

Вирусологический ответ на противовирусное лечение ВГС-инфекции препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с мутациями в гене HFE

Мятникова И.В.

Белорусский государственный медицинский университет

Научный руководитель – д.м.н., проф. Лукашик С.П.

Вирус гепатита С (ВГС) остается значимой глобальной проблемой здравоохранения, поражая миллионы людей по всему миру. Одним из факторов, влияющих на течение заболевания, является нарушение обмена железа, что в некоторых случаях связано с мутациями в гене HFE. Исследования, проведенные в эпоху терапии препаратами интерферона, указывали на отрицательное влияние этих мутаций на эффективность противовирусного лечения. В настоящее время для лечения хронической ВГС-инфекции применяются высокоэффективные препараты прямого противовирусного действия (ЛП ППД), однако влияние HFE-мутаций на их эффективность остается малоизученным. В ходе работы проведена оценка распространенности мутаций HFE среди пациентов с хронической ВГС-инфекцией и их возможного влияния на исходы терапии. Частота мутаций составила 33%, при этом достигнутые показатели непосредственного вирусологического ответа (НВО) у пациентов с мутациями HFE (98%) не отличались от таковых у пациентов без мутаций (96%, $p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие мутаций HFE не оказывает значимого влияния на эффективность ЛП ППД при лечении хронической ВГС-инфекции.

Ключевые слова: вирусный гепатит С; мутации HFE; противовирусная терапия

По оценкам, во всем мире 58 миллионов человек имеют хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита С (ВГС-инфекция) [1]. Примерно у 30–40% из них наблюдаются признаки нарушения обмена железа, при этом у части пациентов одной из причин повышения показателей является наследственный гемохроматоз [2].

Естественное течение ВГС-инфекции характеризуется формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, приводя к инвалидизации и смерти пациентов. Существует ряд исследований, показывающих более быстрое прогрессирование фиброза при наличии мутаций гемохроматоза [3]. С целью устранения возможности

прогрессирования представляется актуальной элиминация одного из травмирующих печень факторов - проведение противовирусной терапии. В эпоху лечения хронической ВГС-инфекции препаратами интерферона было проведено множество исследований, в которых изучалась эффективность противовирусной терапии при повышенных показателях обмена железа и наличии мутаций в гене HFE. Биохимические маркеры перегрузки железом и мутации гена HFE были отрицательными прогностическими факторами противовирусного лечения [4]. В настоящее время для лечения пациентов с хронической ВГС-инфекции используются высокоэффективные лекарственные препараты прямого противовирусного действия (ЛП ППД). Однако эффективность ЛП ППД у пациентов с ВГС-инфекцией и мутациями в гене HFE ранее не изучалась.

Цель работы определить непосредственный вирусологический ответ на противовирусное лечение ЛП ППД хронической ВГС-инфекции у пациентов с наличием мутаций в гене HFE.

Материалы и методы исследования.

Дизайн и участники исследования:

Проведено открытое нерандомизированное ретроспективное исследование с анализом медицинской документации пациентов с хронической ВГС-инфекцией, состоящих на учете в учреждении здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска. В исследование были включены пациенты женского и мужского пола в возрасте от 26 до 84 лет с ХГС и ВГС-ЦП, в крови у которых выявлялись антитела к ВГС и РНК ВГС (независимо от генотипа вируса). До начала лечения ЛП ППД проводилось генетическое исследование (использовалась буккальная жидкость) для оценки распространенности мутацией в гене HFE. Критериями исключения были следующие: сопутствующая ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В, аутоиммунные заболевания печени. В исследование не включались пациенты после трансплантации печени и почек; получавшие другие противовирусные (не ЛП ППД) препараты; не проходившие генетическое тестирование.

Процедура исследования

Анализировались истории болезни и амбулаторные карты пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Пациентам перед назначением ЛП ППД проводилась оценка распространенности мутацией в гене HFE (ни у кого из них ранее не был выставлен диагноз наследственного гемохроматоза). Затем назначалось лечение противовирусными схемами: софосбувир/ледипасвир в комбинации с рибавирином или без него, софосбувир/велпатасвир, софосбувир в комбинации с даклатасвиром и рибавирином или без него. Поскольку исследование не было рандомизированным, выбор комбинации препаратов и продолжительности лечения (12 или 24 недели) осуществлялся врачами в соответствии с современными рекомендациями и характеристиками пациентов. Лечение проводилось в амбулаторных условиях. После назначения ЛП ППД пациенты должны были посещать клинику каждые 2 недели в течение первого месяца, каждые 4 недели до завершения лечения, а также через 12 недель, 24 недели и 48 недель после завершения приема последнего препарата. В контрольных точках выполнялись полимеразная цепная реакция (ПЦР), клинический и биохимический анализы крови. Сведения регистрировались при контрольных визитах.

Анализируемая популяция пациентов

Пациенты с ХГС и ВГС-ЦП, которые прошли генетическое тестирование на возможное наличие мутаций С282У и Н63D в гене HFE и противовирусное лечение ЛП ППД.

Оценка эффективности

В анализ эффективности ЛП ППД были включены пациенты, полностью прошедшие назначенный курс лечения. Эффективность оценивали по доле пациентов, достигших

отсутствия определяемой РНК ВГС в крови на момент окончания лечения: непосредственный вирусологический ответ (НВО). Недостающие данные по НВО дополнялись с помощью данных по УВО12 (отсутствие определяемой РНК ВГС в крови через 12 недель после приема последнего ЛП ППД), УВО24 (отсутствие определяемой РНК ВГС в крови через 24 недель после последнего приема ЛП ППД), УВО48 (отсутствие определяемой РНК ВГС в крови через 48 недель после приема последнего ЛП ППД) или с помощью данных ПЦР по наличию РНК ВГС в крови в любой период до 8 лет после окончания лечения. Супрессией вируса считалась неопределяемая РНК ВГС в сыворотке крови. Рецидивом считали, когда РНК ВГС была неопределяемой в конце лечения, но стала определяться в период между завершением лечения и 24-й неделей наблюдения; прорывом – когда уровень РНК ВГС вновь становился определяемым после супрессии во время лечения; отсутствием ответа – когда уровень РНК ВГС в период лечения увеличивался после первоначального снижения.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета R (версия 4.3). Показатель возраста представлен в виде среднего значения и стандартного отклонения ($m \pm sd$), сравнение возрастных показателей между группами осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных соотношений (n (%)), таблицы сопряженности оценивались с использованием критерия Фишера – Фримана – Халтона. 95%-й доверительный интервал для пропорций рассчитывался точным методом Клоппера – Пирсона. Уровень статистической значимости для проверки гипотез был установлен на уровне $\alpha = 0.05$.

Распределение пациентов, включенных в исследование

В исследование были включены 227 пациентов, которым проводилось тестирование на наличие мутаций С282У и Н63D в гене НFE. У 75 (33%) из них были выявлены мутации, из них: гетерозиготная С282У мутация - у 17,3%, гомозиготная Н63D мутация — у 9,3%, гетерозиготная Н63D мутация — у 70,7%, компаундная гетерозиготная С282У/Н63D мутация — у 2,7%. Эффективность ЛП ППД анализировались только у тех пациентов, которые завершили протокол лечения и дальнейшего обследования. В анализ было включено 97 пациентов, которых предварительно разделили на 2 группы: 1-я группа – с мутациями в гене НFE ($n = 43$), 2-я группа – без мутаций ($n = 54$).

Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Группы были сопоставимы по возрасту (55 ± 15 лет в группе с мутациями и 55 ± 12 лет в группе без мутаций, $p > 0,05$) и назначенным схемам противовирусных препаратов ($p > 0,05$): Софосбувир/Ледипасвир (19 (44%) пациентов в группе с мутациями и 26 (48%) - в группе без мутаций), Софосбувир в комбинации с Даклатасвиром (17 (39.5%) пациентов в группе с мутациями и 19 (35%) - в группе без мутаций), Софосбувир/Велпатасвир (1 (2.5%) пациент в группе с мутациями и 2 (4%) - в группе без мутаций), Софосбувир/Ледипасвир в комбинации с Рибавирином (по 3 (7%) пациента в обеих группах), Софосбувир в комбинации с Даклатасвиром и Рибавирином (3 (7%) пациента в группе с мутациями и 3 (7%) в группе без мутаций). Статистически значимые различия между группами выявлены по полу ($p < 0,05$): в группе с мутациями статистически значимо чаще встречались мужчины (58%) по сравнению с женщинами (42%), в группе без мутаций статистически значимо чаще встречались женщины (65%) по сравнению с мужчинами (35%).

Результаты исследования.

В первой группе пациентов (с наличием мутаций в гене НFE, $n=43$) ПЦР исследование на наличие РНК ВГС после завершения лечения (НВО) было выполнили 13 пациентов. Двадцать шесть пациентов, которые не явились для выполнения ПЦР на момент окончания приема препаратов, продолжали наблюдаться и имели отрицательный результат ПЦР на 12

(УВО 12), и/ или 24 (УВО 24) и/или 48 неделе (УВО48) после завершения лечения. Три пациента, которые не выполнили ПЦР исследования в течение 48 недель после окончания лечения, выполнили его через 2 года (n=2) и 8 лет (n=1). Ввиду отрицательного ПЦР исследования данные пациенты включены в анализ НВО. У 1 пациента наблюдался рецидив заболевания: на момент завершения лечения был достигнут НВО, но к 12-й неделе после завершения лечения РНК ВГС в крови стала определяемой. Из второй группы (пациенты без мутаций в гене HFE) ПЦР исследование на наличие РНК ВГС непосредственно после завершения лечения (НВО) выполнили 20 из 54 пациентов. Тридцать два пациента, которые не явились для сдачи ПЦР на момент окончания приема препаратов, продолжали наблюдаться и выполнили ПЦР на 12 (УВО12) и/или 24 (УВО 24) и/или 48 (УВО 48) неделе после завершения лечения. Два пациента, которые не выполнили ПЦР исследование в течение 48 недель после окончания лечения, выполнили его через 2 года. Два пациента, которые не выполнили ПЦР на момент окончания лечения, на 12-й (n=1) и 24 неделе (n=1) имели положительный результат РНК ВГС в крови. Пациенты, имеющие отрицательный результат ПЦР после окончания терапии, включены в анализ НВО.

При проведении оценки эффективности ЛП ППД у пациентов с хронической ВГС-инфекцией в зависимости от наличия мутаций в гене HFE были получены следующие результаты. Доля пациентов, достигших НВО, в группе с мутациями составила 98% (n = 42). Доля пациентов, достигших НВО, в группе без мутаций составила 96% (n = 52). Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p>0,05$).

Заключение. В исследуемой группе частота мутаций С282У и Н63D в гене HFE составила 33%. Противовирусная эффективность ЛП ППД при хронической ВГС-инфекции на момент окончания лечения у пациентов с мутациями в гене HFE (гетерозиготной С282У, гомо- и гетерозиготной Н63D, компаундной С282У/Н63D) статистически значимо не отличается от эффективности ЛП ППД у пациентов без мутаций (98% и 96% соответственно, $p>0,05$).

Список литературы

1. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C / F. Cui, S. Blach, C. Manzengo Mingiedi [et al.] // The Lancet Gastroenterology and Hepatology. – 2023. – Vol. 8, No. 4. – P. 332-342. – DOI 10.1016/s2468-1253(22)00386-7. – EDN ZSEXIC.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022 Aug;77(2):479-502. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.033. Epub 2022 Jun 1. Erratum in: J Hepatol. 2023 Nov;79(5)
3. Dawood RM, Abd El Meguid M, Elrobe W, Salum GM, Zayed N, Mousa S, Medhat E. Significance of Hereditary Hemochromatosis Gene (HFE) Mutations in Chronic Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma Patients in Egypt: A Pilot Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2021 Sep 1;22(9):2837-2845. doi: 10.31557/APJCP.2021.
4. Chang YP, Huang CB, Kao JH, Su TH, Huang SC, Tseng TC, Chen PJ, Liu CJ, Liu CH. Long-term serum ferritin dynamics in patients receiving antiviral treatment for hepatitis C virus infection. J Formos Med Assoc. 2025 Jan 22:S0929-6646(25)00012-9. doi: 10.1016/j.jfma.2025.01.012. Epub ahead of print. PMID: 39848863.

Организация выявления ВИЧ-инфекции в Воронежской области

Новикова В.А.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко

Научный руководитель – асс. Ситник Т.Н.

Установление диагноза ВИЧ-инфекции возможно только по результатам лабораторного обследования. Целью исследования явилась оценка охвата населения Воронежской области медицинским освидетельствованием на ВИЧ и эффективности выявления ВИЧ-инфекции. Материалами послужила официальная отчетность по форме №4 Росстата «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» за период 2014-

Молодёжный инновационный вестник

В рамках XXI Международного Бурденковского научного конгресса, посвященного 80-летию Победы в Великой Отечественной войне и Единству в борьбе с нацизмом

Том IV Приложение 1

2025