

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.65.257](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.65.257)*Макашова Вера Васильевна,**Профессор, доктор медицинских наук**Омарова Хадиджат Гаджиевна,**кандидат медицинских наук,**Понежева Жанна Бетовна**доктор медицинских наук**ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва***АННОТАЦИЯ**

В статье представлена клиническая эффективность препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) у больных хроническим гепатитом С (ХГС). Цель настоящего исследования: определить эффективность безинтерфероновых схем терапии больных ХГС, а также выяснить влияние новых методов лечения на возможность уменьшения стадии фиброза печени. Показана эффективность лечения, хорошая переносимость и уменьшение фиброза через год после окончания терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, фиброз печени.

Введение: Хронический гепатит С (ХГС) является серьезной проблемой во всех странах мира, в связи с его широкой распространенностью и высоким риском возникновения цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). По данным ВОЗ в мире зарегистрировано более 71 млн носителей ХГС. Каждый год вирусом гепатита С инфицируется от 3 до 4 млн человек и 399 тыс. человек умирает от болезней печени, связанных с вирусом гепатита С. [2, 4, 7]. В настоящее время продолжается существенное снижение цен на ПППД, что позволяет проводить лечение в ряде стран с низким и средним уровнем дохода, в том числе и в Российской Федерации.

Материалы и методы

В течение 2015–2018 гг. в исследование было включено 70 больных ХГС. Пациенты были обследованы на базе клинического отдела инфекционной патологии и научно-консультативного клинико-диагностического центра ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (далее – ЦНИИЭ).

Все исследования проводились в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) на основании разрешения локального этического комитета. В связи с этим у всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение данной работы.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты разного пола в возрасте от 18 лет и старше.
2. Пациенты с верифицированным диагнозом ХГС и длительностью заболевания более 1 года.
3. Пациенты, ранее не получавшие ПВТ и/или получавшие ее, но без вирусологического ответа.
4. Наличие информированного согласия пациента на включение в исследование.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Сопутствующий гепатит В, D или другие заболевания, вызывающие поражение печени.

2. ВИЧ-инфекция, туберкулез легких в анамнезе, аутоиммунные, онкологические, тяжелые соматические заболевания и болезни эндокринной системы.

3. Употребление наркотических средств в течение последних 6 мес., в том числе злоупотребление алкоголем.

4. Беременность.

Диагноз ХГС устанавливали на основании данных эпидемиологического анамнеза (указание на перенесенные операции и другие парентеральные вмешательства, переливания крови и ее компонентов, визиты к стоматологу, внутривенные инъекции наркотиков), клинико-анамнестических данных (наличие симптомов вирусного гепатита в течение 6 мес. и более, гепатоспленомегалии, определяемой при объективном исследовании физикальными методами и ультразвуковым исследованием (УЗИ) органов брюшной полости, результатов лабораторных исследований (характерные изменения биохимических показателей и обнаружение маркеров ВГС методами ИФА и ПЦР, генотипирование ВГС и определение вирусной нагрузки, фиброэластометрия печени).

Для строгой верификации диагноза и исключения вирусных гепатитов другой этиологии, а также ВИЧ-инфекции всем больным проводили анализ сыворотки крови на выявление HBsAg, анти-HBscore IgM/IgG, анти-VGD IgM/IgG, анти-VИЧ.

В исследование были включены 70 больных, из них 42 (60%) мужчины и 28 (40%) женщин в возрасте от 20 до 69 лет; средний возраст составил $46,1 \pm 1,7$ года.

Распределение пациентов по возрасту было следующим: 20–40 лет – 26 (37%) человек, 41 год – 60 лет – 35 (50,0%), старше 60 лет – 9 (13%). У 55 (78,6%) больных выявлены сопутствующие заболевания, из них у 33 чел. (60%) обнаружены болезни желудочно-кишечного тракта.

При генотипировании ВГС у 44 (63,0%) больных был выявлен ВГС генотипа 1, у 21 (30,0%)

–генотип 3, генотип 2 – только у 4 – 5,6%). Еще у 1 (1,4%) пациента определены сразу 2 генотипа: 1b+ 2.

Высокую вирусную нагрузку (более 4×10^5 МЕ/мл) регистрировали в 59% случаев (41 чел.), низкую – в 41% (29 чел.) Нормальная биохимическая активность выявлена у 33% (23 больных), умеренная (до 5 норм) – у 53% (37 чел.), высокая – (выше 5 норм) – только у 14% (10чел.).

Из 70 пациентов с ХГС 49 чел. (70%) ранее не получали противовирусной терапии (ПВТ), а 21

(30%) получали стандартную двойную ПВТ в разное время, но не ответили на нее.

Распределение больных по стадиям фиброза по данным фиброэластометрии до начала лечения представлено на рис. 1. Как видно, больше всего зарегистрировано больных со стадией фиброза F0 – 18 чел. (27%), а меньше – с F3 – 8 чел. (12%). Практически одинаковое количество пациентов имели стадии фиброза F1, F2 и F4.

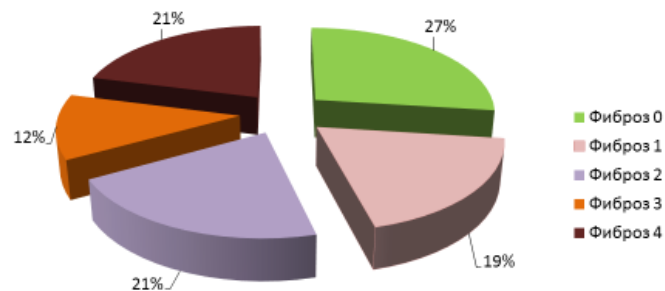


Рис. 1. Распределение больных ХГС по стадиям фиброза до начала лечения.

Согласно последним клиническим рекомендациям [2, 4], все больные ХГС, получали ПППД: при ВГС генотипа 1 – софосбувир 400 мг + ледипасвир 90 мг, а при генотипах 3 и 2 – софосбувир 400 мг + даклатосвир 60 мг в течение 12 недель. При стадии фиброза F4 курс ПВТ составил 24 недели.

Переносимость терапии была хорошей, нежелательные явления, требующие отмены препаратов не наблюдались. Побочные явления были зарегистрированы у 8 (11,4%) больных: тошнота – у 3, диарея – у 3, кожный зуд – у 1, головная боль – у 1 чел.

После 4 недель безинтерфероновой терапии РНК ВГС методом ПЦР (чувствительность метода – 10–15 МЕ/мл) не определялась у 66 больных (94,3%). У 4 пациентов (5,7%) РНК ВГС перестала определяться только через 8 недель. Им терапия была продлена еще на 4 недели. Из них у 3-х больных был 1в генотип, а у 1 – 3 генотип. 3 пациента были первичные (нелеченые), 1 – не

ответивший на комбинированную ПВТ. Фиброз 2 регистрировался у 3-х, а F1 – у 1 чел. Все ответили на лечение. УВО через 6 мес. после окончания лечения ПППД был достигнут у 100% больных. Следовательно, эффективность терапии был аналогичной, как у нелеченых (наивных), так и у пациентов, ранее не ответивших на ПВТ.

Через 1 год после окончания ПВТ на катамнез пришло 35 чел. Из них до начала лечения стадии фиброза распределялись следующим образом – рис. 2: F0 - 15 чел. (42,9%), F1 – 7 чел. (20%), F2 – 6 чел. (17,1%), F3 – 2 чел. (5,7%), F4 – 5 чел. (14,3%). Через 48 недель количество больных со стадией F0 увеличилось до 71,4% (25 чел.) и значительно уменьшилось со стадией F4 – 2,9% (всего 1 чел.) Необходимо подчеркнуть, что из 5 пациентов с F4 до начала терапии через 1 год после ее окончания у 2-х человек была зарегистрирована стадия F1, еще у 2-х – F3 и только 1 больного осталась стадия F4. Это свидетельствует о довольно быстром обратном развитии фиброза.



Рис.2. Количество больных с разными стадиями фиброза до противовирусной терапии и в анамнезе.

Результаты лечения препаратами ПППД согласуются с данными других исследователей [1,3,5,6,8,9].

Таким образом, лечение больных ХГС с применением безинтерфероновых схем успешно, что сопровождается высокой эффективностью – до 100%, минимальным влиянием на качество жизни пациентов и значимым повышением переносимости и безопасности. Это позволило полностью исключить интерфероны из схемы и достигнуть значительного повышения эффективности терапии. В результате сократилась продолжительность курса лечения; повысилось качество жизни, исчезли правила отмены; отпала необходимость оценки большинства предикторов ответа на терапию; появилась возможность назначать лечение пациентам, не ответившим на ПВТ, с ЦП и без него, а также больным с сопутствующей патологией. Конечно, схемы ПВТ, применяемые для лечения и/или повторного назначения терапии больным, не ответившим на первичный курс, будут постоянно уточняться по мере накопления данных, а схемы лечения будут совершенствоваться с появлением новых препаратов.

Выводы:

1. Показана клиническая эффективность препаратов прямого противовирусного действия как у первичных, так и не ответивших на комбинированную терапию, пациентов – в 100%.

2. Переносимость терапии была хорошей.

3. Побочные явления были невыраженными и наблюдались в 11,4%.

4. При последующем наблюдении в течение 1 года увеличилось количество пациентов с F0 с 42,9% до 71,4% (1,7 раз) и уменьшилось F4 – с 14,3% до 2,9% (4,9 раз).

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no possible conflicts of interest.

Список литературы:

- Bourliere M., Sukowski M.S., Omata M. et al. An intergrated safety and efficacy analysis of > 500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology* 2014; 60: 239A.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.* 2017; 66: 153–94.
- Kowdley K.V., Gordon S.C., Reddy K.R., Rossaro L., Bernstein D.E., Lawitz E. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(20): 1879–88.
- Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Changes made April 12, 2017. <http://www.hcvguidelines.org>
- Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Rajender R.K., Hassanein T., Jacobson et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 211–21.
- Welzel T., Petersen J., Herzer K., Ferenci P., Gschwantler M., Cornberg M., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for treatment of chronic HCV infection in patients with advanced liver disease: results of a European compassionate use program. *J. Hepatol.* 2016; 64 (Suppl 2): S825.
- WHO Global hepatitis report, 2017.
- Макашова В.В., Понежева Ж.Б. Эффективность безинтерфероновых схем терапии у больных хроническим гепатитом С. *Ж.Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2017; (6): С. 31-34.
- Понежева Ж.Б., Семенова И.В. Безинтерфероновая терапия ХГС. *Лечащий врач* 2017; (2) <https://www.lvrach.ru/2017/02/15436659/>.