

Сурункали дельта гепатитда айрим вирусга қарши препаратларнинг самарадорлигини баҳолаш

Раимов К.Э.,

*Тошкент Тиббиёт Академияси Термиз филиали юқумли касалликлар,
дерматовенерология ва фтизиатрия кафедраси ассистенти*

Жумаев О.Б.

*Тошкент Тиббиёт Академияси Термиз филиали Педиатрия иши б-курс
талабаси*

raimovkamoliddin5555@mail.ru

Резюме Представлены результаты ПЭГ-ИФА-альфа 2-в – Альгерон в комбинации с нуклеозидным аналогом Тенофовир алафенамид (ТАФ) в терапии ХВДГ в течение 6 месяцев у 50 больных (основная группа). Диагноз заболевания устанавливался на основании выявления у больных маркеров гепатита В и гепатита Д – HbsAg, HBV-DNA, анти-дельта, HDV-RNA в ИФА и ПЦР. Активность патологического процесса в печени выявляли при помощи анализа аминотрансферазы. Стадия заболевания устанавливалась при помощи Фибросканирования печени. Альгерон назначался в дозе 1,5 мкг/кг/ неделю в комбинации с ТАФ по 25 мг/сутки. Эффективность данной схемы контролировалась после 4 инъекций (через 1 мес от начала лечения), а затем через 3 и 6 месяцев. Во второй (контрольной) группе 30 больным с тем же диагнозом назначали нуклеозидный аналог ТАФ по 25 мг в сутки (1 таблетка) на 2 года. В сроки через 3 и 6 месяцев от начала терапии контролировали вирусную нагрузку (ВН) дельта вируса. Установлено выраженное снижение ВН в основной группе во все сроки наблюдения. У 28,9% пациентов через 3 мес HDV стал не определяемым. У остальных больных ВН снизилась до 2000-3000 МЕ/мл, но не исчезла. Соответственно понижению ВН снижались уровни аминотрансфераз и уменьшался степень фиброза. Целесообразно более длительное применение данной схемы терапии. Во 2 группе больных монотерапия ТАФ привела к незначительному снижению ВН, нередко нарастая через 3 мес от начала терапии, затем, к 6 месяцу отмечено небольшое снижение ВР. Это, по-видимому, можно объяснить естественными процессами самоизлечения, чем эффект ТАФ.

Ключевые слова: ХДГ, диагностика, лечение, Альгерон, Тенофовир алафенамид, вирусная нагрузка, эффективность терапии, побочные явления

Resume

The value of efficiency of PEG-IFN-alfa 2-b Algeron was represented in combination with the analogy of nucleoside Tenofovir alafenamide (TAF) in therapy of CHDV during 6 months in 50 patients. The diagnosis of the disease was determined through revealing markers of hepatitis B and hepatitis D – HbsAg, HBV-DNA, anti- delta, HDV-RNA in ELISA and PCR in patients. The activeness of pathological process in liver was revealed with the help of aminotransferases test. The stage of illness was established through liver Fibro scanning. Algeron was prescribed in dose of 1,5 mcg/kg/week in combination with TAF in 25 mg/day. The efficiency of this scheme was tested after 4 injections (after 1 month from the beginning of the treatment), then after 3 and 6 months. The second group of 30 patients with same diagnosis were given TAF with 25 mg/day for 2 years. After 3 and 6 months from the beginning of the therapy the viral load (VL) of delta virus was examined. Significant decreases of VL were established in all periods of observation. After 3 months HDV in 28,9 of patients became undetectable. Other percentage of patients had deceased VL (2000-3000 IU/mg), but it did not disappear. Because of decrease of VL the level of aminotransferases and the level of fibrosis decreased respectively. Long-term use of the given scheme of therapy is more appropriate. In the second group of patients TAF monotherapy caused insignificant decrease of BH, often increasing in 3 months, then, small decline of BP is noted to the 6th month of the therapy. This is apparently - self healing, rather than TAF effect. Keys words: CHD, diagnosis, Algeron, Tenofovir alafenamide (TAF), viral load, therapy efficiency, side effects.

Гепатологиянинг энг муҳим муаммоларидан бири, бу сурункали дельта гепатит (СДГ) ни вирусга қарши даволаш масалаларидир. Бу муаммо дельта вирус очилганига қарийб 45 йил бўлганига қарамай, ҳамон очик бўлиб қолмоқда (1, 7). Бунинг асосий сабаби, дельта вирус нуқсонли бўлиб, у фақат гепатит В вирусининг юзаки антигени – HbsAg- ёрдамида ўз қобигига эга бўлади ва гепатоцитлар ичига бемалол кира олади. Ундан ташқари дельта вирус таркибида вирусга қарши препаратлар таъсир этувчи махсус ферментлар йўқлигидир (7, 11). Шунинг учун ҳам охириги йилларда вирусни ўлдирувчи эмас, балки дельта вируснинг хужайрага киришига қаршилик қилувчи препаратларни ишлаб чиқиш муҳим масала бўлиб турибди. Шу билан бир қаторда СДГ нинг бошқа муаммолари, яъни вируснинг тузилиши,

репликация жараёнлари (11-13), касалликнинг эпидемиологияси (2, 3), патогенези ҳамда клиник кечиши асосан ўз ечимини топган (1, 4, 6, 7).

Маълумки, дельта гепатит (ДГ) 2 та вариантда кечади: 1 вариант- коинфекция (ўткир гепатит В+ ўткир гепатит дельта)- бу ҳолда касаллик оғир ёки жуда оғир шаклда ўтиб, катта фоизда ўткир жигар энцефалопатияси (ЎЖЭ) билан яқунланади (1, 6, 7); 2-вариант- қачонки HBsAg ташувчи ёки сурункали вирусли В гепатит билан оғриган беморга дельта вируси тушиши натижасида ушбу беморда тез прогрессивлашиб борувчи сурункали жигар хасталиги ривожланиб, жуда катта фоизда жигар циррозига олиб боради (1,4,6). Шунинг қатъий таъкидлаш мумкинки, бошқа жигар хасталиклари доирасида бунчалик тез ривожланувчи хасталик йўқдир.

СДГ ни турли турли вирусга қарши препаратлар, жумладан нуклеозид аналоглари билан даволаш вирусга қарши сезиларли самара бермади (4, 6, 10, 16). Шунинг билан бирга интерферон препаратларини, айниқса пегилирланган (ПЭГ- ИФН) интерферонларларни 24-48 ҳафта давомида қўллаш 27-47% беморларда вирусологик, биокимёвий самара берди (8-10, 14, 16). Аммо, даволаш тўхтатилгандан кейин 6 ой ўтгач, кўпчилик беморларда вирус қайтадан пайдо бўлди (6, 14)

Россия Федерациясида ишлаб чиқилган ҳамда пегилирланган интерферонлар гуруҳига кирувчи Альгерон препарати 2015 йилгача гепатит С ни даволашда муҳим рол уйнаган (5).

Аммо, гепатит С ни даволаш учун дорилар бозорига янги вирусга қарши препаратларнинг чиқиши билан Альгероннинг гепатит С ни даволашдаги аҳамияти йўқолди.

Шунинг таъкидлаш лозимки, интерферонлар носпецифик вирусга қарши самарага эга, бу дегани, қайси вирус бўлишидан қатъий назар, улар интерферонлар таъсирида аксарият ҳолларда фаоллигини камайтиради ёки йўқотади.

Ушбу илмий ишнинг мақсади – СДГ билан оғриган беморларда пегилирланган интерферон альфа –2в (цепегинтерферон “Альгерон”) ҳамда нуклеозид аналоглардан бўлмиш Тенофовир алафенамид препаратларининг вирусологик самарасини баҳолаш бўлди.

Материал ва услублар. СДГ билан касалланган 50 та беморда Альгероннинг вирусологик, биохимиявий ҳамда жигарнинг эластиклик даражалари ўрганилди. СДГ ташҳиси беморларнинг анамнези (аввал ВГВ ўтказганлиги), кейинчалик дельта вирус аниқлангани, касалликнинг клиник кечиши,

серологик маркёрлар - қонда HBsAg, HBV-DNA +/-, анти-дельта ҳамда HDV мусбатлиги, аминотрансферазаларнинг турли даражада ошганлиги, Фиброскан аппаратида жигар эластиклигининг кўпайиши асосида қўйилди. Ушбу даво билан даволаш учун қуйидаги кўрсатмаларга амал қилинди : беморда HBV -ДНК-ПЦР мусбат/манфий, HDV-РНК-ПЦР-мусбат, жигар функционал синамаларининг юқорилиги ҳамда Фибросканда фиброз 1-2 ва ундан юқори бўлган ҳолларда. Альгерон препарати беморларга 1,5 мкг/кг дозада, ҳафтада 1 марта, тери остига, 24 ҳафта давомида тавсия этилди. Беморларга нуклеозид аналогларидан бўлмиш Тенофовир алафенамид 25 мг/суткада, камида 2 йил муддатга буюрилди.

Ушбу схема билан даволаш учун беморларда кўрсатма ва қарши кўрсатмалар мавжудлиги аниқланди. Агар беморларда декомпенсацияланган турли хасталиклар, жумладан жигарнинг суб-декомпенсацияланган циррози бўлган ҳолларда беморлар ушбу гуруҳга киритилмади. Беморларни кузатиш қуйидаги муддатларда амалга оширилди: даво бошлангач, 4 та инъекциядан сўнг, яъни 1 ойдан кейин, бу муддатда текшириш беморда тез вирусологик жавоб (ТЖ) бор-йўқлигини аниқлаш учун, кейинги текширув- даво бошлангач, 3 ойдан сўнг (12 инъекциядан кейин- яъни эрта вирусологик жавобни (ЭЖ) аниқлаш учун), кейинги текширув даволаш охирида, яъни 6 ойдан кейин ўтказилди. 2-гуруҳ беморлар (назорат гуруҳи) – 30 та бемор бўлиб, улар асосан нуклеозид аналоги гуруҳига кирувчи Тенофовир алафенамид препаратини 25 мг/суткада қабул қилишди. Иккала гуруҳ беморларига гепатопротекторлар ҳамда антифибротик препаратлар гуруҳига кирувчи Ливерин дориси буюрилди. Назорат гуруҳидаги беморлар ҳам даво бошлангач, 3,6 ойларда текширувдан ўтиб туришди.

Текширув натижалари. Беморлар Альгерон препаратини, умуман олганда, ёмон ўтказишмади, яъни бирорта бемор қайсидир ножўя таъсир натижасида дорини тўхтатмади. Шу билан бир қаторда интерферонлар учун жуда ҳам хос бўлган айрим ножўя таъсирлар беморларда кузатилди (жадвал 1). Энг кўп учраган ножўя таъсир – бу гриппга ўхшаган ҳолат бўлиб, беморларда турли даражада кузатилган совқотиш, оёқ-қўллар ва умуман танада оғриқлар бўлиши, тана ҳароратининг кўтарилиши, бош оғриши, иштаҳа пасайиши, айрим ҳолларда кўнгил айнаши каби белгилар билан ифодаланди.

Айниқса, бу белгилар биринчи инъекциядан сўнг кучли бўлди, иккинчи, айниқса ундан кейинги инъекциялардан кейин беморларда бу ҳолат кескин камайди. Шунини айтиш лозимки, 4 та инъекциядан сўнг (даво бошлангач, 1

ойдан кейин) кўпчилик беморларда тромбоцитлар сонининг пасайиши кузатилди, ҳамда бу таъсир 3 ойдан кейин, яъни 12 та инъекциядан кейин кучлироқ ривожланди. Айрим беморларда тромбоцитларни кўпайтириш мақсадида вақтинча Альгеронни тўхтатиб турилди ёки тромбоцитларни кўпайтирувчи препаратлар – Тромбопаг (Револейд, Эльбоникс) препаратлари қўлланди.

Беморлар ёши ва жинси бўйича қуйидагича тақсимланди (жадвал 2). 16-20 ёшда бирорта ҳам бемор учрамади.

Бу ёшда беморларнинг йўқлигини 2000 йилдан бошланган вирусли гепатит В га қарши эмлашнинг амалиётга киритилгани, деб баҳолаш мумкин.

Беморларнинг ёши асосан 21-50 ёш орасида бўлиб, 21-30 ёшда 7 та бемор (14,0%), 31-40 ёшдаги беморлар 14 кишини (28,0 %) , 41-50 ёшда эса 12 нафарни (24,0 %) ташкил этди. Ушбу гуруҳларда беморларнинг кўплигини 1970-2000 йилларда бўлган жуда юқори касаллик кўрсаткичлари билан боғласа туғри бўлади.

Касалликнинг эркакларда кўпроқ учраши эса адабиётларда келтирилган маълумотлар, яъни эркакларнинг вирусли ГВ га нисбатан генетик жиҳатдан кучсизлигини, уларда кўпроқ HBsAg-ташувчилик ривожланишини ҳамда дельта вирус юктириш

имконияти юқори бўлиши билан тушунтириш мумкин (жадвал 2). Назорат гуруҳида ҳам беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши 1-гуруҳ беморларига ўхшаш бўлди (жадвал.2)

Иккала гуруҳ беморларида дельта вирус юкламаси (ВЮ) нинг (HDV-RNA-ПЦР-микдорий) динамикаси тўғрисидаги маълумотлар қуйида келтирилган (жадвал 3).

Жадвалдан кўриниб турибдики, ушбу гуруҳ беморларида даво бошланишдан олдинги ўртача ВЮ $8\,777\,840\text{ ME}$ ($8,7 \times 10^6$) даражани, яъни жуда юқори кўрсаткични намоён қиляпти. Даво бошлангач, 4 та инъекциядан кейинги ВЮ эса $263\,876\text{ ME}$ га пасайди ($2,6 \times 10^5$) Р ().

Шуни айтиш лозимки, агар 4 инъекциядан сўнг беморларда ВЮ камаймаса ҳам, улар текширувдан чиқарилмади, чунки ҳамма беморларда ҳам 1 ой муддатда ВЮ камаймаслиги мумкин. Шунинг учун уларга давони давом эттириш ҳамда яна 8 та инъекциядан кейин (2 ойдан сўнг) ВЮ ни текшириш тавсия этилди. Даво бошлангандан кейинги 3 ойлик муддатда дельта ВЮ яна сезиларли даражада – $31\,987\text{ ME}$ гача ($3,1 \times 10^4$) камайди (Р).

Ушбу муддатда HDV-RNA-ПЦР пасаймаган, ёки, аксинча, кўпайиб кетган беморларда, бошқача қилиб айтганда, вирусологик самара бўлмаган ҳолатларда Альгерон препарати тўхтатилиб, беморлар Тенофовир алафенамид 25мг/суткада ни давом эттирдилар. Бундай беморлар 5/50 ни, яъни 10,0% ни ташкил этди. Давони давом эттираётганлар гуруҳидаги беморларни кейинги текшируви 6 ойдан кейин - (24 та инъекциядан сўнг), яъни давони охирига бориб ўтказилди. HDV-RNA-ПЦР нинг бу муддатдаги ўртача кўрсаткичи 3989 МЕ/мл ($3,9 \times 10^3$ коп HDV/мл) га камайди Р ().

Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, ушбу гуруҳ беморларидан 9 нафарида (20,0%) HDV-RNA-ПЦР 3 ойдан сўнг манфий натижа берди, 4 нафарида (8,9 %) эса манфий натижа 6 ойдан кейин (24 та инъекциядан сунг), яъни давони охирига бориб кузатилди. Шундай қилиб, манфий натижага эришганлар сони умумий 13 кишини (28,9%) ни ташкил этди. Таъкидлаш лозимки, 3 ойдан кейин манфий натижага эришган беморларнинг аксариятида бошлангич вирус юкламаси нисбатан паст (3000-10000 МЕ/мл) бўлган. Демак, нисбатан паст вирус юкламали беморларни давонинг башорати нуктаи назаридан муваффақиятли гуруҳга киритиш мумкин.

Тенофовир алафенамид монотерапиясини олган беморлар гуруҳидаги (назорат гуруҳи) HDV вирус юкламаси динамикаси жадвал 3 да келтирилган. Ушбу гуруҳда ҳам ВЮ нинг ўртача кўрсаткичи даво бошланишдан олдин 5104626 ни ($5,1 \times 10^6$ МЕ/мл) ташкил этди.

1-гуруҳдан фарқли ўларок, бу гуруҳдаги беморларда 1 ойдан кейинги назорат ўтказилмади, чунки 1 ойлик даво Тенофовир алафенамид учун жуда ҳам кам муддат ва бу муддатда вирусологик жавобнинг бўлиши мантиққа тўғри келмайди.

Шунинг учун беморлар даво бошлангач, 3 ойдан сўнг текширилди. Ушбу муддатда вирус юкламасининг ўртача кўрсаткичи $492176 - 4,9 \times 10^5$ МЕ/мл ни, 6 ойдан кейин эса $47677 - 4,7 \times 10^4$ ни ташкил этди.

Иккала гуруҳда вирус юкламасининг таққосланиши, бу кўрсаткич 1-гуруҳ беморларида ишончли равишда пасайганидан далолат беряпти. 2-гуруҳ беморларида вирус юкламасининг нисбатан камайиши, асосан, тузалишнинг табиий жараёнлари ҳамда беморлар қабул қилган гепатопротекторлар ҳамда антифибротик препаратлар ҳисобига булиши мумкин.

Хулосалар

1. Альгерон ҳамда Тенофовир алафенамид комбинациясини 6 ой (24 ҳафта) давомида қўллаш ижобий натижа беради ва ушбу препаратни вирусологик даво сифатида ишлатиш мақсадга мувофиқ.
2. Даволаш жараёнида интерферонлар учун хос бўлган ножўя таъсирлар кузатилади, аммо улар препаратни тўхтатиш учун асос бўла олмайди. Энг кўп учрайдиган ножўя таъсир – бу гриппга ўхшаш синдромдир.
3. Альгерон препаратини узокрок, яъни 1 йил (48 ҳафта) давомида куллаб куриш мақсадга мувофиқдир, чунки беморлар 6 ой давомида даволанганда вирус юкламаси аксарият холларда 2000-3000 МЕ/мл гача пасайди ҳамда факат 28,9 % да манфий натижага эришилди.

Адабиетлар

1. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит Д: клиническая характеристика, течение и прогноз //Клиническая гепатология, 2009, N. 1. С 47-50.
2. Брико Н. И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. В 2 т. М., Медицинское информационное агентство, 2019
3. Дадашева А.Э. К вопросу о широте распространения инфекции, вызванной вирусом гепатита Д в Азербайджане// Биомедицина (Баку).2017 N.1. с. 11-13
4. Есмембетов К.И., Абдурахманов Д.Т., Одинцов А.В., Мухин Н.А. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия),//Клиническая медицина. 2013. Т. 91. N 5. С.22-26
5. Корочкина О.В., Михайлов Е.А.,Соболевская О.Л. Опыт использования отечественного пегилированного интерферона Альгерон в лечении хронического гепатита С. Практическая медицина, 2014, 7 (83) с. 153-155
6. Левитан Б.Н., Дедов А.В. Гепатит дельта -2019. Часть II: современное лечение и его перспективы //Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. N. 28. С. 76-82
7. Rizzetto M., Canese M.G., Arico S . et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // Gut, 1977. Vol 18. N 12. P 997-1003.
8. Heller T., Rotman Y., Koh C. et al. Longterm therapy of chrpnic delta hepatitis with peginterferon alfa// Aliment Farmacol. Ther. 2014. Vol. 40/ N1. P. 93-104

9. Heidrich B., Yurdaydin C., Kabaham G. et al. Late HDV RNA relaps after peginterferon alfa-based therapy of chronic hepatitis delta //Hepatology. 2014. Vol 60. N. 1. P. 87-97
10. Smedile A., Rizzetto M. HDV : thirty years later // Dig Liver Dis. 2011. Vol. 43. Suppl. 1. P. S15-188.
11. Rizzetto M. The adventure of delta // Liver Int. 2016. Vol. 36. P. 135-140.
12. Sheu G.T. Initiation of hepatitis delta virus (HDV) replication: HDV RNA encoding the large delta antigen cannot replicate // J.Gen. Virol. 2002. Vol. 83. Pt.10. P. 2507-2513.
13. Taylor J.M. Hepatitis D. Virus replication// Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2015. Vol. 5. N 11. P. a021568
14. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Ernst S. et al. 04 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated-interferon-a-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV-RNA relapse after treatment: the hidit-2 study //J. Hepatology. 2014. Vol. 60. P. 2-3
15. Wranke A., Serrano B.C., Heidrich B. et al . Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta // Hepatology., 2017. Vol. 65. N 2. P. 414-425
16. Triantos C., Kalafateli M., Nikolopoulou V., Burroghs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D//Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol.35. N 6. P. 663-673.

Жадвал 1

Альгерон +ГАФ билан даволанган беморларда учраган ножух таъсирлар

Т.р.	Ножух таъсирлар	Учраши абсолют курсат.	%
1	Гриппсимон синдром	45	90,0
2	Астения, холсизлик	10	20,0
3	Тромбоцитопения	40	80,0
4	Лейкопения	14	28,0
5	Инъекция урнида кичиш ва кизариш	10	20,0
6	Вазн пасайиши	8	16,0

Жадвал 3

СВДГ беморларини Альгерон ва Тенофовир алафенамид комбинацияси ҳамда Тенофовир алафенамид монотерапияси билан даволагандаги HDV вирус юкламасининг (копия HDV/мл) динамикаси

Жадвал 3

СВДГ беморларини Альгерон ва Тенофовир алафенамид комбинацияси ҳамда Тенофовир алафенамид монотерапияси билан даволагандаги HDV вирус юкламасининг (копия HDV/мл) динамикаси

Альгерон+ТАФ n=50				ТАФ n=30		
Ёш кат	Эркак	Аёл	Жами	эркак	Аёл	Жами
16-20	-	-	-	-	-	-
21-30	7 (14,0%)	7 (14,0%)	14 (28,0%)	7(23,3%)	4(13,3%)	11(36,4%)
31-40	14 (28,9%)	7 (14,0%)	21 (42,0%)	8(26,7%)	2(6,7%)	10(33,4%)
41-50	12(24,0%)	2 (4,0%)	14(28,0)	3(10,0)	4(13,3%)	7(23,3%)
51-60	1 (2,0%)	-	1 (2,0%)	1(3,3)	1(3,3)	2(6,7%)
Жами	34 (68,0)	16 (32,0)	50 (100,0)	19(63,3%)	11(36,6%)	30(100%)

Даво муддати	Альгерон+ТАФ		ТАФ	
Даводан олдин	8777840	8,7x10 ⁶	5104626	5,1x10 ⁶
1 ойдан кейин (4 та инъекциядан сунг)	263876	2,6x10 ⁵	-	-
3 ойдан кейин (12 та инъекциядан сунг)	31987	3,1x10 ⁴	492176	4,9x10 ⁵
6 ойдан кейин (24 та инъекциядан сунг)	3989	3,9x10 ³	47677	4,7x10 ⁴

Изох: ТАФ кабул қилган беморлар гуруҳида 1 ойдан сунг вирус юкламаси текширилмаган;