

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВГС-ИНФЕКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСАССОЦИИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Литвинчук Д. В.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра инфекционных болезней, г. Минск

Ключевые слова: ВГС, цирроз печени, ЛСППД.

Резюме: в статье приведены результаты изучения эффективности противовирусного лечения у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С. Противовирусное лечение с применением лекарственных средств прямого противовирусного действия характеризуется высокой эффективностью как у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, так и у пациентов с циррозом печени.

Resume: this article reports on the treatment results of the treatment for liver cirrhosis caused by hepatitis C virus. Antiviral treatment with direct-acting agents shows high efficacy both in patients with chronic hepatitis C and patients with HCV related liver cirrhosis.

Актуальность. Распространенность хронической ВГС-инфекции в мире составляет около 0,8 – 1,1%, что соответствует 62,5 – 79,4 миллионам человек [3]. В настоящее время выделяют 7 генотипов вируса гепатита С, среди которых наиболее распространены генотип 1 и генотип 3 [6]. Хроническая ВГС-инфекция, вызванная генотипом 1 или генотипом 3, встречается более чем у 65% пациентов [7].

Ключевым моментом естественного течения ВГС-инфекции является прогрессирование хронического гепатита с формированием выраженного фиброза печени и цирроза печени, которые в последствии могут осложняться гепатоцеллюлярной карциномой и/или с печеночной декомпенсацией. В течение 20-30 лет цирроз печени формируется у 10-30% пациентов с хронической ВГС-инфекцией [9].

Хроническая ВГС-инфекция является одной из ведущих причин смерти, ассоциированных с заболеваниями печени, а также выступает в роли одного из самых распространенных показаний к проведению трансплантации печени [4].

У пациентов с хронической ВГС-инфекцией риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в 15-20 раз выше по сравнению с лицами, не инфицированными ВГС. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы среди пациентов с циррозом печени, вызванным ВГС, составляет 1-4% в год [2]. Ежегодно в мире регистрируется более 400 000 случаев летального исхода, ассоциированных с хронической ВГС-инфекцией, причем с начала 21 века регистрируется постоянный рост данного показателя [10].

Внедрение в клиническую практику комбинированных схем лечения на основе лекарственных средств прямого противовирусного действия (далее – ЛСППД) позволило повысить вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа в результате противовирусного терапии свыше 90%, в том числе среди пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени [1, 8]. Эрадикация ВГС у пациентов с

выраженным фиброзом и циррозом печени приводит не только к снижению частоты развития осложнений и летальности, ассоциированной с заболеванием печени, но и частоты развития внепеченочных проявлений ВГС-инфекции, а также летальности от всех причин [5].

В данной статье приводятся результаты исследования эффективности противовирусного лечения пациентов с циррозом печени, вызванным ВГС, а также с хроническим вирусным гепатитом С, с применением ЛСППД за бюджетные средства, начиная с 2018 года (Приказ Министерства здравоохранения РБ №51 от 24.01.2018).

Цель: изучить эффективность противовирусного лечения пациентов с ВГС-ассоциированным циррозом печени с применением ЛСППД.

Задачи: 1. установить базовые характеристики пациентов, прошедших лечение до июля 2018 года; 2. определить результаты лечения с применением ЛСППД в исследуемых группах; 3. выполнить сравнительный анализ эффективности противовирусного лечения с применением ЛСППД в зависимости от наличия или отсутствия у пациента цирроза печени.

Материал и методы. В исследование включено 127 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С или циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С 1 и 3 генотипов, которые получали противовирусное лечение ЛСППД на базе Минского городского центра инфекционной гепатологии (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска) в период с февраля по июль 2018 года. Дизайн исследования – открытое проспективное исследование «случай-контроль».

Используемые схемы ЛСППД: софосбувир/ледипасвир±рибавирин, софосбувир+даклатасвир±рибавирин. Выбор противовирусной схемы и длительности лечения осуществлялся согласно Инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения РБ №036-0517 от 01.06.2017 «Алгоритм лечения вирусного гепатита С лекарственными средствами прямого действия» и клиническим руководством Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (2016).

Конечные точки исследования: 1) достижение отсутствия в плазме крови РНК ВГС методом высокочувствительной ПЦР (порог детекции от 15 МЕ/мл) – устойчивый вирусологический ответ – на 12 неделе после окончания противовирусного лечения (далее – УВО12), либо 2) определяемая вирусная нагрузка на 12 неделе после окончания противовирусного лечения (рецидив), либо 3) досрочное прекращение противовирусного лечения вне зависимости от причины. При изучении эффективности выполнялся статистический анализ данных всех пациентов, независимо от выполнения пациентами требований протокола исследования (intention-to-treat analysis). Достижение УВО12 рассматривалось как успешное лечение, а рецидив и досрочное прекращение лечения (объединены в один исход) – как неэффективное лечение.

Критерии постановки диагноза цирроза печени: наличие клинических признаков портальной гипертензии и(или) соответствие жесткости паренхимы печени стадии фиброза F3-F4 (METAVIR) по результатам эластографии печени. У пациентов с циррозом печени проводилась оценка по шкалам Child-Pugh и MELD, при количестве баллов по MELD более 12 проводился пересчет по MELD-Na.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с циррозом печени (№1), группа пациентов без цирроза печени (контроль, №2). В группах выделены по две подгруппы в зависимости от схемы противовирусного лечения: софосбувир/ледипасвир±рибавирин (пациенты с 1 генотипом ВГС), софосбувир+даклатасвир±рибавирин (пациенты с 3 генотипом ВГС).

Численные переменные представлены в виде средних значений ± стандартная ошибка – при нормальном распределении, либо в виде медианы с межквартильным размахом – при распределении, отличном от нормального. Категориальные переменные представлены частотами и процентами в группах. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался тест Барнарда. Оценка нормальности распределения – метод Шапиро-Уилка. Статистически значимым считается уровень $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен в R 3.4.3 (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>) с пакетами: psych, Barnard.

Результаты и их обсуждение. Общее количество пациентов – 127. Женщин – 77, мужчин – 50. Соотношение М:Ж – 1:1,5. Количество пациентов с циррозом печени (группа №1) – 48 из 127 (37,80%). Количество пациентов с хроническим вирусным гепатитом С без цирроза печени (группа №2) – 79 из 127 (62,20%). Медиана возраста 54 года, межквартильный размах – 40–65 лет (минимум – 25 лет, максимум – 81 год).

Распределение по генотипам ВГС: 1 генотип – 107 из 127 (84,25%), 3 генотип – 20 из 127 (15,75%) пациентов. Субтип 1 генотипа определен у 92 из 107 (85,98%) пациентов, среди них: субтип 1a – 10 из 92 (10,87%), 1b – 79 из 92 (85,87%), субтип 1a+1b (микст) – 3 из 92 (3,26%). Выявлено превалирование субтипа 1b.

Противовирусное лечение лекарственными средствами на основе интерферона в анамнезе присутствовало у 15 из 127 (11,81%) пациентов.

Медиана вирусной нагрузки на момент начала противовирусного лечения – 1026107 МЕ/мл, межквартильный размах – 282000–2450000 МЕ/мл (минимум – 130 МЕ/мл, максимум – 27200000 МЕ/мл).

У пациентов с циррозом печени асцит присутствовал (в том числе в анамнезе) – 5 из 48 (10,41%), печеночная энцефалопатия – 19 из 48 (39,58%). Оценка наличия варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) выполнено у 40 из 48 (83,33%), среди них ВРВП присутствовали у 15 из 40 (37,5%). Распределение по классам тяжести в группе пациентов с циррозом печени: класс тяжести А – 39 из 48 (81,25%), В – 7 из 48 (14,58%), С – 2 из 48 (4,17%). Медиана баллов по шкале MELD (MELD-Na) у пациентов с циррозом печени – 10, межквартильный размах – 8-10 (минимум – 6, максимум – 15). Таким образом, среди пациентов с циррозом печени, в исследовании преобладали пациенты с компенсированным заболеванием.

Лечение схемой софосбувир/ледипасвир±рибавирин проводилось у 107 из 127 (84,25%) пациентов (генотип ВГС 1), лечение схемой софосбувир+даклатасвир±рибавирин – 20 из 127 (15,75%) пациентов (генотип ВГС 3). Рибавирин в схеме лечения присутствовал у 14 из 127 (11,02%) пациентов, из них у пациентов, лечившихся схемой софосбувир/ледипасвир – 9 из 107 (8,41%), и у

пациентов, лечившихся схемой софосбувир+даклатасвир – 5 из 20 (25%). Статистически значимые различия в частоте назначения рибавирина в зависимости от схемы лечения не выявлены (тест Барнарда, Score statistic = -2,1743; двустороннее $p = 0,0686$). Распределение по длительности лечения: 12 недель – 118 из 127 (92,91%); более 12 недель – 9 из 127 (7,09%), среди них длительность 16 недель – 3 пациента, 20 недель – 1 пациент, 24 недели – 5 пациентов.

Частота достижения УВО12 в исследовании вне зависимости от схемы лечения, наличия или отсутствия цирроза печени составила 96,85% (123 из 127 пациентов). Частота неэффективного лечения составила 3,15% (4 из 127), среди них: рецидив – 2 пациента, досрочное прекращение лечения – 2 пациента (1 пациент прервал лечение самостоятельно, 1 пациент – в связи с летальным исходом от сопутствующей патологии).

Среди пациентов, получавших софосбувир/ледипасвир±рибавирин, у 41 из 43 (95,35%) пациентов с циррозом печени достигнут УВО12, у 2 из 43 (4,65%) – неэффективность лечения; у 63 из 64 (98,44%) пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (контроль) достигнут УВО12, у 1 из 64 пациентов – неэффективность лечения. При анализе эффективности противовирусной схемы софосбувир/ледипасвир±рибавирин, не выявлено статистически значимых различий в частотах достижения УВО12 и неэффективности в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени (тест Барнарда, Score statistic = 0,948876; одностороннее $p = 0,2381$, двустороннее $p = 0,4021$).

Среди пациентов, получавших софосбувир+даклатасвир±рибавирин, у 5 из 5 (100%) с циррозом печени достигнут УВО12; у 14 из 15 (93,33%) пациентов с хроническим вирусным гепатитом С(контроль) достигнут УВО12, у 1 из 15 пациентов – неэффективность лечения. При анализе эффективности противовирусной схемы софосбувир/даклатасвир±рибавирин, не выявлено статистически значимых различий в частотах достижения УВО12 и неэффективности в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени (тест Барнарда, Score statistic = -0,592349; одностороннее $p = 0,4728$, двустороннее $p = 0,7272$).

Выводы: 1. Противовирусное лечение хронической ВГС-инфекции с применением ЛСППД софосбувир/ледипасвир±рибавирин и софосбувир+даклатасвир±рибавирин характеризуется высокой эффективностью, которая в данном исследовании составила более 95%.; 2. Противовирусное лечение с применением ЛСППД софосбувир/ледипасвир±рибавирин и софосбувир+даклатасвир±рибавирин у пациентов с циррозом печени, вызванным ВГС, обладает эффективностью, сопоставимой с эффективностью у пациентов без цирроза печени, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий при сравнении между группами.

Литература

1. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection / N Afdhal [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. – №370. – P. 1889–1898
2. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review / P. Axley [et al.] // Journal of Clinical and Translational Hepatology. – 2018. – №6. – P. 1–6.)
3. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study / S. Blach [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – № 3. – P. 161–176.

4. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: A prospective long-term study / EV Gomez [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2013. – №58. – P. 434–444.)
5. van der Meer, A.J. Reversion of disease manifestations after HCV eradication / A.J. van der Meer, M. Berenguer // *Journal of Hepatology*. – 2016. – №65. – P. 95–108.
6. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes: MESSINA ET AL / JP Messina [et al.] // *Hepatology*. – 2015 – №61. – P. 77–87.
7. Petruzzello, A. Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Related Hepatocellular Carcinoma / A Petruzzello // *The Open Virology Journal*. – 2018. – №12. – P. 26–32.)
8. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection / MS Sulkowski [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – №370. – P. 211–221.
9. Westbrook, R.H. / Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology* // R.H. Westbrook, G. Dusheiko. – 2014. – №61. –P. 58–68.
10. World Health Organization: Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report, 2017. – Geneva, [2017]. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>.