

УДК 616.36-002.2-085.281.8

DOI: 10.14427/jipai.2017.2.6

Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С

С.В. Жаворонок, В.Р. Гутмане, Т.В. Зновец, И.В. Юркевич, И.А. Карпов, В.М. Мицура, Е.В. Воропаев, О.В. Солдатенко, Т.М. Барьяш, Л.А. Анисько, Т.А. Рогачева, Л.В. Сиваченко, Л.С. Жмуровская, С.О. Вельгин, Н.Н. Юровский

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», г. Минск, Республика Беларусь

Antiviral therapy of chronic viral hepatitis C

S.V. Zhavoronok, V.R. Gutmane, T.V. Znovetz, I.V. Yurkevich, I.A. Karpov, V.M. Mitsura, E.V. Voropaev, O.V. Soldatenko, T.M. Baryash, L.A. Anisko, T.A. Rogacheva, L.V. Sivachenko, L.S. Zhmurovskaya, S.O. Velgin, N.N. Yurovsky

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

City clinical hospital of infectious diseases, Minsk, Belarus

Аннотация

Целью исследования являлась оценка исходов лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С препаратами прямого противовирусного действия, включая завершивших ранее лечение интерферонами неудачно, имеющих неблагоприятные варианты однонуклеотидных полиморфизмов гена IL-28B, а также стадию цирроза печени (ЦП). Методом сплошной выборки в исследование были включены 589 пациентов, пролеченных интерферонами (ИФН) и рибавирином (РБВ), и 210 пациентов, которые завершили терапию препаратами прямого противовирусного действия (ПППВД). Терапия ПППВД оказалась эффективнее в 1,5 раза по сравнению с применением ИФН и РБВ ($\chi^2=93,7$, $p<0,001$), в том числе у пациентов с первым генотипом – в 2,1 раза. Из пациентов, ранее завершивших лечение ИФН и РБВ неудачно, 100% достигли ответа. При лечении ПППВД пациентов с ЦП и наличии противопоказаний к назначению РБВ следует использовать пролонгированные схемы лечения. У каждой второй HCV-инфицированной женщины репродуктивного возраста диагноз устанавливается при диспансерном наблюдении по беременности и родам ($p=0,03$), а эффективность их терапии ПППВД достигает 100%.

Ключевые слова

Препараты прямого противовирусного действия, гепатит С.

Summary

The aim of the study was to evaluate the outcome of treatment of patients with chronic viral hepatitis C, who received direct-acting antiviral (DAA) drugs, including those who had non-response to interferon therapy, with unfavorable variants of single nucleotide polymorphisms (SNP) of interleukin-28B gene, and with the liver cirrhosis. 589 patients with chronic viral hepatitis C, treated with interferons (IFN) and ribavirin (RBV), and 210 patients who completed the therapy with DAA drugs, were selected for the study. DAA therapy proved to be 1.5 times more effective than the use of IFN and RBV ($\chi^2 = 93.7$, $p < 0.001$), including 2.1 times in patients with the first genotype. In the treatment of direct antiviral drugs by patients with liver cirrhosis and with contraindications to ribavirin, prolonged treatment regimens should be used. For every second HCV-infected woman of reproductive age, the diagnosis is established during routine pregnancy and childbirth surveillance ($p = 0.03$) and DAA therapy effectiveness reaches 100%.

Keywords

Direct antiviral drugs, hepatitis C.

Введение

Большим прорывом последних лет в лечении хронического вирусного гепатита С (ХВГС) стало создание и использование препаратов прямого противовирусного действия (ПППВД), характеризующихся высокой специфичностью и эффективностью применения [1]. Однако наличие ПППВД до настоящего времени не смогло полностью вытеснить схемы лечения, включающие интерферон (ИФН, IFN) и рибавирин (РБВ, RBV), с международного рынка [1, 2].

При этом практически полностью прекратилось использование для этих целей «стандартных» («короткоживущих») ИФН α -2b и α -2a и используются лишь пегилированные (ПЕГ-ИФН). Тяжелые побочные (нежелательные) эффекты характерны для всех схем лечения с применением ИФН [3]. В настоящее время доказано влияние генетических факторов на эффективность схем противовирусной терапии с включением ИФН [3-6]. IL-28B – цитокин с иммуномодулирующей активностью. В структуре гена (ДНК), кодирующего IL-28B, возможны замены нуклеотидов («генетические полиморфизмы»). Единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене IL-28B коррелируют со стойким вирусологическим ответом (СВО) при лечении пациентов ПЕГ-ИФН и РБВ [3-6]. В Российской Федерации остаются актуальными схемы, в состав которых входит цеПЭГ-ИФН альфа-2b, особенно при лечении пациентов со GT2 и GT3 ВГС [2].

Точками приложения ПППВД являются неструктурные белки (NS) генома вируса гепатита С, необходимые для его репликации (NS3, NS4A, NS5A, и NS5B). К ингибиторам комплекса сериновой протеазы белков NS3/4A (ответственны за процессинг полипротеина ВГС) относятся препараты асунапревир (ASP), паритапревир (PTV), симепревир (SMP). Асунапревир используется в комбинации с даклатасвиром (DAC), а также с Peg-IFN, RBV и DAC в основном против GT1 (субтип 1b) ВГС, у пациентов с компенсированным ЦП [1]. Препарат SMP эффективен против GT1 и GT4 ВГС, может использоваться в комбинации с Peg-IFN и RBV, а также с софосбувиром (с или без RBV) [1]. Паритапревир используется в комбинации – омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (OMB+PTV/r+DAS) [1,2]. Данное сочетание препаратов применяется для лечения пациентов с GT1 (включая субтипы 1a и 1b) без ЦП и с компенсированным ЦП, а также после трансплантации печени [1]. NS5A-белок обладает функциями репликации, сборки вирионов. К его ингибиторам относятся даклатасвир (DAC),

OMB, ледипасвир (LDV) [1]. LDV используется в комбинации с софосбувиром (SOF); эффективен против GT1, GT4, GT5, GT6, а также коинфицированных ВИЧ; у пациентов с декомпенсированным циррозом (GT1 ВГС) [1]. DAC используется против GT1, GT2, GT3, GT4 ВГС, а в комбинации с SOF данный препарат эффективен против GT2 и GT3 [1]. DAS – нуклеотидный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, кодируемой геном NS5B, входит в комбинацию препаратов, указанных выше [1].

Одним из основных современных средств лечения ВГС стал софосбувир (SOF), который применяется как с ИФН и РБВ, так и с другими ПППВД, такими, как DAC, SMP, LDV. SOF применяется для лечения пациентов с GT1, GT2, GT3 и GT4 ВГС [1]. Согласно рекомендациям EASL 2016, ПЕГ-ИФН и РБВ в комбинации с софосбувиром могут использоваться как компоненты альтернативной терапии для пациентов с 5 и 6 генотипами (GT) ВГС без цирроза печени (ЦП) и у пациентов со сформированным ЦП (3, 5, 6 генотипы) [1].

Наличие SNP в гене IL-28B не влияет на достижение СВО при применении безинтерфероновых схем терапии [1].

Важный вклад в успех терапии вносит продолжительность лечения пациента: недостаточная продолжительность лечения пациента с ЦП может привести к «не ответу» или рецидиву заболевания в будущем [1]. Были проведены исследования, в ходе которых было выявлено, что негативное влияние на достижение СВО пациентами с ЦП является наличие у них тромбоцитопении менее 90×10^9 кл/л [7].

В Республике Беларусь первые схемы безинтерфероновой терапии были зарегистрированы в 2016 году. Представляет несомненный интерес оценка эффективности данных препаратов и изучение факторов, оказывающих влияние на успешность лечения.

Целью исследования являлась оценка исходов лечения пациентов с ХВГС препаратами ПППВД, в том числе ранее завершивших терапию IFN неудачно, имеющих единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена IL-28B, а так же на стадии ЦП.

Материал и методы

Методом сплошной выборки было отобрано 589 пациентов, страдающих ХВГС, пролеченных IFN и RBV, с 2009 г. по 2015 г. и 210 пациентов, страдающих ХВГС, которые получали в соответствии с EASL 2015 и 2016 [1,8] лечение ПППВД с 2015 г. и завершили его до марта 2017 г. Кли-

нико-лабораторное обследование пациентов, включавшее общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови и ПЦР на РНК HCV, проводилось до начала лечения, после 2, 4, 8, и 12 недель на фоне терапии, а также спустя 12 недель и 24 недели после завершения терапии. УЗИ органов брюшной полости, включавшее эластометрию печени проводили до начала лечения и после ее завершения.

Из 589, пролеченных IFN и RBV, было 337 мужчин и 252 женщины, из них женщин репродуктивного возраста (15-44 года по ВОЗ) – 53,2% (138 из 252). Соотношение М/Ж = 1,3. Медиана возраста составила 39 лет с минимальным возрастом 23 года и максимальным 69 лет.

Из 210 пациентов, пролеченных ПППВД было 96 мужчин и 114 женщин, из них репродуктивного возраста – 88 (41,9% от всех пациентов). Среди женщин репродуктивного возраста в 51 (58±5,26%) случае диагноз ХГС был верифицирован впервые при постановке на диспансерный учет по беременности и родам ($\chi^2=4,45$, $p=0,03$). Остальные женщины с выявленным ХГС до беременности противовирусное лечение не получали в связи возможными побочными эффектами и невысокой эффективностью ИФН-терапии и откладывали лечение после родов. Соотношение мужчины/женщины = 0,8. Медиана возраста составила 49 лет с минимальным возрастом 19 лет и максимальным 77 лет. В терапии данной группы использовался зарегистрированный в РБ препарат «Викейра Пак» (OMB+PTV/r+DAS) – 26 из 210, а так же софосбувир в комбинации с даклатасвиром – 25 из 210, или с ледипасвиром – 127 из 210. Основной схемой лечения пациентов с 1 генотипом (ГТ 1) являлась комбинация SOF и LDV (с или без RBV) – 136 из 184, а пациентов с ГТ2 и ГТ3 – SOF и DAC (с или без RBV) – 25 из 25.

При анализе результатов лечения ПППВД и ИФН и РБВ основным критерием успеха терапии был «стойкий вирусологический ответ через 12 недель» (СВО12) – случаи отрицательного результата ПЦР на РНК ВГС через 12 недель после окончания курса лечения, а также СВО24 – отрицательный результат РНК через 24 недели после окончания курса лечения [3].

Критерии исключения: пациенты, коинфицированные ВИЧ, другими вирусными гепатитами, с низкой комплаентностью (не посещали врача-инфекциониста по месту жительства), пациенты, у которых схема терапии ПППВД не соответствовала рекомендациям EASL 2016 [1].

Выявление SNP 39743165T> G (rs8099917) и SNP 39738787C> T (rs12979860) гена IL-28B

(классификация NCBI) с использованием метода ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) было внедрено в УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» (ГИКБ) г. Минска с 2013 г [6].

Статистическая обработка полученной информации проводилась с помощью программы STATISTICA v 6.0. Количественные данные подвергались анализу при помощи непараметрического критерия χ^2 , точного критерия Фишера, откорректированный метод Вальда (для расчета доверительных интервалов). Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение

Среди 589 пациентов, пролеченных ИФН и РБВ, у 50% (297 из 589) был ГТ1, у 6% (37 из 589) – ГТ2, у 43% (252 из 589) – ГТ3, у 1% (3 из 589) – смешанный ГТ.

Среди завершивших терапию ПППВД у 87% (184/210) был выявлен ГТ1 ВГС, у 2% (4/210) – ГТ2, у 10% (21/210) – ГТ3, у 1% (1/210) – ГТ4.

Было отмечено, что в первой выборке пациентов (ИФН и РБВ) количество пациентов с ГТ3 было сопоставимо с количеством пациентов с ГТ1. Во второй же выборке (ПППВД) преобладали пациенты с ГТ1.

Из числа пролеченных ИФН и РБВ, 23,4% (138 из 589) прошли исследование на субтипирование генотипа ВГС. Среди них субтип 1a выявлен у 6% (9 из 589), субтип 1b – у 51% (70 из 589), 1a и 1b – у 4% (5 из 589), 3a – 36% (50 из 589), 3b – у 2%, 1b и 3a – у 1%.

Субтипирование генотипа ВГС у пациентов, завершивших терапию ПППВД, выполнялось у 45,3% (95 из 210). Субтип 1a выявлен у 8,4% (8 из 95), 1b – у 85,4% (81 из 95), 1a и 1b – у 2,2% (2 из 95). Субтип 3a выявлен у 1%, 3b – у 1%, 3a и 3b – у 1%. Субтип 4d выявлен у 1%.

Среди пролеченных ИФН и РБВ СВО24 достигли 65% (382 из 589). СВО24 у пациентов с ГТ1 было зафиксировано у 47% (139 из 297), с ГТ2 – у 78% (29 из 37), с ГТ3 – у 84% (212 из 252). Не ответили на ИФН-терапию 35% (207 из 589) пациентов, из них преобладали пациенты с ГТ1 – 27% (159 из 207) и ГТ3 – 7% (40 из 207).

Среди лиц, пролеченных ПППВД, 36,2% (76/210) ранее не ответили на ИФН-терапию («повторно леченные»), из них СВО24 достигли 100%. Впервые пролеченные ПППВД («наивные») составили 63,8% (134/210), из них СВО24 достигли 98,5% (132/134).

Всего терапия ПППВД позволила достичь СВО12, и затем СВО24 у 208 из 210 пациентов с ХВГС, что составило 99%, и оказалась эффективнее в 1,5 раза, в сравнении с ИФН и РБВ ($\chi^2=93,7$, $p<0,001$). Достижение СВО24 у пациентов с ГТ1 было зафиксировано у 98,9% (182 из 184), что выше в 2,1 раза, в сравнении с результатами ИФН-терапии, с ГТ2 – 100%, что выше в 1,3 раза, с ГТ3 – 100%, что выше в 1,2 раза.

Анализ исходов ИФН-терапии показал, что пациенты с ГТ2 и ГТ3 лучше отвечают на лечение, чем с пациенты с ГТ1 ($\chi^2=86,5$, $p<0,001$) (рис. 1) [9].

Определение стадии фиброза (Ф) с помощью метода эластометрии проводилось у 202 из 210 (96,2 %) пациентов, завершивших терапию ПППВД. Из них пациенты на стадии фиброза 0-1 (Ф0-1) составили 25,2% (51 из 202), на стадии Ф1-2 – 6,9% (14 из 202), Ф2-3 – 42,1% (85 из 202), Ф3 – 6,9% (14 из 202), Ф3-4 – 18,9% (38 из 202). Доля пациентов на стадии Ф3-4, пролеченных ИФН и РБВ, составила 12% (70 из 589), а среди завершивших безинтерфероновые схемы – 18,9%, что делает последнюю выборку труднее в плане терапии и достижения СВО.

Среди завершивших лечение ПППВД 26 из 210 получали паритапревир 75 мг/ ритонавир 50 мг, омбитасвир 12,5 мг, дасабувир 250 мг (ОМВ+РТВ/г+DAS); 4 из 210 – ОМВ+РТВ/г+DAS и RBV (1000 мг при массе тела менее 75 кг, 1200 мг при массе тела более или равной 75 кг). 127 из 210 пациентов принимали софосбувир (SOF), ледипасвир (LDV); 9 из 210 – SOF, LDV, RBV. 25 из 210 были пролечены по схеме SOF, даклатасвир (DAC); 16 из 210 – SOF, DAC, RBV. 1 из 210 получал SOF, Peg-IFN

180 мкг/нед, RBV; 1 из 210 – SOF, Peg-IFN; 1 из 210 – симепревир, SOF.

В процессе лечения схемами, включающими ПППВД и RBV, у 6,7% (2 из 30) развилась анемия средней степени тяжести, требующая коррекции дозы RBV.

В выборке пациентов, завершивших лечение IFN и RBV, 87,4% (518/589) имели стадию Ф0-3 (включая Ф3). СВО24 достигли 69,1% (358/518).

Пациенты на стадии Ф0-3, пролеченные ПППВД, составили 81,1% (172/210), среди них 64% (110/172) были впервые пролечены против ВГС препаратами прямого противовирусного действия («наивные»), 36% (62/172) неудачно завершили ИФН-терапию и были повторно пролечены ПППВД («повторно леченные»). СВО24 достигли 100%, включая не ответивших ранее на терапию IFN и RBV.

Анализ исходов лечения пациентов, страдающих ХВГС, на стадии Ф0-3, показал, что эффективность применения ПППВД в сравнении с ИФН-терапией, выше в 1,4 раза.

Пациенты с ГТ1 ВГС на стадии Ф0-3, пролеченные IFN и RBV, составили 48,1% (249/518). У 24,9% (62 из 249) был выявлен субтип 1b, у 2,8% (7 из 249) – субтип 1a. СВО24 достигли 51,4% (128 из 249), в том числе с ГТ 1b – 42% (26 из 62), с ГТ 1a – 14,3% (1 из 7). Среди пролеченных ПППВД на стадии Ф0-3 пациенты с ГТ1 составили 87,8% (151 из 172), с ГТ 1b – 36,4% (55 из 151), с ГТ 1a – 4,6% (7 из 151). Терапию SOF и LDV (с или без RBV) получали 74,8% (113 из 151), SOF и DAC (с или без RBV) – 19,2% (29 из 151). СВО24 достигли 100%, включая пациентов с ГТ1b и ГТ1a, а также

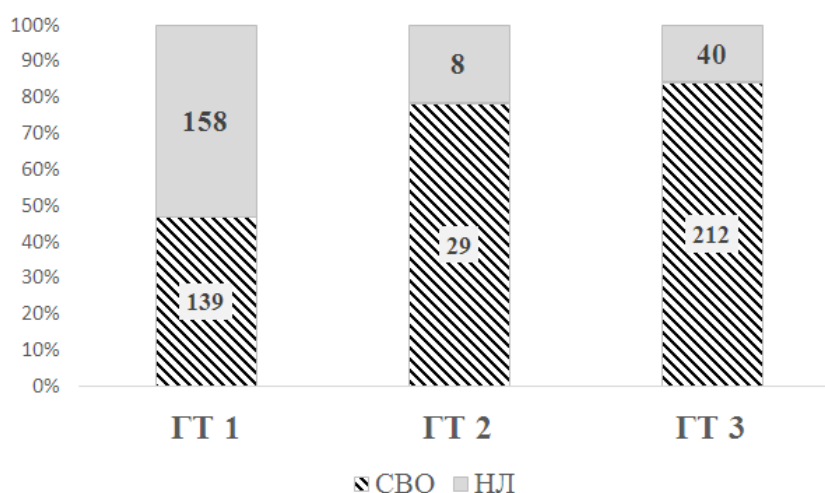


Рис. 1. Результаты ИФН-терапии у пациентов с ГТ1, ГТ2 и ГТ3

«повторно леченных» пациентов. Частота СВО24 у пациентов с ГТ1 на стадии Ф0-3 выше в 2 раза в пользу применения ПППВД.

Пациенты с ГТ3 ВГС на стадии Ф0-3, пролеченные IFN и RBV, составили 44,6% (231 из 518). 87% (201 из 231) достигли СВО24. Среди пролеченных ПППВД на стадии Ф0-3 пациенты с ГТ3 составили 9,4% (16 из 172). Терапию SOF и DAC (с или без RBV) получали 16 из 16. Показатель СВО24 у пациентов с ГТ3 на стадии Ф0-3, пролеченных ИФН и РБВ, оказался сопоставим с таковым у завершивших лечение ПППВД.

Пациенты с ГТ2 ВГС на стадии Ф0-3, пролеченные IFN и RBV, составили 6,8% (35 из 518). 77,1% (27 из 35) достигли СВО24. Среди пролеченных ПППВД на стадии Ф0-3 пациенты с ГТ2 составили 2,9% (5/172). Терапию SOF и DAC (с или без RBV) получали 3/5. СВО24 достигли 100%. Частота СВО24 у пациентов с ГТ2 на стадии Ф0-3 выше в 1,3 раза в пользу применения ПППВД.

SNP (а также мутантные аллели, МА) гена IL-28B, были выявлены у 107 пациентов с ГТ1 (вне зависимости от стадии фиброза), пролеченных ИФН и РБВ, среди них 92 из 107 обследованы на SNP в 1 зоне (rs12979860), 15 из 107 – в 2 зонах: rs12979860 и rs8099917. Среди пациентов с МА в SNP гена IL-28B в зоне: rs12979860, СВО24 достигли 38% (35 из 92). Пациенты с благоприятным вариантом гена IL-28B rs12979860 СС составили 25% (23 из 92), СВО24 достигли 82,6% (19 из 23). Пациенты-гетерозиготы с мутантным аллелем (МА) в SNP rs12979860 СТ составили 54,3% (50 из 92), СВО24 был зафиксирован у 28% (14 из 50). Наличие хотя бы одного МА в гене интерлейкина-28В у пациентов с ГТ1 являлось преградой в достижении СВО при лечении ИФН и РБВ ($\chi^2 = 18,96$; $p < 0,001$) [9]. Пациенты с двумя МА в SNP rs12979860 ТТ составили 20,7% (19 из 92), СВО24 достигли 10,5% (2 из 19). Среди пациентов с МА в SNP гена IL-28B в rs12979860 и rs8099917 гена IL-28B СВО24 достигли 20% (3 из 15). Вариант СС ТТ был выявлен у 20% (3 из 15), СВО24 зафиксирован у 33,3% (1 из 3). Пациенты с вариантом СТ ТТ составили 13,3% (2 из 15), СВО24 зафиксирован у 50% (1 из 2). Пациенты с вариантом гена IL-28B СТ ТГ составили 46,7% (7 из 15), частота неудачного лечения равнялась 100%. Пациенты с вариантом гена IL-28B ТТ ТГ составили 20% (3 из 15), СВО24 достигли 33,3% (1 из 3).

Среди пациентов, пролеченных ПППВД, на SNP гена IL-28B были обследованы 34,8% (64 из 184) человек с ГТ1, среди которых 43 из 64

обследованы на SNP в 1 зоне (rs12979860), 21 из 64 – в 2 зонах: rs12979860 и rs8099917. «Наивные» пациенты составили 37,5% (24 из 64), ранее не ответившие на ИФН-терапию – 62,5% (40 из 64). Среди пациентов с МА в SNP гена IL-28B в зоне: rs12979860, СВО24 достигли 100%, что выше такового показателя при лечении ИФН и РБВ в 2,6 раза. Вариант гена IL-28B rs12979860 СС был выявлен у 11,6% (5 из 43), СВО24 достигли 100%, что выше показателя СВО24 при лечении ИФН и РБВ в 1,2 раза. Пациенты с вариантом гена IL-28B СТ составили 65,1% (28 из 43), СВО24 достигли 100%, что выше такового показателя при лечении ИФН и РБВ в 3,6 раза. Пациенты с вариантом гена IL-28B rs12979860 ТТ составили 23,3% (10 из 43), СВО24 достигли 100%, что выше показателя СВО24 при лечении ИФН и РБВ в 9,5 раза. Среди пациентов с МА в SNP гена IL-28B в двух зонах СВО24 достигли 95,2% (20 из 21), что выше такового показателя при лечении ИФН и РБВ в 4,8 раза. Вариант СС ТТ был выявлен у 14,3% (3 из 21), СВО24 зафиксирован у 100%. Вариант гена IL-28B СС ТГ был выявлен у (1 из 21), СВО24 достигли 100%. Вариант гена IL-28B СТ ТТ был выявлен у (1 из 21), СВО24 достигли 100%. Пациенты с вариантом гена IL-28B СТ ТГ составили 15 из 21, СВО24 был зафиксирован у 93,3% (14 из 15). Вариант гена IL-28B ТТ ТГ был выявлен у (1 из 21), СВО24 достигли 100%. 100% пациентов с МА в SNP гена IL-28B в одной или двух зонах, ранее завершивших лечение ИФН и РБВ неудачно, достигли СВО24. Показатель СВО24 у «наивных» пациентов составил 95,8% (23 из 24).

Среди 70 (из 589) человек на стадии Ф3-4 (включая пациентов с клиническим диагнозом ЦП), пролеченных ИФН и РБВ, 30% (24 из 70) достигли СВО24, 70% (36 из 70) завершили терапию неудачно.

38 из 210 (18,9%) человек, пролеченных ПППВД, были на стадии Ф3-4. У 71,1% (27 из 38) был подтвержден клинически диагноз ЦП. Согласно классификации по Чайлд-Пью, у 23 из 27 был определен класс тяжести А, у 3 из 27 – класс тяжести В, у 1 из 27 – класс тяжести С. Впервые получали противовирусную терапию 63,2% (24 из 38), повторно проходили курс лечения 36,8% (14 из 38). Превалирующим был ГТ1 ВГС (33 из 38, из них у 16 из 33 был выявлен субтип 1b ВГС).

94,7% (36 из 38) пациентов на стадии Ф3-4 достигли СВО24.

Среди «наивных» пациентов на стадии Ф3-4 терапию успешно завершили 91,7% (22 из 24). Лечение 8,3% (2 из 24) «наивных» пациентов на

стадии Ф3-4 закончилось неудачно. Пациент П. – мужчина, 31 год, страдал ЦП (вирус ассоциированный, GT1b, с 1 МА в SNP rs12979860 CT и 1 МА в SNP rs8099917 TG), класс тяжести А по Чайлд-Пью (6 баллов), с тромбоцитопенией (менее 70×10^9 кл/л), которая является фактором риска не ответа на терапию ПППВД [1]. У пациента были выявлены признаки синдромов портальной гипертензии (включая варикозное расширение вен пищевода 2 степени), гепатоспленомегалии, гиперспленизма (тромбоцитопения, лейкоцитопения). Пациент самостоятельно (без контроля врача-инфекциониста) принимал SOF и LDV без RBV в течение 12 недель. В EASL 2016 указано, что при наличии тромбоцитопении менее 75×10^9 кл/л и ВРМ к NS5А-ингибиторам необходимо рассмотреть добавление к терапии RBV[1]. Через 16 недель после окончания лечения при обращении к врачу в крови мужчины была обнаружена РНК ВГС (вирусологический рецидив) (табл. 1).

Пациент Ш. – женщина, 43 года, страдала декомпенсированным (класс тяжести В – 7 баллов) ЦП (смешанного генеза, 1b генотип), с признаками синдромов портальной гипертензии (включая варикозное расширение вен пищевода 1-2 степени, асцит), гепатоспленомегалии, гиперспленизма (тромбоцитопения (менее 150×10^9 кл/л)). После 4 недель терапии в крови пациентки сохранялась вирусная нагрузка менее 100 МЕ/мл. Пациентка самостоятельно прервала курс SOF и LDV на 12 неделе приема препаратов (табл. 2).

Терапия, которую получала последняя пациентка, не соответствовала EASL 2016, однако,

необходимо отметить, что в инструкции к белорусскому дженерику рибавирина декомпенсированный ЦП является противопоказанием к его назначению [10]. Также необходимо учитывать, что рибавирин может вызвать тяжелые изменения со стороны системы крови (как ранее указывалось, в 6,7% случаев).

100% (14 из 14) пациентов на стадии Ф3-4, не ответивших ранее на ИФН-терапию, успешно завершили прием ПППВД.

Показатель СВО24 у пациентов на стадии Ф3-4 при лечении ПППВД выше в 3,2 раза, в сравнении с показателем СВО24 у пациентов, получавших ИФН-терапию.

Тромбоцитопения (менее 100×10^9 кл/л) на старте терапии регистрировалась у 13 из 38. Для оценки связи между наличием тромбоцитопении у пациента на стадии Ф3-4 и неудачным исходом терапии ПППВД было рассчитано отношение шансов (OR), которое оказалось равным 0,57(95% ДИ 0,54-18,2). То есть, шансы «не ответа» на терапию ПППВД у пациента с тромбоцитопенией (менее 100×10^9 кл/л) в сравнении с пациентами без тромбоцитопении равняются 0,57, статистическая связь оказалась незначимой (двусторонний критерий Фишера=1, $p > 0,05$).

Женщины на стадии Ф0-2, пролеченные ИФН и РБВ, составили 90,5% (228 из 252), из них женщин в репродуктивном возрасте 24-44 лет (15-44 лет по ВОЗ [11]) было 58,8% (134 из 228), женщин в возрасте 45-71 года (зрелого и пожилого возраста) – 41,2% (94/228). Стадия фиброза Ф3-Ф4

Таблица 1. Динамика вирусной нагрузки пациента П.

Недели терапии	Вирусная нагрузка
0 недель (до терапии)	$5,2 \times 10^5$ копий/мл ($2,1 \times 10^5$ МЕ/мл)
Через 3 недели	РНК ВГС не обнаружена (менее 15 МЕ/мл)
Через 12 недель	РНК ВГС не обнаружена (менее 15 МЕ/мл)
Через 28 недель (16 недель после терапии)	$3,3 \times 10^5$ копий/мл ($1,31 \times 10^5$ МЕ/мл)

Таблица 2. Динамика вирусной нагрузки пациента Ш.

Недели терапии	Вирусная нагрузка
0 недель (до терапии)	$7,6 \times 10^5$ копий/мл
Через 2 недели	2×10^4 копий/мл ($7,9 \times 10^3$ МЕ/мл)
Через 4 недели	<250 копий/мл (<100 МЕ/мл)
Через 8 недель	РНК ВГС не обнаружена
Через 12 недель	<25 копий/мл (<10 МЕ/мл)
Через 16 недель (4 недели после завершения терапии)	430 копий/мл (170 МЕ/мл)
Через 32 недели (16 недель после завершения терапии)	$4,610^5$ копий/мл ($1,8 \times 10^5$ МЕ/мл)

(включая пациенток с клиническим диагнозом ЦП) была выявлена у 9,5% (24/252).

Среди женщин репродуктивного возраста ГТ1 ВГС был выявлен у 45,7% (60 из 134), в т. ч. субтип 1b был определен у 25%, субтип 1a/1b – у 3,3 %. У 7,5 % (10 из 134) был определен ГТ 2, у 46,8 % (64 из 134) – ГТ3, в т. ч. 3a – у 3%, 3b – у 6%, 3a/3b – у 33,3 %.

Среди женщин репродуктивного возраста 82,1% (110 из 134) были пролечены «стандартными» ИФН и РБВ, 17,9% (24 из 134) – ПЕГ-ИФН и РБВ. СВО24 достигли 80,6% (108 из 134), из них 91 из 108 были пролечены «стандартными» ИФН и РБВ (у 36 из 91 был выявлен ГТ1, у 6 из 91 – ГТ2, у 49 из 91 – ГТ3), а 17 из 108 – ПЕГ-ИФН и РБВ (у 4 из 17 был выявлен ГТ1, у 3 из 17 – ГТ2, у 10 из 17 – ГТ3). Неудачно завершили терапию 19,4% (26 из 134), среди которых 19 из 26 завершили терапию «стандартными» ИФН и РБВ (у 15 из 19 был выявлен ГТ1, у 4 из 19 – ГТ3), а 7 из 26 – ПЕГ-ИФН и РБВ (у 5 из 7 был определен ГТ1, у 1 из 7 – ГТ2, у 1 из 7 – ГТ3).

При анализе эффективности лечения ИФН и РБВ пациенток в репродуктивном возрасте с ГТ2 или ГТ3 ВГС в сравнении с имеющими ГТ1 вне зависимости от ИФН-схем терапии выявлено, что связь между наличием у пациентки ГТ1 и вероятностью неудачного лечения оказалась статистически значимой ($\chi^2 = 13,484$; $p < 0,001$).

Среди женщин зрелого и пожилого возрастов, пролеченных ИФН и РБВ, у 59,6% (56 из 94) был выявлен ГТ1, в т. ч. субтип 1a был определен у 1,8%, субтип 1b – у 23,2%, субтип 1a/1b – у 1,8%. 11,7% (11 из 94) были носителями ГТ2 ВГС, у 27,7% (26 из 94) был обнаружен ГТ3 ВГС, в т. ч. субтип 3a – у 3,8%, 3a/3b – у 7,6%. 1% (1 из 94) составили носители смешанного ГТ. Среди женщин зрелого и пожилого возрастов 68,1% (64 из 94) завершили терапию «стандартными» ИФН и РБВ, 31,9% (30 из 94) – ПЕГ-ИФН и РБВ. СВО24 достигли 58,5% (55 из 94), из них 37 из 55 были пролечены «стандартными» ИФН и РБВ, а 18 из 55 – ПЕГ-ИФН и РБВ. Лечение 41,5% (39 из 94) женщин оказалось неэффективным, из них 27 из 39 завершили терапию «стандартными» ИФН и РБВ, а 12 из 39 – ПЕГ-ИФН и РБВ.

При анализе результатов лечения женщин репродуктивного возраста, в сравнении с результатами лечения женщин зрелого и пожилого возрастов, выявлено, что частота СВО24 выше у пациенток более молодого возраста (24-44 лет) ($\chi^2 = 13,219$; $p < 0,001$).

SNP гена IL-28B были определены у 18,7% (25 из 134) женщин репродуктивного возраста,

среди них у 96% (24 из 25) был выявлен 1 генотип ВГС. У 45,8% (11 из 24) человек был выявлен SNP rs12979860 CC, СВО24 достигли 90,9% (10 из 11). У 37,5% (9 из 24) женщин репродуктивного возраста был выявлен 1 МА в rs12979860. СВО24 достигли 44,4% (4 из 9). У 12,5% (3/24) женщин репродуктивного возраста были выявлены 2 и более SNP в rs12979860 и/или в rs8099917. СВО24 достигли 33,3% (1 из 3).

Среди женщин зрелой и пожилой возрастных групп SNP гена IL-28B были определены у 24,5% (23 из 94), у 95,7% (22 из 23) был ГТ1. У 13% (3 из 22) женщин был выявлен SNP rs12979860 CC, 66,7 % (2 из 3) достигли СВО24. У 69,6% (16 из 22) женщин был выявлен 1 МА в rs1297986. СВО24 достигли 25% (4 из 16). У 24,2% (3/22) женщин были выявлены 2 SNP в rs12979860 и в rs8099917. У 3/22 был выявлен вариант rs12979860 ГТ, 3 из 3 завершили терапию неудачно.

При сравнении результатов лечения женщин репродуктивного возраста с ГТ1 ВГС и 1-им МА в гене IL-28B и результатов лечения женщин зрелого и пожилого возрастов, статистически значимой связи выявлено не было ($\chi^2 = 1,860$; $p > 0,05$), в силу непрезентабельности выборки из-за недостаточного количества случаев завершённого лечения.

Женщины на стадии Ф0-2, пролеченные ПППВД, составили 71,9% (82 из 114), из них репродуктивного возраста – 33,3% (38 из 114), зрелого и пожилого возраста – 66,7% (44 из 114).

Стадия фиброза Ф3 и выше была зафиксирована у 28,1% (32 из 114) женщин, пролеченных ПППВД.

Среди женщин репродуктивного возраста, завершивших прием ПППВД, у 92,1% (35 из 38) был выявлен ГТ1 ВГС, в том числе субтип 1b – у 44,7% (17 из 38), субтип 1a/1b – у 2,6%. ГТ3 ВГС был выявлен у 7,9% (3 из 38). Комбинация SOF и LDV была основной схемой терапии – 76,3% (29 из 38). Среди женщин с ГТ1 80% (28 из 35) были «наивными», 20% (7 из 35) – «повторно лечеными».

SNP гена IL-28B были определены у 28,9% (11/38) женщин репродуктивного возраста с ГТ1 ВГС. У 1 из 11 человек был выявлен SNP rs12979860 CC и rs8099917 ГТ, пациентка достигла СВО24. У 45,5% (5 из 11) женщин репродуктивного возраста был выявлен 1 МА в rs12979860 или в rs8099917, СВО24 достигли 100 % (5 из 5). У % (5 из 11) женщин были выявлены 2 и более SNP в rs12979860 и в rs8099917, СВО24 достигли 100 %.

Таким образом, использование ПППВД для лечения пациентов, страдающих ХВГС, позво-

лило добиться высокого показателя СВО24, вне зависимости от ГТ пациента, наличия SNP в гене IL-28B, предыдущего неудачного опыта лечения ИФН и РБВ, наличия ЦП. В Республике Беларусь зарегистрирован белорусский дженерик софосбувира «Гепасофт». Расширение скринингового тестирования и дальнейшее внедрение новых безинтерфероновых схем на лекарственный рынок Республики Беларусь, а так же создание государственных программ лечения ВГС смогло бы привести к эффективному снижению распространения этого заболевания, его неблагоприятных исходов и тем самым улучшить демографические показатели и принести экономический эффект не только системе здравоохранения, но и стране в целом. Стоимость лечения дженерическим препаратом LDV и SOF [12] не менее 20 пациентов в настоящее время равняется затратам на одну пересадку печени при наименьшей стоимости трансплантации печени в Республике Беларусь в 20,000 долларов США [13]. С учетом противопоказаний лечения ВГСПППВД и возможности передачи ВГС плоду во время беременности и родов, важно подвергать скринингу на ВГС женщин репродуктивного возраста и проводить их лечение до беременности.

Выводы

1. ТерапияПППВД эффективнее в 1,5 раза, в сравнении с применением ИФН и РБВ ($\chi^2=93,7$, $p<0,001$), в т. ч. у пациентов с ГТ 1 – в 2,1 раза. Все 100% пациентов, ранее завершивших лечение ИФН и РБВ неудачно, достигли СВО24. Эффективность терапииПППВД в сравнении с ИФН и РБВ, у пациентов с ГТ 1 на стадии Ф0-3 оказалась в 2 раза выше, с ГТ 2 на стадии Ф0-3 – в 1,3 раза выше, вне зависимости от ГТ, на стадии Ф3-4 и Ф4 – в 3,2 раза выше, у

пациентов с ГТ 1 (вне зависимости от стадии фиброза) и имеющих МА в одной зоне (SNP rs12979860) гена IL-28B – в 2,6 раза выше, в двух зонах (в SNP rs12979860 и rs8099917) гена IL-28B – в 4,8 раза выше.

2. При леченииПППВД пациентов с ЦП и наличии противопоказаний к назначению РБВ при задержке элиминации РНК-НСV более 4 недель следует использовать пролонгированные схемы лечения – до 6 месяцев (EASL 2016) под контролем ПЦР на РНКНСV крови пациента.
3. Предикторами неуспеха и показаниями к пролонгированию терапии более чем на 12 недель могут быть высокая стартовая вирусная нагрузка, медленно (более месяца) снижающаяся на фоне приемаПППВД.
4. У каждой второйНСV-инфицированной женщины репродуктивного возраста диагноз устанавливается при диспансерном наблюдении по беременности и родам ($p=0,03$), а эффективность их терапииПППВД достигает 100%, что при отсутствии доступных пренатальных фармакологических и иммунологических мер для снижения риска вертикальной трансмиссии ВГС обосновывает актуальность скрининга ВГС у женщин детородного возраста и их лечение до беременности.
5. Появление новых перспектив в лечении ГС дает возможность предотвратить передачу ВГС новорожденным при своевременной диагностике и леченииНСV-инфицированных женщин репродуктивного возраста до наступления беременности.
6. Для сопровождения терапии ХГСПППВД требуется широкое внедрение высокочувствительных систем обнаружения РНК-НСV, а так же неинвазивных методов оценки стадии фиброза печени.

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.*; 2016, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
2. Знойко О.О., Климова Е.А., Маевская М.В. и соавт. Возможности применения цефегинтерферона альфа-2b в составе двух- (цефегинтерферон альфа-2b и рибавирин) и трехкомпонентной (симепревил, цефегинтерферон альфа-2b и рибавирин) схем противовирусной терапии хронического гепатита С. Обзор клинических исследований и опыта повседневной клинической практики. *Терапевтический архив*; 2016; 11: 156-162. DOI: 10.17116/terarkh20168811156-162.
3. Мицура В.М., Воропаев Е.В., Жаворонок С.В. Гепатит С вирусная инфекция (диагностика, структура клинических проявлений и исходов, молекулярно-генетические и

иммунные механизмы патогенеза, лечение в современных условиях). М.: «Новое знание»; 2014, 302 с.

4. Мицура В.М., Воропаев Е.В., Осипкина О.В. и соавт. Полиморфизм генов интерлейкина-28b и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*; 2012; 2: 86–97.
5. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. Genome wide association of IL28B with response to PEGylated interferon-[alpha] and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.*; 2009; 41: 1105–1109. DOI: 10.1038/ng.449.
6. Мицура В.М., Воропаев Е.В., Жаворонок С.В. и соавт. Метод прогнозирования эффективности интерфероно-

терапии хронического гепатита С на основе определения полиморфизма гена ИЛ-28: инструкция по применению Минздрава Республики Беларусь №019-0213. Минск; Гомель, 2013, 3 с.

7. Toshikuni N. Therapy with Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C-Related Liver Cirrhosis. *Gut and Liver*; 2017: 3: 335-348. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl15458>.

8. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.*; 2015: 63: 199-236. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>.

9. Жаворонок С.В., Гутмане В.Р., Стратиенко Д.И. и соавт. Результаты и перспективы лечения хронического вирусного гепатита С. *Медицинский журнал*. 2016: 3: 66-70.

10. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства ри-

бавирин [Электронный ресурс]. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь. Режим доступа: http://rceth.by/NDfiles/instr/16_03_1932_s.pdf14 (дата обращения: 13.05.2017).

11. Здоровье девочек и женщин [Электронный ресурс]. Информационный бюллетень; 2013: 334. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/ru/> (дата обращения: 13.05.2017).

12. Ледифос - доступный дженерик Harvoni [Электронный ресурс]. *Ledifos.com*. Режим доступа: <http://ledifos.com/Ledifos> (дата обращения: 14.05.2017).

13. Гуманно и выгодно [Электронный ресурс]. *Белорусы и рынок*. Еженедельная газета. Режим доступа: <http://www.belmarket.by/ru/222/60/17628/Гуманно-и-выгодно.htm> (дата обращения: 13.05.2017).

Сведения об авторах:

Жаворонок Сергей Владимирович – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета. 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, E-mail: zhavoronok.s@mail.ru, раб. 8(017)239-28-90, моб +375 29-655-33-87.

Гутмане Вита Раймондсовна – субординатор лечебного факультета Белорусского государственного медицинского университета, E-mail: vudmin@gmail.com.

Поступила 5.04.2017 г.