

*Козлова А. А., Мятникова И. В.*

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ И ПОЛИМОРФИЗМОМ UGT1A1\*28**

*Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Лукашик С. П.*

*Кафедра инфекционных болезней*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** В мире насчитывается около 150 млн. лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), из них 71 млн. проживают в странах Европы и Восточного Средиземноморья. Улучшить исходы заболевания позволило внедрение в клиническую практику лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛС ППД). Однако исследования, уточняющие профиль эффективности ЛС ППД у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и циррозом печени (ВГС-ЦП), которые имеют мутантный аллель UGT1A1\*28, обуславливающий развитие синдрома Жильбера (СЖ), не изучалось.

**Цель:** определить эффективность применения ЛС ППД у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и мутантным аллелем UGT1A1\*28.

**Материалы и методы.** Проведено клиническое открытое нерандомизированное ретроспективное обсервационное когортное исследование с включением пациентов с ХГС и ВГС-ЦП с мутантными аллелями UGT1A1\*28 ((ТА)7/(ТА)7, (ТА)6/(ТА)7) и «диким» (ТА)6/(ТА)6 генотипом. Основной оцениваемый показатель – устойчивый вирусологический ответ на 12-й неделе (УВО12) после окончания лечения. Статистический анализ проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Крускала-Уоллиса для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения. Для сравнения нормально распределенных величин выполнялся однофакторный дисперсионный анализ. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости в исследовании принимался  $p < 0,05$ . Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.6.

**Результаты и их обсуждение.** В исследование включено 143 пациента с хронической ВГС-инфекцией. У 29,4% определен нормальный генотип ((ТА)6/(ТА)6), у 70,6% - аллель UGT1A1\*28: 33,6% - (ТА)7/(ТА)7) и у 66,4% – ((ТА)6/(ТА)7)) генотип. Различия между группами наблюдались по показателю предшествующего лечения ( $p=0.019$ ), общему ( $p < 0.001$ ) и непрямому ( $p=0.021$ ) билирубину. Преобладающим генотипом вируса гепатита С во всех в группах был первый, реже встречался третий и второй. УВО12 у пациентов с хронической ВГС-инфекцией оценивался в зависимости от полиморфизма UGT1A1\*28, тяжести поражения печени, длительности приема ЛС ППД и предшествующего лечения противовирусными схемами. В анализ УВО12 включено 139 пациентов. Частота достижения УВО12 у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 составила 84,8%, с генотипом (ТА)6/(ТА)7 – 92,2% по сравнению с генотипом (ТА)6/(ТА)6 - 90,5% ( $p=0.518$ ). Доля пациентов с ХГС, которые достигли УВО12 составила 92,5%, пациентов с ВГС-ЦП – 87,9% ( $p=0.508$ ). Частота УВО12 при длительности лечения 12 недель была 88,2%, при лечении в течение 24 недель – 96,6% ( $p=0.30$ ). Пациенты, которые ранее лечились противовирусными схемами имели УВО12 в 96,2%, пациенты ранее не принимавшие противовирусные ЛС – в 88,5% случаев ( $p=0,486$ ). У пациентов с ХГС с установленными мутантными генотипами (ТА)7/(ТА)7 или (ТА)6/(ТА)7, вирусологический ответ был достигнут у 80% и 95%, соответственно, при генотипе (ТА)6/(ТА)6 – у 95,2%. У пациентов с ВГС-ЦП (ТА)7/(ТА)7 или (ТА)6/(ТА)7 генотипами УВО12 составил 92,3% и 87,5% , соответственно, с генотипом (ТА)6/(ТА)6 - 85,7%.

**Выводы.** У пациентов с хронической ВГС-инфекцией наличие UGT1A1\*28 не влияет на эффективность лекарственных средств прямого противовирусного действия.