

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С И СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, НЕГАТИВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

Жуковская И. В.

*Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра инфекционных болезней
г. Минск*

Ключевые слова: хронический гепатит С, синдром Жильбера, препараты прямого противовирусного действия.

Резюме. В статье отражена частота встречаемости мутации, обуславливающей развитие синдрома Жильбера у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С. Оценена эффективность и безопасность применения препаратов прямого противовирусного действия в данной категории пациентов.

Resume. The frequency of occurrence of the mutation determining the development of Gilbert's syndrome in patients with chronic infection caused by the hepatitis C virus is reflected in the article. The effectiveness and safety of direct antiviral drug application in this category of patients is estimated.

Актуальность. В мире насчитывается около 71 млн. инфицированных вирусом гепатита С (ВГС-инфекция). Уровень смертности составляет 350 000 случаев в год. В настоящее время недостаточно информации о сопутствующих заболеваниях и генетических особенностях, оказывающих влияние на течение патологического процесса в печени и исходы противовирусной терапии у пациентов с ВГС-инфекцией [1].

Цель: Изучить частоту встречаемости мутантного аллеля UGT1A1*28, обуславливающего развитие синдрома Жильбера (СЖ) у пациентов с хронической инфекцией, вызванной ВГС (ВГС-инфекция) и определить эффективность и безопасность применения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и синдромом Жильбера

Задачи:

1. Определить частоту встречаемости мутации UGT1A1 у пациентов с ВГС – инфекцией
2. Установить возраст пациентов на момент установления синдрома Жильбера
3. Определить частоту встречаемости клинических синдромов при ВГС – инфекции и СЖ
4. Оценить эффективность и безопасность применения ПППД в лечении ВГС-инфекции при наличии СЖ

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 153 медицинских карт пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении в центре инфекционной гепатологии МГИКБ с ВГС-инфекцией, прошедших генетическое исследование на наличие мутации UGT1A1*28, приводящей к развитию СЖ. Для оценки эффективности и безопасности лечения ПППД было отобрано 57 пациентов с ВГС – инфекцией и СЖ (20 - с гомозиготным вариантом мутации, 37 – гетерозиготным). Группу сравнения составили 10 пациентов с отсутствием мутации. Изучались жалобы

пациентов, показатели общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови (БАК), коагулограммы, данные ПЦР крови (РНК ВГС, вирусная нагрузка, генотип вируса), анализировались данные УЗИ органов брюшной полости и показатели эластографии.

Для статистического анализа использовалась описательная статистика и непараметрический анализ. Обработка данных осуществлялась с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты и их обсуждение.

Частота встречаемости мутации гена UGT1A1*28, обуславливающее развитие СЖ, у пациентов с ВГС-инфекцией (n=153), состоящих на диспансерном учете в центре инфекционной гепатологии составила 59,5%(n=91). Среди них 40,5%(n=62, с) имели гетерозиготный вариант мутации, 19%(n=29) – гомозиготный (рисунок 1).

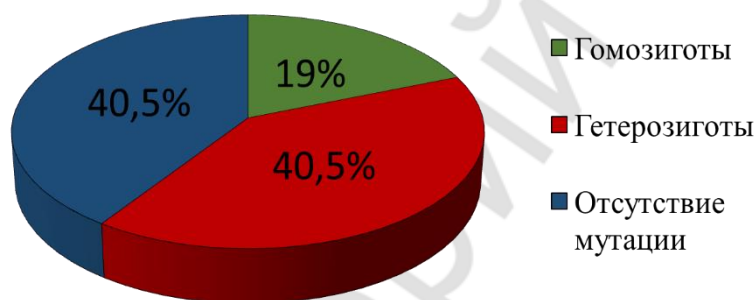


Рис. 1 – Частота встречаемости мутации гена UGT1A1*28 у пациентов с ВГС-инфекцией

Диагноз «синдром Жильбера» не был выставлен ранее ни одному из пациентов. Средний возраст на момент установления диагноза в группе с гомозиготным вариантом мутации составил $52,4 \pm 10,8$ лет, с гетерозиготным- $51,9 \pm 11,4$ лет.

Оценена частота встречаемости клинических синдромов ВГС-инфекции в сочетании с СЖ, и выявлено следующее: при наличии гомозиготного варианта мутации СЖ определяется меньшая частота встречаемости бессимптомных форм в сравнении с пациентами, у которых определялся гетерозиготный вариант мутации, (25% и 40% соответственно). Увеличена частота встречаемости желтушного (5% против 2,7%) и смешанного (астеновегетативного + диспептического) синдрома (50% против 37,8%) (рисунок 2).

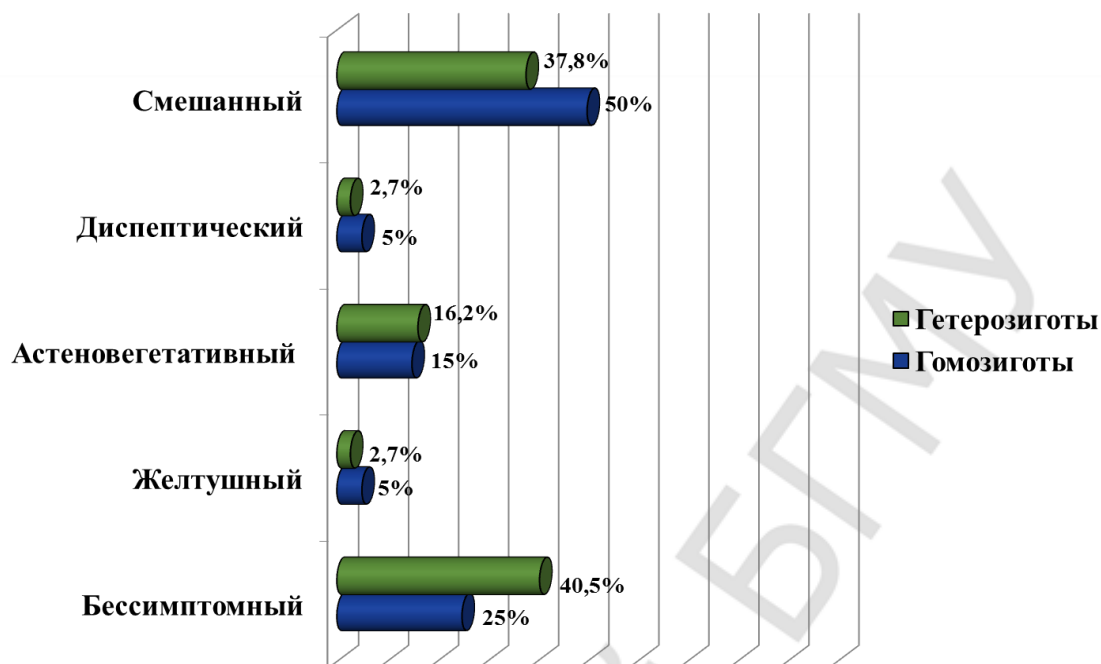


Рис. 2 – Частота встречаемости клинических синдромов у пациентов с ВГС-инфекцией и СЖ

Для оценки эффективности и безопасности лечения ВГС-инфекции было отобрано 67 пациентов, получающие терапиюПППД (20 - с гомозиготным вариантом мутации, 37 – гетерозиготным, 10 – отсутствием мутации).

На терапии ВГС-инфекцииПППД по схеме SOF+DAC находилось 19 пациентов. В группе пациентов с гетерозиготным вариантом и отсутствием мутации в динамике терапии значимых колебаний уровня билирубина и АлАТ не происходило. Напротив, в группе пациентов с гомозиготным вариантом происходило нарастание уровня общего билирубина с максимум развития на 8 неделе, затем билирубин постепенно снижался и приходил к норме на 16 неделе (рисунок 3).

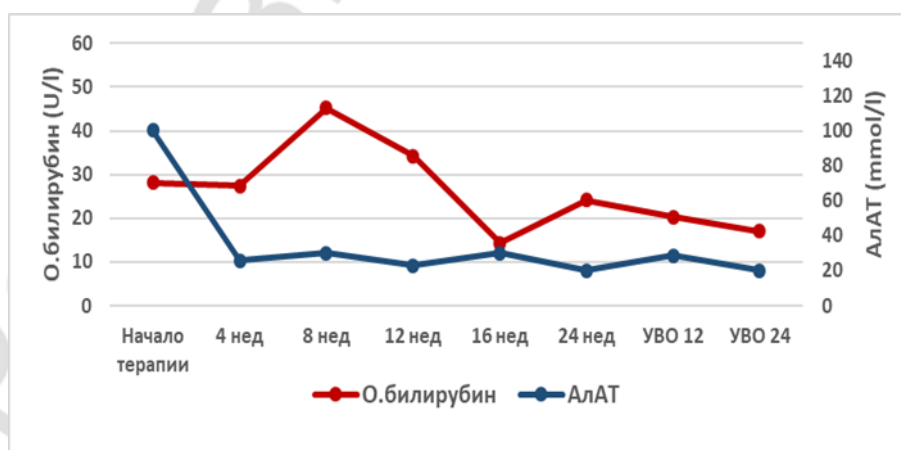


Рис. 3 – Уровни билирубина и АлАТ в динамике лечения ВГС-инфекции по схеме SOF+DAC у пациентов с гомозиготным вариантом мутации гена, обуславливающей развитие СЖ

Начальный вирусологический ответ на момент окончания терапии по схеме SOF+DAC был достигнут у всех пациентов (n=19) с СЖ. Предварительная эффективность схемы SOF+DAC =100%.

На терапии ПППД по схеме SOF+LED находилось 25 пациентов. В группе пациентов с гетерозиготным вариантом и отсутствием мутации в динамике терапии значимых колебаний уровня билирубина и АлАТ не происходило. В группе пациентов с гомозиготным вариантом происходило нарастание уровня общего билирубина с максимум развития на 16 неделе, затем билирубин постепенно снижался и приходил к норме к моменту окончания терапии (рисунок 4).

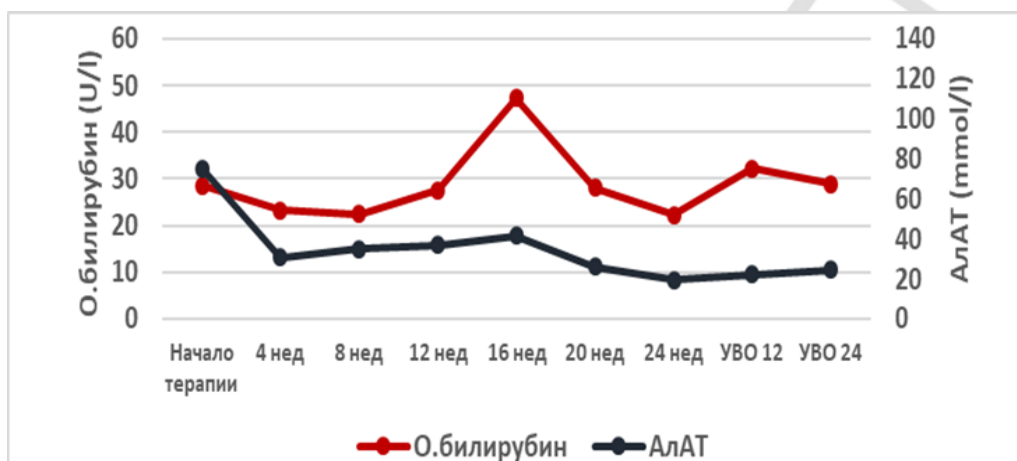


Рис. 4 – Уровни билирубина и АлАТ в динамике лечения ВГС-инфекции по схеме SOF+LED у пациентов с гомозиготным вариантом мутации гена, обуславливающей развитие СЖ

Вирусологический ответ на момент окончания терапии достигли все пациенты (n=25) с СЖ. Предварительная эффективность схемы SOF+LED =100%.

Также была изучена динамика показателей билирубина и АлАТ в процессе терапии ПППД по схеме Паритапревир/Ритонавир/Омбитасвир + Дасабувир у 3 пациентов с гетерозиготным вариантом мутации. Существенных колебаний уровня билирубина и АлАТ в процессе терапии не происходило.

Выводы:

1. Частота встречаемости мутантного аллеля UGT1A1*28 среди пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, состоящих на диспансерном учете МГИКБ, составила 59,5%, среди них: гетерозиготный вариант - 59,5%, гомозиготный - 19%.

2. ВГС-инфекция при наличии гомозиготного варианта мутации, обуславливающей развитие синдрома Жильбера, чаще протекает с наличием клинических синдромов, из которых наиболее часто встречаются смешанный (астеновегетативный+диспептический) и желтушный синдром.

3. Применение ПППД по схемам: SOF+LED, SOF+DAC у пациентов с гомозиготным вариантом мутации UGT1A1*28 синдрома Жильбера и хронической ВГС-инфекцией может сопровождаться нежелательными лекарственными явлениями, характеризующимися повышением уровня билирубина.

Литература

1. Hanafiah M. K, Groeger J., Flaxman A.D. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013 , vol. 57, no 4, pp. 1333–1342.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ