у 9 (75%).

У пациентов 1-й группы проанализирована вероятность достижения УВО в зависимости от стадии фибро-

за (рисунок 2). Среди больных со стадией фиброза F0-F1 вероятность УВО 0-25% отмечена у 4 (9,8%), 26-50% – у 25 (60,9%), 51-75% – у 12 (29,3%). У пациентов со стадией фиброза $F \geq 2$ вероятность УВО 0-25% определялась у 10 (40%), 26-50% – у 11 (44%), 51-75% – у 4 (16%). Следовательно, планирование стандартной ПВТ целесообразно лишь 16 (24,2%) больным 1-й группы, в том числе 4 (16%), которым проведение ПВТ является обязательным.

Таким образом, учитывая стадию фиброза и вероятность достижения УВО, пациенты с генотипом 1 HCV могут быть распределены на три категории: I категория – 16 (24,2%) пациентов с высокой вероятностью достижения УВО (более 50%), независимо от стадии фиброза, которым может быть проведена стандартная ПВТ; II категория – 21 (31,8%) паци-

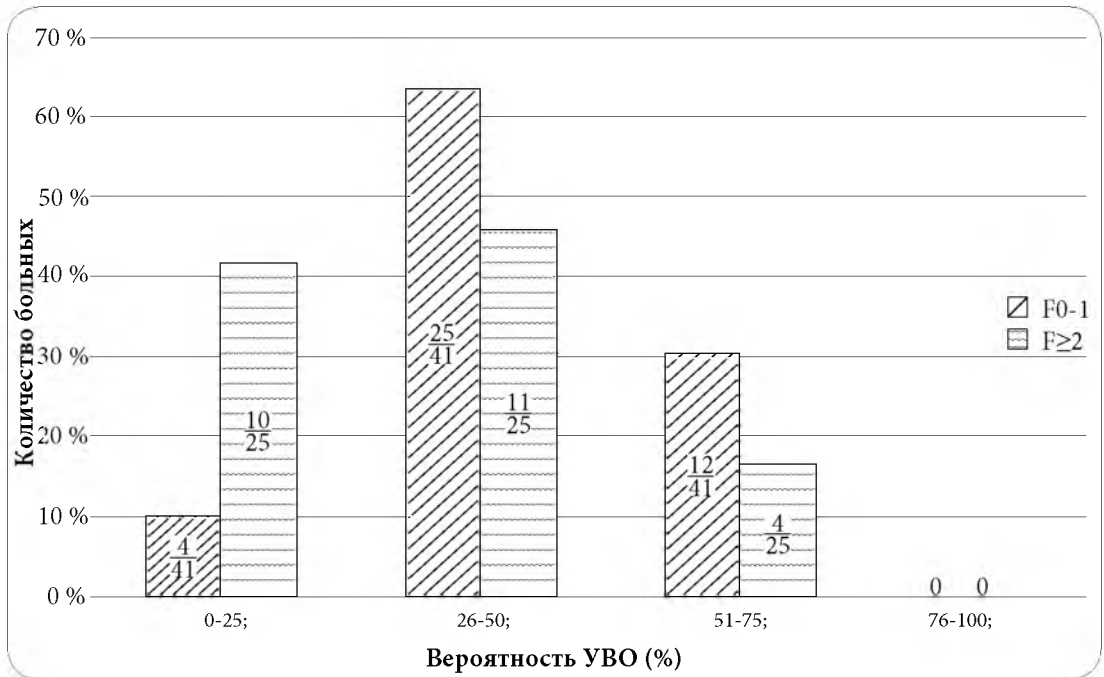


Рисунок 2. Вероятность УВО у больных 1 группы, по данным HCV ГеноФиброТест в зависимости от стадии фиброза

ент со стадией фиброза F≥2 и низкой вероятностью УВО (до 50%), которым показано планирование тройной ПВТ или применение препаратов прямого противовирусного действия; III категория – 29 (43,9%) пациентов со стадией фиброза F0-F1 и низкой вероятностью УВО (до 50%), у которых ПВТ может быть отложена.

Учитывая высокую вероятность достижения УВО во 2-й группе, планирование стандартной ПВТ показано всем пациентам.

Выводы

1. Комплексная оценка предикторов УВО с помощью HCV ГеноФиброТеста позволяет прогнозировать эффективность стандартной ПВТ и определять терапевтическую тактику

у больных ХГС.

2. При планировании тактики и при формировании листа ожидания ПВТ у больных с генотипом 1 HCV целесообразно – с учетом стадии фиброза и вероятности достижения УВО – разделить на три категории: I – пациенты, которым показана стандартная ПВТ, II – пациенты, которым показана тройная терапия; III – пациенты, у которых ПВТ может быть отложена.

3. Стандартная ПВТ при вероятности достижения УВО более 50% показана 24,2% больным с генотипом 1 и всем пациентам с генотипом 2/3 HCV.

Литература

1. Pawlotsky J.M., Feld J.J., Zeuzem S., Hoofnagle J.H. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure // *Journal of Hepatology*, 2015, vol. 62, S87-99.
2. Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H. *Hepatology 2015. A Clinical Next-book*, 2015, S650.
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
4. Ramachandran P, Fraser A., Agarwal K., et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 647–662.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С, 2014. (Наказ МОЗ України № 233 від 02.04.2014).
6. Costa JM, Telehin D, Munteanu M, et al. HCV-GenoFibrotest: a combination of viral, liver and genomic (IL28b, ІТРА, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Mar;35(3):204-13.
7. Зайцев И.А. Прогнозирование результатов противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // *Гепатологія*, 2013, №2, С.4-13.