

Кузнецов П.Л., Борзунов В.М., Веревищиков В.К., Рузанов Е.В.

Особенности течения и эффективность комбинированной противовирусной терапии HCV-инфекции с внепечёночными проявлениями

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

Kuznetsov P.L., Borzunov V.M., Verevshchikov V.K., Ruzanov E.V.

The course and effectiveness of combination antiviral therapy of HCV-infection with extrahepatic manifestations

Резюме

В ближайшие годы прогнозируется увеличение количества больных хронической HCV-инфекцией. Возрастает регистрация внепечёночных проявлений вирусного гепатита С с доказанным участием возбудителя, как этиологического фактора. В исследовании приведены клинические проявления поражения сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной систем при HCV-инфекции. Показано более тяжёлое течение вирусного гепатита С с внепечёночными проявлениями. Отмечается уменьшение устойчивого вирусологического ответа в группе пациентов с внепечёночными проявлениями, что позволяет рассматривать их как независимый предиктор эффективности комбинированной противовирусной терапии HCV-инфекции.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, предиктор эффективности, лечение

Summary

In the coming years is projected to increase the number of patients with chronic HCV-infection. Increases in registration of extrahepatic manifestations of hepatitis C with proven involvement of agent as an etiologic factor. The study shows the clinical manifestations of lesions of the cardiovascular, nervous and urinary systems in HCV-infection. Displaying a more severe course of hepatitis C with extrahepatic manifestations. Marked decrease of sustained virological response in patients with extrahepatic manifestations, which allows us to consider them as an independent predictor of the effectiveness of combination antiviral therapy of HCV-infection.

Keywords: viral hepatitis C, a predictor of efficacy, treatment

Введение

По данным ВОЗ в мире насчитывается более 200 млн. «носителей» HCV-инфекции, при этом их число возрастает с каждым годом. В России HCV-инфекция регистрируется с 1994 г., и в настоящее время больных хроническими формами и носителей HCV зарегистрировано не менее 2 млн. человек. Частота заболеваемости гепатитом С в Российской Федерации за последние пять лет варьировала от 93,8 до 125,1 на 100 000 населения с неизменной тенденцией роста. Частота выявления лиц с наличием анти-HCV в крови в разных регионах РФ заметно варьирует (от 0,7-1,1 до 4,5%), по Уральскому округу она составляет 2,4-2,7% [8, 6]. Прогнозируется, что к 2015 году число больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) не получавших противовирусной терапии (ПВТ) будет сопоставимо с пациентами не ответившими на терапию или развившими рецидив после ПВТ [5].

Этиологическая роль HCV-инфекции при различ-

ных клинических синдромах и заболеваниях считается либо достоверной, либо вероятной и требующей дальнейших подтверждений. Роль HCV как основного или одного из этиологических факторов доказана при смешанной криоглобулинемии, мезангиокапиллярном гломерулонефрите, узелковом периартериите, В-клеточной неходжкинской лимфоме, иммунной тромбоцитопении, синдроме Шагрена, сахарном диабете II типа, аутоиммунном гиреондите, поздней кожной порфирии, красном плоском лишае. Требуется дополнительное исследование к существующим по доказательству роли HCV в следующих патологиях: синдром Бехчета, гигантоклеточный (височный) артериит, фиброзирующий альвеолит, полимиозит, дерматомиозит, кожный некротизирующий васкулит, миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия, ревматоидный артрит, системная склеродермия, CREST-синдром, системная красная волчанка, синдром Гийена-Барре, периферическая полинейропатия, мнестения, роговичные язвы Муруна, увеит, витилиго, мультиформ-

ная эритема, моноклональная иммуноглобулинопатия, узловатая эритема, макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома, аутоиммунная гемолитическая анемия, апластическая анемия, малаколакия, антифосфолипидный синдром, саркоидоз [3, 1, 2].

Учитывая, что главной целью ПВТ является профилактика неблагоприятных исходов ХВГС, таких как цирроз или гепатокарцинома, показания для проведения ПВТ базируются на индивидуальной оценке риска прогрессирования заболевания. Терапия больных ХВГС должна быть максимально персонализированной, с учетом чувствительности организма к противовирусным препаратам. Потенциально каждому пациенту с вирусией показана ПВТ. Учитываются обязательно морфологические критерии для старта ПВТ: по шкале METAVIR: степень фиброза более F1; шкала Knodell: ГПС более 1 балла; шкала Ishak: ГПС более 1 балла [10]. В настоящее время для лечения ХВГС используется сочетание Пег-ИФН- α -2a (пегасис) и α -2b (пегинтрон) с рибавирином, которые зарегистрированы в России [7].

Неблагоприятные факторы увеличивающие отсутствие ответа на ПВТ у больных ХВГС: генетическая гетерогенность, высокая вирусная нагрузка, мутации NS5-гена HCV, 1 генотип, высокая степень фиброза (F3-F4 по Metavir), цирроз печени, негроидная раса, возраст старше 50 лет, мужской пол, высокая масса тела, инсулинорезистентность, гипергликемия, стеатоз печени, алкогольная и наркотическая зависимость, HCV/HIV-коинфекция, HCV/HIV-коинфекция, психические заболевания, синдром перетрутки железом, низкий уровень АЛТ на старте терапии, длительное инфицирование, предыдущая неоптимальная ПВТ, нежелательные явления, возникшие в ходе ПВТ, низкая приверженность к лечению [9]. Предикторами ответа на противовирусное лечение ХВГС являются: генотип вируса не-1; вирусная нагрузка менее 600 000 МЕ/мл, пол женский; возраст моложе 40 лет; раса европейская; масса тела менее 75 кг; отсутствие резистентности к интерферону; повышенная активность трансаминаз; отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени [10].

Скучно освещены в литературе данные об эффективности лечения больных ХВГС с внепеченочными проявлениями. Дискутируется вопрос о продолжительности противовирусной терапии при внепеченочных проявлениях HCV-инфекции.

Цель - провести анализ клинических проявлений и эффективности противовирусной терапии HCV-инфекции у лиц с внепеченочными проявлениями и без них.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 240 человек с хронической HCV-инфекцией. У 132 больных ХВГС не выявлены внепеченочные проявления (ВПП). Среди 108 пациентов с ВПП определялись следующие группы: у 43 чел. диагностирована системная криоглобулинемия (СКГ), у 16 чел. - хронический гломерулонефрит, у 35 чел. - различные неврологические проявления, у 14 чел. пораже-

ние сердечно-сосудистой системы. Средний возраст составил $34,1 \pm 1,9$ лет. Критериями включения являлись: 1. Серологическое подтверждение HCV-инфекции методом ПЦР; 2. Обнаружение RNA HCV в сыворотке крови методом ПЦР; 3. Выявление внепеченочных поражений: поражение суставов, появление различных вариантов экзантемы, клинико-инструментальные данные поражения сердечно-сосудистой системы, клинико-лабораторные признаки нефритического или нефротического синдромов после подтверждения диагноза ХВГС. При хронической HCV-инфекции клинические проявления ВПП впервые регистрировались в период обострения заболевания. Длительность ХВГС составила в среднем $4,4 \pm 1,0$ лет (с момента установления диагноза). На момент выявления ВПП никто из пациентов не проходил лечение противовирусными препаратами. Все больные получали комбинированную противовирусную терапию, которая включала сочетание интерферона-альфа 2b и рибавирина. Начался препарат ИФН-6 2b в дозе 3 млн. МЕ через день внутримышечно в течение 24 или 48 недель, в зависимости от генотипа HCV. Рибавирин назначался исходя из массы тела больного (13-15 мг/кг в сут.).

Жалобы отслеживали в динамике: при поступлении и в течение первых суток госпитализации (1-4 сутки болезни), в период максимальных проявлений (8-15 сутки болезни) и в период выписки из стационара (20-31 сутки болезни). Пациентам с поражением сердечно-сосудистой системы трёхкратно проведён ЭКГ мониторинг.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6,0». Количественные показатели сравнивали с помощью метода Манна-Уитни, а качественные - с помощью критерия χ^2 по Пирсону. Равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента. Критерием статистической значимости было значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты без внепеченочных проявлений составили 55% (132 из 240) от всех вошедших в исследование. Пациенты с СКГ составили 17,9% (43 из 240), с поражением почек - 6,7% (16 из 240), с поражением нервной системы - 14,6% (35 из 240), с поражением ССС - 5,8% (14 из 240).

По степени тяжести группы были сопоставимы ($p < 0,05$). Преобладала средняя степень тяжести (таблица 1).

Распределение по варианту течения начального периода: в группе как без ВПП, так и с ВПП преобладали диспетический и астеновегетативный варианты, причём на оба варианта приходилось - 75% и 70,4% соответственно. Достоверных различий в распределении вариантов преджелтушного периода не отмечено (таблица 2).

HCV-индуцированная криоглобулинемия, подтверждённая у 43 больных ХВГС, характеризовалась широким спектром проявлений. Васкулиты наблюдались у 26 чел. (60,5%), болезнь Рейно - у 12 (27,9%) чел., двухсторонняя пальпируемая пурпура - у 10 (23,3%) чел.

Таблица 1. Распределение степени тяжести ХВГС в группах с ВПП и без ВПП

Степень тяжести	группа без ВПП n=132				группа с ВПП* n=108			
	абс.	отн.	95% ДИ		абс.	отн.	95% ДИ	
лёгкая	24	18,2%	11,5%	24,9%	20	18,5%	11,0%	26,0%
средняя	83	62,9%	54,5%	71,3%	57	52,8%	43,2%	62,4%
тяжёлая	25	18,9%	12,1%	25,8%	31	28,7%	20,0%	37,4%
ВСЕГО	132	100,0%			108	100,0%		

* – в сравниваемых группах достоверно при $p < 0,05$

Таблица 2. Распределение вариантов начального периода ХВГС у лиц без и с ВПП

Преджелтушный период	группа без ВПП n=132				группа с ВПП* n=108			
	абс.	отн.	95% ДИ		абс.	отн.	95% ДИ	
гриппоподобный	2	1,5%	-0,6%	3,6%	1	0,9%	-0,9%	2,8%
диспепсический	50	37,9%	29,4%	46,3%	43	39,8%	30,4%	49,2%
астеновегетативный	49	37,1%	28,7%	45,5%	33	30,6%	21,7%	39,4%
артралгический	13	9,8%	4,7%	15,0%	5	4,6%	0,6%	8,7%
смешанный	18	13,6%	7,7%	19,6%	26	24,1%	15,8%	32,3%
ВСЕГО	132	100,0%			108	100,0%		

* – в сравниваемых группах достоверно при $p < 0,05$

тебиотировали артралгии в преджелтушный период у 18 (41,9%) чел. Артралгия крупных суставов (тазобедренных, коленных, плечевых, локтевых и их сочетания) отмечалась у 17 (39,6%) чел., мелких суставов (запястно-пястные, предплюсневые-плюсневые, пальцев) у 35 (81,4%) чел., сочетание артралгии крупных и мелких суставов у 13 (30,2%) чел. Субъективно пациенты описывали артралгии как слабые (55,8%), средней интенсивности (41,9%) и выраженные (2,3%). Преобладал постоянный характер артралгий (63%), над периодическим (30,2%). Продолжительность артралгий составила $20,4 \pm 2,2$ сут.

Поражение почек, выявленное у 16 чел. сопровождалось: отёками у 11 (68,8%) чел., микроскопической гематурией – у 9 (56,3%) чел., протеинурией – у 14 (87,5%) чел., повышением уровня креатинина – у 6 (37,5%) чел.

Поражение нервной системы подтверждалось выявлением у больных: периферической полинейропатии – у 35 чел. Пациенты предъявляли жалобы на субъективные ощущения пощипывания или покалывания – 32 (91,4%) чел., парестезии выявлялись у 21 (60%) чел.

При обследовании у 14 больных выявлялись как субъективные, так и объективные симптомы поражения сердечно-сосудистой системы. Среди жалоб при поступлении преобладали: общая слабость и утомляемость, необъяснимые степенью гипоксикации (50%), боли в области

сердца (42,9%), перебои в работе сердца (50%), глухость сердечных тонов при аускультации (78,6%). Реже встречались: брадикардия (21,4%), экстрасистолия (21,4%), тахикардия (14,3%), одышка (14,3%), расширение границ сердца (7,1%). В период разгара желтухи прослеживалась тенденция по увеличению частоты встречаемости данных жалоб: общая слабость и утомляемость (64,3%), боли в области сердца (50%), перебои в работе сердца (50%), глухость сердечных тонов (78,6%), брадикардия (28,6%), экстрасистолия (14,3%), тахикардия (14,3%), одышка (7,1%), расширение границ сердца (7,1%). В период реконвалесценции – единичные жалобы: общая слабость и утомляемость (14,3%), боли в области сердца (0%), перебои в работе сердца (7,1%), глухость сердечных тонов (7,1%), соответственно.

По частоте выявления в динамике заболевания ЭКГ признаки регистрировались – при поступлении экстрасистолы зафиксированы у 21,4%, в разгар – у 35,7%, в реконвалесценцию – у 14,3% больных. Большой P (21,4%, 28,6%, 7,1%), удлинение P-Q (выше 0,2") (28,6%, 35,7%, 14,3%), расширение QRS (0,1' и более) (28,6%, 28,6%, 21,4%), ST выше изолинии (более 2 мм) (14,3%, 14,3%, 7,1%), ST ниже изолинии (более 2 мм) (0%, 7,1%, 0%), сглаженность или инверсия T (21,4%, 21,4%, 7,1%), блокада ножек пучка Гиса (разной степени) (7,1%, 0%, 0%) соответственно.

Таблица 3. Эффективность терапии в группах без и с ВПП

Группы	БВО		пРВО		чРВО		ПВО		УВО	
	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %
без ВПП (n=132)	78	59,1	91	68,9	9	6,8	102	77,3	101	76,5
с ВПП* (n=108)	16	14,8	26	24,1	10	9,3	38	35,2	39	36,1

* – в сравнимых группах достоверно при $p < 0,05$

Таблица 4. Эффективность ПВТ в группе пациентов с 1 генотипом HCV

Группы	БВО		пРВО		чРВО		ПВО (24 нед.)		ПВО (48 нед.)		УВО	
	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %
без ВПП (n=59)	26	44,1	36	61,0	4	6,8	39	66,1	40	67,8	40	67,8
с ВПП* (n=50)	4	8,0	7	14,0	2	4,0	8	16,0	11	22,0	10	20,0

* – в сравнимых группах достоверно при $p < 0,05$

Таблица 5. Эффективность ПВТ в группе пациентов с 3 генотипом HCV

Группы	БВО		пРВО		чРВО		ПВО		УВО	
	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %	абс.	отн. %
без ВПП (n=73)	52	71,2	55	75,3	5	6,8	63	86,3	61	83,6
с ВПП* (n=58)	12	20,7	19	32,8	8	13,8	30	51,7	29	50,0

* – в сравнимых группах достоверно при $p < 0,05$

Для оценки эффективности, прогноза, продолжительности ПВТ в процессе лечения оценивался вариант вирусологического ответа. Исчезновение РНК HCV (менее 50 МЕ/мл) через 4 недели терапии – быстрый вирусологический ответ (БВО), через 12 недель – ранний вирусологический ответ: полный (пРВО) – при отсутствии РНК HCV в крови и частичный (чРВО) – при снижении уровня вирусемии $\geq 2 \log$ от исходного и с сохранением минимальной вирусемии, через 24 или 48 недель – ответ на момент окончания терапии (синонимы: поздний вирусологический ответ (ПВО)), через 24 недели после завершения ПВТ – устойчивый вирусологический ответ (УВО) (синоним: стойкий вирусологический ответ (СВО)) [10, 4].

Достижение устойчивого вирусологического ответа отмечалось у 76,5% пациентов в группе без ВПП и у 36,1% больных в группе с ВПП (таблица 3). Существенное влияние на формирование ответа на терапию оказывает генотип HCV. Группы пациентов были распределены не только по наличию ВПП, но и по генотипам. Среди больных с ВПП с 1 генотипом наблюдалось 50 чел., с 3 генотипом – 58 чел. Среди лиц без ВПП с 1 генотипом наблюдалось 59 чел., с 3 генотипом – 73 чел.

Достижение УВО в группах больных как с ВПП, так и без ВПП с 1 генотипом распределилось следующим

образом: с ВПП – у 20%, без ВПП – у 67,8% больных (таблица 4). Подобная тенденция прослеживалась и у пациентов с 3 генотипом: у лиц с ВПП УВО регистрировался в 50%, а у пациентов без ВПП – у 83,6% случаев (таблица 5).

Выводы

1. Внепечёночные проявления, такие как системная криоглобулинемия, хронический гломерулонефрит, нейропатия и кардиомиопатия оказывают существенное влияние на течение HCV-инфекции увеличением количества клинических признаков заболевания.

2. При ХВГС с внепечёночными проявлениями (системная криоглобулинемия, хронический гломерулонефрит, нейропатия, кардиомиопатия) достоверно чаще регистрируется тяжёлая степень заболевания (у 28,7%) в сравнении с группой классического течения HCV-инфекции (у 18,9%).

3. При формировании указанных внепечёночных проявлений HCV-инфекции снижается эффективность противовирусной комбинированной терапии.

4. Наличие описанных в данном исследовании внепечёночных проявлений HCV-инфекции является независимым предиктором эффективности терапии, на который не оказывает влияние генотип HCV и продолжительность лечения. ■

Кузнецов П.Л., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Борзунов В.М., д.м.н., профессор, главный внештатный инфекционист Министерства здравоохранения Правительства Свердловской области, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Верешиков В.К., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Рузанов Е.В., заочный аспирант кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за ведение переписки – Кузнецов Павел Леонидович, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, e-mail: kupal@mail.ru

Литература:

1. Bellentani S., Miglioli L., Bedogni G. et al. Epidemiology of hepatitis c virus infection // Italy. Minerva Gastroenterol Dietol. – 2005. – Mar; № 51(1). – P. 15-29.
2. Bonkovsky H.L., Metha S. Hepatitis C: A review and update // Dis. Mon. – 2001. – Vol.41. – P. 610-647.
3. Mazzaro C., Tirelli U., Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas 10 years later // Digestive and Liver Disease. – 2005. – № 37. – P. – 219-226.
4. Бакулин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита С: индивидуальный подход через призму вирусологического ответа // Best clinical practice. Рус.изд.-е. – сент.-окт. 2010. – С. 6-12.
5. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Никулкина Е.Н. Лечение больных хроническим гепатитом С без ответа на противовирусную терапию или с рецидивом после ее завершения // Гепатологический форум. – 2007. – № 3. – С. 3-10.
6. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Вып. 8. Под ред. В.И.Покровского, А.Б.Жебруна. – СПб.: НИИЭМ им. Пастера. – 2011. – 116 с.
7. Моисеев С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 52-57.
8. Онищенко Г.Г. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2010. – 456 с.
9. Фрезе Е.Б., Хлынов И.Б., Лисовская Т.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С: достижения и проблемы. Прогноз ее эффективности (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 10 (75). – С. 20-23.
10. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и соавт. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. – №6. – С. 4-60.