

**Жаворонок С.В., Гутмане В.Р., Мицура В.М., Солдатенко О.В.,
Барьяш Т.М., Яговдик-Тележная Е.Н., Воропаев Е.В.,
Зновец Т.В., Юровский Н.Н., Карпов И.А.**

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск;
Городская клиническая инфекционная больница, Минск;
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель

Предыдущий опыт лечения интерферонами (ИФН, IFN) и рибавирином (РБВ, RBV) пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) показал, что успех данной терапии равнялся 47% у пациентов с генотипом 1 (ГТ1), при наличии одного мутантного аллеля (МА) в одной зоне гена IL-28B – 28% [1, 2, 3], имеющих стадию фиброза (Ф)3-4 – 30% [1]. Постепенно ИФН-терапия была почти полностью вытеснена новыми препаратами прямого противовирусного действия (ПППВД), эффективность применения которых в меньшей степени или полностью была независимой от вышеперечисленных факторов [1].

Цель: анализ результатов лечения ПППВД у пациентов с ХВГС, включая не ответивших на интерферонотерапию (IFN-терапию) и имеющих единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена IL-28B CT/TT (rs12979860) или TG/GG (rs8099917).

Материалы и методы. Методом сплошной выборки в Минском городском центре инфекционной гепатологии на базе Городской инфекционной клинической больницы г. Минска отобраны 210 человек, пролеченных ПППВД, согласно рекомендациям EASL 2016 [4]. Из них 36,2% (76/210) ранее получали IFN и RBV. Мужчин было 45,7%(96/210), женщин, в том числе детородного возраста – 54,3% (114/210). Медиана возраста составила 49 лет. При анализе результатов лечения ПППВД основным критерием успеха терапии был СВО24 – случаи отрицательного результата ПЦР на РНК ВГС через 24 недели после окончания курса лечения.

Результаты и обсуждение. У 87% пациентов (184/210) был ГТ1 ВГС, у 2% (4/210) – 2-й, у 10% (21/210) – ГТ3, у 1% (1/210) – ГТ4. 26/210 получали паритапре-вир/ритонавир, омбита-свир, дасабувир (OMB+PTV/г+DAS); 4/210 – OMB+PTV/г+DAS и RBV; 127/210 – софосбувир (SOF), ледипасвир (LDV); 9/210 – SOF, LDV, RBV; 25/210 – SOF, даклатасвир (DAC); 16/210 – SOF, DAC, RBV; 1/210 – SOF, Peg-IFN, RBV; 1/210 – симепревир, SOF. Полиморфизм гена IL-28B был изучен у 34,8% (64/184) пациентов с ГТ1. Из них «повторно леченных» (завершивших IFN-терапию неудачно) было 62,5% (40/64), «наивных» (впервые пролеченных против ВГС) – 37,5% (24/64). 1,6% (1/64) не достигли СВО. Интересен случай следующего пациента без ЦП, с ГТ1, с МА в SNP rs12979860 CT, «повторно леченный», получал OMB+PTV/г+DAS и RBV в течение 20 недель Стартовая вирусная нагрузка (СВН) была высокой – $74 \cdot 10^6$ копий/мл, после 4 недель терапии – 3100 копии/мл, на 9,12,16 недель – более 250 копий/мл, на 20 недель – менее 250 копий/мл. Через 3 месяца после окончания лечения количественный анализ ПЦР на РНК ВГС дал отрицательный результат. Методом эластомергии стадия Ф3-4 была выявлена у 18,1% (38/210), у 71,1% (27/38) был подтвержден клинически диагноз ЦП. У 23/27 был определен класс тяжести А (по Чайлд-Пью), у 3/27 – класс тяжести В, у 1/27 – класс тяжести С. Впервые получали противовирусную терапию 63,2% (24/38), повторно проходили курс лечения 36,8% (14/38). 7,4%(2/27) не достигли СВО: пациент с ГТ1, ЦП (класс тяжести В), с асцитом, гиперА-лАт-емией. СВН – $7,6 \cdot 10^5$ копий/мл, на 4 недели терапии – менее 250 копий/мл, через 4 недели после окончания терапии – 430 копий/мл; пациент с ГТ1b, ЦП (класс тяжести А), с 1 МА в SNP rs12979860 CT и 1 МА в SNP rs8099917 TG, с тромбоцитопенией (менее $70 \cdot 10^9$ кл/л), бесконтрольно принимал SOF и LDV без RBV в течение 12 недель. СВН – $5,2 \cdot 10^5$

копий/мл. Через 16 недель после окончания лечения при обращении к врачу в крови мужчины была обнаружена РНК ВГС.

Заключение. Таким образом, терапияПППВД завершилась успешно у 99,1% (208/210) пациентов, в т.ч. с ГТ 1, не ответивших ранее на IFN и RBV – 100%, и имеющих SNP – 100%. У пациентов с ЦП при наличии противопоказаний к назначению РБВ, при медленной элиминации РНК ВГС (более 4 недель) необходимо пролонгировать терапию до 24 недель под контролем высокочувствительной ПЦР на РНК ВГС.

Список литературы.

1. Апанаскевич Д.А., Филиппова Н.А. 2007. К идентификации видов и подвидов рода *Hyalomma* (Acari: Ixodidae) фауны России и сопредельных территорий по личиночной фазе. *Паразитология*. 41 (4): 268–283.
2. Ганиев И.М. 1979. Клеши – паразиты и переносчики болезней животных. Махачкала: Дагестанское книжное издательство. 78 с.
3. Емельянова И.Н. 2006. Иксодовые клещи рода *Hyalomma* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae) Центрального Предкавказья и сопредельных территорий (распространение, экология, роль в природном очаге Крымской геморрагической лихорадки). Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ставрополь. 19 с.
4. Тифлова Л.А., Резник П.А., Попова Е.В. 1970. Иксодовые клещи Ставропольского края и их медицинское значение. Переносчики особо опасных инфекций и борьба с ними: 459–471.
5. Aranaskevich D.A., Horak I.G. 2008. The genus *Hyalomma* Koch, 1844: V. Re-evaluation of the taxonomic rank of taxa comprising the *H. (Euhyalomma) marginatum* Koch complex of species (Acari: Ixodidae) with redescription of all parasitic stages and notes on biology. *Int. J. Acarol.* 34: 13–42.