

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.43>

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.Г. Юпатов¹, Т.И. Дмитраченко¹, В.М. Семёнов¹, Н.Ю. Васильева²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая инфекционная больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 43-51.

Liver cirrhosis: dispensary observation, the effectiveness of antiviral therapy

Y.H. Yupatau¹, T.I. Dmitrachenko¹, V.M. Semenov¹, N.Y. Vasilyeva²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):43-51.

Резюме.

Цель исследования – анализ естественного течения заболевания у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, и оценка эффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия.

Материал и методы. Проведен анализ естественного течения заболевания у 132 пациентов с диагнозом «цирроз печени», вызванный вирусом гепатита С (ЦП ВГС), находящихся на диспансерном учете, и анализ эффективности противовирусной безинтерфероновой терапии у 85 пациентов с ЦП ВГС.

Результаты. Доля пациентов с трансформацией в цирроз печени среди инфицированных ВГС достигает 9,4%, что значительно выше, чем среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита В (2,6%). Среди диспансерных пациентов с ЦП ВГС цирроз установлен у 46,2% при постановке на учет или в течение первого года диспансерного наблюдения. Трансформация в цирроз зарегистрирована у 31% пациентов с ЦП ВГС в течение первых пяти лет диспансерного наблюдения. Средний срок формирования цирроза составил 4,6 года (Me 3 года). Использование препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с ЦП ВГС позволило достичь УВО у 95,3%. Отсутствие эффекта при использовании ПППД наблюдалось преимущественно у пациентов с циррозом печени, вызванным 3а генотипом ВГС (11,1%). Доля указанного генотипа в Витебском регионе достигает 29,2% среди пациентов с ХГС и 37,12% у пациентов с ЦП ВГС. Использование экспресс-тестов для обнаружения анти-ВГС при проведении скринингового исследования является более доступным для широкого использования и экономически обоснованным.

Заключение. Отсутствие УВО при использовании ПППД у пациентов с ЦП ВГС всех генотипов имеет место у 4,7% пациентов и 11,1% при 3 генотипе. Быстрое прогрессирование фиброза печени среди пациентов на диспансерном наблюдении требует совершенствования диагностики, направленной на раннее выявление ХГС, и назначения противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С (ХГС), цирроз печени, антитела к вирусу гепатита С, препараты прямого противовирусного действия, препараты прямого противовирусного действия (ПППД).

Abstract.

Objectives. To analyze the natural course of liver cirrhosis caused by the hepatitis C virus (HCV) and to evaluate the effectiveness of the related therapy with direct-acting antivirals (DAAs).

Material and methods. The natural course of HCV-related cirrhosis was analyzed in 132 dispensary patients, and the effectiveness of antiviral interferon-free therapy was evaluated in 85 of them.

Results. The incidence of liver cirrhosis in HCV-infected patients (9.4%) significantly exceeded that in hepatitis B virus-infected patients (2.6%). Among the dispensary patients with HCV-related cirrhosis, 46.2% were correspondingly

diagnosed on registration or during the first year of dispensary observation, and 31% developed cirrhosis during the first five years of follow-up observation. The average and median terms for cirrhosis development made up 4.6 and 3.0 years, respectively. The administration of DAAs to patients with HCV-related cirrhosis resulted in a sustained virologic response in 95.3% of all cases. The absence of the effect was mainly observed in patients with liver HCV-related cirrhosis of genotype 3a (11.1%), the proportion of which in Vitebsk region reaches 29.2% in patients with chronic hepatitis C and 37.12% in patients with HCV-related cirrhosis. The rapid tests employed for the detection of antibodies to the HCV during screening were found to be more suitable for the widespread use and cost-effective.

Conclusions. The treatment of patients with HCV-related cirrhosis of all genotypes with DAAs elicited no sustained virologic response in 4.7% of all cases and in 11.1% of cases with genotype 3a. The rapid progression of liver fibrosis in patients under dispensary observation highlights the need to improve diagnostics and thus enable the efficient early detection of chronic hepatitis C and timely antiviral therapy prescription.

Keywords: *chronic hepatitis C (CHC), liver cirrhosis, antibodies to the HCV, direct-acting antivirals (DAAs).*

Введение

В настоящее время число лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), достигает 110-170 миллионов, от 80 до 119 млн. из них страдают хроническим гепатитом С [1-5]. Каждый год примерно треть трансплантаций печени проводится у пациентов с осложнениями, связанными с инфекцией ВГС, с декомпенсированным циррозом или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [6]. Инфицирование ВГС редко приводит к развитию манифестных форм, как правило, острый гепатит С не диагностируется. Хронический гепатит С (ХГС) вплоть до развития цирроза и даже его декомпенсации может протекать скрытно или с минимальными и нетипичными проявлениями, что препятствует своевременной диагностике заболевания. Трансформация хронического гепатита С в цирроз, как правило, происходит в течение 20-30 лет [7]. Несмотря на недавние достижения в лечении ХГС, прогнозные модели показывают, что распространенность цирроза, обусловленного ВГС, будет продолжать расти и, по прогнозам, к 2030 году достигнет 45% среди хронически инфицированных лиц. Ожидается, что частота печеночной декомпенсации и ГЦК также продолжит расти еще в течение 10-13 лет, прежде чем начнется снижение из-за более широкого применения противовирусного лечения и лучшего ответа на новые препараты [8].

Среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами, находящихся на диспансерном учете в Витебской области, более 60% составляют пациенты с ХГС. При этом у 9,4% из них зарегистрирована трансформация в цирроз печени. Напротив, среди состоящих на учете пациентов,

инфицированных вирусом гепатита В, трансформация в цирроз печени имеет место у 2,6% пациентов.

Целью нашей работы – анализ естественного течения заболевания у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, и оценка эффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия у данной категории пациентов.

Материал и методы

Нами проведен анализ естественного течения заболевания у пациентов с диагнозом «цирроз печени», вызванный вирусом гепатита С (ЦП ВГС), находящихся на диспансерном учете в УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница» (УЗ «ВОКИБ»). Возраст пациентов составил от 37 до 89 лет, средний возраст – 55,7 года (Ме 54,0 года). Пациенты для анализа были отобраны методом сплошной выборки. Критерием включения был возраст пациента старше 18 лет, установленный диагноз цирроза печени, обусловленного ВГС. Критериями исключения явилась сопутствующая патология, обусловленная ВИЧ, ВГВ, ВГД, а также отсутствие приверженности к диспансерному наблюдению (нарушение сроков наблюдения, отказ от необходимых лабораторных и инструментальных методов исследования). В результате в исследование были включены 132 пациента. Среди них были 78 (59,1%) мужчин и 54 (40,9%) женщины, 89 человек (67,4%) являлись лицами трудоспособного возраста, возраст 13 (24,1%) женщин соответствовал репродуктивному. Срок наблюдения на диспансерном учете составил от 6 месяцев до 25

лет. Большая часть (110 человек – 83,3%) из наблюдавшихся пациентов имели сопутствующую патологию (артериальная гипертензия, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, потребление инъекционных наркотиков, онкологическая патология, желчекаменная болезнь, аутоиммунная патология, ожирение и др.).

В качестве группы сравнения в исследование были включены 147 пациентов с хроническим гепатитом С без трансформации в цирроз, состоящих на диспансерном учете в консультативном кабинете УЗ «ВОКИБ».

Оценка эффективности использования препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) проведена при анализе противовирусной терапии у 85 пациентов с диагнозом ЦП ВГС. В возраст пациентов составил от 37 до 83 лет, средний возраст – 55,5 года ($M_e=54$). Среди них были 45 (52,9%) мужчин и 40 (47,1%) женщин, что не имело достоверных различий с пациентами с циррозом печени в целом ($p>0,05$). Терапию с использованием интерфероновых схем предварительно получали 7 человек: у пяти пациентов терапия оказалась неэффективной, у одного получен частичный вирусологический ответ с последующим рецидивом заболевания и формированием гепатоцеллюлярной карциномы, пациенту была проведена трансплантация печени. В последующем установлено повторное инфицирование графта после трансплантации. Еще у одного пациента устойчивый вирусологический ответ (УВО) удалось получить после второго курса лечения с использованием интерфероновой схемы терапии, однако в последующем был зарегистрирован рецидив гепатита С. Остальные 78 пациентов, которым были назначены ПППД, получали противовирусную терапию впервые.

Среди 85 пациентов, получивших лечение ПППД, 69 была назначена схема терапии, включающая софосбувир и даклатасвир в течение 24 недель, 40 из них дополнительно получали рибавирин при сокращении сроков терапии до 12 недель. Схему лечения, включающую софосбувир и ледипасвир (24 недели), получали 7 пациентов с ЦП ВГС 1 генотипа; 1 пациент с ЦП, вызванным ВГС 1b генотипа, получал лечение лекарственным средством «Мавирет» (производства Fournier Laboratories Ireland, Limited (Ирландия), содержащим пибрентасвир+глекапревир (12 недель). Нами также включены в исследование пациенты, прошедшие курсы терапии, включающие софосбувир+альгерон в сочетании с рибави-

рином (4 пациента - ЦП ВГС генотип 1, 1 пациент – ЦП ВГС генотип 3), софосбувир в сочетании с рибавирином (2 пациента ЦП ВГС генотип 3a, 1 – ЦП ВГС генотип 2). длительность терапии составила 24 недели.

Эффективность проведенной терапии оценивали по достижению непосредственного вирусологического ответа (НВО) на момент окончания противовирусного лечения, устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 недель (УВО12) и 24 недели (УВО24) после окончания терапии. НВО и УВО согласно международным рекомендациям регистрировали при отсутствии выявляемой РНК ВГС в сыворотке крови при определении с использованием молекулярно-биологических методов (ПЦР) с минимальным пределом обнаружения ≥ 15 МЕ/мл РНК ВГС [7]. Принималось во внимание также отсутствие декомпенсации ЦП ВГС и возникновения ГЦК на фоне достигнутой элиминации вируса.

На каждого пациента, включенного в исследование, заполнялась специально разработанная нами карта клинических наблюдений, в которой отмечались данные о течении заболевания, клинико-лабораторных обследованиях, а также данные анамнеза.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0 и встроенного пакета анализа табличного процессора Microsoft Excel 2019.

Результаты

Как показал анализ, среди пациентов с ЦП ВГС у большей части заболевание было обусловлено 1 генотипом ВГС, на долю которого приходилось 50,75% (67 человек). Реже причиной поражения печени был 3 генотип – 49 (37,12%) человек, на долю второго генотипа приходилось 5,3% (7 человек). В единичных случаях встречался 4 генотип (1 пациент – 0,76%) либо сочетание генотипов или субтипов: 3a+1b (2 пациента – 1,5%), 3a+3b (2 пациента – 1,5%). У четырех пациентов генотип установить не удалось, вызвавший заболевание вирус не принадлежал ни к одному из четырех определяемых генотипов. Генотип 1 был представлен преимущественно субтипом 1b, на долю которого приходилось более 97%. Распределение генотипов вируса гепатита С среди наблюдаемых нами пациентов с ХГС, состоящих на диспансерном учете в консультативном кабинете УЗ «ВОКИБ», и наблюдаемых нами

Таблица 1 – Генотипическая структура вируса гепатита С у пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени, вызванным ВГС

| Генотип | | ХГС (n=147) | | ЦП ВГС (n=132) | | p |
|---------------|----|-------------|------------|----------------|------------|-------|
| | | Абс. | % | Абс. | % | |
| 1 | 1a | 2 | 1,36±0,96 | 1 | 0,76±0,76 | >0,05 |
| | 1b | 82 | 55,78±4,11 | 66 | 50,0±4,37 | >0,05 |
| 2 | 2a | 7 | 4,76±1,76 | 7 | 5,30±1,96 | >0,05 |
| | 2b | 1 | 0,68±0,68 | 0 | 0,00 | >0,05 |
| 3 | 3a | 40 | 27,21±3,68 | 45 | 34,09±0,41 | >0,05 |
| | 3b | 3 | 2,04±1,17 | 4 | 3,03±1,50 | >0,05 |
| 4 | | 1 | 0,68±0,68 | 1 | 0,76±0,76 | >0,05 |
| Микст | | 4 | 2,72±1,32 | 4 | 3,03±1,50 | >0,05 |
| Не установлен | | 7 | 4,76±1,76 | 4 | 3,79±1,67 | >0,05 |

Таблица 2 – Сроки прогрессирования в цирроз хронического гепатита С у пациентов с циррозом печени (ЦП ВГС) и у пациентов с циррозом печени и получивших безинтерфероновые схемы терапии (ЦП ВГС ПППД)

| Срок трансформации в цирроз (в годах) | ЦП ВГС (n=132) | | ЦП ВГС ПППД (n=85) | | p |
|---------------------------------------|----------------|------------|--------------------|------------|-------|
| | Абс. | P±p | Абс. | P±p | |
| 0 | 47 | 35,61±4,18 | 29 | 34,12±5,17 | >0,05 |
| 1 | 14 | 10,61±2,69 | 5 | 5,88±2,57 | >0,05 |
| 2-5 | 27 | 20,45±3,52 | 20 | 23,53±4,63 | >0,05 |
| 6-10 | 26 | 19,70±3,47 | 16 | 18,82±4,27 | >0,05 |
| 11-15 | 10 | 7,58±2,31 | 9 | 10,59±3,36 | >0,05 |
| 16-20 | 8 | 6,06±2,08 | 6 | 7,06±2,79 | >0,05 |

пациентов с ЦП ВГС, достоверно не различалось ($p=0,683091$). Однако доля пациентов с ЦП ВГС, вызванным субтипом 3a, была несколько выше, чем удельный вес данного субтипа среди всех пациентов с ХГС (табл. 1).

Из наблюдавшихся пациентов только у 18 (13,6%) при постановке на учет был диагностирован хронический гепатит С с минимальной активностью, у 48 (36,4%) пациентов – хронический гепатит С с умеренной активностью, у 19 (14,4%) пациентов – хронический гепатит С с высокой активностью. Более чем у 1/3 пациентов (47 – 35,6%) при постановке на учет диагностирован цирроз печени, у 37 (78,7%) из них был установлен класс тяжести А по классификации Чайлд-Пью, у 5 (10,6%) – класс В, у 5 (10,6%) – класс С (рис.). Анализ также показал, что в течение первого года диспансерного наблюдения пациентов, принятых на учет по поводу хронического гепатита С, первичный диагноз был изменен на цирроз печени у 14 пациентов (10,6%). Таким образом, у 46,2% пациентов цирроз печени был диагностирован во время постановки на учет или в течение первого года диспансерного наблюдения. У 41 (31%) пациента диагноз «цирроз

печени» был установлен в течение первых пяти лет диспансерного наблюдения. Еще у 26 пациентов (19,7%) формирование цирроза произошло в срок от 6 до 10 лет наблюдения, у 10 пациентов (7,6%) – в течение 11-15 лет и только у 8 пациентов (6,1%) – в срок от 16 до 20 лет (табл. 2). Средний срок формирования цирроза составил 4,6 года (Me 3 года).

Как показал анализ, при подсчете коэффициента корреляции Спирмена у пациентов, ставших на диспансерный учет по поводу ХГС при отсутствии цирроза печени, была установлена очень слабая положительная корреляционная связь срока трансформации в цирроз с женским полом ($r=0,288759$; $p=0,027927$) и очень слабая отрицательная корреляционная связь с возрастом пациента ($r=-0,290424$; $p=0,026997$). При этом не было выявлено корреляции сроков трансформации в цирроз печени с генотипом вируса, вирусной нагрузкой и биохимической активностью при постановке на учет ($r<0,3$; $p>0,1$).

Нами была проведена оценка эффективности противовирусной терапии с использованием ПППД у 85 пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С. Среди пациентов с

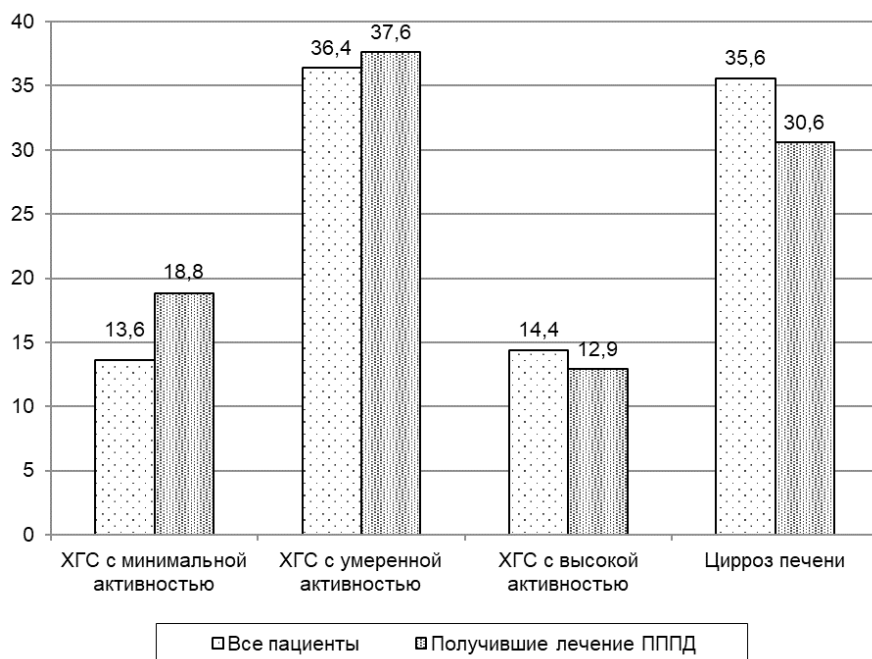


Рисунок – Диагноз при постановке на учет у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С (в %), в том числе пациентов, получивших лечение ППД

ЦП ВГС, получивших лечение ППД, у 55,29% (47 пациентов) заболевание было обусловлено 1 генотипом ВГС, у 31,76% (27 пациентов) 3 генотипом, у 4,71% (4 пациента) – 2 генотипом. У трех пациентов было сочетание генотипов или субтипов: 1a+1b, 3a+3b, 1b+4. У четырех пациентов ВГС не принадлежал ни к одному из четырех определяемых генотипов. Таким образом, генотипическая структура ВГС у пациентов, получивших лечение ППД и состоящих на учете, не имела достоверных отличий.

Отсутствие эффекта от проведенной противовирусной терапии первоначально было зарегистрировано у 3 (3,53%) пациентов в возрасте от 41 до 53 лет, среди них 1 мужчина и 2 женщины. Пациенты состояли на учете от 2 до 15 лет, при этом одна пациентка была взята на учет с диагнозом «цирроз печени», у двух других прогрессирование фиброза произошло во время диспансерного наблюдения в течение 5-7 лет. ХГС был обусловлен генотипами 3 (3a) – 2 пациента и 1 (1b) – 1 пациент. Два пациента имели сопутствующую патологию: у одного пациента была алкогольная зависимость, при этом во время диспансерного наблюдения отмечалась высокая биохимическая активность, у другой пациентки заболевание протекало на фоне ожирения и сахарного диабета 2 типа. У всех пациентов на момент начала терапии был выставлен диагноз ЦП ВГС класс тяже-

сти А по шкале Чайлд-Пью. Вирусная нагрузка на момент начала терапии составила от 16000 до 1500000 МЕ/мл. Среди пациентов, не ответивших на противовирусную терапию, 2 получали стандартную схему терапии, включающую софосбувир, даклатасвир и рибавирин, один - указанную схему без рибавирина. Повторный курс терапии с использованием софосбувира, даклатасвира и рибавирина также оказался неэффективным. У всех пациентов через 4 недели терапии была обнаружена РНК ВГС. Ни один из указанных пациентов ранее не получал противовирусную терапию.

У одного пациента 41 года с ЦП ВГС (генотип 3a) первоначально был достигнут вирусологический ответ с элиминацией ВГС на фоне терапии с использованием софосбувира, даклатасвира и рибавирина. РНК ВГС не определялась через 2, 4 и 12 недель терапии. Однако через 12 недель после завершения курса лечения ППД вновь была обнаружена РНК ВГС. Таким образом, отсутствие ожидаемого эффекта было установлено у 4,7% наблюдаемых нами пациентов с ЦП ВГС. Пациенту был назначен повторный 12-недельный курс терапии, включающий софосбувир, велпатасвир в сочетании с рибавирином. На фоне проводимого лечения РНК вируса повторно обнаруживалась через 4 и 8 недель от начала терапии, однако не определялась на момент завершения терапии (12 недель) и спустя 24 недели после окончания лечения.

Обращает на себя внимание тот факт, что отсутствие эффекта отмечено у 10,34% пациентов, пролеченных софосбувиром в сочетании с даклатасвиром, и только у 2,5% пациентов при дополнительном использовании рибавирина.

Анализ изменений лабораторных показателей после проведенной противовирусной терапии ПППД показал, что через 24 и 48 недель после завершения лечения у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью увеличилось число тромбоцитов с ростом минимальных значений с 44 до 52,2 и до 73 $\times 10^9/\text{л}$ соответственно, при этом снизилась биохимическая активность: среднее значение АЛТ с 100,35 до 65,76 Ед/л, среднее значение АСТ с 93,98 до 49,8 Ед/л. Через 48 недель после окончания терапии отмечено снижение уровня билирубина, однако при этом отмечен рост показателей креатинина и увеличение более чем на 3 балла показателей по шкале MELD.

Обсуждение

Генотипическая структура вируса гепатита С среди находящихся на диспансерном учете в УЗ «ВОИКБ» пациентов с ХГС и наблюдаемых нами по поводу ЦП ВГС не имеет существенных отличий и соответствует генотипическому профилю хронического гепатита С в Европейском регионе и Республике Беларусь, что позволяет использовать стандартные алгоритмы и схемы диагностики и лечения [9].

На пути уменьшения уровня заболеваемости и распространенности гепатита С важнейшим является выявление лиц, инфицированных ВГС, и предоставление им противовирусной терапии, предупреждающей прогрессирование фиброза и предотвращение развития цирроза печени. Как известно, десятилетняя выживаемость пациентов с циррозом печени колеблется в пределах 60-79%. Частота клинической декомпенсации достигает 2-5% в год, вероятность выживания после декомпенсации цирроза резко сокращается и составляет 82% и 51% в течение 1 и 5 лет соответственно [10]. При этом большая часть пациентов, состоящих на диспансерном учете с ЦП ВГС (67,4%) в УЗ «ВОИКБ», являются лицами трудоспособного возраста.

Немаловажным является и тот факт, что у пациентов с прогрессирующим фиброзом или циррозом печени даже после достижения УВО ежегодный риск развития ГЦК может достигать 2,5-4,5% [11]. ГЦК способна развиваться даже

спустя более 10 лет после элиминации вируса гепатита С [12]. Несмотря на данные, подтверждающие, что функция печени может улучшаться после лечения препаратами прямого противовирусного действия, результаты по частоте возникновения ГЦК после терапии ПППД ограничены и противоречивы [13, 14]. В 2016-18 годах в нескольких статьях сообщалось о неожиданно высоком уровне и более агрессивном характере de novo и рецидивирующих ГЦК во время или после лечения ПППД у пациентов с циррозом, обусловленным ВГС [13, 15].

Использование нами ПППД у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, показало отсутствие ожидаемого эффекта только у 3,5-4,7% наблюдаемых нами пациентов с ЦП ВГС, что, однако, несколько выше по сравнению с результатами, полученными при проведении аналогичных исследований [16]. Отсутствие эффекта с одинаковой частотой наблюдалось у мужчин и женщин, при этом не регистрировалось ни в одном случае при лечении пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью и наблюдалось у 5,5% пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью, что, вероятно, объясняется небольшим числом пациентов с субкомпенсированным циррозом, получавших лечение. Обращает на себя внимание тот факт, что отсутствие эффекта чаще всего наблюдалось у пациентов с генотипом 3. Неудача терапии имела место у 11,1% пациентов ЦП ВГС, обусловленным данным генотипом, что существенно выше, чем в группе в целом. Генотип 3 составил 75% от числа пациентов, не ответивших на терапию ПППД. Напротив, отсутствие эффекта от проводимой терапии было зарегистрировано только у одного пациента с ЦП ВГС 1 генотипа и ни в одном случае при других генотипах. Следует отметить, что доля генотипа 3 достаточно высока и достигает 29,2% у пациентов с ХГС, состоящих на учете в УЗ «ВОИКБ», и 37,1% у пациентов с ЦП ВГС.

Несмотря на возможность улучшения биохимических показателей при лечении ПППД у пациентов с циррозом, изменений функций печени не произошло.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают необходимость максимально раннего выявления и лечения ВГС до развития цирроза, а также долгосрочный мониторинг ГЦК у пациентов с циррозом даже после достижения УВО. В то же время анализ естественного течения гепатита С у пациентов с циррозом печени пока-

зал, что у 88 (66,7%) пациентов цирроз печени диагностировался одновременно с выявлением инфицирования ВГС или в течение первых пяти лет наблюдения. Полученные результаты существенно отличаются от имеющихся в литературе данных, касающихся естественного течения ГС и прогрессирования фиброза, согласно которым у инфицированных ВГС цирроз печени развивается в течение 20-30 лет после заражения [7, 10]. Выявленные различия могут свидетельствовать о недостатках в диагностике вирусного гепатита, в первую очередь, врачами общей практики или участковыми терапевтами. Диагностика ХГС на поздних стадиях формирования фиброза указывает на необходимость совершенствования системы диагностики и организации качественного скрининга, направленного на выявление населения, инфицированного ВГС в первичном звене здравоохранения.

Диагностика ВГС-инфекции в Республике Беларусь осуществляется при выявлении специфических антител к ВГС, количественном определении РНК ВГС, генотипа и субтипа вируса [17, 18]. Для скрининга согласно существующим международным рекомендациям, кроме иммуноферментного анализа (ИФА), могут быть использованы «экспресс диагностические тесты» (ЭДТ). Указанные тесты рекомендованы рядом международных ассоциаций (Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL), Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD), Американское общество инфекционных болезней (IDSA) и ВОЗ [19].

Сравнительное использование экспресс-тестов (тест-касеты «Тоуо® Anti-HCV Test», Turkey) для иммунохроматографического анализа (ИХА) и тест-систем («ИФА-АНТИ-HCV» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород, РФ) для иммуноферментного анализа (ИФА) показало сходные результаты. При исследовании 35 сывороток крови обнаружено совпадение результатов 33 (94,3%) исследуемых образцов. Повторное исследование показало 100% воспроизводимость результатов при постановке иммунохроматографического анализа и 97,1% при ИФА. Сравнение результатов исследования 10 образцов цельной капиллярной крови с результатами исследования сывороток крови этих же пациентов в ИФА позволило получить идентичные результаты. Таким образом, использование экспресс-тестов для обнаружения анти-ВГС антител в иммунохроматографическом анализе позволяют легко и доста-

точно надежно диагностировать ВГС-инфекцию. В настоящее время число коммерческих тест-систем для экспресс-диагностики ВГС-инфекции и их производителей постоянно расширяется. В Республике Беларусь также имеется доступ к использованию ЭДТ. Их стоимость существенно ниже по сравнению со стандартно используемыми ИФА исследованиями.

Учитывая тот факт, что экспресс диагностические тесты могут быть выполнены в условиях амбулатории врача общей практики и не требуют специального оборудования и подготовленного персонала, они дают возможность их широкого использования для скрининга ВГС-инфекции в широкомасштабных исследованиях. Возможность быстрого получения результата в течение 20-25 минут позволяет также избежать повторного визита пациента через несколько дней.

Заключение

1. Доля пациентов с трансформацией в цирроз печени среди инфицированных ВГС достигает 9,4%, что значительно выше, чем среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита В – 2,6%.

2. Среди диспансерных пациентов с ЦП ВГС цирроз установлен у 46,2% при постановке на учет или в течение первого года диспансерного наблюдения. Трансформация в цирроз зарегистрирована у 31% пациентов с ЦП ВГС в течение первых пяти лет диспансерного наблюдения. Средний срок формирования цирроза составляет 4,6 года (Me 3 года).

3. Использование препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с ЦП ВГС позволяет достичь УВО у 95,3%. Отсутствие эффекта при использовании ПППД наблюдается преимущественно у пациентов с циррозом печени, вызванным 3а генотипом ВГС (11,1%). Доля указанного генотипа в Витебском регионе достигает 29,2% среди пациентов с ХГС и 37,1% у пациентов с ЦП ВГС.

4. Использование экспресс-тестов для обнаружения анти-ВГС при проведении скринингового исследования является более доступным для широкого использования и экономически обоснованным.

Литература

1. Кичатова, В. С. Современный взгляд на резистентность

- к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита С / В. С. Кичатова, К. К. Кюргян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 64–71.
2. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower [et al.] // J Hepatol. – 2014. – № 61. – P. 45–57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
 3. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An update of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes / A. Petruzzello [et al.] // World J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 34. – P. 7824–40.
 4. Polaris Observatory HCV Collaborators: Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 161–176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
 5. Global hepatitis report, 2017 [Electronic resource]. – World Health Organization, 2017. – 83 p. – Mode of access: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>. – Date of access: 10.01.2022.
 6. Morozov, V.A. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy / V.A. Morozov, S. Lagaye // World J Hepatol. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 186–212.
 7. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series // J Hepatol. – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1170–18.
 8. Khullar, V. Hepatitis C cirrhosis: New perspectives for diagnosis and treatment / V. Khullar, R. J. Firpi // World J Hepatol. – 2015. – Vol. 7, № 14. – P. 1843–55.
 9. Гасич, Е. Л. Генетическое разнообразие вируса гепатита С в Республике Беларусь [Электронный ресурс] / Е. Л. Гасич, В. Ф. Еремин // Здравоохранение. – 2016. – № 10. – С. 24–28. – Режим доступа: <https://www.zdrav.by/infektologiya-i-epidemiologiya/geneticheskoe-raznoobrazie-virusa-gepatita-s-v-respublike-belarus/>. – Дата доступа: 05.02.2022.
 10. Lingala S, Natural history of hepatitis C / S. Lingala, M. G. Ghany // Gastroenterol Clin North Am. – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 717–34. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012
 11. Na, S. K. Development and surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C / S. K. Na, B. C. Song // Clin Mol Hepatol. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 234–44. doi: 10.3350/cmh.2018.0108
 12. Status of Direct-acting Antiviral Therapy for HCV Infection and Remaining Challenges / T. F. Baumert [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156, № 2. – P. 431–45. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.024
 13. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals / F. Conti [et al.] // J Hepatol. – 2016. – Vol. 65, № 4. – P. 727–33. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015
 14. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC / B. Roche [et al.] // Liver Int. – 2018. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 139–45. doi: 10.1111/liv.13659
 15. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy / M. Reig [et al.] // J Hepatol. – 2016. – Vol. 65, № 4. – P. 719–26. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008
 16. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort / E. C. Verna [et al.] // J. Hepatol. – 2020. – № 73. – P. 540–48. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.031
 17. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» [Электронный ресурс] : Постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 19 марта 2019 г., №19. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934091p&p1=1>
 18. Об утверждении Плана мероприятий по элиминации вирусного гепатита С: Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] : 25 февраля 2020 г., № 204. – Режим доступа: https://www.globalhep.org/sites/default/files/content/resource/files/2020-03/Belarus_Assessing_Molecular_Point-of-Care_Testing_and_Dried_Blood_Spot_for_Hepatitis_C_Virus_Screening_in_People_Who_Inject_Drugs_S_Chevaliez_et_al_2020.pdf
 19. Assessing Molecular Point-of-Care Testing and Dried Blood Spot for Hepatitis C Virus Screening in People Who Inject Drugs / S. Chevaliez [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 196. doi: 10.1093/ofid/ofaa196

Поступила 29.06.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Volynkina AS, Kulichenko AN. Modern methods of molecular genetic analysis in the surveillance of the crimean-congo hemorrhagic fever. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2019;8(2):64–71. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12009 (In Russ.)
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45–57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
3. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol. 2016 Sep 14;22(34):7824–40. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824
4. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar;2(3):161–76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
5. Global hepatitis report, 2017 [Electronic resource]. World Health Organization; 2017 [cited 2022 Jan 10]. 83 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
6. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. World J Hepatol. 2018 Feb 27;10(2):186–12. doi: 10.4254/wjh.v10.i2.186
7. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2020 Nov;73(5):1170–218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018
8. Khullar V, Firpi RJ. Hepatitis C cirrhosis: New perspectives for diagnosis and treatment. World J Hepatol. 2015 Jul 18;7(14):1843–55. doi: 10.4254/wjh.v7.i14.1843
9. Gasich EL, Eremin VF. Geneticheskoe raznoobrazie virusa gepatita S v Respublike Belarus'. Zdravoohranenie [Elektronnyj resurs]. 2016 [dostupno 2022 Feb 05];(10):24–28. Rezhim dostupa: <https://www.zdrav.by/infektologiya->

- i-epidemiologiya/geneticheskoe-raznoobrazie-virusa-gepatita-s-v-respublike-belarus/
10. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015 Dec;44(4):717–34. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003
 11. Na SK, Song BC. Development and surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol.* 2019 Sep;25(3):234–44. doi: 10.3350/cmh.2018.0108
 12. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology.* 2019 Jan;156(2):431–45. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.024
 13. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, Lenzi M, Mazzella G, Verucchi G, Andreone P, Brillanti S. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):727–33. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015
 14. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:139–45. doi: 10.1111/liv.13659
 15. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Forns X, Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):719–26. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008
 16. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Landis CS, Kwo P, Hassan M, Manns MP, Vainorius M, Akushevich L, Nelson DR, Fried MW, Reddy KR. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):540–48. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.031
 17. Ob utverzhdenii klinicheskogo protokola «Diagnostika i lechenie pacientov (vzrosloe naselenie) s hronicheskimi virusnymi gepatitami B i C»: [Jelektronnyj resurs] : Postanovlenie M-va zdravooohranenija Resp. Belarus', 19 marta 2019 g., №19. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934091p&p1=1> (In Russ.)
 18. Ob utverzhdenii Plana meroprijatij po jeliminacii virusnogo gepatita S: Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' [Jelektronnyj resurs] : 25 fevralja 2020 g., № 204. Rezhim dostupa: <https://www.globalhep.org/sites/default/files/content/resource/files/2020-03/Belarus> (In Russ.)
 19. Chevaliez S, Wlassow M, Volant J, Roudot-Thoraval F, Bachelard A, Poiteau L, Trabut JB, Hézode C, Bourdel A, Dominguez S. Assessing Molecular Point-of-Care Testing and Dried Blood Spot for Hepatitis C Virus Screening in People Who Inject Drugs. *Open Forum Infect Dis.* 2020 May 26;7(6):ofaa196. doi: 10.1093/ofid/ofaa196. eCollection 2020 Jun.

Submitted 29.06.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Ю.Г. Юпатов – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

E-mail: yury.yupatov@gmail.com – Юпатов Юрий Геннадьевич;

Т.И. Дмитраченко – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет;

В.М. Семёнов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Н.Ю. Васильева – врач-инфекционист консультативного кабинета, Витебская областная клиническая инфекционная больница.

Information about authors:

Y.H. Yupatau – senior lecturer of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

E-mail: yury.yupatov@gmail.com – Yury H. Yupatau

T.I. Dmitrachenko – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

V.M. Semenov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

N.Y. Vasilyeva – infectious disease doctor, Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital.