

УДК 616.26-002-036.12-022.6
DOI: 10.33454/1728-1261-2021-1-37-41

Хронический вирусный гепатит С. Подходы к терапии

Т. Е. Макарова¹, Н. Н. Дударева², Н. Н. Полетаева², Е. А. Медведева¹, А. К. Косолапова¹

¹ КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел. +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipksz.khv.ru

² КГБУЗ «Амурская ЦРБ» МЗ ХК, 826401, г. Амурск, пр. Строителей, 21; тел. +7 (42142) 2-48-16; e-mail: zrb-buh@yandex.ru

Chronic viral hepatitis C. Approach to therapy

T. Ye. Makarova¹, N. N. Dudareva², N. N. Poletaeva², E. A. Medvedeva¹, A. K. Kosolapova¹

¹ Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, 680009, Khabarovsk, Russia; phone +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipksz.khv.ru

² Amurskaya Central District Hospital under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 21 Stroiteley Avenue, 826401, Amursk, Russia; phone + 7 (42142) 2-48-16; e-mail: zrb-buh@yandex.ru

Проблема хронического вирусного гепатита С в настоящее время остается актуальной в связи с высокой заболеваемостью, частыми исходами в цирроз печени, высокой инвалидизацией населения, дорогостоящим лечением. В статье рассматриваются своевременные подходы к терапии хронического вирусного гепатита С, с применением безинтерфероновых схем терапии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит; препараты прямого противовирусного действия (ПППД); безинтерфероновые схемы лечения; софосбувир; даклатасвир; рибавирин.

The problem of chronic viral hepatitis C currently remains relevant due to the high incidence, frequent outcomes in liver cirrhosis, high disability of the population, and expensive treatment. The article discusses timely approaches to the treatment of chronic viral hepatitis C, using interferon-free therapy regimens.

Key words: chronic viral hepatitis; direct antiviral agents (DAAs); interferon-free treatment regimens; sofosbuvir; daclatasvir; ribavirin.

Количество выявляемых случаев заболеваемости хроническим гепатитом С в России сокращается – в 2019 году их число составило более 45 тысяч. Пик хронического гепатита С в РФ был зарегистрирован в 2009 году, и с того момента заболеваемость медленно начала снижаться. Общее количество россиян, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), составляет 2,2–4,9 млн человек.

Основная цель терапии ВГС – излечить инфекцию, то есть достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО). УВО соответствует излечению от ВГС-инфекции, поскольку поздний рецидив происходит менее чем в 0,2 % случаев после 6 месяцев наблюдения. УВО обычно ассоциируется с нормализацией ферментов печени и улучшением или регрессом воспаления и фиброза печени, а также улучшения функции печени. Риск развития ГЦК (гепатоцеллюлярная карцинома) и уровень смертности от заболевания печени у пациентов с циррозом, достигших УВО, значительно ниже по сравнению с нелечеными пациентами или с пациентами, не достигшими УВО, особенно при наличии кофакторов заболевания печени, таких как метаболический синдром, злоупотре-

бление алкоголем и/или сопутствующая инфекция вируса гепатита В (HBV).

Диагностика недавно перенесенного гепатита С, хронического гепатита С и повторного инфицирования ВГС

- Пациенты с положительными анти-НСV антителами, но с отрицательным РНК ВГС или отрицательным HCV core antigen, с подозрением на недавно приобретенную инфекцию ВГС должны пройти повторное тестирование на РНК HCV через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса (A1).

- Все пациенты с подозрением на хроническую инфекцию ВГС должны пройти тестирование на антитела к ВГС в сыворотке или плазме в качестве диагностического теста первой линии (A1).

- Если обнаруживаются антитела к ВГС у пациентов с подозрением на хроническую инфекцию ВГС, следует определить РНК ВГС.

- Следует заподозрить реинфекцию ВГС в случае повторного появления РНК ВГС или HCV core antigen после достижения УВО при наличии факторов риска инфицирования. Реинфекция подтверждается другим генотипом инфекции или анализом на отдаленно

родственный штамм того же генотипа первоначальной инфекции с помощью секвенирования с последующим филогенетическим анализом (A1).

- Если чувствительные анализы РНК ВГС недоступны, можно использовать качественный анализ РНК ВГС с нижним пределом обнаружения -1000 МЕ/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МЕ/мл) для расширения доступа к диагностике и лечению ВГС.

Цель терапии – излечить инфекцию ВГС, чтобы:

- предотвратить осложнения, включающие в себя фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, ГЦК, тяжелые внепеченочные проявления и смерть;

- улучшить качество жизни;

- предотвратить дальнейшую передачу ВГС.

Конечной точкой терапии ВГС является достижение устойчивого вирусологического ответа. УВО – неопределяемая РНК ВГС в сыворотке или плазме через 12 недель (УВО12) или через 24 недели (УВО24) после окончания терапии, при оценке чувствительным молекулярным методом с нижним пределом обнаружения -15 МЕ/мл. УВО12 и УВО24 были приняты регулирующими органами в Европе и США в качестве конечных точек терапии ВГС, учитывая, что их соответствие составляет $> 99\%$.

Неопределяемая РНК HCV в сыворотке или плазме через 12 недель или 24 недели после окончания лечения, с применением качественного анализа РНК ВГС с нижним пределом обнаружения -1000 МЕ/мл ($3,0 \text{ Log}_{10}$ МЕ/мл), может использоваться в качестве альтернативной конечной точки терапии, когда чувствительные анализы РНК ВГС недоступны (B1).

У пациентов с выраженным фиброзом (оценка F3 по методу METAVIR) и циррозом (оценка по методу METAVIR F4) необходимо продолжить наблюдение за ГЦК, поскольку УВО снизит, но не устранил риск ГЦК (A1).

Показания к лечению: кого лечить?

- Пациентам, ранее не получавшим лечения или имевшим опыт лечения с недавно приобретенной или хронической инфекцией ВГС, необходимо незамедлительно начать лечение (A1).

- Следует рассмотреть возможность безотлагательного лечения:

- у пациентов со значительным фиброзом или циррозом (по шкале METAVIR F2, F3 или F4), включая компенсированный (по Чайлду–Пью класс А) и декомпенсированный (по Чайлду–Пью класс В или С) цирроз печени;

- у пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, ассоциированные с ВГС васкулитом, со сме-

шанной криоглобулинемией, нефропатией и неходжкинской В-клеточной лимфомой);

- у пациентов с рецидивом ВГС после трансплантации печени;

- у пациентов с риском быстрого развития заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (реципиенты трансплантатов органов или стволовых клеток, коинфекция ВГВ и/или ВИЧ, сахарный диабет);

- у лиц с риском передачи ВГС (мужчины, практикующие секс с мужчинами; женщины детородного возраста, желающие забеременеть; пациенты, находящиеся на гемодиализе; лица, находящиеся в местах заключения) (A1).

Лечение обычно не рекомендуется пациентам с ограниченной продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний, не связанных с поражением печени (B2).

Противопоказания к терапии

Использование определенных препаратов, индуцирующих цитохром P450/P-gr (таких как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал), противопоказано при всех схемах лечения ПППД. По возможности их необходимо заменить на другие препараты. Это связано с риском значительного снижения концентраций ПППД (A1).

Схемы лечения, включающие ингибиторы протеазы ВГС, такие как гразопревир, глекапревир или воксилапревир, противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом (класс В или С по Чайлду–Пью) и пациентам с предшествующими эпизодами декомпенсации (A1).

До назначения терапии ВГС

- Необходимо оценить вклад сопутствующих заболеваний в прогрессирование заболевания печени и назначить соответствующую корректирующую терапию (A1).

- Необходимо оценить употребление алкоголя и злоупотребление психоактивными веществами с предоставлением консультаций специалистами при необходимости (A1).

- Следует выявлять внепеченочные проявления инфекции ВГС (A1).

- Следует проверить функцию почек, включая креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (A1).

- Все пациенты должны пройти тестирование на прошлую или текущую инфекцию ВГВ, ВИЧ-инфекцию и на антитела к ВГА (A1). Пациентам, не имеющим иммунитета, следует предлагать вакцинацию против ВГВ и ВГА (A1).

Оценка степени тяжести заболевания печени

Перед началом терапии необходимо оценить тяжесть заболевания печени. Требуется диагностика стадии клинически неявного

цирроза (F4 по METAVIR) или прогрессирующего фиброза (F3 по METAVIR), поскольку от этого зависит выбор схемы лечения, а также прогноз после лечения и наблюдение за ГЦК каждые 6 месяцев.

Пациенты с циррозом печени должны быть обследованы на предмет портальной гипертензии, включая варикозное расширение вен пищевода.

При хроническом гепатите С вместо биопсии печени следует использовать неинвазивные методы для оценки тяжести заболевания печени до начала лечения. При использовании эластометрии необходимо учитывать факторы, которые могут отрицательно повлиять на измерение жесткости печени, такие как ожирение, высокий уровень АЛТ или постпрандиальное исследование. Также можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя панели биомаркеров фиброза.

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ХВГС).

Материал и методы

Проведено наблюдательное исследование эффективности и безопасности препаратов ПППД у пациентов (n = 20) с хроническим гепатитом С. Набор пациентов проводился на базе ЦРБ г. Амурска.

По анализу эффективности (отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР) по устойчивому вирусологическому ответу на 12-й неделе (УВО12) включено 20 пациентов. В исследование включались пациенты женского и мужского пола в возрасте от 20 до 70 лет с ХВГС, в крови у которых были выявлены антитела к ВГС и РНК ВГС (независимо от генотипа вируса). Преобладающим генотипом ВГС во всех группах был 1-й, реже встречались 2-й и 3-й генотипы. Пациенты впервые начинали лечение (14 больных) или ранее у них наблюдалась неэффективность противовирусного лечения, включавшего ПЕГ-интерферон (ПегИФН) и рибавирин (6 пациентов). Критериями исключения были следующие: сопутствующая ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В, а также другие заболевания печени, в частности, аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз.

Включение в исследование было последовательным, на визитах пациентов. Собирались клинические (включая стадию фиброза и анамнез предыдущего лечения), лабораторные (включая уровень билирубина, протромбина, трансаминаз по данным медицинских документов) данные, проводилось генетическое

исследование. Стадия фиброза печени устанавливалась с помощью ультразвуковой эластографии. Проводилось определение наличия антител к ВГС с использованием набора «Бест анти-ВГС», («Вектор Бест», Россия) и уровня РНК ВГС с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием набора «РеалБест РНК ВГС», чувствительность 15 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия). Генотип ВГС определялся с помощью ПЦР с генотип-специфическими праймерами с использованием набора «РеалБест РНК ВГС-1/ 2/ 3», чувствительность не менее 400 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия).

Лечение назначалось препаратами прямого противовирусного действия: софосбувир в комбинации с даклатасвиром и рибавирином. Поскольку исследование не было рандомизированным, выбор комбинации препаратов осуществлялся врачом в соответствии с современными рекомендациями и характеристиками пациентов. Лечение проводилось в амбулаторных условиях. После назначения ПППД пациенты должны были посещать клинику каждые 2 недели в течение первого месяца, каждые 4 недели до завершения лечения, а также через 12 недель, 24 недели и 48 недель после завершения приема последнего препарата. Сведения регистрировались при систематических контрольных визитах.

Результаты и обсуждение

У обследованных пациентов гендерное распределение представлено равным количеством мужчин и женщин. Возрастной состав пациентов представлен следующим: от 20 до 30 лет – 2 пациента; от 31 до 40 лет – 5; от 41 до 50 лет – 5; от 51 до 60 лет – 4; от 61 до 70 – четверо больных.

По механизму инфицирования преобладали парентеральный путь (11 больных), половой (8 пациентов). У одного больного зафиксирован вертикальный путь передачи. Указаний на перенесенный острый вирусный гепатит С у всех наблюдаемых пациентов в анамнезе не выявлено.

У 12 больных зарегистрированы фоновые заболевания, такие как: артериальная гипертензия (8 пациентов), сахарный диабет 2-го типа (2 пациента), ишемическая болезнь сердца (2 пациента), ожирение (3 пациента). Алкоголем злоупотребляли 6 больных и 5 были злостными курильщиками.

Ведущими синдромами у больных ХВГС являлись следующие: астенический синдром (14 больных), диспептический синдром (6 пациентов), артралгический (6 больных). Гепатоспленомегалия была выявлена у трех больных. Желтуха у наблюдаемых пациентов не зарегистрирована. Кроме того, у части

больных обнаружены внепеченочные проявления: кожный зуд (3), телеангиоэктазии (10), поражение суставов (6), поражение мышц (3). У 1 пациента выявлено поражение сердца (ИБС). У 5 больных зарегистрирована двухростковая панцитопения.

При проведении лабораторного обследования больных ХВГС в общем анализе крови содержание лейкоцитов от 3 до $5 \times 10^9/\text{л}$ было зарегистрировано у 8 больных. От 5 до $10 \times 10^9/\text{л}$ – у 6, в интервале от 10 до $15 \times 10^9/\text{л}$ – у 1 пациента, менее $3 \times 10^9/\text{л}$ – у 3 больных.

Синдром цитолиза при обострении заболевания отмечен у большей части пациентов. Повышение АЛАТ в пределах 2–3 норм зарегистрировано у десяти больных, от 4 до 5 норм – у трех, свыше 6 норм у одного больного. У 6 пациентов АЛАТ сохранялась на нормальных цифрах. Повышение АСАТ у пациентов с ХВГС от 2 до 3 норм выявилось у 10 больных, от 4 до 5 норм – у 3, свыше 6 норм – у 1 больного. У 6 больных АСАТ не повышалась.

Содержание протромбина у 12 пациентов составило 100 %, у 8 больных уровень протромбина сохранялся на цифрах 90–100 %. Количественный состав билирубина в крови у всех наблюдаемых нами не превышал норму.

У всех пациентов в крови выявлялись антитела к вирусу гепатита С – анти-HCV IgG.

Определение вирусной нагрузки у больных ХВГС представлено следующим образом: у 10 больных она составляла 10^6 , у 7 – 10^5 , у трех – 10^3 . У большей части больных выявлен 1в генотип (17 больных), у 2 – 1а, у 2 пациентов – 3а генотип.

Определение степени фиброзирования выявлялось с помощью эластографии. Первая и вторая стадии фиброза зарегистрированы у 8 больных. Третья стадия (F₃) выявлена у 3 пациентов. У 1 больного была зарегистрирована четвертая стадия фиброза.

Лечение больных с ХВГС проводилось с применением безинтерфероновых схем терапии препаратами прямого противовирусного действия. У 6 наблюдаемых пациентов ранее проводилась комбинированная терапия (пегасис в сочетании с рибавирином) в 2014 году. Проведенная терапия не привела к стойкой ремиссии, периодически отмечались эпизоды обострения заболевания.

Все больные (20 человек) получали «тройную» терапию (софосбувир + даклатасвир + рибавирин), включая «неответчиков», которые получали интерфероновые схемы в 2014 году. Перед началом терапии больных с ХВГС всем наблюдаемым пациентам было проведено соответствующее обследование согласно принятому протоколу. Противопоказаний для лечения не выявлено.

Курс терапии проводился в течение 12 недель. У всех пациентов, получивших «тройную» терапию, отмечается стойкая ремиссия (12 недель, 24 недели и 48 недель).

Выводы

Таким образом, частота УВО12 у пациентов с ХГС составила 100 %, независимо от генотипа вируса: у «наивных» пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты прямого действия, и у «неответчиков», которые уже получали интерфероны в сочетании с рибавирином. У пациентов, получавших прямые противовирусные препараты, нежелательных явлений нами не зарегистрировано.

Лечение препаратами ПППД пациентов с хроническим гепатитом С является эффективным и безопасным. У данной категории пациентов не обнаружено нежелательных явлений и побочных действий на фоне терапии безинтерфероновыми схемами лечения. Лечение препаратами ПППД пациентов с хроническим гепатитом С является эффективным и безопасным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С / Н. Н. Пименов, А. В. Вдовин, С. В. Комарова и др. // *Терапевт. архив.* – 2013. – № 11. – С. 4–9.
2. Жевнерова, Н. С. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С на ранних сроках развития / Н. С. Жевнерова, Т. В. Антонова, В. А. Ковалева // *Ученые записки С.-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова.* – 2016. – № 23 (4). – С. 45–49.
3. Знойко, О. О. Практические аспекты применения первой безинтерфероновой схемы лечения хронического гепатита С в России – 3Д-терапия (паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабузвир) / О. О. Знойко // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2015. – № 3. – С. 96–103.
4. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение пациентов с гепатитом С // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2015. – № 2 (11). – С. 112–130.
5. Особенности схем противовирусной терапии хронического гепатита С / А. С. Паньков, О. В. Нуриахметова, А. П. Ефремова и др. // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сб. тр. X Ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням с междунар. участием (Москва, 26–28 февр. 2018 г.) / под ред. В. И. Покровского.* – М.: МИА, 2018. – С. 164.
6. Притулина, Ю. Г. Эффективность безинтерфероновой схемы лечения вирусного гепатита С / Ю. Г. Притулина, Т. А. Муха, Т. Ю. Брусенская // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сб. тр. X Ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням с междунар. участием (Москва, 26–28 февр. 2018 г.) / под ред. В. И. Покровского.* – М.: МИА, 2018. – С. 181.
7. Рахманова, А. Г. Комбинированные препараты прямого противовирусного действия при хроническом гепатите

С. Новый препарат Вике́йра Пак в терапии хронического гепатита С и ВИЧ-коинфекции / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, В. В. Шаройко // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2015. – № 4. – С. 91–101.

8. Саломахин, Г. Г. Безинтерфероновая терапия ХВГС. Клинико-социологические аспекты / Г. Г. Саломахин, Г. В. Филь, Т. А. Муха, Т. Ю. Брусенская // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы* : сб. тр. X Ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням с междунар. участием (Москва, 26–28 февр. 2018 г.) / под ред. В. И. Покровского. – М. : МИА, 2018. – С. 210.

2018 г.) / под ред. В. И. Покровского. – М. : МИА, 2018. – С. 191–192.

9. Созинова, Ю. М. Этиотропное лечение хронического вирусного гепатита С 1В генотипа на стадии цирроза печени / Ю. М. Созинова, Э. Г. Гайфуллина, Э. М. Саматова, Е. Н. Петрушкина // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы* : сб. тр. X Ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням с междунар. участием (Москва, 26–28 февр. 2018 г.) / под ред. В. И. Покровского. – М. : МИА, 2018. – С. 210.

УДК 618.14-089.843

DOI: 10.33454/1728-1261-2021-1-41-45

Пересадка матки. Дорога в будущее или ложный путь?

Н. В. Новикова

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел. +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipksz.khv.ru

Uterus transplant. A road to the future or a false path?

N. V. Novikova

Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, 680009, Khabarovsk, Russia; phone +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipksz.khv.ru

В статье представлены мировые данные о рождении первых детей у женщин с пересаженными матками. Рассмотрены основные риски, с которыми сталкиваются хирурги, доноры и реципиенты во время и после операции.

Ключевые слова: трансплантология; гистерэктомия; пересадка матки; рождение ребенка.

The article presents world data on the birth of the first children in women with uterine transplants. Explained are the main risks faced by surgeons, donors and recipients during the postoperative period.

Key words: transplantology; hysterectomy; uterus transplant; birth of a child.

Медицина не стоит на месте, и хирургия в том числе. Одним из самых активно развивающихся направлений в хирургии является трансплантология. В конце XX века хирурги освоили и широко применяют пересадку почек, сердца, печени. Второе десятилетие XXI века ознаменовалось новым прорывом в хирургии, а именно в репродуктивной хирургии – рождением детей у женщин после трансплантации матки.

Медицинские показания к трансплантации матки:

- врожденная аномалия (отсутствие матки);
- постгистерэктомическое состояние (онкопатология, миома матки, акушерские кровотечения).

К сожалению, оперативное удаление матки является одной из самых частых гинекологических операций во всем мире. В Великобритании одна из пяти женщин подвергается гистерэк-

томии в возрасте до 50 лет. В Германии – около 150 тысяч гистерэктомий в год. Женщины в возрасте до 49 лет составляют половину прооперированных [2, 6].

Переходом к репродуктивной медицине послужила онкогинекологическая хирургия, связанная с выполнением радикальных гистерэктомий. В 1998 году в Австралии по инициативе пациентки, молодой 27-летней женщины с раком шейки матки 1b стадии, было произведено исследование по возможности пересадки матки от ее матери [7].

Если говорить об истории трансплантологии матки, конечно, начинать надо с операций на животных. Попытки пересадки матки проводились на мышках, кошках, свиньях, овцах, бабуинах в течение 13 лет (1999–2012). Клинический успех пришел в 2013 году, когда matka прижилась (не было отторжения). Первые живорожденные появились в 2014 году [4].