

2. Буянова С.Н. Редкие осложнения кесарева сечения – пузырно-маточные свищи. / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, Р.А. Барто // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. № 3. – С. 83-87.
3. Жаркин Н.А. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы / Н.А. Жаркин, Л.С. Логутова, Т.Г. Семикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019, № 19(4). – С. 5-10.
4. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1286 «О направлении методического письма о внедрении классификации операции кесарево сечение М. Робсона». –18с.
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / v.2.0. – М., 2017. – Изд-во: «Status praesens» – С. 872.
6. Радзинский В.Е. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства / В.Е. Радзинский, Л.С. Логутова, В.И. Краснопольский / Под ред. В.И. Краснопольского, г. Специальное Издательство Медицинских Книг (СИМК). – 2018. – 224 с.
7. Вученович, Ю.Д. Кесарево сечение: границы рисков и безопасности. / Ю.Д. Вученович, А.С. Оленев, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т.7, №3. – С. 93-101. doi:10.24411/2303-9698-2019-13014.
8. Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1080 с.
9. Рудзевич, А.Ю. Оценка частоты кесарева сечения по классификации Робсона / А.Ю. Рудзевич, И.И. Кукарская, Т.А. Фильгус // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 52-58.
10. Alamo L. MRI findings of complications related to previous uterine scars /Alamo L., Vial Y., Denys A. [et al.] // Eur. J. Radiol Open. 2018. Vol. 5. P. 6–15. doi: 10.1016/j.ejro.2018.01.001.
11. Crosby D. Cesarean delivery rates using Robson classification system in Ireland: What can we learn? /Crosby D., Murphy M, Segurado R, Byrne F, Mahony R, [et al.] // Eur J Obstet & Gynecol and Reprod Biol. 2019;236:121-126. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.011>
12. Hutchinson A.M. Organisational interventions designed to reduce caesarean section rates: a systematic review protocol. / Hutchinson A.M., Nagle C., Kent B. [et al.] // BMJ Open. 2018. Vol. 8. Article ID e021120. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021120.
13. Robson Classification: Implementation Manual. Geneva: World Health Organization; 2017.
14. Souter V. The Robson Classification: monitoring and comparing cesarean delivery rates. / Souter V., Jodie K., Chien A. // Obstetrics & Gynecology, – 2016.-№ 127.-P.131.-doi:10.1097/01.AOG.0000483531.18218.6d

REFERENCES

1. Krasnopol'skii V.I. Kesarevo sechenie. Problemy abdominal'nogo akusherstva: ruk. dlya vrachei/ [V.I. Krasnopol'skii i dr.]; pod. obshch. red. V.I. Krasnopol'skogo. – 3-e izd., pererab. i dop.-M.: SIMK, 2018.-224s.(in Russ).
2. Buyanova S.N., Yudina N.V., Barto R.A. Redkie oslozhneniya kesareva secheniya – puzyrno-matochnye svishchi // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2018;(3): 83–87. (in Russ).
3. Zharkin N.A., Logutova L.S., Semikhova T.G. Kesarevo sechenie: meditsinskie, sotsial'nye i moral'no-ehiticheskie problemy. Rossiiskii vestnik akushera - ginekologa.2019; 19(4): 5-10. (In Russ).
4. Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 19 fevralya 2019 g. № 15-4/I/2-1286 «O napravlenii metodicheskogo pis'ma o vnedrenii klassifikatsii operatsii kesareva secheniya M.RobsonA».(in Russ).
5. Radzinskii V.E. Akusherskaya agressiya.v.2.0.- Moscow,2017,- 872p. (In Russ.)
6. Radzinskii V.E., Logutova L.S., Krasnopol'skii V.I. Kesarevo sechenie. Problemy abdominal'nogo akusherstva / pod red. V.I. Krasnopol'skogo. Spetsial'noe Izdatel'stvo Meditsinskikh Knig (SIMK). 2018: 224s. (in Russ).
7. Vuchenovitch YU.D., Olenev A.S., Novikova V.A., Radzinskii V.E.Kesarevo sechenie: granitsy riskov i bezopasnosti. // Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 201;7(3): 93-101.doi:10.24411/2303-9698-2019-13014.
8. Savel'ev G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinskogo V.E. Akusherstvo: Natsional'noe rukovodstvo – M.: GEHOTARMedia. (in Russ).
9. Rudzевич A.YU., Kukarskaya I.I., Fil'gus T.A. Otsenka chastoty kesareva secheniya po klassifikatsii Robsona. // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017.;(6):52-58. (in Russ).
10. Alamo L., Vial Y., Denys A. [et al.] MRI findings of complications related to previous uterine scars // Eur. J. Radiol Open. 2018; 5.: 6–15. doi: 10.1016/j.ejro.2018.01.001. (In English)
11. Crosby D., Murphy M, Segurado R, Byrne F, Mahony R, [et al.] Cesarean delivery rates using Robson classification system in Ireland: What can we learn? / // Eur J Obstet & Gynecol and Reprod Biol. 2019;236:121-126. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.011> (In English)
12. Hutchinson A.M., Nagle C., Kent B. [et al.] Organisational interventions designed to reduce caesarean section rates: a systematic review protocol// BMJ Open. 2018. Vol. 8. Article ID e021120. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021120. (In English)
13. Robson Classification: Implementation Manual. Geneva: World Health Organization; 2017. (In English)
14. Souter V. The Robson Classification: monitoring and comparing cesarean delivery rates. / Souter V., Jodie K., Chien A. // Obstetrics & Gynecology, – 2016 ;(127):131.-doi:10.1097/01.AOG.0000483531.18218.6d (In English)

УДК 616.035.1/ 036.12/ 036.8

© Р.Г. Яппаров, Р.О. Симонов, Е.М. Гареев, 2022

Р.Г. Яппаров¹, Р.О. Симонов¹, Е.М. Гареев² ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

¹ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом
и инфекционными заболеваниями», г. Уфа

²Всероссийский центр глазной и пластической хирургии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – изучить вирусную нагрузку и особенности некоторых биохимических показателей в динамике лечения препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) пациентов с хроническим гепатитом С (ХВГС) различной степени тяжести.

Материал и методы. Исследование проводилось в лаборатории Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (г. Уфа). Под наблюдением находились 40 пациентов с ХВГС, разделенных

на две группы по степени тяжести заболевания. Для оценки выраженности фиброза печени использовали метод фиброэластометрии с оценкой его стадии по шкале METAVIR. В первую группу (N=9) включены пациенты с прогрессирующим фиброзом (F3 по шкале METAVIR), во вторую группу (N=9) – пациенты с циррозом печени (F4 по шкале METAVIR) классов А, В по Чайлд-Пью. При исследовании на трех этапах наблюдения оценивали ряд важных биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени.

Результаты и обсуждение. Динамика вирусной нагрузки в крови при гепатите С соответствовала средней вирусемии в первой группе и высокой вирусемии во второй группе пациентов с ХВГС на первом этапе (до лечения). На последующих этапах контроля эффективности терапии в первой группе RNA HCV не обнаруживался, во второй группе выявлялся в единичных случаях. По результатам фиброэластометрии печени выраженный фиброз (F3 по шкале METAVIR) выявлен в первой группе и цирроз печени (F4) – во второй группе пациентов. В скрининг-анализе использованы некоторые биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ГГТ, холинэстераза, щелочная фосфатаза, общий белок, билирубин и глюкоза крови. К завершению противовирусной терапии в первой группе больных все биохимические показатели достигли значений нормы, а в группе пациентов с циррозом печени большая часть анализов имела только тенденцию к восстановлению.

Заключение. Для оценки эффективности противовирусной терапииПППД пациентов с ХВГС выраженным фиброзом и циррозом печени были использованы вирусная нагрузка и биохимические показатели крови по этапам контроля. Непосредственный вирусологический ответ достигнут у 100% больных первой группы с фиброзом печени и у 66,7% пациентов второй группы с циррозом печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, противовирусные препараты прямого действия, биохимические показатели крови.

R.G. Yapparov, R.O. Simonov, E.M. Gareev STUDY OF BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN THE DYNAMICS OF TREATMENT WITH DIRECT-ACTING DRUGS

Purpose is to study the viral load and characteristics of some biochemical parameters in the dynamics of treatment with direct-acting antiviral (DAA) drugs in patients with chronic hepatitis C of varying severity.

Material and methods. The study was conducted in the laboratory of the Republican center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, the Republic of Bashkortostan, Ufa. Under observation were 40 patients with chronic hepatitis C, divided into two groups according to the severity of the disease. To assess the severity of liver fibrosis, the method of fibroelastometry was used with an assessment of its degree according to the METAVIR scale. In the study, a number of important biochemical parameters reflecting the functional state of the liver were evaluated at three stages of observation.

Results and discussion. The dynamics of viral load in the blood in hepatitis C corresponded to moderate viremia in the first group and high viremia in the second group of patients with chronic hepatitis C at the first stage (before treatment). At the subsequent stages of monitoring the effectiveness of therapy, HCV RNA was not detected in the first group, in the second group it was detected in isolated cases. According to the results of liver fibroelastometry, severe fibrosis (F3 on the METAVIR scale) was detected in the first group and liver cirrhosis (F4) - in the second group of patients.

Screening analysis used some biochemical indicators: ALT, AST, GGT, cholinesterase, alkaline phosphatase, total protein, bilirubin and blood glucose.

By the end of antiviral therapy in the first group of patients, all biochemical parameters reached normal values, and in the group of patients with liver cirrhosis, most of the analyses had only a tendency to recovery.

Conclusions. To assess the effectiveness of antiviral therapy of DAAs in patients with chronic hepatitis C with severe fibrosis and cirrhosis of the liver, the viral load and biochemical blood parameters by control stages were used. An immediate virological response was achieved in 100% of patients of the first group with liver fibrosis and in 67,7% of patients of the second group with liver cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, direct-acting drugs, blood biochemical parameters.

На сегодняшний день в России больных гепатитом С (ВГС) насчитывается 5,8 млн. человек, из них с хроническим гепатитом С (ХВГС) и носителей вируса гепатита С – около 3,5 млн. человек. На протяжении последних лет в нашей стране ежегодно регистрируется 40-50 тысяч новых случаев ХВГС, что, безусловно, ведет к увеличению количества пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением [1,2].

Ежегодно от заболеваний печени, связанных с гепатитами, умирает 350-500 тысяч человек, 77% из них пациенты с ХГС [3]. Факторами риска, способствующими прогрессированию ХВГС в тяжелое течение и далее в цирроз, являются пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, жировая инфильтрация, повышенное содержание железа, ВИЧ-инфекция, вторичные соматические заболевания [4,5]. Большое значение имеет фактор времени – продолжительность хронической вирусной инфекции составляет более 10 лет.

При длительном течении заболевания в 20% случаев формируется цирроз печени и на этом фоне высок риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [6,7,11].

Для оценки тяжести ХВГС используются дифференцированные диагностические критерии выраженности фиброза печени по шкале METAVIR. Наличие в крови RNA HCV является диагностическим критерием ХВГС. Несмотря на то, что биохимические тесты неспецифичны, не несут информации об этиологии болезни, они отражают характер поражения печени и состояние ее функций [8,13]. Повреждение и регенерация ткани печени и изменение ее функционального состояния при ХВГС зависят от репликативной активности вируса, иммунно-опосредованного цитолиза гепатоцитов и мезенхимально-воспалительного синдрома, что сопровождается изменениями в исследуемых биохимических показателях крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) [9]. По современным

стандартам в условиях финансовых ограничений сроки начала противовирусной терапии устанавливаются в зависимости от стадии фиброза печени. В этом случае в первую очередь терапия назначается пациентам с выраженным фиброзом печени (F3-F4 по шкале METAVIR), а затем больным с умеренным фиброзом (F1-F2 по шкале METAVIR) вне зависимости от исходного уровня биохимических показателей [9,14].

Для врачей-инфекционистов важна последовательная работа с пациентами с заболеваниями печени, ассоциированными с ХГС – своевременное проведение ПБТ ПППД для элиминации вируса и предупреждения развития цирроза печени. Современные пангенотипные ПППД позволяют полностью излечить пациентов с ВГС более чем в 95% случаев, однако уровень доступа к диагностике и лечению еще остается недостаточным [9,10]. Известно, что затраты на терапию ППД значительны, поэтому при их применении рекомендуется оценивать не только их клиническую эффективность и переносимость, но и фармакоэкономические аспекты [11]. В Республике Башкортостан лечение пациентов с ХГС проводится в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения Республики Башкортостан», пункт № 9.3, подпрограммы «Организация оказания медицинской помощи, включая профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни» и приказа Министерства здравоохранения Республики Башкортостан от 10 февраля 2020 года № 229-Д «Об утверждении порядка организации обеспечения больных хроническими вирусными гепатитами В и С противовирусными лекарственными препаратами для медицинского применения за счет средств республиканского бюджета».

Цель исследования – изучить вирусную нагрузку и особенности некоторых биохимических показателей крови в динамике лечения препаратами прямого противовирусного действия пациентов с ХВГС различной степени тяжести.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (г. Уфа) среди пациентов с ХВГС, находящихся на диспансерном учете. Организация помощи пациентам с ХВГС регламентируется утвержденной государственной программой «Развитие здравоохранения Республики Башкортостан», пункт № 9.3, подпрограммой «Организация оказания медицинской

помощи, включая профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни» и «Клиническими рекомендациями по лечению гепатита С – 2021-2022-2023», утвержденных Минздравом России 14.09.2021.

Исследованы 40 человек: 25 мужчин и 15 женщин в возрасте от 40 до 55 лет, разделенных на две группы: первая группа (31 человек) и вторая (9 человек). Пациенты с ХВГС с генотипами 1,2,3 распределены по степени тяжести заболевания. Для оценки выраженности фиброза печени использован метод фиброэластометрии с оценкой его стадий по шкале METAVIR. В первую группу включены пациенты с прогрессирующим фиброзом (F3 по шкале METAVIR), во вторую группу – пациенты с циррозом печени (F4 по шкале METAVIR) классов А, В по Чайлд-Пью.

Обе группы больных ХВГС получали препараты прямого противовирусного действия (ПППД) пангенотипной формы софосбувир/даклатасвир по 400/60 мг 1 раз в день, перорально, ежедневно, в течение 12 недель.

Всем пациентам проводился серологический анализ крови ИФА на антиHCV, молекулярно-биологический – ПЦР на RNA HCV в плазме крови и генотипирование вируса HCV, а также проводились клинические анализы – общий анализ крови, биохимический анализ крови. Чувствительность качественного метода ПЦР на РНК ВГС составляла 200 МЕ/мл, количественного – от 20 до 2000000 МЕ/мл. Клинико-лабораторный мониторинг ХВГС проводился в следующие сроки: до начала терапии, в течение первых 4-х недель (28 дней) от начала терапии, по окончании терапии – на 12-й неделе (84 дня). Для оценки функционального состояния печени использовались следующие биохимические показатели: общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), холинэстераза, глюкоза крови, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ). Фиброэластометрия печени для выявления стадии фиброза печени проводилась с помощью ультразвуковой эластографии Samsung RS80A на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями и оценивалась по шкале METAVIR.

Из исследования были исключены больные микс-гепатитами, хроническими и аутоиммунными заболеваниями, а также с алкогольной болезнью и наркоманией. Статистический анализ проведен с использованием пакета

прикладных программ «Statistica 10» (Stat Soft), в которых использовались параметрические методы статистической обработки результатов исследования (средняя арифметическая (M), ее средняя ошибка (m), критерий Фишера (F)). Качественные величины описывались при помощи частоты встречаемости.

Результаты и обсуждение

Одними из факторов, определяющих прогрессирование ХВГС, являются патологические изменения в биохимических показателях крови и вирусная нагрузка, определяющая репликативную активность вируса. Вирусная нагрузка RNA HCV на первом этапе (до начала ПВТ) составила $16,6 \pm 5,3 \times 3$ копий/мл у пациентов с ХВГС (первая группа) и $17,9 \times 7 \pm 23 \times 4$ копий/мл у больных второй группы. На последующих этапах контроля в первой группе RNA HCV не обнаружен, во второй группе на втором этапе терапии (28 дней) наблюдались единичные случаи виремии до 220 копий/мл, на третьем этапе (84 дня) вирус в крови не обнаружен.

По результатам проведения фиброэластометрии печени стадия выраженного фиброза была выявлена у пациентов первой группы – F3 ($16,2$ – $20,9$ кПа), стадия цирроза печени у больных второй группы – F4 ($25,6$ – $28,1$ кПа), эти показатели на следующих этапах контроля практически не изменились – $F=0,35$, $p>0,87$.

В качестве скрининга использовали группу внутриклеточных ферментов: АЛТ, АСТ, ГГТ, холинэстераза, щелочная фосфатаза, а также – показатели общего белка, общего билирубина и глюкозы крови. Содержание общего белка в динамике противовирусной терапии (ПВТ) по этапам наблюдения последовательно снижалось в первой группе с $72,1 \pm 12,3$ до $62,8 \pm 8,3$ г/л, во второй группе с $77,5 \pm 13,6$ до $64,15 \pm 14,3$ г/л, что соответствует пределам нормы.

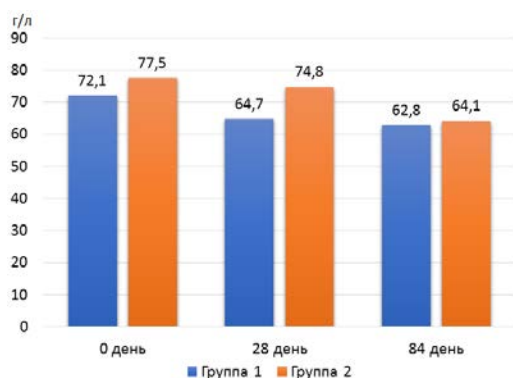


Рис. 1. Изменение уровня общего белка в группах исследования

Данный показатель по двум этапам наблюдения до начала ПВТ на фоне лечения

(28 дней) был больше в 1,2 раза во второй группе пациентов с ХВГС с циррозами по сравнению с первой группой ($p<0,005$), и лишь к этапу после лечения (на 84-й день) практически сравнялся в обеих группах. Параметрический дисперсионный анализ показал, что зависимость показателя общего белка от времени наблюдения между всеми этапами статистически была достоверной: $F=2,3$, $p<0,005$, $F=1,7$, $p<0,003$ (рис. 1).

Показатель общего билирубина, связанный с метаболизмом ферментов печени, также снижался по этапам наблюдения в обеих группах: с $17,6 \pm 3,8$ до $12,3 \pm 6,3$ мкмоль/л в первой группе, с $18,9 \pm 6,8$ до $12,7 \pm 3,5$ мкмоль/л во второй группе, что соответствует колебаниям значений нормы. По двум этапам наблюдения (до лечения и на 28-й день), кроме последнего этапа ПВТ, показатель общего билирубина был больше в 1,2 раза во второй группе пациентов с ХВГС по сравнению с первой группой ($p<0,001$).

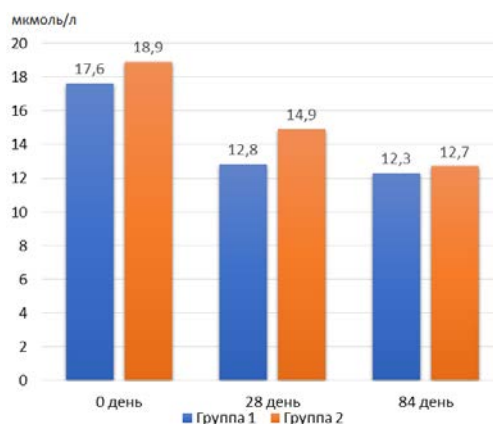


Рис. 2. Изменение уровня общего билирубина в группах исследования

При этом было установлено, что зависимость показателя общего билирубина от этапов наблюдения разделилась – между первым и вторым этапами (до лечения и на 28-й день) статистически была достоверной: $F=1,2$, $p<0,001$, между вторым и третьим этапами (на 28- и 84-й дни) – статистически не значимой: $F=0,3$, $p>0,8$ (рис. 2).

Показатель уровня глюкозы крови в обеих группах на всех этапах наблюдения был в пределах нормальных единиц, различия были не существенны ($F=1,8$, $p>0,2$). Отмечается небольшое повышение показателя уровня глюкозы крови во второй группе пациентов с ХВГС с циррозом на втором этапе (28 дня) ПВТ.

На всех этапах наблюдения пациентов с ХВГС было важно исследовать в динамике терапии ПППД маркеры повреждения печени – АЛТ и АСТ. Аланинаминотрансфера-

за(АЛТ), находится в цитоплазме гепатоцитов, а при повышении проницаемости инфицированных вирусом гепатоцитов диффундирует в кровь. Аспартатаминотрансфераза (АСТ), локализованная в митохондриях, отражает клеточный метаболизм и токсическую нагрузку, в которых при понижении окислительного фосфорилирования вторично снижается функция печени по синтезу белка, стероидных гормонов, и образуется дефицит углеводов [12].

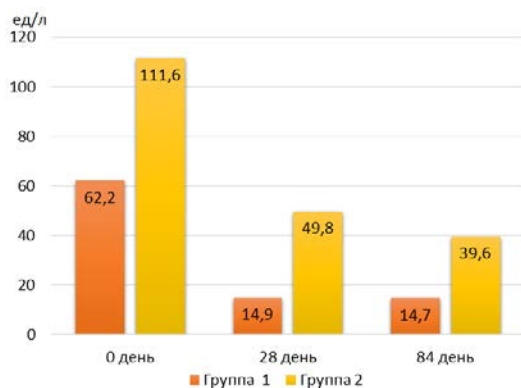


Рис. 3. Изменение уровня АЛТ в группах исследования

Благоприятный ответ по АЛТ и АСТ на терапию ППД произошел уже на фоне лечения (в течение 28 дней) в обеих группах. Снижение АЛТ в первой группе с $62,2 \pm 14,8$ до $14,9 \pm 8,2$ Ед/л, во второй группе – с $111,6 \pm 32,1$ до $49,8 \pm 18,6$ Ед/л на втором этапе, что в сравнении было выше в 3,3 раза и статистически значимо ($F=2,6$, $p<0,001$). На третьем этапе (84-й день) разница между показателями АЛТ в обеих группах составила 2,6 раз ($p<0,003$), в первой группе пределах нормы $14,7 \pm 6,2$ Ед/л, а во второй группе выше границ нормы – $39,6 \pm 19,3$ Ед/л. При этом нами показано, что зависимость показателя АЛТ от второго и третьего этапов наблюдения (28 и 84 дня) в первой группе статистически не значима ($F=0,29$, $p>0,83$), во второй группе была достоверной и значимой ($F=2,4$, $p<0,001$) (рис. 3).

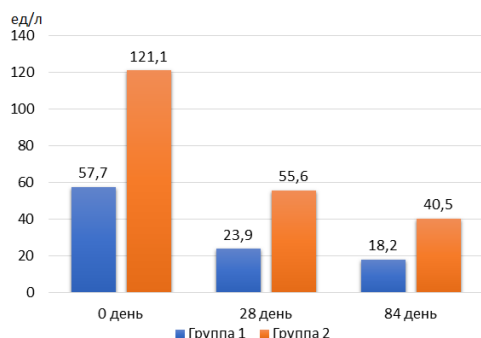


Рис. 4. Изменение уровня АСТ в группах исследования

Показатель АСТ последовательно снижался в обеих группах по этапам наблюдения

с $57,7 \pm 24,2$ Ед/л до $18,2 \pm 9,7$ Ед/л – в первой группе и с $121,1 \pm 38,1$ до $40,5 \pm 23,3$ Ед/л – во второй группе, в которой этот показатель был в 2 раза выше в сравнении с первой группой на всех этапах, что статистически значимо ($F=3,6$, $p<0,05$ и $F=1,4$, $p<0,01$).

Показатель АСТ на третьем этапе (84-й день) в первой группе пациентов с ХВГС стабилизировался в пределах нормы, во второй группе пациентов с ХВГС и циррозом значительно снижался, но был выше границ нормы (рис. 4).

Для оценки функциональной активности печеночных клеток и характеристики степени тяжести заболевания ХВГС оценивался уровень холинэстеразы. Данный показатель стабилизировался по этапам наблюдения: в первой группе наблюдалось последовательное повышение с $5650 \pm 65,3$ до $7356 \pm 32,2$ Ед/л, т.е. до нормальных параметров, что было статистически значимо ($F=6,9$, $p<0,0001$ и $F=3,6$, $p<0,0003$), во второй группе – с $3850 \pm 53,7$ до $5810 \pm 24,2$ Ед/л, что соответствует нижней границе нормальных значений и статистически значимо ($F=3,6$, $p<0,0003$ и $F=4,2$, $p<0,0001$). Показатели данного параметра в первой группе с выраженным фиброзом были выше в сравнении со второй группой в 1,5 раза ($p<0,001$) на первом этапе наблюдения и в 1,2 раза выше ($p<0,005$) на последующих этапах терапии ПППД (рис. 5).

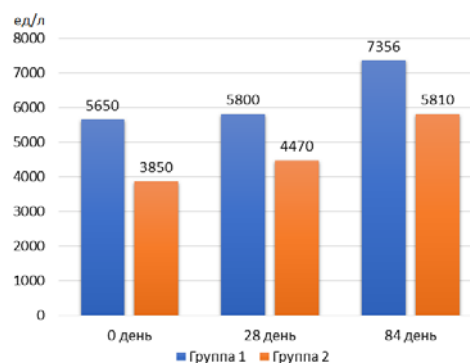


Рис. 5. Изменение уровня холинэстеразы в группах исследования

В периоде наблюдения в группах пациентов с ХВГС были исследованы маркеры холестаза и нарушения белково-синтетической функции печени – ГГТ и щелочная фосфатаза.

Показатель ГГТ в первой группе пациентов с ХВГС снижался на втором этапе терапии ПППД (28 дней) до верхней границы нормы (с $68,9 \pm 17,3$ до $60,1 \pm 10,1$ Ед/л) и окончательно нормализовался на третьем этапе терапии (84-й день) – $48,2 \pm 9,7$ Ед/л, что статистически значимо: $F=12,3$, $p<0,001$ и $F=16,4$, $p<0,003$. Во второй группе – с ХВГС и цирро-

зом наблюдалась значимая тенденция последовательного уменьшения показателя ГТТ по этапам наблюдения с $124,0 \pm 18,1$ до $64,3 \pm 12,2$ Ед/л ($F=17,8$, $p<0,001$ и $F=4,3$, $p<0,05$), произошла нормализация данного показателя в пределах границ нормы на 84-й день терапии ППД. Показатель ГТТ был в 1,8 раз выше во второй группе на первоначальном этапе (до лечения) по сравнению с первой группой с ХВГС ($p<0,001$) и в 1,3 раза выше уже на третьем этапе – 84-й день ($p<0,005$) (рис. 6).

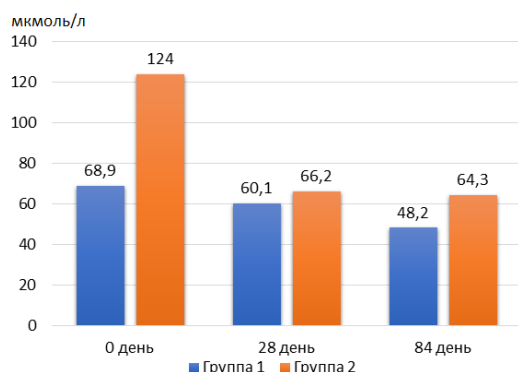


Рис. 6. Изменение уровня ГТТ в группах исследования

Показатель щелочной фосфатазы последовательно значимо снижался в первой группе пациентов с ХВГС с $178 \pm 23,1$ до $63,6 \pm 12,3$ Ед/л ($F=5,2$, $p<0,002$) и с $420 \pm 32,0$ до $94 \pm 23,0$ Ед/л ($F=43,3$, $p<0,001$) во второй группе и нормализовался в верхних пределах нормы.

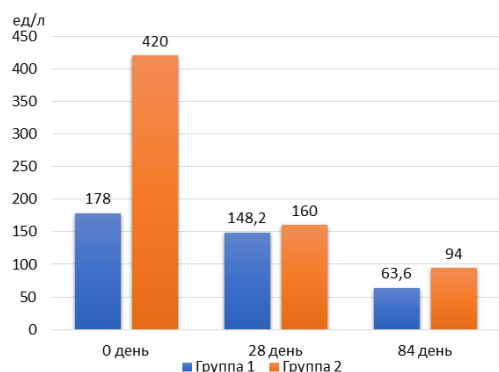


Рис. 7. Изменение уровня щелочной фосфатазы в группах исследования

Если на первом этапе наблюдения показатель щелочной фосфатазы был выше в 2,3 раза во второй группе пациентов с ХВГС ($p<0,0001$) по сравнению с первой группой, то на последующих этапах (28 и 84 дня) терапии

ППД данный показатель был выше в 1,5 раза ($p<0,0001$ и $p<0,001$, $p<0,005$) (рис. 7).

Таким образом, по данным исследования в первой группе больных с ХВГС с выраженным фиброзом печени все биохимические показатели на фоне терапии ППД восстановились до нормальных значений, во второй группе больных с циррозом печени часть показателей – общий белок, общий билирубин, щелочная фосфатаза, холинэстераза, ГТТ, глюкоза крови – имели тенденцию к нормализации, однако снижения уровня АЛТ и АСТ до значений нормы не наступило, несмотря на то, что проводимая терапия способствовала значительному улучшению функций печени.

Рядом авторов при исследовании современных схем противовирусной терапии ХВГС была показана ее высокая эффективность (до 95-97%) на ранней стадии без признаков цирроза печени [10-12].

В нашем исследовании у всех пациентов (100%) первой группы с выраженным фиброзом (F3 по шкале METAVIR) и у 6 из 9 больных (66,7%) циррозом печени класса В по Чайлд-Пью нормализовались биохимические анализы крови и достигнут непосредственный вирусологический ответ.

Заключение

В настоящее время в Российской Федерации при ХВГС противовирусная терапия препаратами прямого действия пангенотипной формы наиболее актуальна и широко используется в клинической практике. Ожидаемый эффект от ПВТ данными препаратами подразумевает не только эрадикацию вируса (HCV) и замедление прогрессирования заболевания, но и улучшение морфологической структуры и функции печени. По основным биохимическим показателям крови и вирусной нагрузке в динамике терапии ППД было показано, что у больных с ХВГС с выраженным фиброзом и циррозом печени эффективность лечения была достаточно высокой (100% и 66,7%, соответственно).

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Яппаров Рафаэль Галиевич – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, д. 18. E-mail: ufa.rcpbspid@doctorrb.ru. Тел.: 8(347)251-11-36.

Симонов Роман Олегович – к.м.н., врач-инфекционист отдела диспансерного наблюдения ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, 18. E-mail: 562654@mail.ru. Тел.: 8(347)251-11-36.

Гареев Евгений Мусинович – к.биол.н., доцент, старший научный сотрудник отдела нейрофизиологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: centre@alloplant.ru. Тел.: 8(347)293-42-07.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации / Н.Д. Ющук [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 77-81.
2. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации / Н.В. Соболева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 56-64.
3. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.
4. Жебрун, А.Б. Вирусный гепатит С: эволюция эпидемического процесса, эволюция вируса / А.Б. Жебрун, О.В. Калинина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2016. – № 1. – С. 102-112.
5. Полунина, Т.Е. Хронический гепатит С / Т.Е. Полунина, И.В. Маев, Е.В. Полунина // Медицинский совет. – 2009. – № 1. – С. 46-56.
6. Бредер, В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского Онкологического Научного центра им. Н.Н. Блохина / В.В. Бредер // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 4. – С. 4-12.
7. Мерабишвили, В.М. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры / В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили, О.Ф. Чепик // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 5-14.
8. Кожанова, Т.В. Современная диагностика гепатита С и интерпретация результатов выявления маркеров инфицирования / Т.В. Кожанова // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 27-31.
9. Биохимические показатели крови при разных стадиях хронизации вирусного гепатита В у детей / В.Г. Булыгин [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 49-52.
10. Кузнецов, Н.И. Современные принципы противовирусной терапии гепатита С / Н.И. Кузнецов, Е.С. Романова, Г.Ю. Старцева // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 23-27.
11. Эффективность затрат на нарлапревир при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве заболевания / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 122-125.
12. Противовирусная терапия у больных хроническим гепатитом С и предикторы ее эффективности / С.Н. Орлова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 5-12.
13. Next-generation sequencing sheds light on the natural history of hepatitis C infection in patients who fail treatment / T. Abdelrahman [et al.] // Hepatology. – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 88-97.
14. Large outbreak of hepatitis C virus associated with drug diversion by a healthcare technician / S. Alroy-Preis [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 67, № 6. – P. 845-853.

REFERENCES

1. Yushchuk N.D. [et al.]. The problem of viral hepatitis C in the Russian Federation. Therapeutic Archive. 2014;86(10):77-81. (in Russ.).
2. Soboleva N.V. [et al.]. The prevalence of hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation. Journal of Infectology. 2017;9(2):56-64. (in Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64.
3. Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. 11 issue. Pokrovsky V.I., Totolyan A.A., editors. Saint Petersburg: Pasteur Institute; 2018. 112 p. (in Russ.).
4. Zhebrun A.B., Kalinina O.V. Viral hepatitis C: the evolution of the epidemic process, the evolution of the virus. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2016;(1):102-112. (in Russ.).
5. Polunina T.E., Mayev I.V., Polunina E.V. Chronic hepatitis C. Medical Council. 2009;(1):46-56. (in Russ.).
6. Breder V.V. Risk factors for hepatocellular cancer in oncology practice. The experience of N.N. Blokhin Russian Cancer Research center. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016;(4):4-12. (in Russ.).
7. Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Epidemiology of liver cancer. Morbidity, mortality, dynamics of histological structure. Siberian Cancer Journal. 2015;(2):5-14. (in Russ.).
8. Kozhanova T.V. Modern diagnosis of hepatitis C and interpretation of the results of detection of infection markers. Medical Council. 2013;(10):27-31. (in Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-27-31.
9. Buligin V.G. [et al.]. Biochemical blood in various stages chronic viral hepatitis B in children. International Journal of Applied and Basic Research. 2014;(4):49-52. (in Russ.).
10. Kuznetsov N.I., Romanova E.S., Startseva G.Yu. Modern principles of antiviral therapy of hepatitis C. Russian Family Doctor. 2018;22(3):23-27. (in Russ.).
11. Gusev D.A. [et al.]. Cost-effectiveness of narlaprevir in the chronic hepatitis C (genotype 1) therapy in treatment-naïve patients and relapsers. Journal of Infectology. 2016;8(3):122-125. (in Russ.).
12. Orlova S.N. [et al.]. Antiviral therapy in patients with chronic hepatitis type C and predictors of its effectiveness. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2017;22(1):5-12. (in Russ.).
13. Abdelrahman T. [et al.]. Next-generation sequencing sheds light on the natural history of hepatitis C infection in patients who fail treatment. Hepatology. 2015;61(1):88-97. (in Engl.). doi: 10.1002/hep.27192.
14. Alroy-Preis S. [et al.]. Large outbreak of hepatitis C virus associated with drug diversion by a healthcare technician. Clin. Infect. Dis. 2018;67(6):845-853. (in Engl.). doi: 10.1093/cid/ciy193.