

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ HCV-ИНФЕКЦИИ АНТИВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Облокулов А.Р., Элмуродова А.А., Фарманова М.А., Абдуллаев М.З.,

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Изучена эпидемиологические особенности, больных с HCV-инфекции которые находились под диспансерном наблюдением в поликлиниках Бухарской области, количество больных 319, из них 110 (34,5%) больных мужчин и 209 (65,5%) женщин. Этиологическая диагностика ХГС проводилась путём выявления РНК и генотипа вируса HCV-инфекции в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Выявлены у 63,9% (n=204) больных первый генотип вируса, 0,5% (n=18) второй у 21,9% (n=70) в третий, у 0,8% (n=27) четвертый. До противовирусной терапии в основной группе больных у 22 (20%) выявлена фиброз F0, у 30 (27%) F1, у 36 (31,8%) F2, у 23 (21%) больных F3. Фиброз F4 стадии отмечен у 2 (0,2%) пациентов. С применением препаратов софосбувир+ледипасвир быстрый вирусологический ответ отмечено 195 (95,6%) у пациентов, ранний вирусологический ответ у 204 (100%), из них 200 (98%) пациентов достигнута полная элиминация РНК HCV.

Ключевые слова: HCV-инфекция, фиброскан, софосбувир, ледипасвир.

HCV- ИНФЕКЦИЯ ДАВОСИДА АНТИВИРУС ТЕРАПИЯ САМАРАДОРЛИГИ

Облокулов А.Р., Элмуродова А.А., Фарманова М.А., Абдуллаев М.З.,

Бухоро Давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Бухоро вилояти поликлиникаларида диспансер назоратида бўлган 319 нафар беморлар эпидемиологик нуқтаи назардан ўрганилиб, беморларнинг 110 нафарини эркалар (34,5%) ва 209 (65,5%) нафарини аёллар ташкил қилди.

Барча беморлар занжирли полимераз реакцияси услубида ўрганилганда, кузатув остидаги беморларнинг 204 нафариди 1 чи генотип, 18 нафариди 2 чи генотип, 70 нафариди 3 чи генотип ташкил қилган бўлса, 27 нафариди генотип аниқланмаган. Антивирус терапия бошлангунга қадар назорат гуруҳида 113 нафар (61%) бемор текширилди: 22 нафар касалда (20%) F0 даражадаги фиброз намоён бўлган, F1 даража - 30 нафар беморда (27%), F2 даража- 36 нафар касалда (31,8%), 23 нафар (21%) беморда F3 даражадаги фиброз қайд этилган. F4 даражадаги фиброзлини эса 2 нафар беморда (0,2%) намоён бўлди. Бевоқиф таъсир қилувчи Софосбувир+ледипасвир препарати ёрдамида 195 (95,6%) тез вирусологик жавоб 204 (100%) эртанги вирусологик жавоб берилишига эришилиб, 200 нафар (98%) беморларда HCV РНК бутунлай элиминацияси қайд қилинди.

Калит сўзлар: HCV-инфекция, фиброскан, софосбувир, ледипасвир.

EFFICIENCY OF ANTI-VIRUS TREATMENT OF HCV-INFECTION

Oblokulov A.R., Elmuradova A.A., Farmanova M.A., Abdullaev M.Z.,

Bukhara State Medical Institute.

✓ Resume,

There were studied epidemiological features of patients with HCV-infection who were under dispensary observation in clinics located in Bukhara Region, number of patients was 319, 110 (34.5%) of them were men and 209 (65.5%) were women. Etiological diagnostics of Chronic Hepatitis C was performed by the development of RNA and genotype of HCV infection in blood serum by the method of real-time polymerase chain reaction. It was detected that 63.9% (n. 204) of the patients had first, 0.5% (n = 18) of them had second, 21.9% (n = 70) - third, 0.8% (n = 27) - fourth genotype of the virus. Before antiviral therapy, in 22 (20%) in the main group of patients it was detected F0 fibrosis, so in 30 (27%) patients F1, in 36 (31.8%) patients F2 and in 23 (21%) patients F3. Fibrosis of F4 stage was revealed only in 2 (0.2%) patients. With the use of sofosbuvir + ledipasvir, rapid virologic response was observed in 195 (95.6%) patients, early virological response - in 204 (100%), 200 (98%) of the patients achieved complete elimination of HCV RNA.

Key words: HCV-infection, fibroscan, sofosbuvir, ledipasvir.

Актуальность

По литературным данным в мире от 110 до 177,5 млн. человек имеют антитела к вирусу гепатита С (ВГС), из них 80-119 млн страдают хроническим гепатитом С (ХГС) [7]. В 60-80% случаев инфицирование ВГС приводит к развитию хронической формы инфекции, 10-25% из них заканчиваются развитием цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)

[6]. Критерий эффективности и цель терапии ХГС - достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), определяемого как отсутствие выявляемой РНК ВГС в сыворотке крови пациента через 12 или 24 недель после окончания курса лечения. УВО свидетельствует об элиминации вируса из организма и прогнозирует последующую вероятную остановку фибротического процесса в печени [4,7].

Благодаря достижениям в области молекулярной биологии были разработаны новые противовирусные препараты, нацеленные на определенные этапы жизненного цикла ВГС за счет подавления функции неструктурных белков вируса. Эти группы лекарственных средств обозначаются как препараты прямого противовирусного действия (ПППД), их появление в 2011 г. ознаменовало начало новой эры лечения ХГС [7].

С тех пор арсенал средств для лечения гепатита С начал стремительно расширяться. После боцепревира на рынок вышел телапревир (препараты первого поколения), затем, спустя два года - софосбувир (первый из препаратов второго поколения) [4,7].

Формирование стабильного вирусологического ответа приравнивается к эрадикации инфекции HCV, более 99% пациентов имеют долгосрочную устойчивость к авиремии, отсутствие обнаружения РНК HCV в тканях печени и периферических мононуклеарных клетках, нормализацию количества аминотрансферазы, улучшение гистологических данных и, главное, снижение частоты образования цирроза печени за счет выживания [2, 3].

Большим достижением современной ПВТ ХГС явилась разработка алгоритма "ПВТ, основанной на вирусологическом ответе", отражающей индивидуализированный подход в лечении больных исходя из прогностической значимости генотипа HCV и кинетики вирусной нагрузки во время лечения [1, 5].

Цель исследования. Выявить быстрого и раннего вирусологического ответа при применении противовирусных препаратов прямого действия у больных ХГС.

Материал и методы

В исследование включили 319 взрослых пациентов от 18 до 71 года с ХГС, вызванным HCV генотипов 1, 2, 3, которые ранее не получали противовирусного лечения. Критериями включения в исследование явилось серологическое подтверждение наличия антител против ХГС методом ИФА, качественное и количественное определение РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), отсутствие изменений в кроветворных органах, количество нейтрофилов в почках, щитовидной железе более 3×10^9 /л, тромбоцитов 100×10^9 г/л, показателя Нб более 110 г/л у женщин Нб более 120 г/л у мужчин, нормальный креатинин и ТТГ.

Этиологическую верификацию гепатита проводили серологическими методами с выявлением anti-HCV-core, незащищенных белков NS3, NS4, NS5, ПЦР

генотипа IQ5 CUCLER в момента амплификации нуклеиновой кислоты. Этот уровень фиброза печени (по шкале METAVIR F-0, F-1, F-2, F-3, F-4) методом ультразвуковой эластометрии печени. При лечении пациентов с выявленным генотипом назначались препараты, содержащие Софосбувир и Ледипасвир.

У пациентов выявили быстрый вирусный ответ в течении 4 недель, а ранней вирусологический ответ - через 12 недель. Противовирусную эффективность оценивали по наличию быстрого вирусологического ответа - уменьшение виремии в 100 раз и более ($> 2 \log_{10}$) от исходного уровня через 4 недели терапии, раннего вирусологического ответа - уменьшение виремии в 100 раз и более ($> 2 \log_{10}$) от исходного уровня через 12 недель терапии.

Результат и обсуждение

Проанализированы результаты комплексного обследования, включавшего клинические, биохимические, вирусологические инструментальные методы, 319 больных с предварительным диагнозом ХГС, среди которых 110 (34,5 %) мужчины и 209 (65,5 %) женщин в возрасте от 18 до 70 лет. Достоверных отличий по возрасту у мужчин и женщин не отмечено (рис.1).

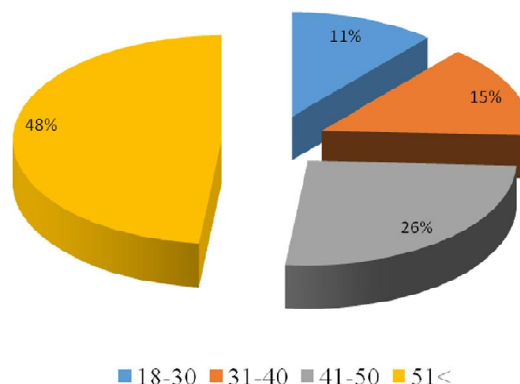
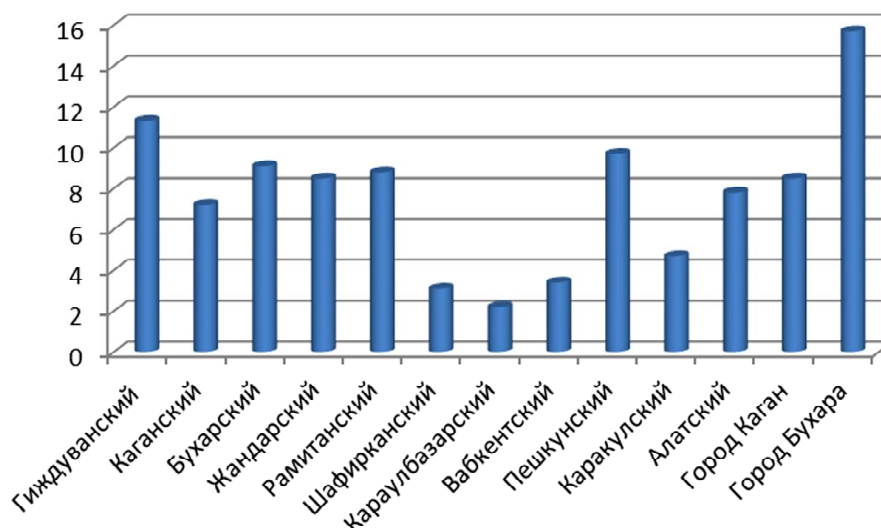


Рисунок 1. Возрастное распределение больных вирусным гепатитом С.

Пациенты были разделены по территории и по полу больные были распределены следующим образом: в городе Бухаре было обследовано 50 пациентов, из которых 72% - женщины и 28% - мужчины, а

Рисунок 2. Эпидемиологические показатели вирусного гепатита С в городах и районах области.



в Гиждуванском районе - 36 пациентов, 69,4% и 30,6%, соответственно. Бухарский район 29 человек, 62%, 38%, в Пешкунском районе 31 больной, 51,6% и 48,4%. Низкие показатели заболеваемости отмечены в Караулбазарском районе - 7 пациентов, 42,8% и 57,2%, а также в Шафирканском районе - 10 пациентов, 70% и 30%, соответственно (рис.2).

Анализ результатов ПЦР диагностики показали, что у 204 больных с ХГС выявлен 1-генотип, у 18 больных 2- генотип, у 70 больных 3- генотип, а у 27 больных - негенотипирована. При исследовании подтип генотипов генотип 1А был выявлен в 15 (7,4%) случаях, 1В 185 (90,7%) и 1АВ в 4 случаях (1,9%) у пациентов с 1 генотипом. Среди наблюдаемых пациентов высокая вирусная частица (400 000 МЕ/мл) наблюдалась у 9 пациентов (43%), низкая вирусная частица у 12 пациентов (57%). У большинства пациентов отмечалось низкое содержание вирусных частиц (рис.3).

Оценка уровня фиброза печени при ХГС в первую очередь важна для клинических исследований, а также для диагностики и прогноза состояния печени. Кроме того, морфологические критерии у этих пациентов нередко используются для оценки результатов лечения.

До начала противовирусной терапии была обследовано 113 пациентов. У 22 пациентов (20%) выявлен фиброз уровня F-0, у 30 пациентов (27%) уровень F-1, у 36 пациентов (31,8%) уровень F-2, у 23-(21%) уровень F-3. Фиброз F-4 степени развился у 2 пациентов (0,2%) (рис.4). Пациенты с уровнями фиброза F-2 и F-3 составили большинство в группе.

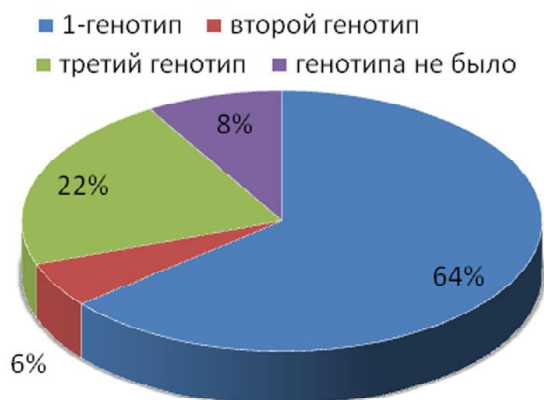


Рисунок 3. Распределение больных по генотипированию

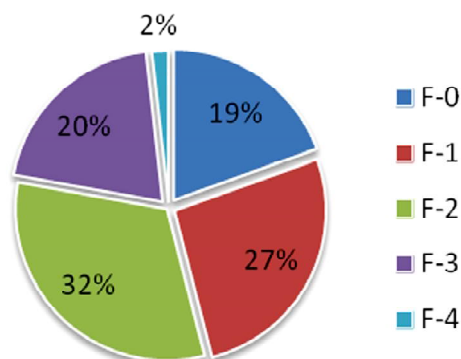


Рисунок 4. Распределение больных по степени фиброза печени.

Ранний вирусологический ответ у пациентов оценивали через 4 нед. после лечения. После проведения 4-недельного лечения у 90 (44,1%) пациентов не обнаружили РНК ВГС, а у 90 (44,1%) других больных наблюдали 2 Log снижения вирусной нагрузки. У 195 пациентов (95,6%) достигнут ранний вирусологический ответ.

При анализе раннего вирусологического ответа (в течение 12 нед. от начала лечения) полная эрадикация РНК ВГС наблюдалась у 200 пациентов (98%), при 2 Log и большем снижении вирусной нагрузки у 4 пациентов. Ранней вирусологический ответ в этой группе был зафиксирован у всех пациентов (100%).

Выводы

1. Большинство ХГС, зарегистрированных в регионе, вызваны генотипами 1 вируса гепатита С.
2. Эффективность противовирусного препарата - Софосбувир + Ледипасвир, который оказывает непосредственное влияние во время проведения амбулаторного лечения больных с ХГС, приводит к элиминации вирусов, вызывая ранней вирусологический ответ у 98% больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Нарзиев И.И., Облокулов А.А., Фармонова М.А. и др. HCV - инфекция давосида антивирустерапия самараси // Новый День в Медицине. 2019; 1(25): 274-276. http://bsmi.uz/images/material_gallery/10-02-2020/Tib_yan_kun/1-25-2019.pdf
2. Облокулов А.Р., Нарзиев И.И., Исмоилов У.Ю. и др. (2016) Эффективность софос бовира а противовирусной терапии хронического гепатита С. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -№5 (26). -С.64
3. Сапронов Г. В. Новые перспективы персонифицированной терапии хронического вирусного гепатита С // Г. В. Сапронов, Л. И. Николаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013; 3: 27-36.
4. Сюткин В. Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. // Инфекционные болезни. 2009; 2: 55-58.
5. Fried M.W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2002; 347(13): 975-982.
6. Hadziyannis S.J. et al. Peginterferon-a2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med. 2004; 140(5): 346-355.
7. Dore G.J., Matthews G.V., Rockstroh J. Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals // Curr. Opin. HIV AIDS. 2011; 6(6): 508-513.

Поступила 09.02. 2020