

И. В. Жуковская

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

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

Кафедра инфекционных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

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.

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

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.

Keywords: chronic hepatitis C, Gilbert's syndrome, medication of direct antiviral action.

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).

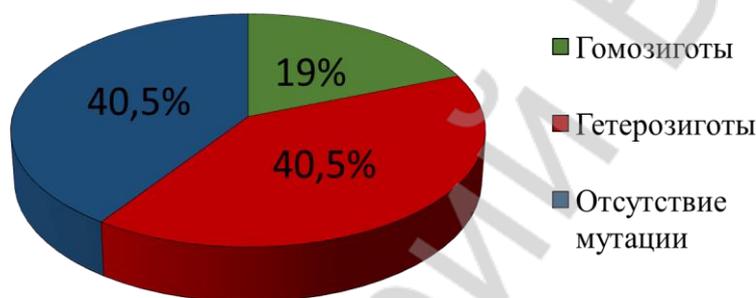


Рисунок 1 – Частота встречаемости мутации гена UGT1A1*28 у пациентов с ВГС-инфекцией

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).

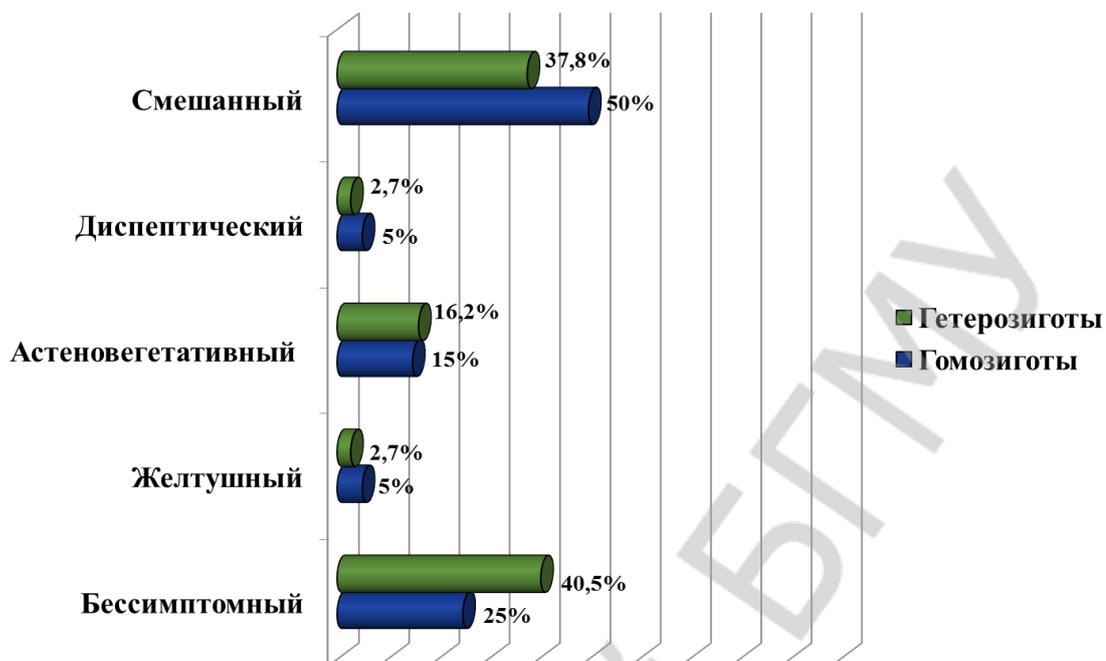


Рисунок 2 – Частота встречаемости клинических синдромов у пациентов с ВГС-инфекцией и СЖ

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

На терапии ВГС-инфекцииППД 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).

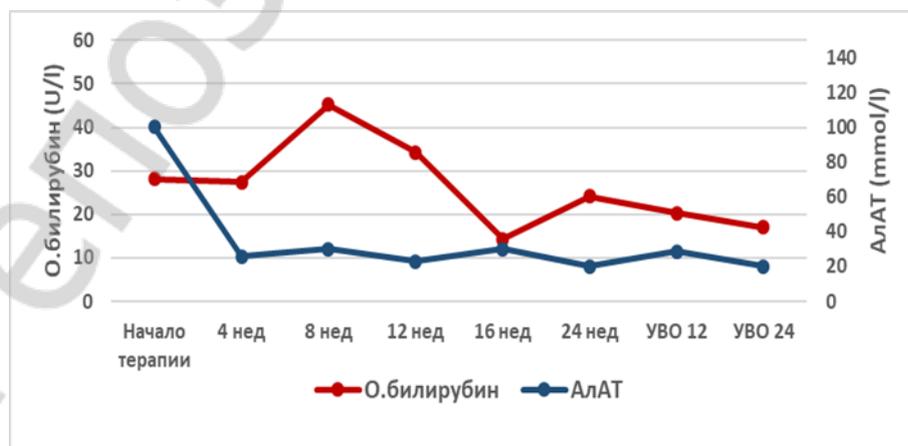


Рисунок 3 – Уровни билирубина и АлАТ в динамике лечения ВГС-инфекции по схеме SOF+DAC у пациентов с гомозиготным вариантом мутации гена, обуславливающей развитие СЖ

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).

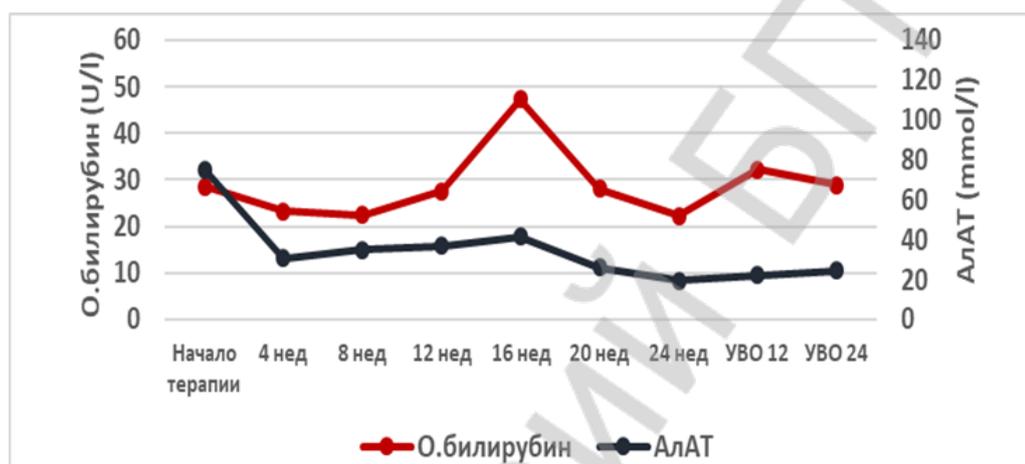


Рисунок 4 – Уровни билирубина и АлАТ в динамике лечения ВГС-инфекции по схеме SOF+LED у пациентов с гомозиготным вариантом мутации гена, обуславливающей развитие СЖ

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 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.

I.V. Zhukovskaya
**CHRONIC HEPATITIS C AND GILBERT'S SYNDROME: OCCURENCE,
COURSE FEATURES, NEGATIVE TENDENCIES**

Tutor: associate professor S. P. Lukashik
Department of Infectology,
Belarusian State Medical University, Minsk

Літаратура

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