

**АО «Медицинский университет Астана»**

УДК: 616.36-002-08

МПК: G01N33/48

**Шамсивалиева Кунсулу Аманжоловна**

**ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЯВЛЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ  
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО  
ГЕПАТИТА С 1 ГЕНОТИПА**

**6М110100 по специальности - Медицина**

Диссертация на присуждение академической  
степени магистра медицинских наук

**Научный руководитель**  
**д.м.н., профессор Бектаева Р.Р.**  
**Научный консультант**  
**к.м.н., доцент Колос Е.Н.**  
**Официальный оппонент**  
**к.м.н., доцент Ларюшина Е.М.**

Нур-Султан, 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
1. Хронический гепатит С: хронология противовирусной терапии, эффективность, нежелательные явления (обзор литературы)	14
1.1 Стандартная противовирусная терапия, эффективность, нежелательные явления	15
1.2 «Тройная» противовирусная терапия, эффективность, нежелательные явления	17
1.3 Безинтерфероновые схемы лечения, эффективность, нежелательные явления	19
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	22
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
3.1 Общая характеристика исследуемых больных	28
3.2 Анализ нежелательных явлений у пациентов, получавших комбинацию Пег-ИФН и рибавирина	32
3.3 Анализ нежелательных явлений у пациентов, получавших комбинацию противовирусных агентов прямого действия	45
3.4 Сравнительный анализ нежелательных явлений двух схем противовирусной терапии	58
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	64
ВЫВОДЫ	66
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	67
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	68
ПРИЛОЖЕНИЯ	77
Приложение А - индивидуальная регистрационная карта (ИРК)	77
Приложение Б–Мониторинг пациентов на терапии с использованием интерферона и рибавирина (приложение из клинического протокола по диагностике и лечению ХВГС у взрослых)	79
Приложение В–Предложенный нами вариант мониторинга пациентов на терапии ПАПД	80

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Инструкция по оформлению диссертации и автореферата» - приказ председателя ВАК МОН Республики Казахстан №377-Зж от 28.09.2004г.
5. ГОСО РК-7.09.108–2009г. Утвержден приказом МЗ РК №261 от 17.06.2011г. Послевузовское образование. Магистратура.
6. МС ISO 9000:2005. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь;
7. МС ISO 9001:2008. Системы менеджмента качества. Требования;
8. МС ISO 27001:2005. Системы менеджмента информационной безопасности. Требования;
9. МС ISO 26000:2010. Руководство по социальной ответственности;
10. СУ-МУА-01. Стандарт университета. Общие требования к содержанию, изложению и оформлению документации интегрированной системы менеджмента;
11. СУ-МУА-02. Стандарт университета. Управление документацией;
12. СУ-МУА-03. Стандарт университета. Управление записями;
13. СУ-МУА-04. Стандарт университета. Термины и определения;

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Эрадикация** – происходит от латинского слова *Eradicatio*, обозначает искоренение.

**Хронический вирусный гепатит С** – антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом передачи инфекции, вызванное РНК-содержащим вирусом семейства *Flaviviridae*, преимущественно со скрытым течением, длительно латентным течением.

**Цирроз печени** – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов, представляет собой финальную стадию многих хронических заболеваний печени. Термин «цирроз» впервые был введен в 1826 году Лаэннеком, и произошел от греческого *schirtus*, что означает «оранжевый» или «цвет загара» – цвет печени при циррозе во время аутопсии. До недавнего времени считалось, цирроз печени – необратимый процесс. Однако в последние годы показано, что после воздействия на этиологический фактор – эрадикации вируса, наступает выраженная регенерация печеночных клеток.

**Гепатоцеллюлярная карцинома** или гепатоцеллюлярный рак (ГЦР/ГЦК) – частая злокачественная опухоль, исходящая из гепатоцита. Причиной в 80% случаев являются вирусы гепатитов В, С, Д.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	-артериальная гипертензия
АИТ	- аутоиммунный тиреоидит
АЛАТ	- аланинаминотрансфераза
АсАТ	- аспартатаминотрансфераза
а ТПО	- антитела к тиреопероксидазе
АФП	- альфа-фетопротеин
БВО	- быстрый вирусологический ответ
ВГН	- верхняя граница нормы
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВН	- вирусная нагрузка
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИБС	-ишемическая болезнь сердца
ИМТ	- индекс массы тела
ИРК	- индивидуальная регистрационная карта
МВО	- медленный вирусологический ответ
МЗ	- Министерство здравоохранения
НВО	- непосредственный вирусологический ответ
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
НЯ	- нежелательные явления
ОАК	- общий анализ крови
ОБП	- органы брюшной полости
ОМБ	- омбитасвир
ПАР	- паритапревир
ПВТ	- противовирусная терапия
Пег-ИФН	- пегилированный интерферон
ПАПД	- противовирусные агенты прямого действия
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РБВ	- рибавирин
РК	- Республика Казахстан
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СД	- сахарный диабет
ТТГ	- тиреотропный гормон
УВО	- устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ХВГС	- хронический вирусный гепатит С
ЦП	- цирроз печени

ЩЖ	- щитовидная железа
AASLD	- Американская ассоциация по изучению печени
ASV	- асунапревир
BCV	- боцепревир
DAA	- direct acting agents
DCV	- даклатасвир
DSV	- дасабувир
FDA	- Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США
GLV	- глекапревир
GRV	- гразопревир
EASL	- Европейская ассоциация по изучению печени
ELV	- элбасвир
HCV	- вирус гепатита С
PBV	- пибрентасвир
RTV	- ритонавир
SMV	- симепревир
SOF	- софосбувир
TLV	- телапревир

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Основные классы ПАПД	19
Таблица 2	Интерпретация результатов непрямой эластометрии печени	24
Таблица 3	Шкала Чеддока	27
Таблица 4	Характеристика пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах	28
Таблица 5	Средние показатели ИМТ до терапии	29
Таблица 6	Средние показатели фиброза печени до терапии	30
Таблица 7	ИМТ до терапии у пациентов, получавших Пег-ИФН и РБВ	32
Таблица 8	Стадии фиброза печени до начала терапии Пег-ИФН/РБВ	33
Таблица 9	Средние показатели периферической крови во время терапии Пег-ИФН/РБВ	38
Таблица 10	Динамика средних значений функциональных проб печени на терапии Пег-ИФН/РБВ	41
Таблица 11	Динамика показателей глюкозы и креатинина на терапии Пег-ИФН/РБВ	43
Таблица 12	Стадии фиброза печени до начала терапии SOF/DCV	45
Таблица 13	Спектр нежелательных явлений на фоне терапии SOF/DCV	47
Таблица 14	Вероятные факторы влияния на уровень АД	49
Таблица 15	Оценка силы связи между применением SOF/DCV и частотой нежелательных явлений	50
Таблица 16	Средние показатели периферической крови во время терапии SOF/DCV	51
Таблица 17	Динамика средних значений функциональных проб печени на терапии SOF/DCV	53
Рисунок 1	Дизайн исследования	22
Рисунок 2	Распределение по полу в исследуемых группах	28
Рисунок 3	Средний возраст в исследуемых группах	29
Рисунок 4	Средние показатели ИМТ в исследуемых группах	30
Рисунок 5	Средние показатели фиброза печени в исследуемых группах	31
Рисунок 6	Стадии фиброза печени перед терапией Пег-ИФН/РБВ	33
Рисунок 7	Общая частота нежелательных явлений на фоне Пег-ИФН/РБВ	34
Рисунок 8	Нежелательные явления на фоне применения Пег-ИФН/РБВ	35
Рисунок 9	Динамика депрессии на фоне терапии Пег-ИФН/РБВ	36

Рисунок 10	НЯ со стороны щитовидной железы на терапии Пег-ИФН/РБВ	37
Рисунок 11	Динамика гемоглобина на терапии Пег-ИФН/РБВ	39
Рисунок 12	Динамика лейкоцитов, нейтрофилов на терапии Пег-ИФН/РБВ	39
Рисунок 13	Динамика тромбоцитов на терапии Пег-ИФН/РБВ	40
Рисунок 14	Динамика общего и прямого билирубина на терапии Пег-ИФН/РБВ	41
Рисунок 15	Динамика АлАТ и АсАТ на терапии Пег-ИФН/РБВ	42
Рисунок 16	Динамика уровня глюкозы на терапии пег-ИФН/РБВ	43
Рисунок 17	Динамика уровня креатинина на терапии пег-ИФН/РБВ	43
Рисунок 18	Доля пациентов с фиброзами печени перед терапией SOF/DCV	46
Рисунок 19	Общая частота нежелательных явлений на терапии SOF/DCV	47
Рисунок 20	Спектр нежелательных явлений на терапии SOF/DCV	48
Рисунок 21	Динамика гемоглобина на терапии SOF/DCV	51
Рисунок 22	Динамика эритроцитов на терапии SOF/DCV	52
Рисунок 23	Динамика тромбоцитов на терапии SOF/DCV	52
Рисунок 24	Динамика лейкоцитов, нейтрофилов на терапии SOF/DCV	53
Рисунок 25	Динамика билирубинов на терапии SOF/DCV	54
Рисунок 26	Динамика АлАТ и АсАТ на терапии SOF/DCV	54
Рисунок 27	Динамика глюкозы на терапии SOF/DCV	55
Рисунок 28	Динамика креатинина на терапии SOF/DCV	56
Рисунок 29	Общая частота нежелательных явлений при разных схемах эрадикационной терапии	58
Рисунок 30	Спектр нежелательных явлений при различных схемах эрадикационной терапии в сравнительном аспекте	59
Рисунок 31	Сравнительная динамика уровней гемоглобина при различных схемах эрадикационной терапии	60
Рисунок 32	Сравнительная динамика уровней лейкоцитов при различных схемах эрадикационной терапии	61
Рисунок 33	Сравнительная динамика уровней нейтрофилов при различных схемах эрадикационной терапии	61
Рисунок 34	Сравнительная динамика уровней тромбоцитов при различных схемах эрадикационной терапии	62
Рисунок 35	Сравнительная динамика уровней АлАТ при различных схемах эрадикационной терапии	63

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) протекает с прогрессирующим поражением печени, которое может привести к развитию цирроза (ЦП) и гепатоцеллюлярного рака (ГЦК) [1,2,3]. ГЦК является наиболее частой злокачественной опухолью печени и вносит значительный вклад в смертность от онкологических заболеваний в мире, занимая пятое место [1,4,12]. Согласно современным оценкам, ХВГС страдает 71 млн. человек, смертность от него составляет 399 000 случаев в год [5].

В Республике Казахстан смертность от цирроза печени занимает первое место среди всех гастроэнтерологических заболеваний [4].

Вирус гепатита С (международная аббревиатура HCV) характеризуется высокой генетической гетерогенностью с наличием 6-8 генотипов и более 90 субтипов, выраженными мутационными способностями с циркуляцией у одного больного нескольких мутантных штаммов, возможностью внепеченочной репликации [2,3,5,6]. При этом самым «агрессивным» и наиболее широко распространенным в человеческой популяции является 1 генотип HCV [2,3,5].

Все это определяет необходимость эрадикационной терапии ХВГС, направленной на санацию организма от возбудителя, либо, при невозможности достижения этого, замедление репликативной активности возбудителя и прогрессирования патологического процесса в печени [2,3,5].

С 2000 года на протяжении многих лет стандартом противовирусной терапии (ПВТ) была комбинированная терапия двумя препаратами – пегилированными альфа-интерферонами (Пег-ИФН) и рибавирином (РБВ) [1,4,6,7,9-12]. Такое лечение позволяло достичь элиминации вируса и излечения заболевания у 80-90% больных со 2 и 3 генотипом HCV и около 42% с 1 генотипом HCV [11,13-17].

Таким образом, терапия пег ИФН + РБВ была недостаточно эффективна при наиболее распространенном генотипе 1 HCV, особенно у больных с циррозом печени (ЦП), а также у больных ХВГС после трансплантации печени и инфицированных ВИЧ [3,11,18].

Кроме того, терапия является длительной (при генотипе 1 она составляет 48 недель) и сопряженной с ухудшением самочувствия и качества жизни в период лечения за счет большого числа нежелательных явлений. Значительная часть больных не могли получать эту терапию из-за наличия коморбидных состояний, являющихся противопоказанием к применению Пег-ИФН или РБВ [11,19,20].

Среди нежелательных явлений (НЯ) практически у всех больных имел место гриппоподобный синдром с повышением температуры тела, что крайне нарушало качества жизни пациентов. Более серьезные НЯ – гастроинтестинальные и психические симптомы, миелосупрессия, нарушения функций щитовидной и паращитовидной желез наблюдались у 10-42% больных, получающих эрадикационную терапию [11,19-24].

Все вышеописанные проблемы ПВТ требовали значительных усилий в разработке новых, применяемых без интерферона противовирусных агентов прямого действия, которые должны были быть ориентированы в основном на ХВГС 1 генотипа, а также на пациентов ЦП с репликативной активностью HCV, когда интерферон противопоказан.

С 2014 года по завершению клинических исследований началась регистрация безинтерфероновых режимов ПВТ во всем мире [22,25].

Противовирусные агенты прямого действия (ПАПД) нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами. Они подразделяются на ингибиторы протеазы NS3/4A, ингибиторы NS5A, ингибиторы полимеразы NS5B. Курс лечения ими не превышает 12 недель [2,22,25,26]. С 2015 года доступные безинтерфероновые режимы терапии стали более предпочтительны за счет эффективного вирусологического ответа, простоты применения и хорошей переносимости [27-29].

В гарантированный объем бесплатной медицинской помощи в Республике Казахстан (РК) с 2018 года включены противовирусные агенты прямого действия генерического производства (Индия) для терапии пациентов с ХВГС. Закуплены препараты Софосбувир и Даклатасвир, благодаря соглашению, подписанному между Министерством здравоохранения РК и Программой развития ООН [10,30,31].

По первым публикациям, частота нежелательных явлений противовирусных агентов прямого действия в виде усталости, диареи, головной боли, тошноты, бессонницы, сыпи на коже составляла от 5 до 7% [32-34].

Однако постмаркетинговые исследования начали выявлять все больше нежелательных явлений ингибиторов протеазы и полимеразы – до 20% [35].

На международной конференции, посвящённой изучению вирусных гепатитов и прошедшей в Сан-Франциско в марте 2016 года, были представлены результаты исследования, согласно которого у пациентов старше 65 лет назначение ПАПД было ассоциировано с частым – от 2,5 до 37,2% – развитием НЯ в виде раздражительности, бессонницы, повышения уровня билирубина, усталости, сухости слизистых, анемии [35]. Полученные результаты говорят о необходимости тщательного мониторинга нежелательных явлений у всех пациентов, получающих противовирусную терапию, и особенно в пожилом возрасте.

В РК исследования побочных эффектов противовирусных агентов прямого действия не проводились.

Таким образом, нежелательные явления при новом методе эрадикационной терапии ХВГС описаны, но в единичных работах, что определяет актуальность такого рода исследований с изменением мониторинга наблюдения за этими пациентами в процессе терапии.

**Цель исследования:**

Изучение и сравнительный анализ нежелательных явлений двух схем противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С 1 генотипа.

**Задачи исследования:**

1. Изучить нежелательные явления противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С 1 генотипа на основе противовирусных агентов прямого действия.
2. Оценить в сравнительном аспекте нежелательные явления противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С 1 генотипа противовирусными агентами прямого действия и пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином.
3. Совершенствовать схему мониторинга пациентов, получающих терапию противовирусными агентами прямого действия.

**Материалы исследования:**

Амбулаторные карты диспансерных больных с ХВГС 1 генотипа, получавших ПВТ в условиях Гепатологического центра города Нур-Султан (Астана) в период с 2012 по 2018 годы двумя различными режимами терапии. В исследование были включены пациенты ХВГС 1 генотипа, мужчины и женщины старше 18 лет, получавшие противовирусные агенты прямого действия (основная группа – 55 человек). Контрольную группу (109 человек) составили пациенты ХВГС 1 генотипа, с идентичными параметрами пола и возраста, завершившие полный курс терапии пег ИФН + РБВ.

Критерии исключения: пациенты с другим генотипом HCV и отсутствием приверженности к лечению.

**Методы исследования:**

Ретроспективное аналитическое исследование амбулаторных карт диспансерных больных ХВГС 1 генотипа, получавших ПВТ разными схемами: пегилированные интерфероны в комбинации с рибавирином и противовирусные агенты прямого действия – софосбувир + даклатасвир.

Сравнительный анализ нежелательных явлений в двух группах пациентов, получавших разные схемы лечения.

Статистический метод обработки полученных данных с использованием программы SPSS версия 19.0, EXCEL 2016.

## **Научная новизна результатов исследования**

1. Впервые в Республике Казахстан проведен сравнительный анализ нежелательных явлений различных схем противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С 1 генотипа.

2. Впервые выявлена возможность развития синдрома повышения артериального давления на фоне эрадикации с применением софосбувира и даклатасвира.

3. Разработан мониторинг ведения пациентов ХВГС, получающих терапию противовирусными агентами прямого действия, позволяющий своевременно выявлять и купировать нежелательные явления лечения и ограничивающий частоту лабораторных исследований.

## **Практическая значимость работы:**

Полученные результаты сравнительного анализа побочных эффектов различных схем ПВТ больных ХВГС с выявлением не описанных ранее неблагоприятных явлений позволили разработать схему наблюдения за пациентами в процессе терапии ПАПД.

## **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Общая частота нежелательных явлений при использовании ПАПД была на 43,7% меньше, чем при использовании пегилированного интерферона и рибавирина. При этом отсутствовали крайне снижающие качество жизни больных, получающих интерфероновую терапию, гриппоподобный синдром с лихорадкой и депрессии. Терапия ПАПД не провоцировала развитие соматических заболеваний. Отсутствовали выраженные, связанные с приемом интерферона и рибавирина гематологические нарушения, могущие иметь витальное значение.

2. Эрадикация софосбувиром в сочетании с даклатасвиром может провоцировать развитие синдрома повышения артериального давления, что требует динамичного наблюдения и при необходимости медикаментозной коррекции.

3. Полученные результаты сравнительного анализа нежелательных явлений двух различных схем эрадикационной терапии позволили разработать мониторинг наблюдения за пациентами, получающими противовирусную терапию в комбинации софосбувира с даклатасвиром,

## **Апробация работы**

По результатам исследовательской работы и в ходе выполнения магистерской диссертации были сделаны следующие публикации:

1. «Опыт применения комплексного препарата паритапревир/ритонавир, омбитасвир и дасабувир в Гепатологическом центре города Астаны» - Сборник тезисов 60-ой Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Астана, 2018 год, стр.82-83.
2. «Оценка эффективности и безопасности прямых противовирусных препаратов в лечении хронического вирусного гепатита С в первом опыте применения» Сборник материалов научно-практической конференции «Паразитарные и инфекционные болезни в краевой патологии Центрально-Азиатского региона, Самарканд, 2018 год.
3. «Хронический гепатит С: Хронология противовирусной терапии», опубликован в журнале, одобренном ВАК «Медицина» № 10 (196), Алматы, 2018 год.
4. «Клиническое течение ВИЧ инфекции в сочетании с хроническими вирусными гепатитами» Журнал инфектологии, том 11, № 1, 2019, стр.112. Постерный доклад. Российская научно-практическая конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 2019 год

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающегося 114 литературных источников, из которого 31 на русском языке и 83 на иностранных языках.

Диссертация изложена на 76 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами, 35 рисунками.

## **1. Хронический гепатит С: хронология противовирусной терапии, эффективность и нежелательные явления (обзор литературы)**

Хронический гепатит, вызванный HCV инфекцией – одна из самых актуальных проблем современной гепатологии. Это связано с его повсеместной распространенностью, а также с высокой частотой развития неблагоприятных исходов до цирроза печени и ГЦК [36-38]. Из общего количества больных HCV инфекцией около 25% имеют риск умереть от печеночной недостаточности или будут нуждаться в трансплантации печени [37,38]. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире вирусом гепатита С инфицировано 170 млн. человек (примерно 3% популяции) с ежегодным приростом от 3 до 4 млн. человек [5].

Особенностью ХВГС является длительное бессимптомное течение, что позволяет вирусу на протяжении большого промежутка времени оставаться не распознанным. Это обусловлено слабостью иммунного реагирования, высокой изменчивостью вируса и определяет хронизацию и неблагоприятные исходы патологического процесса. Каждый год приблизительно 1-3% пациентов с ЦП, связанной с HCV инфекцией, прогрессируют до ГЦК [39,40]. По данным L.Rong и H.Dahari, HCV инфекция характеризуется формированием ЦП у 12-15% больных в течение 20 лет и у 20-30% больных в течение 30 лет [2,37].

M.K.Shin, L.B.Seeff, N.C.Turner и многие другие исследователи, определили, что в настоящее время доля больных на стадии ЦП среди всех инфицированных HCV составляет 10-25%, а к 2015-2020 годам ожидается значительное увеличение частоты выявления HCV инфекции на стадии ЦП с увеличением процента ГЦК и «печёночной» смерти [1,41].

Казахстан не является «исключением из правил», так по данным Агентства РК по статистике, в 2017 году заболеваемость ХВГС составила 4,2 на 100 тыс. населения в сравнении с 3,1 в предыдущем году, что составляет около 6% от населения страны [42].

Все вышеизложенное определило принятие ВОЗ в мае 2016 года в Женеве программы «Стратегия GHSS на 2016-2021 годы по вирусным гепатитам», которая предлагает ликвидировать вирусный гепатит С как угрозу для общественного здравоохранения к 2030 году. Ликвидация определяется как сокращение на 90% новых случаев ХВГС и снижение заболеваемости и смертности на 65% по сравнению с базовым уровнем 2015 года [43].

Помимо всего прочего, вирус гепатита С характеризуется высокой генетической гетерогенностью с наличием 6-8 генотипов и более 90 субтипов, выраженными мутационными способностями с циркуляцией у одного больного нескольких мутантных штаммов, возможностью внепеченочной репликации. Это обусловлено тем, что репликация вируса происходит не только в клетках печени, но и в клетках крови, костного мозга, поджелудочной железе и др. доказана их лимфотропность поражать костный мозг [5,13,22,44,45].

При этом самым «агрессивным» и наиболее широко распространенным в человеческой популяции является 1 генотип HCV. У 40-45% больных наряду с печеночными проявлениями наблюдаются разнообразные внепеченочные

проявления, нередко «выходящие» на первый план в клинической картине, и в ряде случаев определяющие прогноз заболевания [2,46-48].

Все вышеизложенное определяет необходимость эрадикационной терапии ХВГС, направленной на санацию организма от возбудителя, либо, при невозможности достижения этого, замедление его репликативной активности и прогрессирования патологического процесса. Это – наиболее сложная и важная проблема инфекционной гепатологии [9,46-48].

### **1.1.Стандартная противовирусная терапия, эффективность, нежелательные явления**

С 2000 года на протяжении многих лет стандартом противовирусной терапии (ПВТ) была комбинированная терапия двумя препаратами – пегилированными альфа-интерферонами (Пег-ИФН) и рибавирином (РБВ) [1,4,6,7,9-11]. Такое лечение позволяло достичь элиминации вируса и излечения заболевания у 80-90% больных со 2 и 3 генотипом HCV и около 42% с 1 генотипом HCV [11,13-17]. То есть, терапия пег ИФН + РБВ была недостаточно эффективна при наиболее распространенном генотипе 1 HCV, особенно у больных ЦП, а также у больных ХВГС после трансплантации печени и инфицированных ВИЧ [3,11,18].

Кроме того, интерфероновая терапия является длительной (при генотипе 1 она составляет 48 недель) и сопряженной с ухудшением самочувствия и нарушением качества жизни в период лечения за счет большого числа нежелательных явлений. Значительная часть больных не могли получать эту терапию также из-за наличия коморбидных состояний, являющихся противопоказанием к применению Пег-ИФН или РБВ [11,19,20].

Среди нежелательных явлений (НЯ) практически у всех больных имел место гриппоподобный синдром с повышением температуры тела, что крайне нарушало качество жизни пациентов. Более серьезные НЯ – гастроинтестинальные и психические симптомы, миелосупрессия, нарушения функций щитовидной и паращитовидной желез наблюдались у 10-42% больных, получающих эрадикационную терапию [11,19-22,24,49]. В то же время, отдельные исследователи, например, Д.С. Астапченко (2013), отмечал общую частоту НЯ на фоне интерфероновой ПВТ у 73% пациентов [50].

В целом около 5% больных были вынуждены изначально отказаться от ПВТ из-за многочисленных побочных эффектов, а 20% пациентов не довели начатое лечение до конца [15].

Анализируя исследования нежелательных эффектов противовирусной интерфероновой терапии, сочетанной с рибавирином, можно отметить, что некоторые НЯ не требовали дополнительного лечения, так как носили легкий или среднетяжелый характер, другие имели тяжелые, витальные, с угрозой для жизни проявления, требовавшие немедленной четкой коррекции.

Чаще всего в качестве побочного явления наблюдался астеновегетативный синдром в виде выраженной слабости, усталости, нарушения сна у 30,7% пациентов. Снижение настроения, появление раздражительности,

неконтролируемой агрессии выявлялось у четверти пациентов. Гриппоподобный синдром с повышением температуры до 38-39<sup>0</sup>С, миалгией, артралгиями был выявлен в 30% случаев. Первая инъекция интерферона, как правило, всегда сопровождалась подъемом температуры, которая купировалась назначением НПВС в стандартных дозировках. При этом длительность лихорадки на введение препарата пегилированного интерферона составляла в среднем 14-16 недель. Диспепсический синдром со снижением аппетита, тошнотой, периодической диареей, болями и вздутием живота отмечался более чем у 16% пациентов. Снижение веса в среднем на 10,5±5,1 кг, регистрируемое к концу ПВТ, встречалась у 8,3% пациентов. Выпадение волос, жалобы на сухость и зуд кожи регистрировались у 12,5% пациентов. Гематологические осложнения в виде анемии регистрировали почти у 40% пациентов, тромбоцитопению – у 10% [15,16,51]

Кроме всего прочего, длительное бессимптомное течение болезни нередко приводило к ее выявлению уже в продвинутых стадиях, то есть при наличии выраженного фиброза/цирроза печени. Если при этом определялась репликативная активность HCV, то требовалось назначение ПВТ и в этих случаях. Однако имеющиеся противопоказания в первую очередь к применению интерферона не позволяли проводить эрадикацию [15,16,51].

Несмотря на все изложенное, применение Пег-ИФН и РБВ позволило улучшить результаты лечения больных со всеми генотипами HCV в сравнении с интерферонами короткого действия: средняя частота УВО на 48-недельную терапию в целом достигала 66% [16,17,34,36,37].

Однако результаты значительно рознились в зависимости от генотипа HCV. Так, наиболее высокая частота УВО была достигнута у пациентов, инфицированных генотипами 2, 3, 5 и 6 – примерно до 80%, средняя же частота УВО у пациентов с 4 генотипом HCV составляла не более 40% [16]. Эффективность терапии пациентов, инфицированных 1 генотипом HCV, достигала приблизительно 40% в Северной Америке и 50% в Западной Европе, при этом наибольшую сложность представляли больные с высокой вирусной нагрузкой, мостовидным фиброзом/циррозом печени, а также сочетанной патологией ВИЧ и после трансплантации печени [16,18,36,47].

Таким образом, терапия Пег-ИФН в комбинации с РБВ была недостаточно эффективна при наиболее распространенном 1 генотипе HCV, в случаях коморбидной патологии и продвинутых стадиях заболевания. Но даже при отсутствии противопоказаний, к ее применению имелся достаточно большой спектр нежелательных явлений, нарушающих качество жизни пациентов и даже имеющих витальные проявления. Это требовало корректировки имеющегося стандарта эрадикации, а также разработки новых противовирусных препаратов.

## **1.2 «Тройная» противовирусная терапия, эффективность, нежелательные явления**

Дальнейшая разработка противовирусных препаратов позволила разрешить к применению препараты теллапревир (TLV) и боцепревир (BCV), которые являлись противовирусными агентами прямого действия 1-го поколения, и относились к группе ингибиторов протеаз NS3/4A. Эти препараты впервые были одобрены в 2011 году для лечения 1 генотипа HCV в комбинации с ПЕГ-ИНФ и РБВ, а в 2013 году по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и ВОЗ были внесены в соответственные консенсусы диагностики и лечения [13,52].

Данная схема «тройной» терапии была заявлена как для наивных пациентов, так и ранее не ответивших на двойную терапию ПЕГ-ИНФ и РБВ, но, к сожалению, сопровождалась большим количеством НЯ с высокой токсичностью. Добавление в схему лечения ВОС или TVR к Пег-ИФН и РБВ увеличило частоту и тяжесть, а следовательно, и клиническую значимость анемии, которая стала одним из основных осложнений, связанных с «тройной» ПБТ. Так, по данным М. Romero-Gómez и соавторов (2013), развитие анемии приводило к отмене терапии в 27% случаев. Снижение доз препаратов в связи с этим требовалось в 73% случаев, что снижало эффективность проводимой терапии [17,53,54].

Помимо анемии, данная схема терапии практически в 2 раза чаще, чем стандартная, сопровождалась кожными проявлениями, включая развитие жизнеугрожающих состояний, типа синдрома Стивенса–Джонсона, токсического эпидермального некролиза, лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями [55-64].

Особенно тяжело воспринималось данное лечение запущенными пациентами на стадии ЦП, а также при тяжелой сопутствующей патологии, что приводило к декомпенсации ЦП или даже к смерти. Помимо всего прочего, лечение было неоправданно дорогим [20,25,49,56,58,65].

Относительно эффективности «тройной терапии» следует отметить, что добавление TVR к стандартной ПБТ повышало УВО у «наивных» пациентов с 1 генотипом HCV с 44% до 75%, а после предшествующего неэффективного курса – с 17 до 65% [51,54-57,59-66].

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты по эффективности, профиль безопасности при использовании «тройной» ПБТ с TVR и ВОС был даже ниже, чем при лечении стандартной схемой [55-60].

В то же время полученные обнадеживающие результаты УВО в лечении «сложного» ХВГС 1 генотипа HCV позволили исследователям продолжить поиск новых ПАПД.

В 2014 году был зарегистрирован ингибитор протеазы II поколения – симепревир (SMR) [22,25,34,67-70]. При его добавлении к стандартной терапии УВО был сопоставим с его предшественниками, но при этом был отмечен более высокий профиль безопасности: нежелательные эффекты терапии в виде

одышки, сыпи, гипербилирубинемии отмечались не более, чем в 12% случаев и не представляли угрозы для жизни пациентов [70-74].

Таким образом, с появлением SMV значительно улучшился результат терапии, однако при этом сохранялась необходимость применения стандартной ПВТ: Пег-ИФН и РБВ, которая сама по себе имела большой спектр НЯ и много противопоказаний.

Все это определяло крайнюю необходимость разработки безинтерфероновых пероральных схем эрадикационной терапии, лишенных недостатков стандартной ПВТ [66].

### 1.3 Безинтерфероновые схемы противовирусной терапии, эффективность, нежелательные явления

ПАПД нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами. Они подразделяются на ингибиторы протеазы NS3/4A, ингибиторы NS5A, ингибиторы полимеразы NS5B [25,75,76].

Эффективность подобных лекарственных средств более 95% [77].

Классификация основных групп противовирусных агентов прямого действия представлена в таблице 1.

Таблица 1-Основные классы ПАПД

Основные классы препаратов прямого противовирусного действия			
Ингибиторы протеазы NS3/4A	Ингибиторы полимеразы NS 5A	Ингибиторы полимеразы NS5B (нуклеозидные)	Ингибиторы полимеразы NS5B (ненуклеозидные)
Первое поколение			
Первой волны: Телапревир Боцепревир Второй волны: Симепревир Фалдапревир Асунапревир Паритапревир Данопревир Совапревир	Даклатасвир Ледипасвир Омбитасвир Саматасвир PPI-668 АСН-2928	Софосбувир Мерицитабин ALS-2200	Дасабувир АВТ-072 Сетробувир Беклабувир Филибувир Тегобувир
Второе поколение			
Гразопревир АСН-2684 Норлапревир Глекапревир	(GS-5816) АСН-3104 Элбасвир Пибрентасвир	-	-
Многокомпонентный препарат –VIEKIRAX+EXVIERA			

Учитывая механизмы действия ПАПД, мутационные возможности вируса, целесообразно было использовать препараты не в монотерапии, а комплексно [28,70,78-83].

В связи с этим, в конце апреля 2014 года фармацевтическая компания «AbbVie» представила заявку в FDA на регистрацию нового, перорального, безинтерферонового режима лечения ХВГС 1 генотипа. При этом в две таблетки под названием VIEKIRAX и EXVIERA были заключены 4 противовирусных препарата, воздействующих на HCV, и один против ВИЧ, принимая во внимание общности путей передачи данных возбудителей. Заявка

подтверждалась проведенным масштабным мультицентровым (25 стран мира) исследованием, включавшим в себя 6 клинических испытаний III фазы с участием более 2300 пациентов ХВГС 1 генотипа, в том числе неответивших ранее на терапию Пег-ИФН + РБВ, а также с поздними стадиями фиброза или ЦП[28,70,81-83,113].

Используемые в схеме терапии лекарственные средства сочетают в себе три различных механизма действия на вирус с непересекающимся профилем резистентности, что прерывает процесс репликации HCV на нескольких этапах его жизненного цикла. В состав VIEKIRAX-EXVIERA входят ингибитор протеазы NS3/4A HCV паритапревир, ингибитор NS5A HCV омбитасвир, ингибитор протеазы ВИЧ I и ВИЧ II ритонавир и ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B HCV дасабувир. В мае 2014 года компания «AbbVie» направила досье на регистрацию своего режима в Европейском Союзе, и уже 21 ноября 2014 года Комитет по лекарственным препаратам для человека Европейского агентства по лекарственным средствам выдал положительное заключение для этой схемы лечения ХВГС [28,70,80-83]. В этом же году компания «AbbVie» начала выпускать препарат в Ирландии под названием Викайра Пак. Ныне он зарегистрирован и в РК.

Данный эрадикационный режим был определен как «терапия прорыва»: УВО после 12-ти недельного лечения составил 96%. Исход при этом не зависел от демографических характеристик пациентов, субтипа вируса, стадии фиброза, вирусной нагрузки и предыдущего опыта лечения, наличия или отсутствия в схеме РБВ. Наиболее частыми (<20%) нежелательными явлениями режима VIEKIRAX+EXVIERA были лишь утомляемость и тошнота [28,70,80-83].

К сожалению, главным минусом данной терапии была и остается ее стоимость, препараты очень дорогие: 12 недельный курс лечения составлял от 85 до 100 тыс.у.е. Поэтому европейские фармацевтические компании начали производить монопрепараты, которые необходимо использовать сочетано.

EASL в 2015 году выпустила новые рекомендации по лечению ХВГС, которые были анонсированы на Международном конгрессе по заболеваниям печени (22-26 апреля 2015 года, Вена, Австрия) [77].

Данный консенсус рекомендует большое число сочетанных схем безинтерфероновой эрадикации в зависимости от генотипа возбудителя, исходного состояния пациента, коморбидного статуса. Например, софосбувир (Совалди®)+РБВ, софосбувир/ледипасвир (Харвони®)±РБВ, паритапревир/ритонавир/омбитасвир+дасабувир±РБВ, софосбувир+симепревир ± рибавирин, софосбувир + даклатасвир±РБВ, даклатасвир+асунопревир±РБВ, гразопревир/элбасвир(Зепатир®)±РБВ, глекапревир/пибрентасвир(MAVIRET®) и много других [2,11,22,24,26,28,29,32,33,69,70,73,74,77-95].

В РК на основе данного европейского консенсуса в 2017 году был разработан и одобрен Протокол диагностики и лечения ХВГС у взрослых, содержащий также разнообразные схемы сочетанной эрадикационной терапии [31].

ПВТ с использованием ПАПД приводит не только к излечению практически 100% больных ХВГС, в том числе и не ответивших на применение интерферон содержащих схем, но и к укорочению курса лечения, что влечет за собой минимизацию НЯ.

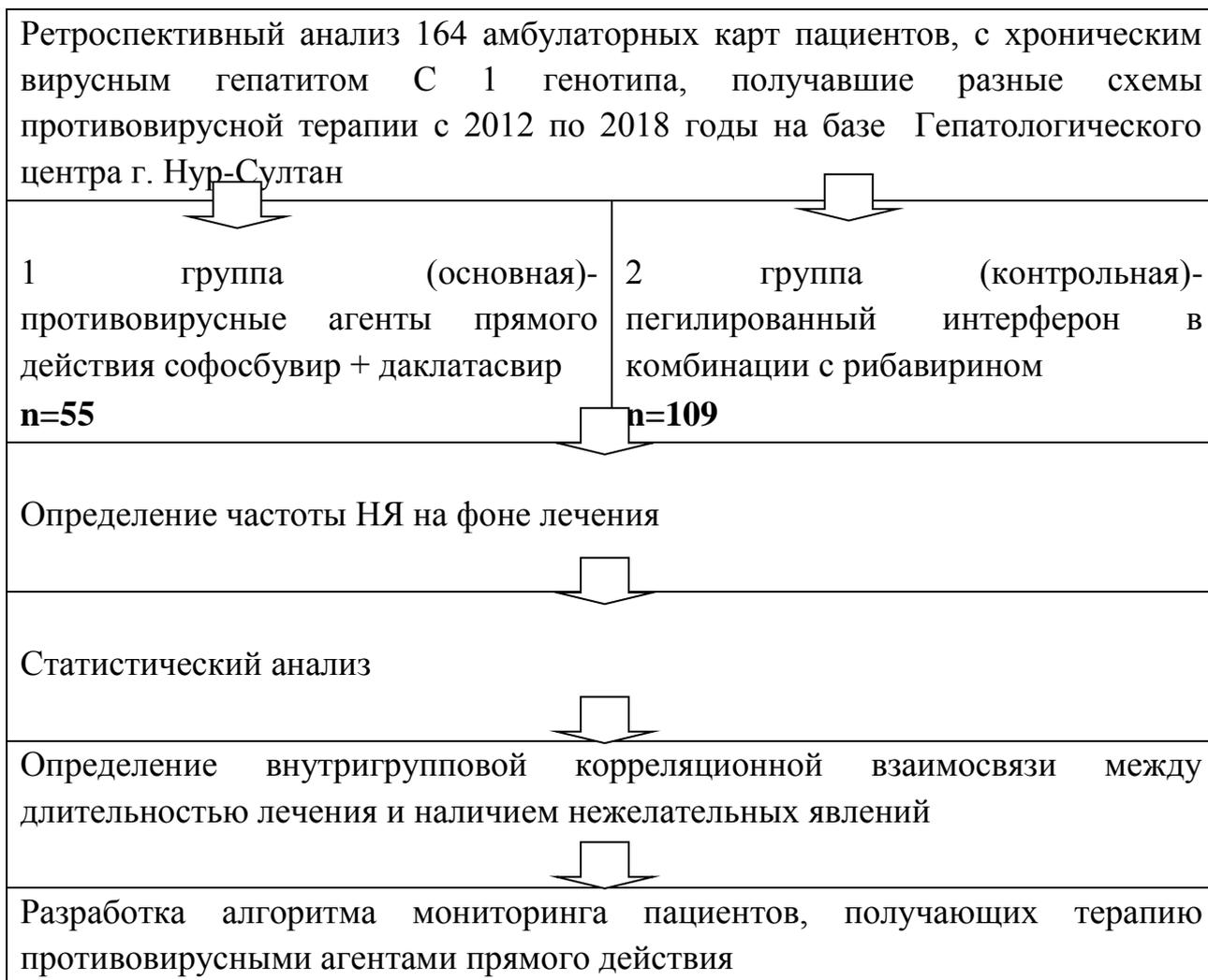
По первым публикациям, общая частота НЯ при приеме ПАПД в виде усталости, диареи, головной боли, тошноты, бессонницы, сыпи на коже составляла в среднем от 5 до 7% [35,92].

Однако постмаркетинговые исследования начали выявлять все больше НЯ ингибиторов протеазы и полимеразы. По данным ряда исследований последних 5 лет, у пациентов, получавших эрадикацию ПАПД, отмечались раздражительность, бессонница, усталость, повышение уровня билирубина, сухость слизистых, анемия от 2,5% до 40% [3,13,35,81,87,95-97].

Таким образом, несмотря на значимые показатели устойчивого вирусологического ответа при использовании сочетанных схем ПАПД, вопрос возможных нежелательных эффектов такой терапии еще не до конца изучен и оценен, а проводимые исследования в этом направлении актуальным и своевременным.

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Гепатологического центра города Нур-Султан. Изучено и проанализировано 250 амбулаторных карт диспансерных больных, получавших лечение в период с 2012 по 2018 годы двумя различными режимами терапии, проведена выборка 164.



**Рисунок 1** - Дизайн исследования (ретроспективное когортное исследование)

### Критерии включения в исследование:

- Возраст от 18 до 65 лет
- Мужчины и женщины
- ХВГС с 1 генотипом HCV
- Завершившие полный курс лечения

### Критерии исключения:

- 2 и 3 генотип HCV
- Отсутствие приверженности к лечению
- Возраст старше 65 лет
- Ко-инфекция с ВИЧ и с ХВГВ
- Декомпенсированный ЦП

В соответствии с критериями включения и исключения были сформированы 2 группы: 55 пациентов, получивших эрадикационную терапию ПАПД (основная), 109 пациентов ХВГС 1 генотипа, завершивших полный курс терапии Пег-ИФН в комбинации с РБВ (контрольная).

#### **Методы и процедуры:**

Выборка пациентов в исследуемые группы проводилась из пациентов Гепатологического центра, состоявших или состоящих на диспансерном учете с 2012 года по городу Нур-Султан.

В группы набирались пациенты с верифицированным диагнозом хронического вирусного гепатита С 1 генотипа, получавшие лечение Пег-ИФН в комбинации с РБВ и пациенты, получавшие ПАПД.

**Верификация диагноза** ХВГС проводилась в 2 этапа: на 1 этапе – обнаружение антител к HCV иммуноферментным анализом; на 2 этапе – подтверждение наличия вируса в крови полимеразной цепной реакцией в режиме real time, с нижним лимитом чувствительности метода 15 МЕ/мл, с определением исходной вирусной нагрузки и генотипированием.

#### **Обследование включало:**

1. Клинический и биохимический анализы крови, показатели коагулограммы.
2. ИФА для определения HIVAg
3. ИФА для определения HBsAg
4. Определение гамма-глобулина, иммуноглобулина G (скрининг аутоиммунных заболеваний)
5. Определение сывороточного железа, ферритина (скрининг гемохроматоза, вторичной перегрузки железом)
6. Определение церуллоплазмينا (скрининг болезни Вильсона)
7. Определение альфа-фетопротеина (скрининг ГЦК)
8. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
9. Определение степени фиброза печени методом непрямо́й эластометрии

Последнее исследование является общепринятым валидизированным неинвазивным методом оценки наличия и выраженности фиброза печени [106,107]. Проводилось аппаратным методом (Fibroscan TOUCH-502, Echosens, Франция).

Фибросканирование позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов с последующим их компьютерным анализом [106,107]. Полученный результат выражается в килопаскалях (кПа) и позволяет оценить стадию фиброза от F0 до F4 по системе METAVIR (таблица 2).

Таблица 2 - Интерпретация результатов непрямой эластометрии печени

Стадия фиброза по METAVIR	Результаты непряой эластометрии печени на аппарате «Fibroscan»	
	Размах значений, kPa	Диагностическая точность, %
F0	1,5 – 5,8	88,6
F1	5,9 – 7,2	87,2
F2	7,3 – 9,5	93,2
F3	9,6 – 12,4	90,9
F4	Более 12,4	95,5

Лечение пациентов проводилось по двум схемам. Пациенты контрольной группы получали стандартную схему комбинации Пег-ИФН и РБВ: Пег-ИФН  $\alpha$  2a– ПЕГАСИС® в дозе 180 мкг и РБВ (Копегус®, 200 мг) из расчета 15 мг/кг веса. Курс терапии составлял 48 недель. Эффективность терапии в интерфероновом режиме определялась в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения «Хронический вирусный гепатит С у взрослых» через 24 недели после ее окончания [31].

Основная группа пациентов получала ПВТ в безинтерфероновом режиме. В лечении применялись ингибиторы РНК-полимеразы NS5B – софосбувир и нуклеотидный ингибитор NS5A–даклатасвир. Это пангеномная комбинация генерического производства (Индия) эффективная в отношении всех генотипов HCV. Суточная доза софосбувира составляет 400 мг, даклатасвира — 60 мг. Препараты принимались внутрь. Продолжительность терапии противовирусными агентами прямого действия составила 12 недель. Эффективность терапии определялась в соответствии с тем же протоколом отсутствием вирусной активности через 12 недель после окончания ПВТ [31].

Сбор и оценка данных при эрадикации ПАПД проводилась до терапии, на 2-4, 8 и 12 неделях и через 3 месяца после окончания терапии [31].

Программа мониторинга в ходе лечения включала:

1) осмотр пациента и клинический анализ крови 1раз в 2 недели (нормы: Нв-130-160 г/л у мужчин; 120-140 г/л у женщин; эритроциты  $4-5 \times 10^{12}/л$  у мужчин;  $3,9-4,7 \times 10^{12}/л$  у женщин; тромбоциты  $180-320 \times 10^9/л$ ; лейкоциты- $4,9-9,0 \times 10^9/л$ ; нейтрофилы  $2-5,5 \times 10^9/л$ );

2) биохимическое исследование крови (общий (норма до 22,2 ммоль/л) и прямой билирубин (норма до 5,1 ммоль/л), АЛАТ (норма до 40 ед/л),

АсАТ(норма до 40 ед/л), креатинин (норма от 45 до 115 мкмоль/л), глюкоза (норма от 3,05 до 6,3 ммоль/л) 1 раз в 2 недели;

3) оценку безопасности лечения (контроль развитияНЯ, включая тестирование по шкале Бека – чувствительность теста 84,5%, специфичность 79,4%);

4) количественное определение уровня РНК HCV на 4, 8, 12 неделях терапии и через 12 недель после окончания лечения. С этой целью использовали ПЦР с порогом чувствительности 15 МЕ/мл. Основным критерием эффективности ПВТ рассматривался неопределяемый уровень вирусной нагрузки.

Пациенты обеих групп получали ПВТ под моим наблюдением.

Каждой амбулаторной карте, подходящей по критериям включения, присваивался индивидуальный код в буквенном и цифровом выражении.

Все данные заносились в разработанную нами индивидуальную регистрационную карту (ИРК) в бумажном и электронном варианте (приложение А).

Каждая медицинская карта амбулаторного больного (форма 025/у) была проанализирована. Не принимались к анализу карты при отсутствии одного или нескольких критериев. Результаты данных амбулаторных карт были изучены и внесены в ИРК в программе EXCEL. Вносились паспортные данные, эпидемиологические данные, гематологические параметры, биохимические параметры, показатели гормонального статуса щитовидной железы, все нежелательные явления, зафиксированные в амбулаторной карте, результаты опросника Бека, с целью выявления депрессии у пациента [31,108].

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента по следующей формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где:  $M_1$  и  $M_2$  – сравниваемые средние величины,  $m_1$  и  $m_2$  – стандартные ошибки средних величин, соответственно.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия  $\chi^2$  по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где  $i$  – номер строки (от 1 до  $r$ ),  $j$  – номер столбца (от 1 до  $c$ )  $O_{ij}$  – фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$ ,  $E_{ij}$  – ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ .

Значение критерия  $\chi^2$  сравнивалось с критическими значениями для  $(r - 1) \times (c - 1)$  числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия  $\chi^2$  превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10, нами рассчитывался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет. Поправка Йейтса заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия  $\chi^2$ :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}$$

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости

различий использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!}$$

где A, B, C, D – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности, N – общее число исследуемых, ! – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции  $r_{xy}$  Пирсона, который рассчитывается по следующей формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}}$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле:

$$t_r = \frac{r_{xy} \sqrt{n - 2}}{\sqrt{1 - r_{xy}^2}}$$

Полученное значение  $t_r$  сравнивалось с критическим значением  $t_{крит}$  при определенном уровне значимости и числе степеней свободы  $n-2$ . Если  $t_r$  превышал  $t_{крит}$ , то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции  $r_{xy}$  интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока:

Таблица 3- Шкала Чеддока

Значения коэффициента корреляции $r_{xy}$	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

Таким образом, был проведен ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторных больных, получивших разные схемы противовирусной терапии ХВГС.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Общая характеристика исследуемых больных

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 4).

Таблица 4-Характеристика пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах

	Группа SOF/DCV (основная) (n-55)		Медиана (Me)	Ср. арифм.	Группа Пег-ИФН/РБВ (контрольная) (n-109)		Медиана (Me)	Ср. арифм.	Крит. Стьюдента
	Абс	%			абс	%			
Муж	28	50,9	50	47,6	53	48,6	46	46,9	p=0,706
Жен.	27	49,1			56	51,4			

Как следует из таблицы, средний возраст основной группы составлял  $47,6 \pm 1,53$  лет, мужчин было 28 (50,9%), женщин – 27 (49,1%). В контрольной группе средний возраст равнялся  $46,9 \pm 1,05$  года, мужчин было 53 (48,6%), женщин – 56 (51,4%) ( $p=0,706$ ).

Для наглядности представляем график распределения пациентов по полу в исследуемых группах (рисунок 2)

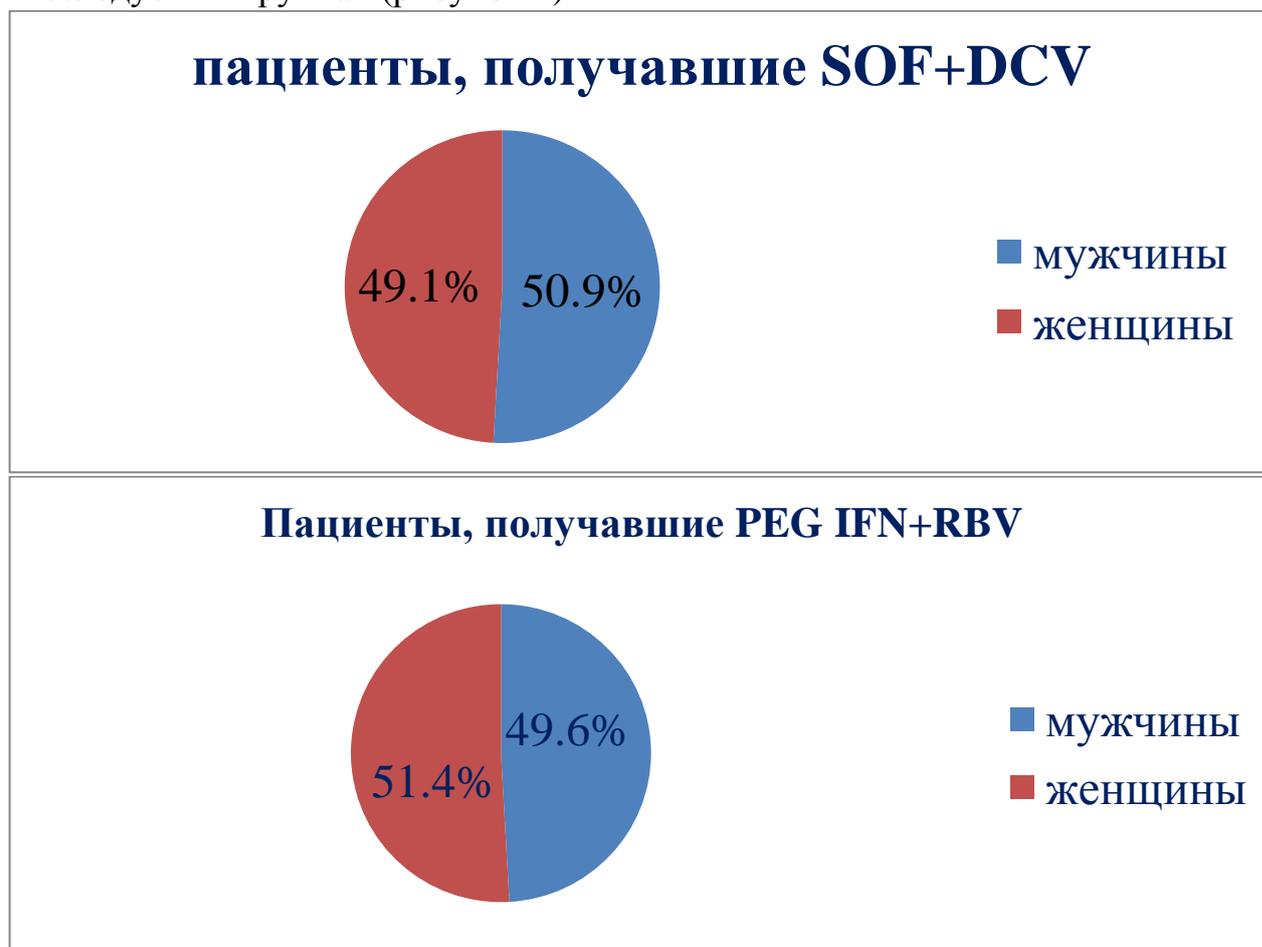


Рисунок 2-Распределение по полу в исследуемых группах

Сопоставление исследуемых групп по возрасту показало, что коэффициент вариации ( $C_v$ ) возраста в основной группе составлял 23,83%, в вариабельности вариант.

Различия по полу и возрасту в изучаемых группах статистически были не значимы ( $p=0,706$ ).

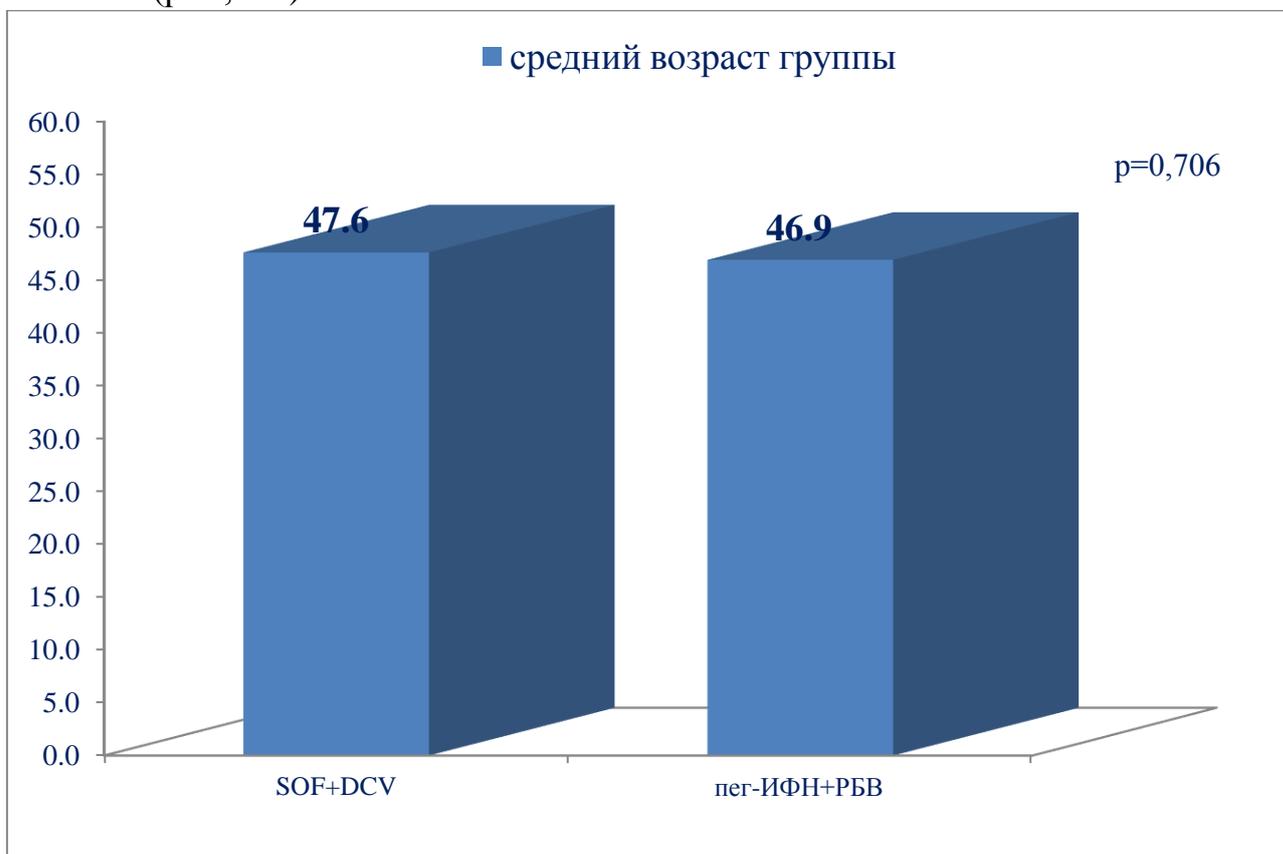


Рисунок 3- средний возраст в исследуемых группах

Таким образом, можно сказать, что пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу и возрасту.

По мнению ряда авторов [19,38,46,47], индекс массы тела (ИМТ) является предиктором эффективности ПВТ, поэтому изучали данный показатель в обеих группах больных. Сопоставление представлено в таблице 5 и проиллюстрировано рисунком 4.

Таблица 5-средние показатели ИМТ до терапии

Статистические показатели	Основная группа, (n=55)	Контрольная группа, (n=109)
Средняя величина ИМТ в группе (M), кг/м <sup>2</sup>	26,37	25,48
Медиана (Me)	26,1	24,5
Средняя ошибка средней арифметической (m)	0,51	0,42
Критерий Стьюдента	$p=0,179$	

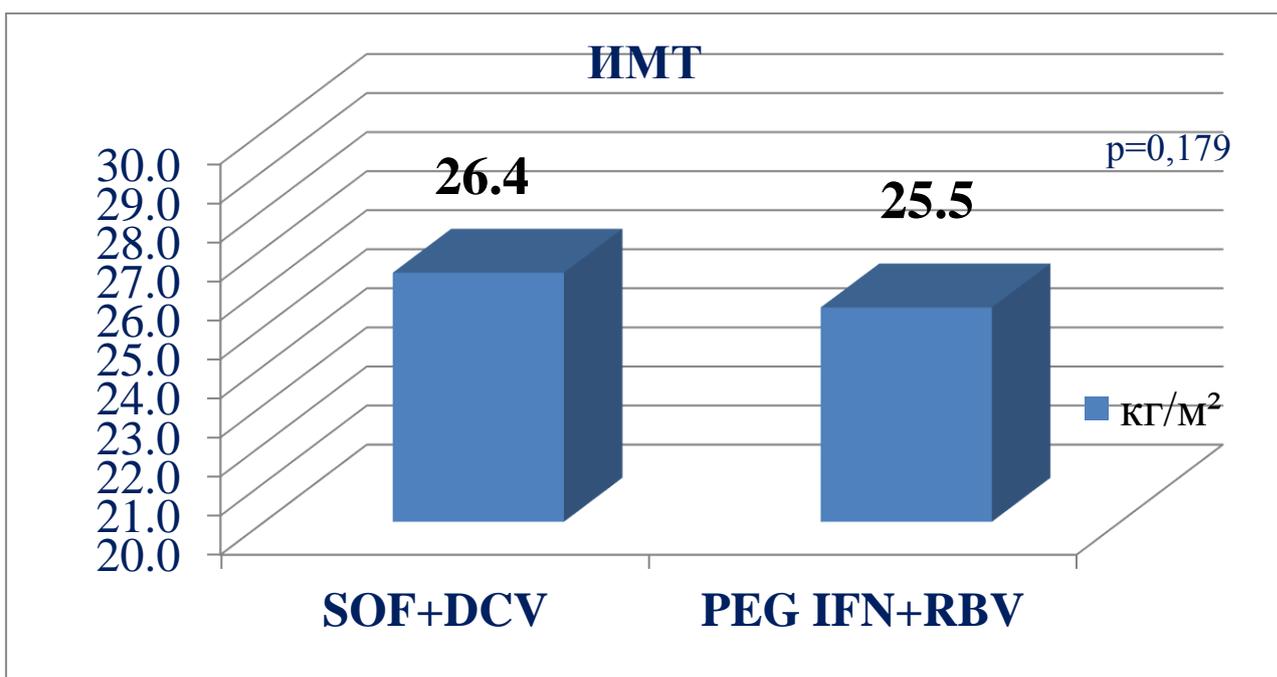


Рисунок 4- средние показатели индекса массы тела в исследуемых группах до терапии

Как видно, статистических различий по данному показателю в обеих группах не наблюдалось.

Определение эластичности ткани печени методом непрямой эластометрии на аппарате «Фиброскан» было необходимо для мониторинга наличия и выраженности фиброза печени, что позволяет в дальнейшем оценить эффективность терапии и прогноз заболевания [14-16,113].

Таблица 6-средние показатели фиброза печени до терапии

Статистические показатели	Основная группа, (n =55)	Контрольная группа, (n=109)
Средняя величина фиброза печени в группе (M), кПа	12,1	11,6
Медиана (Me)	8,8	8,6
Средняя ошибка средней арифметической (m)	1,03	0,70
Критерий Стьюдента	p=0,688	

Данное исследование проводили в обеих группах, сравнительные данные представлены как в таблице, так и графически (таблица 6, рисунок 5).

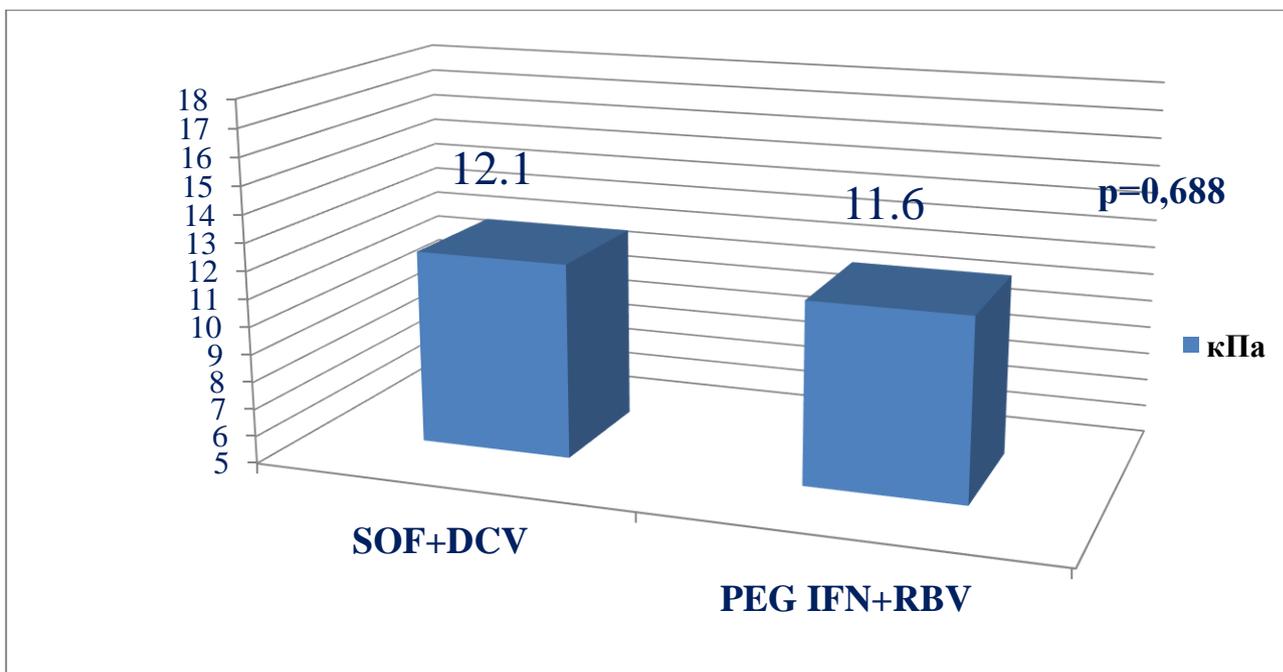


Рисунок 5- средние показатели фиброза печени в исследуемых группах до терапии

Видно, что выраженность поражения печени в обеих группах идентична.

Таким образом, обе сравниваемые группы больных были идентичны не только по полу и возрасту, но и по выраженности патологического процесса в печени, а также по коморбидному статусу, то есть по тем параметрам, которые имеют определяющее значение в переносимости и эффективности эрадикационной терапии хронического вирусного гепатита С.

### 3.2 Анализ нежелательных явлений у пациентов, получавших комбинацию: Пег-ИФН и РБВ (результаты и обсуждение)

Несмотря на то, что схема лечения Пег-ИФН и РБВ применяется уже несколько десятилетий, изучена в полном объеме, особенно ее множественные неблагоприятные эффекты, мы должны были провести собственные исследования переносимости данного вида лечения с целью дальнейшего сравнительного анализа с терапией противовирусными агентами прямого действия. В связи с этим мы осмелились изменить общепринятый порядок изложения и представляем результаты исследований контрольной группы (эрадикация Пег-ИФН/РБВ) до результатов основной (эрадикация ПАПД).

Группа из 109 пациентов получала комбинированную эрадикационную терапию с использованием Пег-ИФН и РБВ. Как было отмечено выше, пациенты получали ПВТ в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. У всех пациентов этой группы заболевание вызвалось 1 генотипом HCV, поэтому курс терапии составлял 48 недель [14,15,16,17,88,92,93,98,99,100].

По мнению ряда авторов [19,38,46,47], индекс массы тела (ИМТ) является предиктором эффективности ПВТ, поэтому изучали данный показатель.

Таблица 7–ИМТ до терапии у пациентов, получавших Пег-ИФН и РБВ

ИМТ	Абс.	Частота (%)
16 – 18,5	5	4,6
18,5 – 25	50	45,9
25 – 30	35	32,1
30 – 35	17	15,6
35 – 40	2	1,8
ИТОГО	109	100,0

Как следует из таблицы, ИМТ распределялся следующим образом: 51 пациент (46,8%) с нормальной массой тела, 35(32,1%) – с избыточной массой тела, 17(15,6%) – с ожирением 1 степени и 2(1,8%) – с ожирением 2 степени. Таким образом, у 54 пациентов, что составляет 49,5% от общего числа больных группы, отмечался предиктор возможной неэффективности эрадикационной терапии.

Определение эластичности ткани печени методом непрямого эластометрии на аппарате «Фиброскан» было необходимо для мониторинга наличия и выраженности фиброза печени, что позволяет в дальнейшем оценить эффективность терапии и прогноз заболевания [14,15,16,113].

При проведении фибросканирования печени были получены следующие результаты (таблица 8).

Таблица 8 –Стадии фиброза печени до начала терапии Пег-ИФН+РБВ

Стадии фиброза	Абс.число	Частота (%)
Фиброз 0 стадии	4	3,7
Фиброз 1 стадии	4	3,7
Фиброз 2 стадии	68	62,4
Фиброз 3 стадии	15	13,7
Фиброз 4 стадии	18	16,5
ИТОГО	109	100,0

Для большей наглядности табличные данные иллюстрированы рисунком 6. Видно, что у большинства больных данной группы – 92,6% – был выявлен фиброз печени, при этом 2 стадия фиброза имела место у 68 пациентов (62,4%), атак называемые «продвинутые» стадии патологического процесса в печени – 3 и 4 – наблюдались у 33 пациентов (30,2%), что конечно являлось неблагоприятным фактором, снижающим эффективность противовирусной терапии.

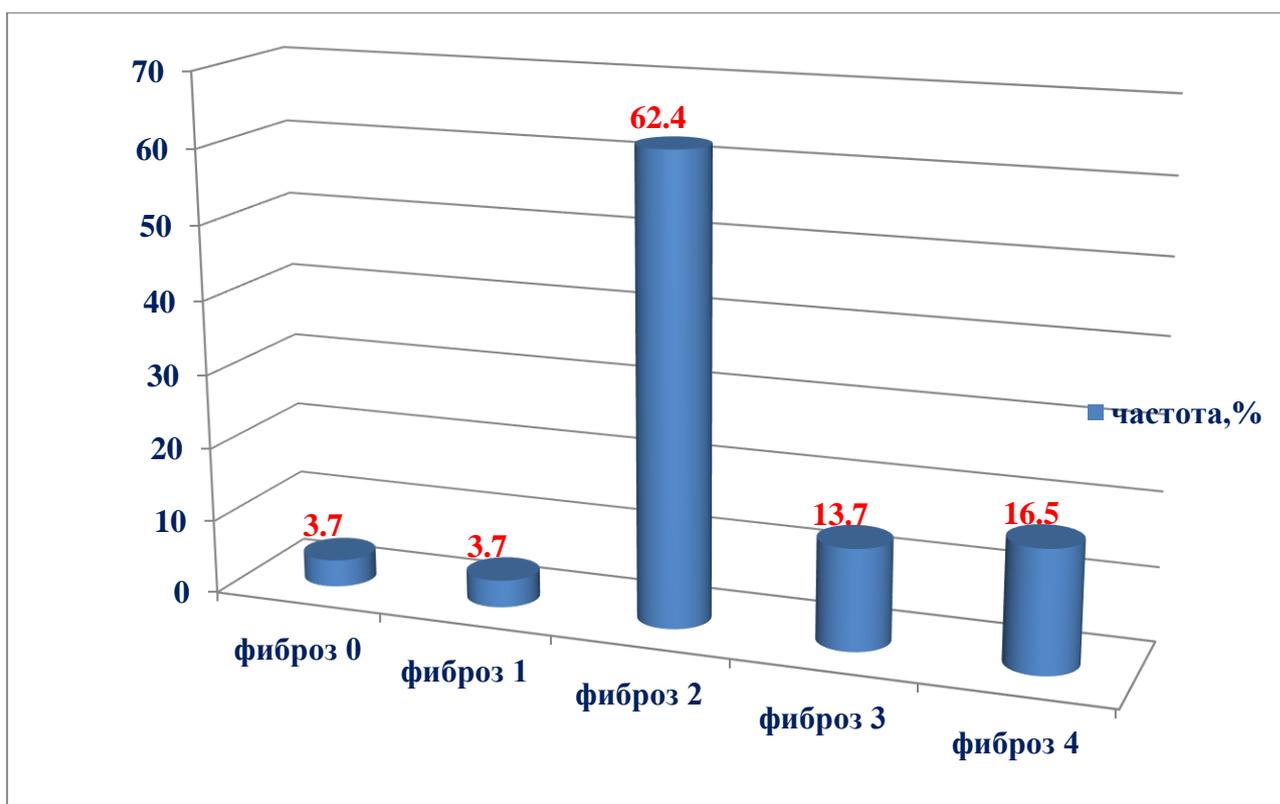


Рисунок 6-стадии фиброза печени перед терапией Пег-ИФН/РБВ

По данным литературы, предиктором эффективности противовирусной терапии также является исходно высокая вирусная нагрузка, определяемая цифрами 400 000 МЕ/мл и выше [19,38,46,47].

Проведенное нами исследование выявило следующее: у 57 пациентов (52,3%) вирусная нагрузка составляла более 400 000 МЕ/мл, у остальных 52 больных (47,7%) – менее 400 000 МЕ/мл.

Сбор и оценка клинико-лабораторных данных проводились до терапии, далее ежемесячно до 48 недели лечения, а также через 6 месяцев после окончания терапии, что определено республиканским клиническим протоколом диагностики и лечения [31].

Общая частота НЯ при применении Пег-ИФН и РБВ представлена на рисунке 7.

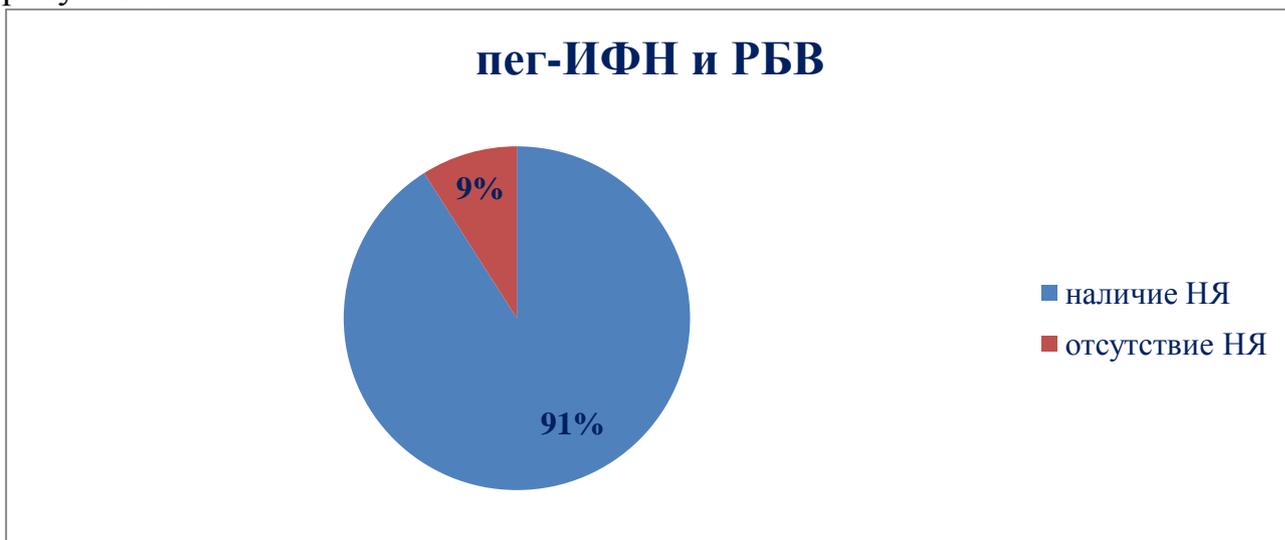


Рисунок 7-Общая частота нежелательных явлений на фоне Пег-ИФН/РБВ

Провели подробный анализ имеющихся НЯ, результаты наглядно представлены на рисунке 8.

У 98 пациентов (91%), получавших комбинацию Пег-ИФН и РБВ, наблюдался гриппоподобный синдром, он сопровождался повышением температуры тела, в среднем до  $38\pm 0,86^{\circ}\text{C}$ , миалгией, головной болью, артралгиями. Длительность лихорадки составляла в среднем  $4\pm 2$  недель, первый подъем температуры всегда сопровождал начало ПВТ. Лихорадка купировалась применением препаратов НПВС в стандартных дозировках. Наши данные абсолютно идентичны литературным источникам, в аналогичных работах гриппоподобный синдром отмечен в 75–90% случаев лечения, с проявлениями повышения температуры тела, миалгиями, артралгиями [48,101,102,103].

Астеновегетативный синдром в виде общей слабости, снижения работоспособности, повышенной утомляемости, головной боли, недомогания сопровождал пациентов с начала терапии параллельно с гриппоподобным синдромом, нарушая качество жизни на всем протяжении курса лечения.

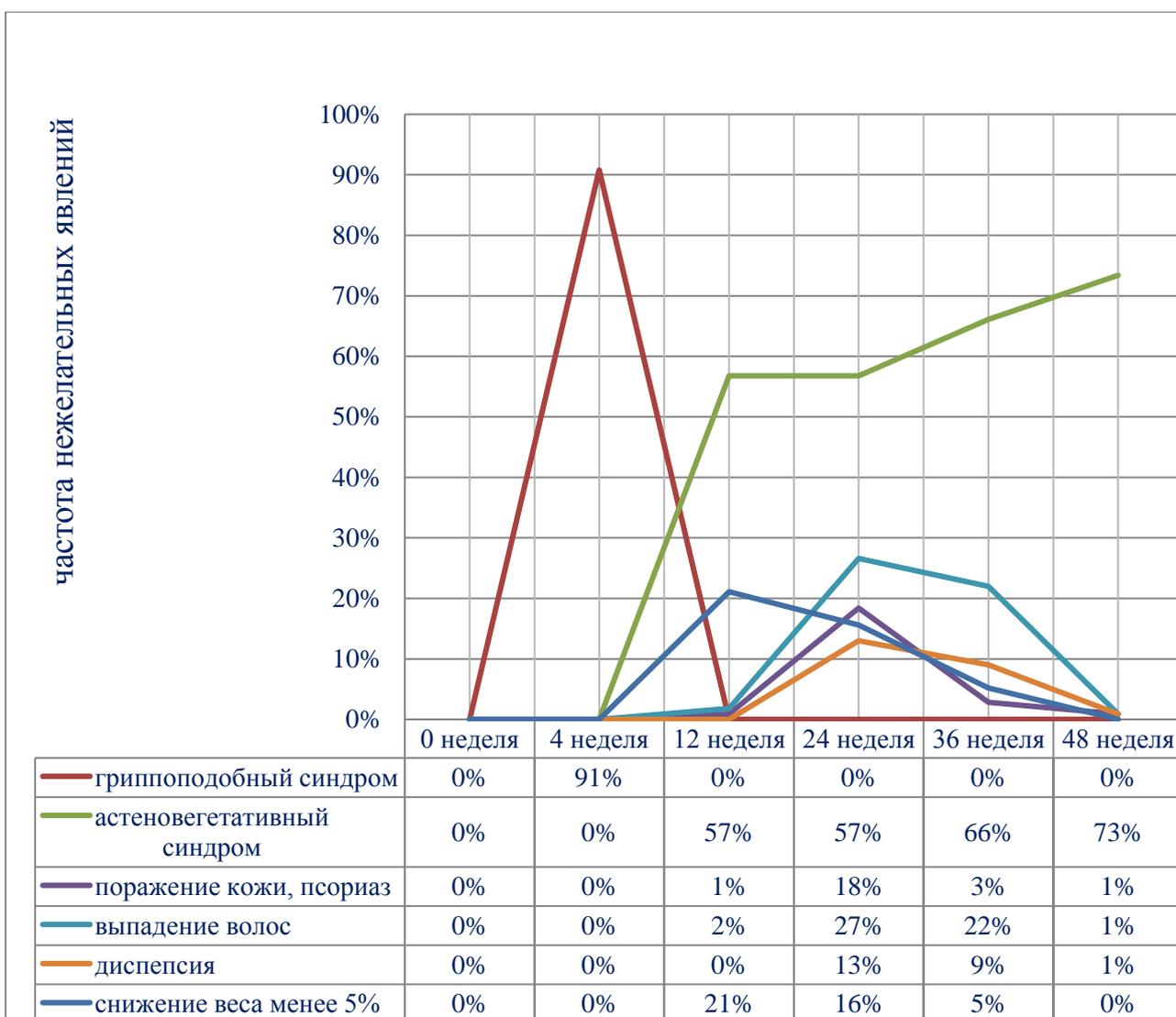


Рисунок 8- Нежелательные явления на фоне применения Пег-ИФН/РБВ

Поражение кожи и ее придатков с признаками выпадения волос максимально регистрировалось к 32 неделе терапии у 37 пациентов (33,9%). Сухость кожи, проявления дерматоза беспокоили 15 пациентов (13,8%) с 20 недели терапии. Также наблюдались единичные случаи аллергической сыпи.

Одним из серьезных НЯ на фоне лечения Пег-ИФН/РБВ было снижение массы тела (менее 5% от исходной, средний показатель снижения  $8,8 \pm 4,5$  кг), которое регистрировалось к 16 неделе терапии у 23 пациентов (21%).

НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) были разнообразными: чувство «раннего» насыщения желудка, тяжесть в эпигастрии, тошнота, снижение аппетита, диарея. Эти симптомы не только снижали качество жизни больных, но и препятствовали четкому выполнению лечебных рекомендаций по приему препарата: иногда, в связи с наличием тошноты и снижением аппетита, пациенты принимали рибавирин на голодный желудок, что является абсолютно недопустимым. НЯ со стороны ЖКТ были максимально зафиксированы на середине терапии (24 неделя) у 13 пациентов (12,8%).

Наиболее частой причиной отмены противовирусной терапии, по литературным данным, было развитие депрессии[48].

Для выявления депрессии у всех пациентов мы использовали тест Бека до терапии и при каждом визите к врачу на протяжении ПВТ.

В нашем анализе наличие легкой степени депрессии определялось у 16больных (14,7%) уже до начала терапии (рисунок9), а к концу лечения число таких пациентов достигло 39(35,8%).

Полученные данные оценивались нами в 4-х-польной таблице, проверялась корреляция Спирмена, была выявлена их статистическая значимость ( $p < 0,05$ ). Таким образом, связь между депрессией при применении ПВТ в режиме Пег-ИФН/РБВ очень тесная ( $r_{xy} = 0,493$ ,  $p < 0,01$ ).



Рисунок 9 -Динамика депрессии на фоне терапии Пег-ИФН/РБВ

Еще одним значимым побочным эффектом терапии Пег-ИФН/РБВ, выявленным при проведении ретроспективного анализа, был факт нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ). Большинство исследователей, занимающихся проблемой ХВГС, выдвигают гипотезу о тропности HCV к ткани ЩЖ, что возможно является проявлением внепеченочной репликации HCV [2,19,36,37,44]. Подтверждением этой гипотезы можно считать выявленные нами у 23 пациентов (21,1%) еще до начала ПВТ различные нарушения ЩЖ. Это были: аутоиммунный тиреоидит (АИТ) без нарушения

функции ЩЖ у 11 пациентов (10,1% от общего числа пациентов контрольной группы) и состояние субклинического гипотиреоза у 12 (11,0%). Причем дальнейшие наблюдения на фоне проводившейся ПВТ установили ухудшение гормонального статуса у 20 из 23 этих больных.

Клинические признаки поражения щитовидной железы появлялись и в процессе терапии Пег-ИФН/РБВ (рисунок 10). Так, у 25 пациентов (22,9%) с нормальной функцией ЩЖ до начала лечения в динамике терапии были зарегистрированы НЯ в виде гипотиреоза у 20 (18,3%) и сформировавшегося АИТ у 5 человек (4,6%).

Итак, поражения щитовидной железы на фоне ПВТ, либо спровоцированные противовирусными препаратами, либо усугубленные их применением, были почти у половины пациентов данной группы (48 больных; 43,9%).

Наблюдения за этими больными были продолжены в течение 6 месяцев после окончания курса ПВТ. Было выявлено, что у 16 человек (13,8% от общего числа пациентов контрольной группы) состояние АИТ сохранялось, но без нарушения функции ЩЖ, у 18 больных (16,5%) с гипотиреозом произошла медикаментозная компенсация функционального статуса ЩЖ, а у остальных 14 (12,8%) – колебания уровня ТТГ оставались. Все эти пациенты в дальнейшем наблюдались эндокринологом и получали гормонозаместительную терапию L-тироксином в различных дозировках в течение длительного времени.



Рисунок 10-НЯ со стороны щитовидной железы на терапии пег-ИФН/РБВ

Что касается соматических заболеваний, которые могут быть впервые диагностированы на фоне длительного лечения Пег-ИФН/РБВ, то в нашем исследовании это касалось 31 больного (28,4%). Так, у 2 пациентов (1,8%)

развился псориаз, у 5(4,6%) – аутоиммунный тиреоидит, у 20(18,3%) – гипотиреоз, у 9 (8,3%) – вторичные бактериальные инфекции. Синдром артериальной гипертензии не наблюдался ни у одного из 109 пациентов данной группы.

Нами была проанализирована частота манифестации впервые выявленных соматических заболеваний на фоне проводившейся эрадикации Пег-ИФН и РБВ, которая показала прямую корреляционную связь с использованными препаратами( $p<0,02$ ).

Самые частые, непредсказуемые, а иногда и витальные НЯ терапии Пег-ИФН/РБВ – это гематологические нарушения [1,2,7,9,12,21,47,98,104,105].

Наше исследование в этом разделе не явилось исключением. Показатели периферической крови наших пациентов в динамике представлены в таблице 9 и иллюстрированы графиками.

Как следует из таблицы и наглядно видно на графике (рисунок 11), имело место достоверное снижение уровня гемоглобина на всем протяжении терапии. Уровень средних значений гемоглобина до начала лечения представлялся как  $143,3\pm 18,6$  г/л, что позволяло пациентам начать ПВТ. К 12 неделе терапии снижение уровня гемоглобина имело место у 29 пациентов (26,6%) на 26,3 % от начального уровня, составив в среднем  $105,6\pm 14,2$  г/л ( $p\leq 0,05$ ). Дальнейшее снижение уровня гемоглобина на 18,2% имело место у 58 пациентов (53,2%) к 24 неделе лечения, составив  $117,2\pm 15,1$  г/л ( $p<0,05$ ).

Таблица 9-Средние показатели периферической крови во время терапии пег-ИФН и РБВ

Сроки лечения \ Показатели	До начала лечения	12 неделя	24 неделя	48 неделя	Через 24 недели после лечения
Нв, г/л	$143,3\pm 18,6^*$	$105,6\pm 14,2^*$	$117,2\pm 15,1^{**}$	$120,1\pm 19,2$	$143,1\pm 21$
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	$4,7\pm 0,57^*$	$3,5 \pm 0,5^*$	$3,8\pm 0,5$	$3,9\pm 0,7$	$4,8\pm 0,5$
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	$6,1\pm 1,6^*$	$3,1\pm 1^*$	$3,2\pm 1,1^*$	$3,7\pm 1,7$	$5,8\pm 1,3$
Нейтрофилы ( $10^9/л$ )	$3,5\pm 0,97^*$	$1,6\pm 0,5^*$	$1,9\pm 0,6^{**}$	$2,2\pm 0,9$	$3,4\pm 0,7$
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	$212,2\pm 57^*$	$125,6\pm 41,1^*$	$155,1\pm 53,4^{**}$	$181,7\pm 53,5$	$221,4\pm 41,3$

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,05$



Рисунок 11– динамика гемоглобина на терапии пег-ИФН/РБВ

Таким образом, максимальное снижение отмечалось к 12 неделе терапии с медленным повышением без достижения исходных цифр к ее окончанию. Лишь через 24 недели после завершения лечения показатели достигали исходного уровня.

Принято считать, что основная роль в развитии данного НЯ у больных ХВГС отводится действию РБВ, хотя некоторые авторы не исключают и «смешанный» характер анемии [98,99,100,101,104,105].

Анализ показателей лейкоцитарной формулы в динамике, в частности лейкоцитов и нейтрофилов (рисунок 12), выявил значимое максимальное снижение уровня лейкоцитов от нормальных средних цифр  $6,1 \cdot 10^9/\text{л} \pm 1,69$  в начале терапии до  $3,2 \cdot 10^9/\text{л} \pm 1,1$  к 12 неделе лечения ( $p=0,01$ ). Как видно, достоверная нормализация уровня лейкоцитов произошла только через 6 месяцев после окончания терапии ( $p=0,05$ ).

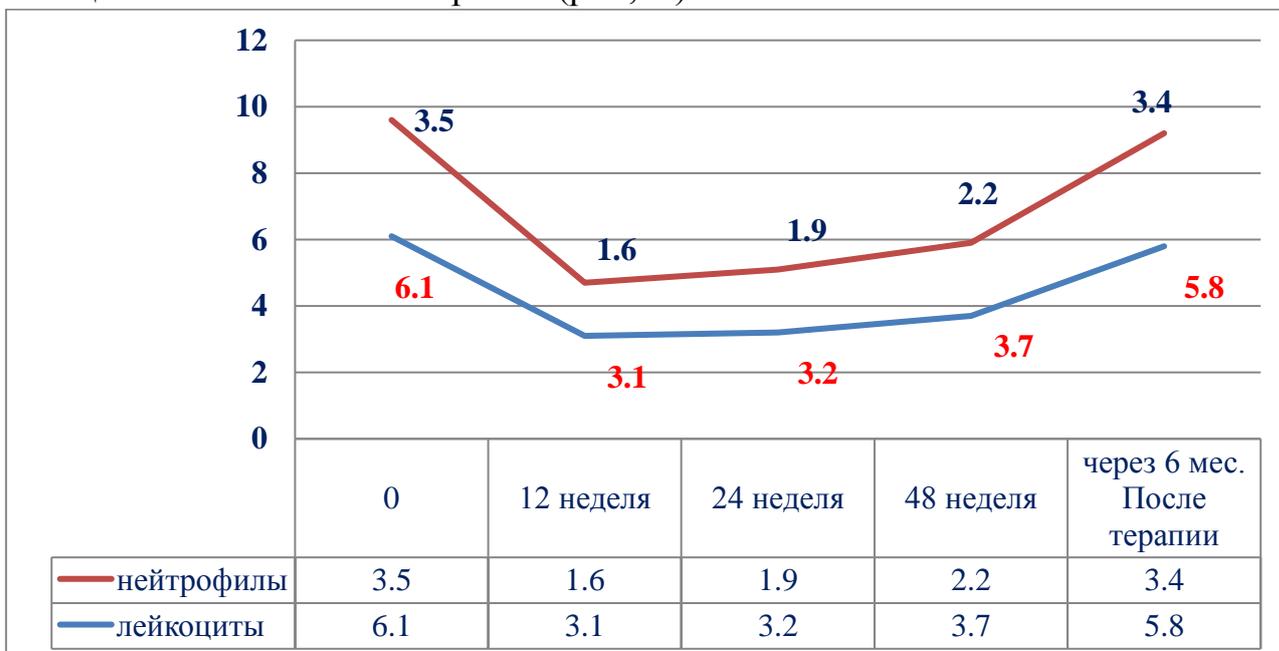


Рисунок 12-Динамика лейкоцитов, нейтрофилов на терапии Пег-ИФН/РБВ

Нейтропения наблюдалась у 6 пациентов (5,5%) до начала терапии пег-ИФН в сочетании с РБВ (рисунок 12). Достоверное снижение уровня нейтрофилов

происходило к 12 неделе ( $p \leq 0,001$ ) и фиксировалось у 35 пациентов (32,1%). Лишь через 6 месяцев после окончания терапии была отмечена достоверная нормализация этого показателя ( $p \leq 0,001$ ). Иногда нейтропения требовала модификации терапии со снижением дозы пег-ИФН (16 пациентов; 14,7%).

Самым значимым из гематологических нарушений является снижение уровня тромбоцитов, как главного компонента свертывающей системы организма, нарушение которой может иметь клинические проявления в виде геморрагического синдрома с угрозой для жизни.



Рисунок 13-Динамика тромбоцитов на терапии Пег-ИФН/РБВ

Средний уровень тромбоцитов до начала терапии у наших больных составлял  $212,2 \pm 57$  (рисунок 13). К 12 неделе ПВТ у 45 пациентов (41,2%) появилась тромбоцитопения, цифры тромбоцитов снизились на 40,8% от начальных значений, показатель по группе при этом составил  $125,6 \pm 41,1$ , что было достоверно ниже начальных средних цифр ( $p = 0,000$ ,  $\alpha = 0,05$ ). Затем, в продолжении от 13 до 48 недель лечения, происходила достоверная нормализация уровня тромбоцитов ( $p = 0,000$ ,  $\alpha = 0,05$ ).

Наши данные полностью соответствуют исследованиям, которые проводились при изучении действия Пег-ИФН и РБВ на показатели свертывающей системы крови, в частности, тромбоциты [98,99,104].

При этом выраженная тромбоцитопения нередко требует снижения дозы препаратов, но у изучаемых нами пациентов тяжелой тромбоцитопении и геморрагического синдрома выявлено не было.

В итоге можно констатировать, что у 11 пациентов (10,1%), получавших терапию пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином, отмечалась панцитопения.

Изучение биохимических показателей функциональных проб печени представлено в таблице 10 и иллюстрировано рисунками 14 и 15.

Таблица 10-Динамика средних значений функциональных проб печени на терапии Пег-ИФН/РБВ

Показатели	До начала лечения	12 неделя	24 неделя	48 неделя	Через 24 недели после лечения
Общий билирубин, ммоль/л	13,8 ± 6,3*	21,6±6,1*	13,1±6,1	11,6±5,4	11,3±4,8
Прямой билирубин, ммоль/л	3,6 ± 2,1*	8,3±2,3*	4,3±2,3	4,3±1,7	2,6±1,5
АлАТ, ед/л	81,8 ± 78,0*	69,8±31,0*	33,6±31,0	27,8±20,0	35,1±27,0
АсАТ, ед/л	59,6 ± 69,7*	62,4±21,1*	32,6±21,1	26,8±13,2	28,8±20,0

\*p<0,05

Как следует из таблицы 10 и рисунка 14, уровень общего билирубина до начала терапии был нормальным, составляя в среднем 13,8±6,3 ммоль/л, значимый подъем показателей общего и прямого билирубина наблюдался к 12 неделе – соответственно 21,6±6,1ммоль/л (p=0,00)и 8,3±2,3 ммоль/л, что типично для персистирующего воспалительного патологического процесса в печени, но было явно инициировано проводимой терапией на начальных ее этапах. В динамике видна произошедшая нормализация показателей пигментного обмена, сохраняющаяся и после окончания лечения (p<0,05).

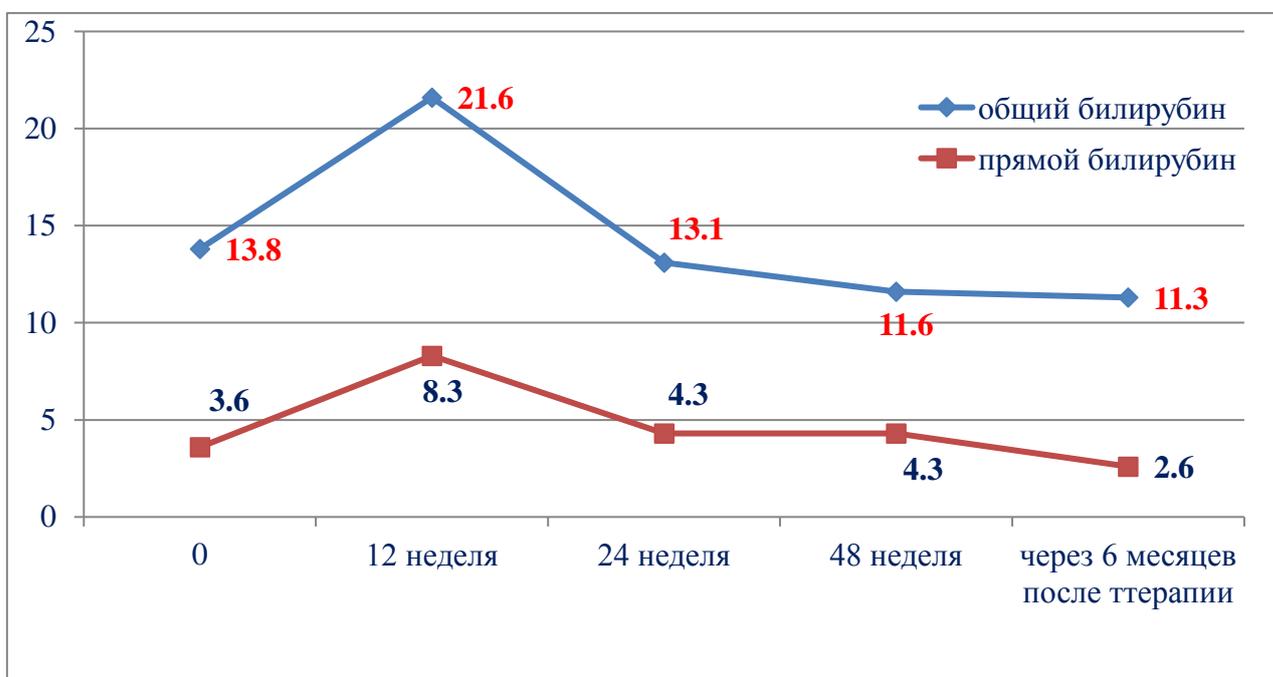


Рисунок 14-Динамика общего и прямого билирубина на терапии Пег-ИФН/РБВ

Исследование уровней так называемых «печеночных» ферментов АлАТ и АсАТ показало (таблица 10, рисунок 15), что до лечения практически у всех пациентов наблюдался цитолитический синдром, свидетельствующий о

повреждении гепатоцитов и активности патологического процесса ХВГС. Так, показатель АлАТ был зарегистрирован в пределах от 13,5 ед/л до 449 ед/л. Медиана при этом составила  $81,8 \pm 78$  ед/л, что равняется примерно 2 нормам АлАТ и соответствует слабой степени выраженности активности патологического процесса [31]. Уровень АсАТ был на цифрах от 16,7 до 430 ед/л (медиана  $59,6 \pm 69,7$  ед/л). Достоверное снижение АлАТ и АсАТ наблюдалось на 24 неделе терапии ( $p < 0,05$ ), а к концу же лечения у всех пациентов уровни АлАТ и АсАТ достигли нормы, сохраняющейся и через 24 недели после окончания терапии. То есть выраженность активности патологического процесса при данном виде эрадикационной терапии была купирована [31,108].

Эти данные согласуются с результатами работ других авторов [12,96].

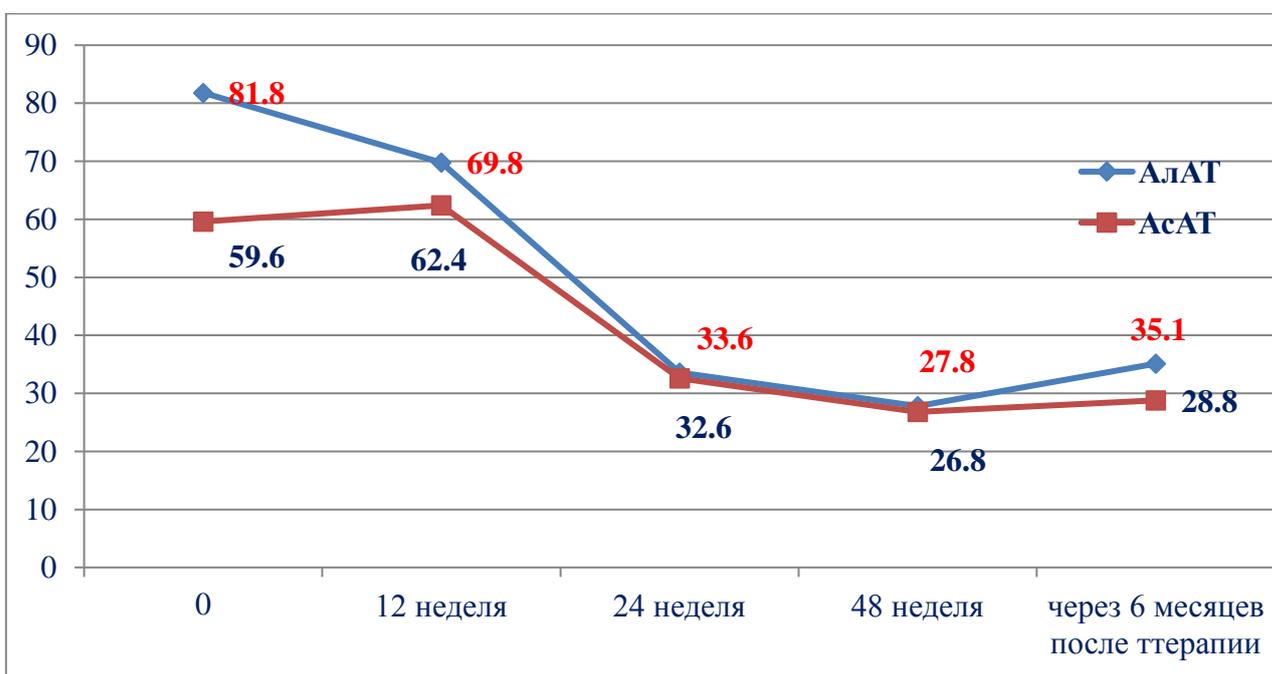


Рисунок 15-Динамика АлАТ и АсАТ на терапии Пег-ИФН/РБВ

Исследование глюкозы крови определено клиническим протоколом диагностики и лечения ХВГС, так как декомпенсированный сахарный диабет (СД) является противопоказанием для назначения препаратов интерферона [31]. Представляем динамику средних показателей глюкозы у наших больных (таблица 11, рисунок 16).



Рисунок 16-Динамика уровня глюкозы на терапии пег-ИФН/РБВ

Наглядно видно, что уровень глюкозы до лечения в среднем составлял  $5,2 \pm 1,1$  ммоль/л, с колебаниями от 3,9 до 10,2 ммоль/л, так как 7 пациентов данной группы (6,4%) страдали СД 2 типа. При этом лечение пег-ИФН в сочетании с РБВ не вызывало значительных колебаний данного показателя, включая и этих больных.

Таблица 11-Динамика показателей глюкозы и креатинина на терапии Пег-ИФН/РБВ

Показатели	0	12 неделя	24 неделя	48 неделя	Через 24 недели после лечения
Креатинин	$71,4 \pm 16,5$	$67,8 \pm 15,3$	$67,3 \pm 15,2$	$67,6 \pm 17,2$	$72,5 \pm 15,6$
Глюкоза	$5,2 \pm 1,1$	$4,7 \pm 0,8$	$4,5 \pm 0,8$	$4,8 \pm 1,1$	$5,1 \pm 1,3$

Исследование креатинина, как показателя выделительной функции почек, нарушение которой при хроническом гепатите зачастую определяет развитие гепаторенального синдрома и может служить противопоказанием к эрадикации, определено как международным, так и республиканским протоколом [31,108].

Полученные результаты иллюстрированы графиком (рисунок 17).



Рисунок 17-Динамика уровня креатинина на терапии пег-ИФН/РБВ

Как видно, достоверных изменений данного показателя в процессе лечения мы не наблюдали.

В соответствии с регламентирующими документами [31], через 24 недели после окончания терапии всем пациентам было проведено исследование крови в ПЦР для обнаружения РНК HCV с целью определения устойчивого вирусологического ответа (УВО). Он был достигнут в 70,6% случаев (77 пациентов из 109).

Таким образом, нежелательные явления при применении комбинации пег-ИФН/рибавирина и выявленные гриппоподобный, астеновегетативный, диспепсические синдромы, депрессия, нарушения функции щитовидной железы, гематологические нарушения крайне снижают качество жизни пациентов, а в ряде случаев могут служить даже угрозой для их жизни. Это определяет необходимость постоянного наблюдения за пациентами на протяжении всего длительного 48-недельного курса лечения, причем не только с их физикальным обследованием, но и исследованием всех значимых лабораторных показателей до нескольких десятков раз, что регламентировано схемой мониторинга ПВТ с использованием интерферон содержащих режимов [31]. При всем этом УВО не превышает 70,6%.

### 3.3 Анализ нежелательных явлений у пациентов, получавших комбинацию ПАПД: софосбувира и даклатасвира (обсуждение и результаты)

Группа из 55 пациентов получала безинтерфероновую эрадикационную терапию с использованием ПАПД – софосбувира в комбинации с даклатасвиром. Использование именно этих препаратов было определено приказом МЗ РК от 29.08.2017 года №666 [97].

Из 55 больных 33(60%) в анамнезе имели опыт применения ПВТ Пег-ИФН и РБВ. Остальные больные – 22 (40%) – были без предшествующего опыта, так называемые в мировой литературе, наивные. У всех пациентов этой группы заболевание было вызвано HCV 1б генотипа, поэтому курс терапии составлял 84 дня – 12 недель [31,108].

Все исследования и их оценка соответствовали таковым в контрольной группе.

ИМТ распределялся следующим образом: 21 пациент (38,2%) с нормальной массой тела, 27 пациентов (49,1%) с избыточной массой тела, 6 пациентов (10,9%) с ожирением 1 степени и 1 пациент (1,8%) с ожирением 2 степени. Таким образом, у 34 пациентов, что составляет 61,8% от общего числа больных группы, отмечался предиктор возможной неэффективности эрадикационной терапии.

При проведении фибросканирования печени были получены следующие результаты (таблица 12).

Таблица 12–Стадии фиброза печени до начала терапии SOF+DCV

Стадии фиброза	Абс.число	Частота (%)
Фиброз 0 стадии	1	1,8
Фиброз 1 стадии	8	14,5
Фиброз 2 стадии	21	38,2
Фиброз 3 стадии	14	25,5
Фиброз 4 стадии	11	20,0
ИТОГО	55	100,0

Более наглядно табличные данные представлены на рисунке 16, из которого следует, что почти у половины пациентов данной группы отмечалась так называемая «продвинутая» стадия патологического процесса в печени, что также является неблагоприятным фактором, снижающим эффективность эрадикационного лечения.

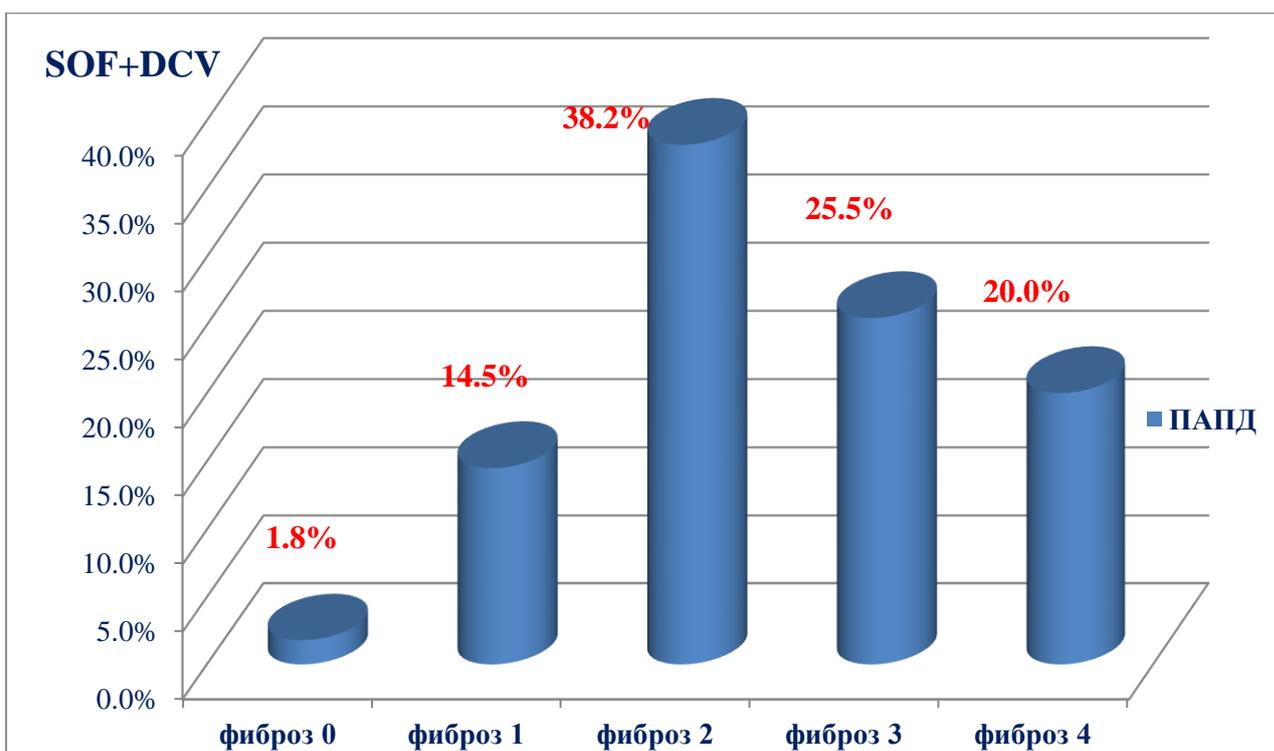


Рисунок 18- Доля пациентов с фиброзами печени перед терапией SOF/DCV

Как было отмечено в предыдущем разделе диссертации, предиктором эффективности противовирусной терапии также является исходно высокая вирусная нагрузка.

Проведенное нами исследование выявило следующие показатели: у 24 пациентов (43,6%) вирусная нагрузка составляла менее 400 000 МЕ/мл, у остальных 31 больных (56,3%) – более 400 000 МЕ/мл, то есть распределение пациентов основной группы по уровням вирусной нагрузки было практически одинаковым.

Как было изложено в главе «Материалы и методы», сбор и оценка клиничко-лабораторных данных проводились до терапии, на 2-4, 8 и 12 неделях лечения, а также через 3 месяца после окончания терапии, что определено клиническим протоколом [31].

С учетом литературных данных, свидетельствующих о наличии, хоть и в незначительном проценте случаев, неблагоприятных явлений, нарушающих качество жизни пациентов на фоне эрадикационной терапии ПАПД [3,12,18,29.32,94.95,114], мы изучали безопасность применения софосбувира и даклатасвира, учитывая любые изменения субъективного и объективного характера, описанные в первичной медицинской документации. Результаты представлены в рисунке 19 и в таблице 13.

Рисунок 19 показывает, что в общем, неблагоприятные явления во время лечения имели место у 26 пациентов этой группы, составляющих 47,3% от числа пролеченных.

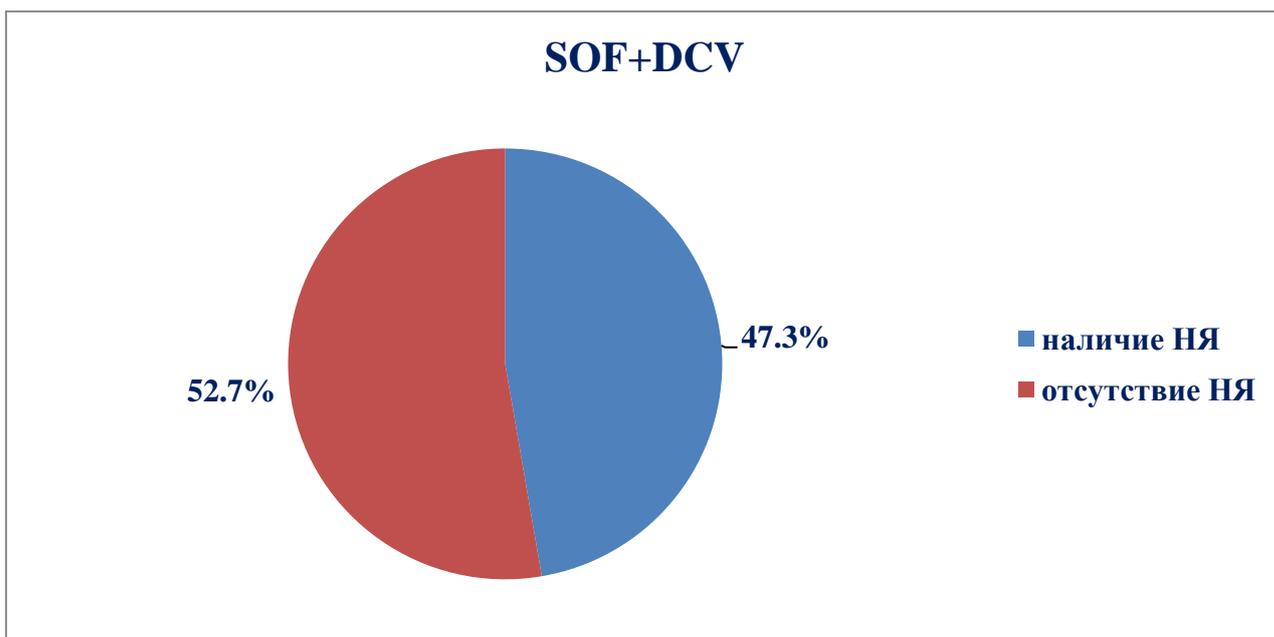


Рисунок 19-Общая частота нежелательных явлений на терапии SOF/DCV

Таблица 13- Спектр нежелательных явлений на фоне терапии SOF/DCV

Спектр НЯ	0 нед.		2 нед.		4 нед.		6 нед.		8 нед.		10 нед.		12 нед.	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Головная боль	0	0,0	7	12,7	3	5,4	3	5,4	3	5,4	0	0,0	0	0,0
Общая слабость	0	0,0	11	20	7	12,7	2	3,6	2	3,6	0	0,0	0	0,0
Синдром повышения АД	0	0,0	19	34,5	1	1,8	1	1,8	1	1,8	0	0,0	0	0,0
Диарея	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	12,7	7	12,7	0	0,0	0	0,0
Кожно-аллергические проявления	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	9,1	0	0,0	0	0,0

В таблице 13 и рисунке 20 отражены спектр НЯ на фоне терапии софосбувира/даклатасвира и их динамика в процессе лечения. Видно, что большая часть НЯ, как правило, возникала в начале терапии, при этом их частота была разнообразной.

Наименее частыми были кожно-аллергические проявления, развившиеся у 5 пациентов (9,1%) на 8 неделе лечения в виде мелкопапулезной сыпи в области голеней, умеренного кожного зуда и сухости кожи. В дополнительных назначениях пациенты не нуждались, так как указанные симптомы купировались в течение 1-2-х недель.

Достаточно редким симптомом была умеренная головная боль, наблюдаемая с начала 2 недели терапии у 7 пациентов (12,7%). К 4 неделе лечения она оставалась у 3 больных, сопровождая у них прием препаратов до 8 недели. Начиная с 10 недели лечения данный симптом самостоятельно купировался.

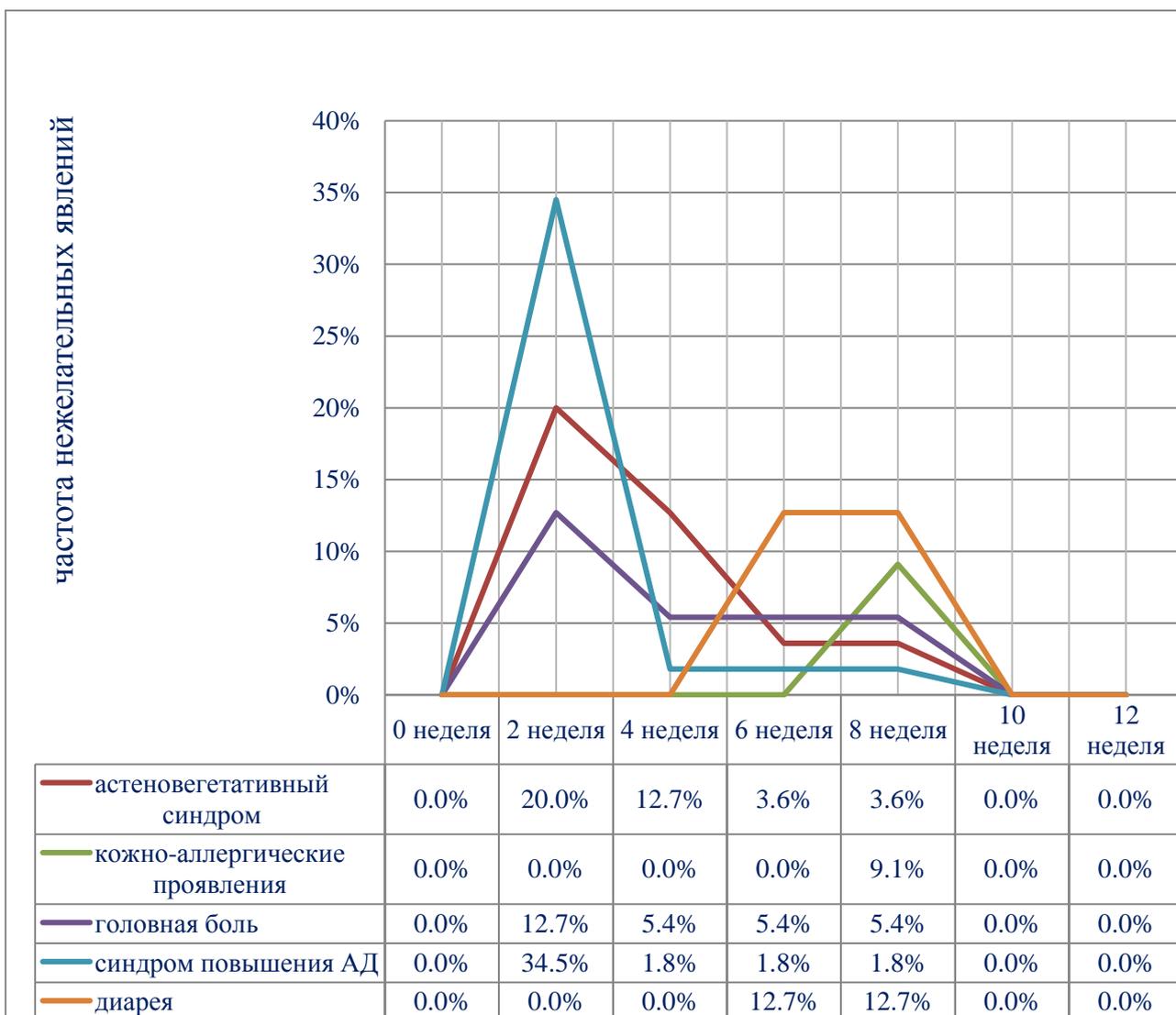


Рисунок 20-спектр нежелательных явлений на терапии SOF/DCV

Общая слабость с 1 недели лечения была зафиксирована у 11 пациентов (20,0%), к 4 неделе терапии она оставалась лишь у 7 человек (12,7%), постепенно регрессируя к 10 неделе получения ПАПД.

Данные НЯ описаны в большинстве литературных источников, изучающих неблагоприятные явления на фоне ПАПД [3,12,18,29,32,95], что было нами вполне ожидаемо.

Абсолютной неожиданностью стал замеченный нами в процессе терапии софосбувиром с даклатасвиром синдром повышения артериального давления (АД), при этом цифры АД превышали порог 140 и 90 мм рт.ст., и наблюдались у 19 пациентов (34,5%) со 2 недели приема препаратов. В группе получающих Пег-ИФН и РБВ такого не выявлялось.

Чтобы понять причины повышения АД, мы разделили этих 19 пациентов на 2 подгруппы. К 1 подгруппе отнесли 9 пациентов (47,3%) с имеющейся артериальной гипертензией (АГ) до начала эрадикационной терапии, состоявших на диспансерном учете по поводу этого и получавших базисную

терапию антигипертензивными препаратами. 2 подгруппа – 10 пациентов (52,6%) без предшествующей АГ. Средний возраст пациентов обеих подгрупп составил  $47,1 \pm 3,33$  и  $46,8 \pm 4,28$  лет соответственно ( $p \geq 0,06$ ).

Повышение АД регистрировалось в 1 подгруппе в течение первых 2 недель от начала терапии в среднем до  $170 \pm 15,2$  мм.рт.ст., во 2 подгруппе – до  $130 \pm 10,5$  мм.рт.ст.; в обеих подгруппах за счет систолического давления.

Пациентам с АД, превышавшим цифры 140 и 90 мм.рт.ст. оказывалась экстренная помощь: сублингвально назначался каптоприл в известных дозировках, и они в срочном порядке направлялись к кардиологу для уточнения диагноза или коррекции принимаемой антигипертензивной терапии.

В обеих подгруппах выделили наиболее вероятные, по данным литературы, факторы влияния на уровень АД – сопутствующие заболевания и факторы риска [109,110]. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14- Вероятные факторы влияния на уровень АД

Сопутствующая патология/факторы риска	1 подгруппа с АГ, n=9		2 подгруппа без АГ, n=10	
	Абс.	%	Абс.	%
СД 2 типа	4	44,5	1	10,0
ИБС	1	11,1	0	0,0
Ожирение 1 степени	1	11,1	1	10,0
Избыточный вес	2	22,2	3	30,0
ЦП	1	11,1	5	50,0
ИТОГО	9	100,0	10	100,0

Как следует из таблицы, самым заслуживающим внимание сопутствующим заболеванием был ЦП у 1 пациента в первой подгруппе и у 5 – во второй. При этом у всех этих больных наблюдалось удлинение протромбинового времени (ПТВ), увеличение международного нормализованного отношения (МНО), что обуславливало нарушение процессов коагуляции и могло с большой вероятностью привести к повышению АД [109,110].

Все остальные выявленные в обеих этих подгруппах пациентов сопутствующие патологии и факторы риска сами по себе являлись фоном для синдрома повышения АД, но вероятно, лечение софосбувиром/даклатасвиром следует рассматривать триггерным фактором в клинической реализации этого синдрома.

Следующим, очень редко встречающимся по данным доступной нам литературы [32-34], но выявленным у наших больных симптомом, была диарея энтеритного характера с частотой стула в среднем до 3-х раз в сутки без повышения температуры тела и синдрома абдоминальной боли, которая отмечалась у 7 пациентов (12,7%). Длительность диареи составляла от 3 до 7 дней в период 6-8-й недель приема ПАПД. Эмпирическим путем и с учетом

консенсусов ВОЗ и ВГО по купированию диареи [111,112] мы назначали этим больным пробиотики с положительным эффектом. Наличие данного НЯ на фоне приема софосбувира в комбинации с даклтасвиром может быть спровоцировано либо повышением моторики кишечника, либо нарушением симбионтного равновесия кишечной микрофлоры, что требует дальнейших исследований.

С целью оценки связи между нежелательными явлениями и терапией софосбувиром с даклтасвиром, нами были проведены статистические исследования с использованием коэффициента корреляции  $r_{xy}$  Пирсона, Крамера, Чупрова. Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 -Оценка силы связи между применением SOF+DCV и частотой нежелательных явлений

Нежелательное явление	Критерий $\phi$ , критерий $V$ Крамера, критерий $K$ Чупрова**	Сила связи*	Коэф.сопр яж. Пирсона (C)	Сила связи*	Нормированное значение коэф. Пирсона (C')	Сила связи*
Повышение АД	0,339	средняя	0,321	средняя	0,454	отн. сильная
Диарея	0,020	несущественная	0,020	несущественная	0,028	несущественная
Общая слабость	0,417	отн. сильная	0,385	средняя	0,544	отн. сильная
Головная боль	0,188	слабая	0,185	слабая	0,262	средняя
Кожно-аллергические проявления	0,263	средняя	0,254	средняя	0,360	средняя

\* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea&Parker

\*\* - для четырехпольной таблицы, используемой в данном калькуляторе, все три критерия ( $\phi$ . Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение

Как видно из таблицы, связь различной силы между применением комбинации софосбувира/даклтасвира и возникновением НЯ существует, за исключением симптома диареи. Последнее можно объяснить недостаточным числом наблюдений, что настоятельно требует продолжения исследований в этом направлении.

Что касается соматических заболеваний, которые были впервые диагностированы у части больных на фоне длительного лечения Пег-ИФН/РБВ и представлены в предыдущем разделе данной главы, то при эрадикации ПАПД таких явлений мы не регистрировали.

Лабораторные исследования составляют значимую часть наблюдения за пациентами на фоне ПВТ, независимо от схемы лечения.

Представляем полученные результаты с их оценкой.

Средние показатели периферической крови до лечения были в пределах нормальных значений (таблица 16).

Таблица 16- средние показатели периферической крови во время терапии SOF+DCV

Показатели	До лечения	2-4 неделя	8 неделя	12 неделя	Через 12 нед после лечения
Нв (г/л)	141,9±13,8	140,5±23,5	140,4±22,5	140,6±22,6	141,9±13,8
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	4,6±0,5	4,8±0,5	4,7±0,5	4,8±0,53	4,8±0,5
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	6,0±1,6	6,2±1,6	6,2±2	6,1±1,2	6,04±1,6
Нейтрофилы (10 <sup>9</sup> /л)	3,2±0,9	3,2±0,9	3,1±1,1	3,1±0,8	3,2±0,9
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	218,2±65,4	222,6±69,1	220,2±65,3	225±57,3	218,23±65,4

Для наглядности каждый показатель крови, могущий иметь изменения в процессе противовирусной терапии, рассматривался нами в отдельности, что представлено графически.

Динамика уровней красной крови, в частности, гемоглобина и эритроцитов, а также тромбоцитов отражают рисунки 21-23.

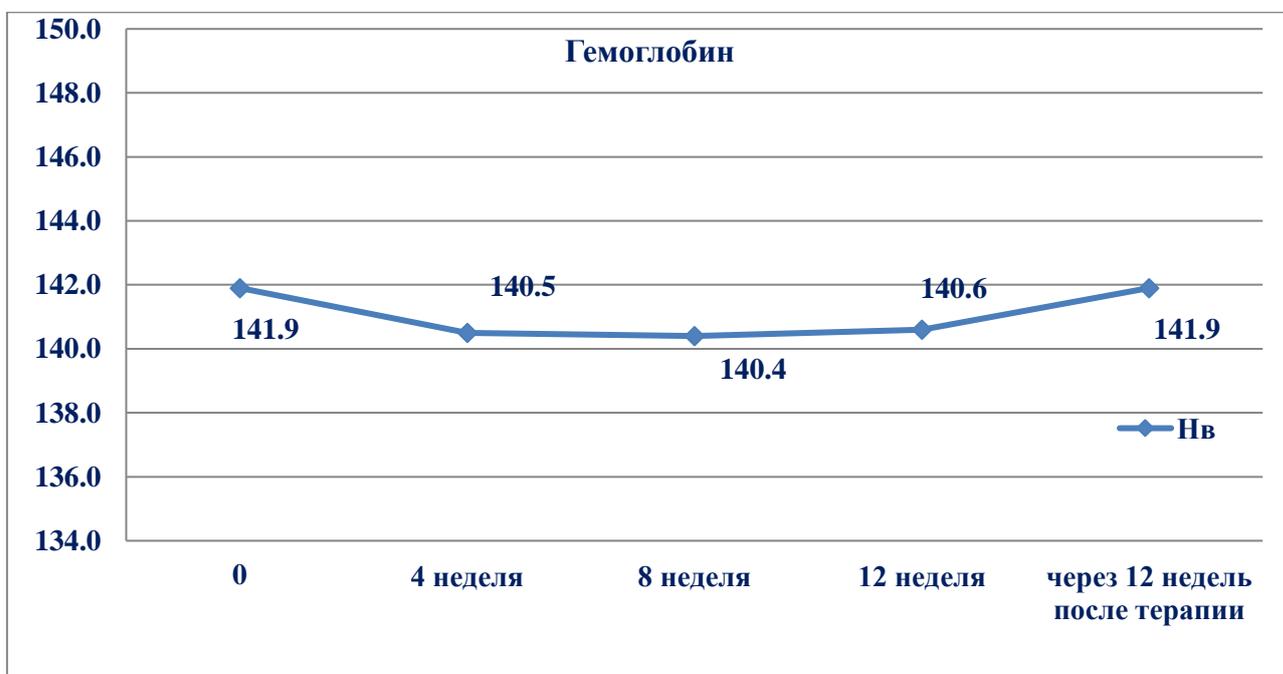


Рисунок 21 -динамика гемоглобина на терапии SOF/DCV



Рисунок 22-динамика эритроцитов на терапии SOF/DCV



Рисунок 23 -динамика тромбоцитов на терапии SOF/DCV

Как следует из графиков, в процессе терапии уровни данных показателей несколько изменялись, не выходя за пределы нормальных значений, но к концу терапии достигали исходных цифр.

Значимые для противовирусной терапии показатели лейкоцитарной формулы [14,99], в частности, уровни лейкоцитов и нейтрофилов, отражены на рисунке 24, из которого видно практически отсутствие изменений, как в процессе терапии, так и через 12 недель после ее завершения.

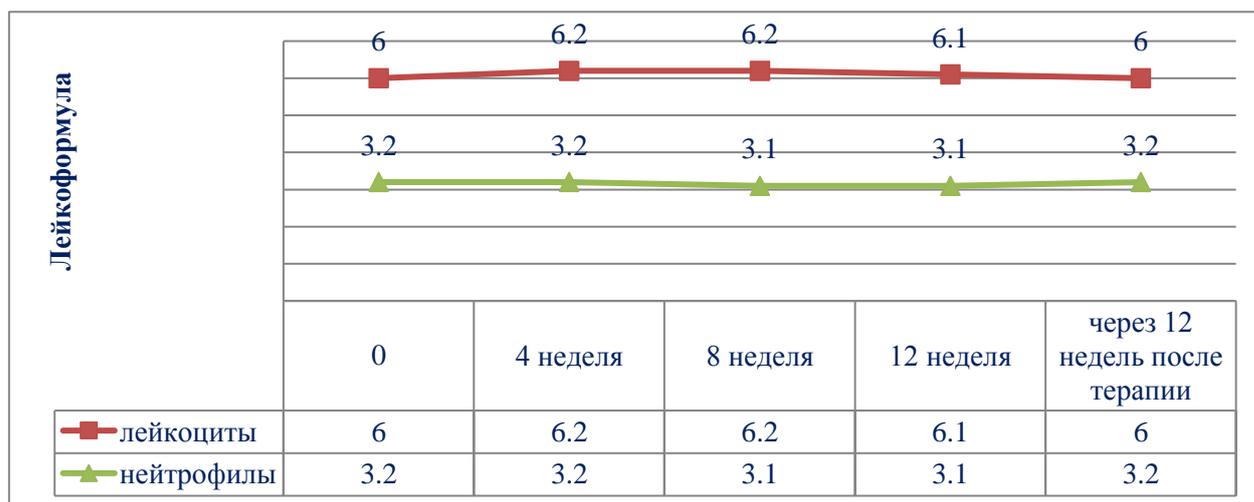


Рисунок 24-динамика лейкоцитов, нейтрофилов на терапии SOF/DCV

Таким образом, подводя итог, можно констатировать, что лечение софосбувиром в комбинации с даклатасвиром не оказывало существенного влияния на показатели периферической крови.

Изучение биохимических показателей функциональных проб печени представлено в таблице 17 и иллюстрировано рисунками 25 и 26.

Таблица 17-Динамика средних значений функциональных проб печени на терапии SOF/DCV

Сроки лечения \ Показатели	До лечения	2-4 неделя	8 неделя	12 неделя	Через 12 нед после лечения
Общий билирубин, ммоль/л	26,33±3,77	11,7±4,8	12,3±4,5	12,5±4,8	11,1±4,4
Прямой билирубин, ммоль/л	4,35±2,44	3,5±1,9	3,5±1,8	3,8±2,8	3,1±1,9
АлАТ, ед/л	86,38±32,1*	43,56±29,86*	25,4±14,5	21±9,2	21,1±7,5
АсАТ, ед/л	72,39±34,2*	40,1±35*	25,3±11,6	22,4±7,9	21,8±5,8

\*p<0,05

Как следует из таблицы 17 и рисунка 25, уровень общего билирубина до начала терапии составлял в среднем 26,33±3,77ммоль/л (цифры колебались от 19,3 до 35,8 ммоль/л), то есть у некоторых пациентов превышал верхнюю границу нормы, что типично для персистирующего воспалительного патологического процесса в печени. В динамике терапии видна произошедшая нормализация показателей пигментного обмена, сохраняющаяся и после окончания лечения.

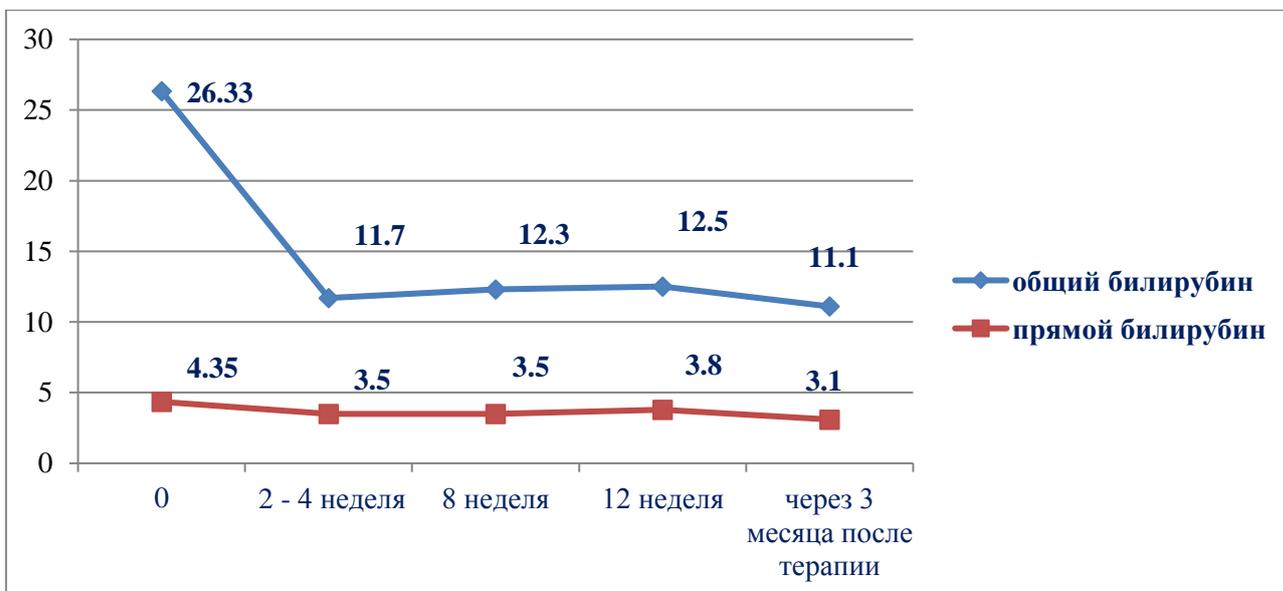


Рисунок 25- динамика билирубинов на терапии SOF/DCV

Исследование уровней ферментов АлАТ и АсАТ показало (таблица 17, рисунок 26), что до лечения практически у всех пациентов наблюдался цитолитический синдром, свидетельствующий о повреждении гепатоцитов и активности патологического процесса ХВГС. Так, показатель АлАТ был зарегистрирован в пределах от 24 до 316 ед/л. Медиана при этом составила  $86,38 \pm 32,1$  ед/л, что равняется примерно 2,5 нормам АлАТ и соответствует слабой выраженности активности патологического процесса [31]. Уровень АсАТ был на цифрах от 17,3 до 242 ед/л (медиана  $72,39 \pm 34,2$  ед/л). Уже на 2-4 неделях терапии было отмечено значимое снижение ( $p < 0,05$ ) показателей патологического цитолитического процесса, а к концу же лечения у всех пациентов уровни АлАТ и АсАТ достигли нормы, сохраняющейся и через 12 недель после окончания терапии. То есть выраженность активности гепатита в процессе данной эрадикационной терапии была купирована достаточно быстро.

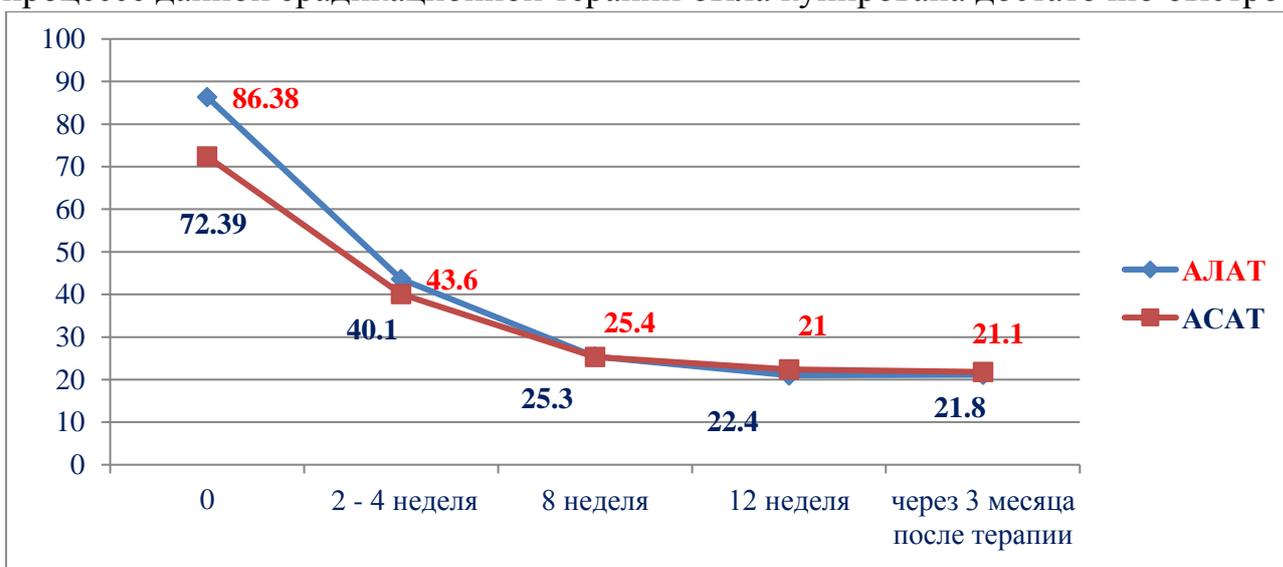


Рисунок 26- динамика АлАТ/АсАТ на терапии SOF/DCV

Таким образом, использование в противовирусной терапии сочетания софосбувира и даклатасвира положительно сказывалось на функциональных возможностях печени.

Исследование глюкозы крови определено республиканским протоколом диагностики и лечения ХВГС только применительно к интерфероновой терапии [31], но так как в нашу задачу входил сравнительный анализ двух схем эрадикационной терапии, мы проводили исследование этого показателя и в данной группе пациентов.

Динамика средних показателей глюкозы представлена на рисунке 27.

Как следует из рисунка, уровень глюкозы до лечения в среднем составлял  $5,28 \pm 0,8$  ммоль/л, с колебаниями от 3,8 до 10,2 ммоль/л, так как 4 пациентов данной группы (7,3%) страдали СД 2 типа. При этом лечение софосбувиром в сочетании с даклатасвиром не вызывало значительных колебаний данного показателя, включая и этих больных.

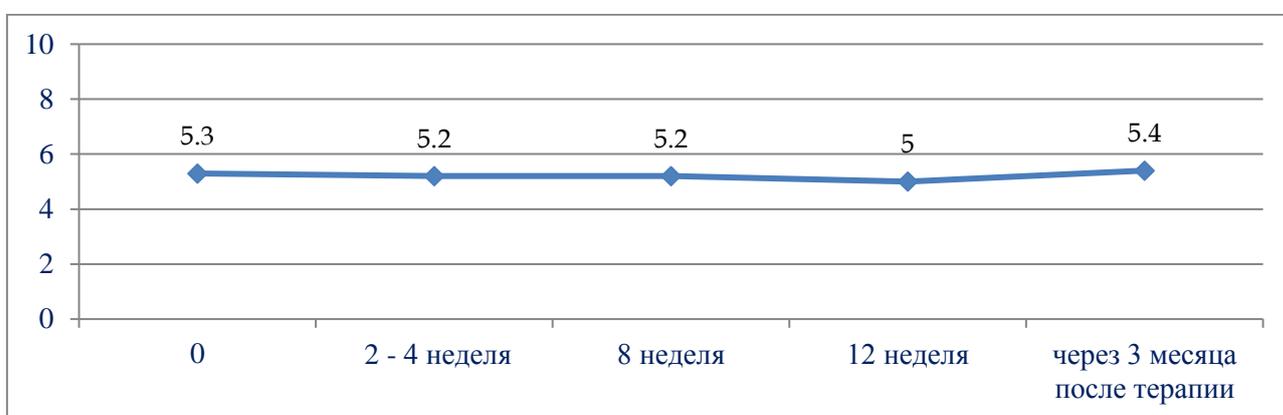


Рисунок 27-динамика глюкозы на терапии SOF/DCV

Исследование креатинина, так же, как и в предыдущей группе пациентов, определялось как международным консенсусом, так и республиканским протоколом [31,80]. Полученные результаты иллюстрированы графиком (рисунок 28).

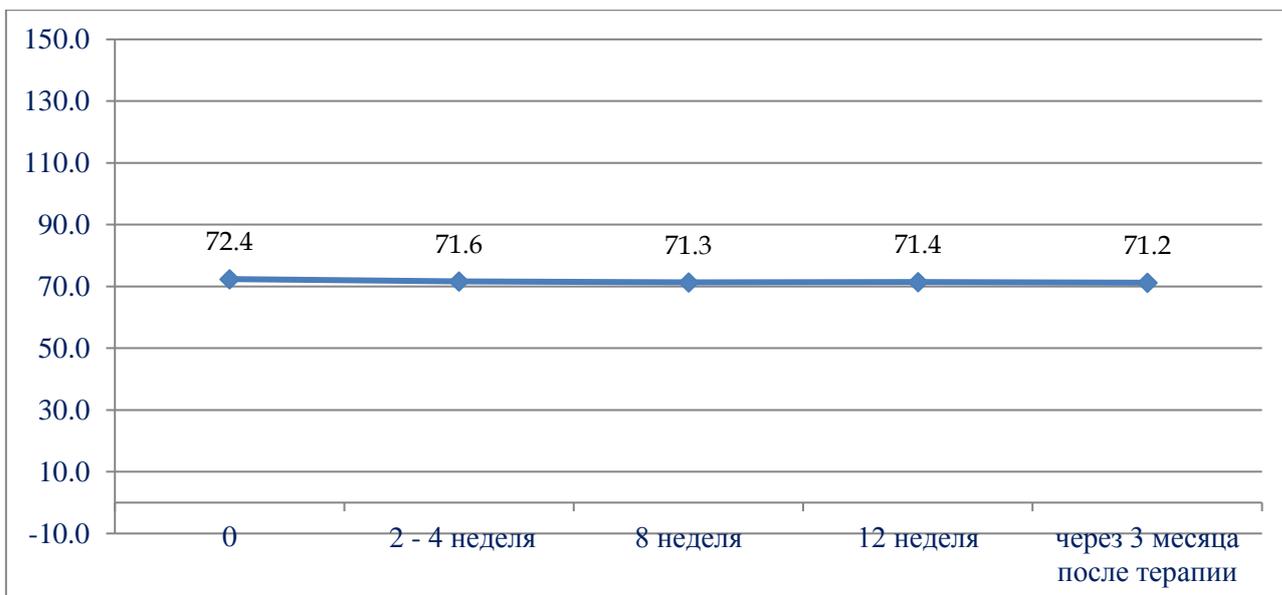


Рисунок 28- динамика креатинина на терапии SOF/DCV

Как следует из графика, креатинин был в пределах нормальных величин, составляя в среднем  $73,3 \pm 14,17$  мкмоль/л, что свидетельствовало о нормальной функции почек. Уровень его в ходе лечения оставался в тех же пределах, что и в начале терапии ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, нарушений выделительной функции почек в процессе сочетанной терапии софосбувиром/даклатасвиром не наблюдалось.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) исследовался в соответствии с республиканским протоколом [31] через 12 и 24 недели после окончания эрадикационной терапии. Несмотря на имеющиеся у большого числа пациентов данной группы предикторы неэффективности противовирусной терапии (повышенный ИМТ, высокие стадии фиброза печени), у 53 пациентов из 55 (96,3%) был достигнут положительный результат противовирусного лечения, определенный как УВО 12 и УВО 24.

Подводя итог данного раздела исследований, следует отметить, что изучены и проанализированы клинико-лабораторные показатели на фоне комплексной безинтерфероновой терапии ПАПД софосбувир/даклатасвир у больных хроническим вирусным гепатитом С 1 генотипа.

Выявленные побочные эффекты терапии были немногочисленными и не носили витального характера. В то же время обнаружено нежелательное явление, которое еще не было описано в доступных нам аналогичных клинических исследованиях – синдром повышения артериального давления, которое может оказать значительное влияние на качество жизни пациентов в процессе терапии. Уровень АД, таким образом, требует постоянного динамического контроля, как самим пациентом, так и медицинским специалистом, что должно в обязательном порядке быть закреплено в схеме мониторинга эрадикационной терапии ПАПД. Заслуживает внимания также синдром диареи, который появлялся у некоторых больных и также требовал медикаментозной коррекции.

Четко установлено, что лечение софосбувиром с даклтасвиром, не оказывало существенного влияния на показатели периферической крови и значительно улучшало функциональные возможности печени уже ко 2-4 неделям терапии, потому возможно внесение изменений в схему мониторинга таких пациентов с ограничением частоты лабораторных исследований.

### 3.4 Сравнительный анализ нежелательных явлений двух режимов терапии

При проведении сравнительного статистического анализа использовался t-критерий Стьюдента для расчета статистической разницы в базовых характеристиках между различными точками наблюдения в ходе терапии ХВГС. Дисперсионный анализ с повторными измерениями проводили для сравнения различных групп или разных временных точек и расчета эффекта взаимодействия между факторами лечения и факторами времени. Использовали также парные сравнения многократно измеренных данных в разные моменты времени.

Представляем результаты сравнительных исследований.

Сравнение общей частоты нежелательных явлений двух схем эрадикационной терапии отражено на рисунке 29.

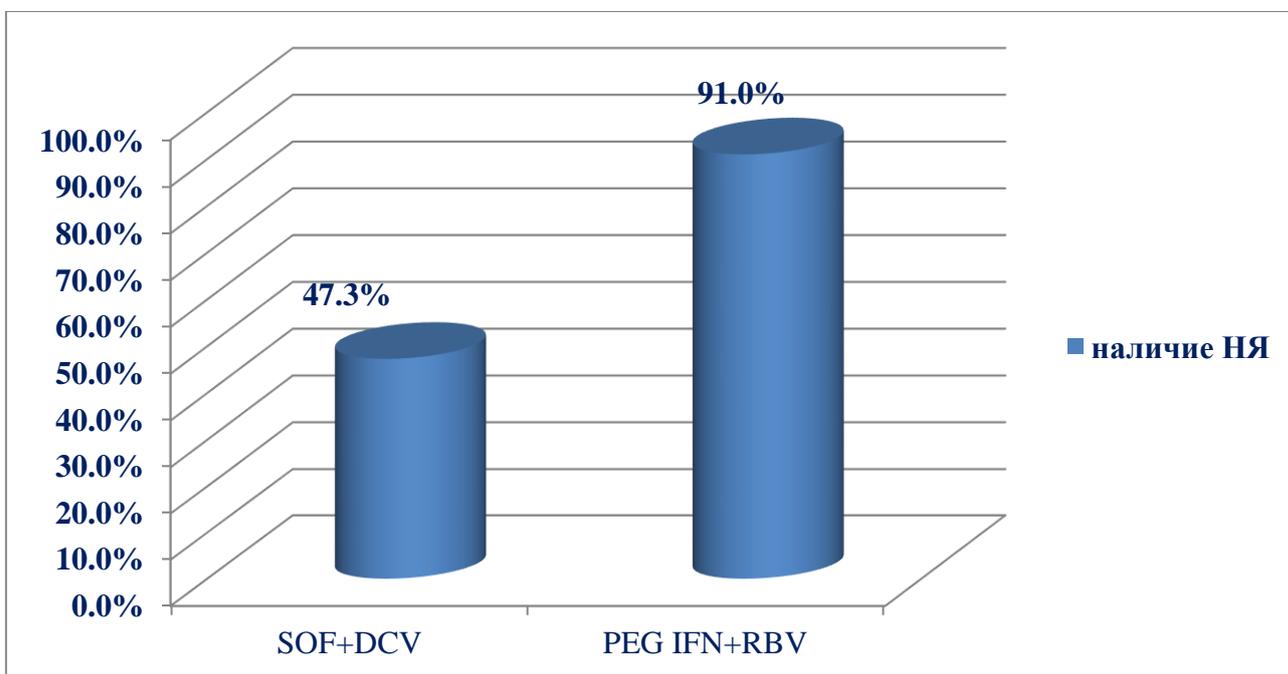


Рисунок 29- Общая частота нежелательных явлений при разных схемах эрадикационной терапии

Четко видно, что общая частота НЯ при терапии софосбувиром в сочетании с даклтасвиром на 43,7% ниже, чем при применении Пег-ИФН и РБВ.

Спектр клинических нежелательных явлений в сравнении двух режимов терапии показан на рисунке 30.

Наглядно представлено, что главный неблагоприятный, снижающий качество жизни пациентов, получающих эрадикационную терапию, гриппоподобный синдром с повышением температуры присутствовал только при интерфероновой схеме терапии. Эрадикация ПАПД была лишена этого крайне негавного проявления.

Астеновегетативный синдром с проявлениями утомляемости, головной боли, тошноты сопровождал пациентов с начала терапии при обеих схемах лечения, но при использовании ПАПД эти признаки регистрировались достоверно реже и с незначительной выраженностью в сравнении с получающими Пег-ИФН/РБВ.

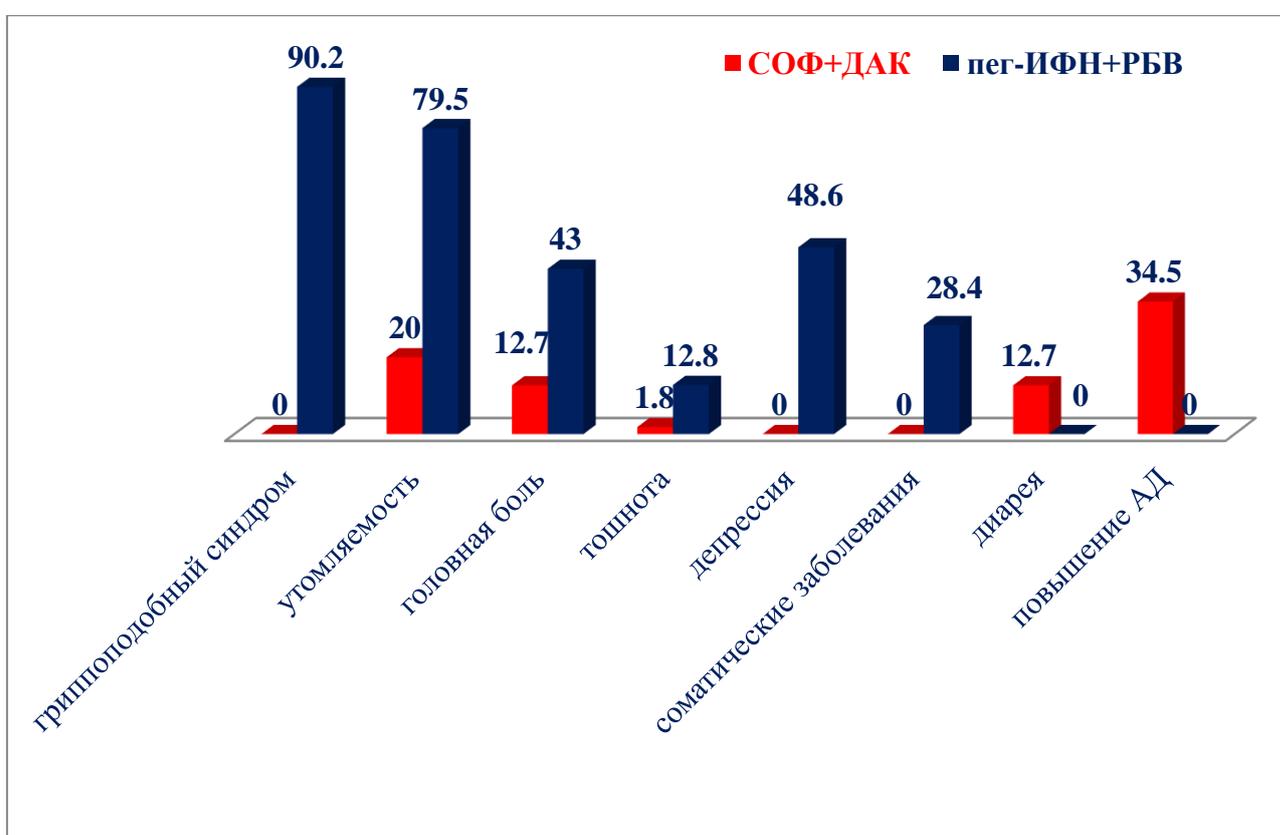


Рисунок 30- Спектр нежелательных явлений при различных схемах эрадикационной терапии в сравнительном аспекте

До и в процессе терапии во время каждого визита, пациенты обеих групп проходили тест по шкале Бека на выявление депрессии. Как следует из графика, депрессия сопровождала практически половину больных, получающих интерферонотерапию, и отсутствовала при использовании ПАПД.

Что касается соматических заболеваний, которые были впервые диагностированы на фоне длительного лечения Пег-ИФН/РБВ, то в нашем исследовании это касалось 31 больного (28,4%). Проанализированная нами частота манифестации впервые выявленных соматических заболеваний на фоне проводившейся эрадикации Пег-ИФН и РБВ показала прямую корреляционную

связь с использованными препаратами ( $p < 0,02$ ). В процессе терапии ПАПД дебют соматических заболеваний не регистрировали.

НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии Пег-ИФН + РБВ были разнообразными: чувство «раннего» насыщения желудка с тошнотой, тяжесть в эпигастрии, снижение аппетита, что, как было отмечено в соответствующем разделе исследований, даже нарушало условия приема рибавирина. При этом расстройств стула не наблюдалось. При применении же ПАПД было отмечено появление именно диареи энтеритного характера с частотой стула в среднем до 3-х раз в сутки без повышения температуры тела и синдрома абдоминальной боли. Этот клинический признак, нарушающий качество жизни больных, всегда требовал медикаментозной коррекции.

Как видно из рисунка, в процессе терапии софосбувира с даклатасвиром в 34,5% случаев был выявлен синдром повышения артериального давления, чего не наблюдалось в группе получающих Пег-ИФН и РБВ, несмотря на то, что коморбидная патология и выраженность поражения печени, которые могут определять возможность развития синдрома артериальной гипертензии, в обеих группах были одинаковыми. Проявления данного синдрома включали соответствующие лекарственные назначения, нередко с последующей консультацией кардиолога.

Сравнительный анализ изменения лабораторных показателей с их динамикой при различных видах эрадикационной терапии представлен в рисунках 31-35.

Статистический сравнительный анализ гематологических показателей при использовании двух схем противовирусной терапии определил следующие моменты.

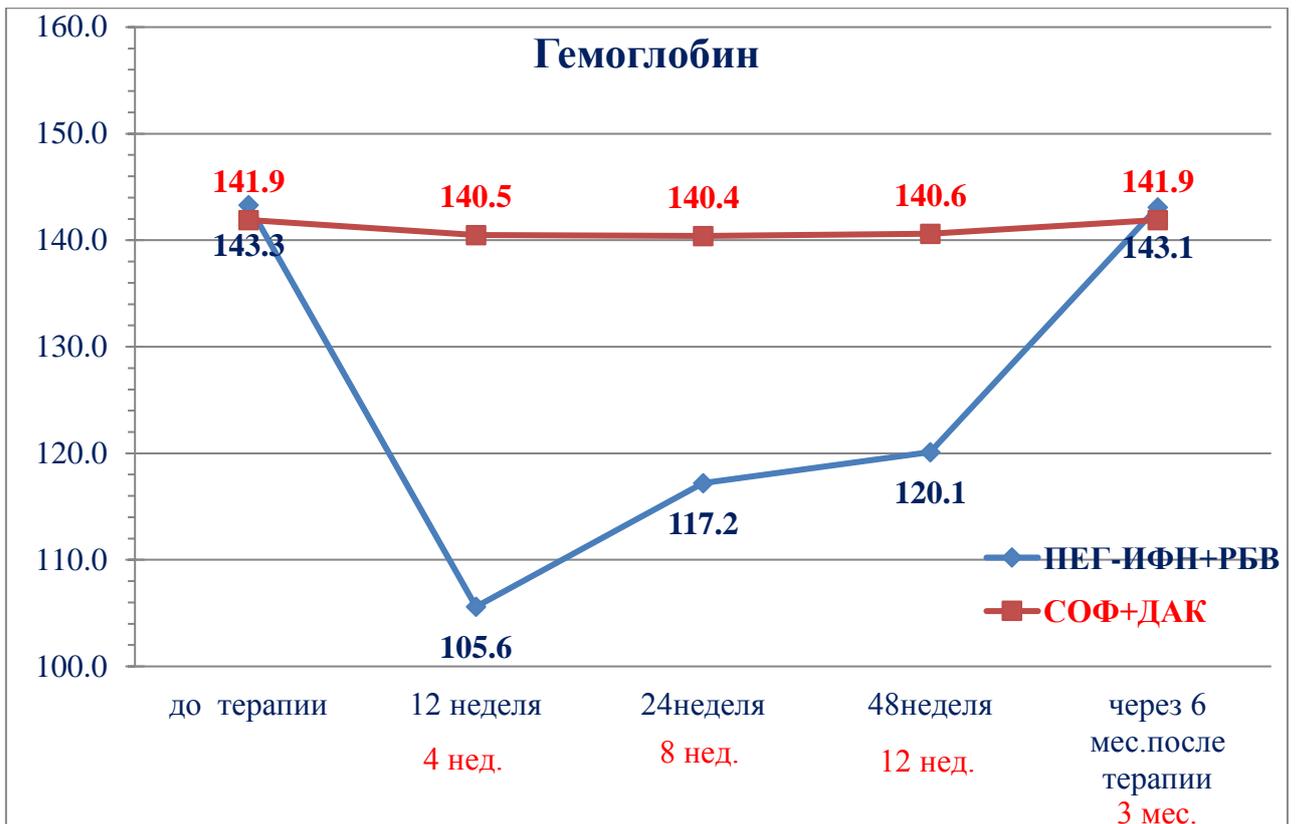


Рисунок 31- Сравнительная динамика уровней гемоглобина при различных схемах эрадикационной терапии,  $p \leq 0,05$

Уровень гемоглобина на фоне терапии с применением Пег-ИФН и РБВ достоверно снижался в течение трех первых месяцев лечения и оставался на низких цифрах в процессе продолжения курса терапии, нормализуясь лишь к его окончанию. Эрадикация ПАПД не оказывала влияния на уровень гемоглобина (рисунок 31).

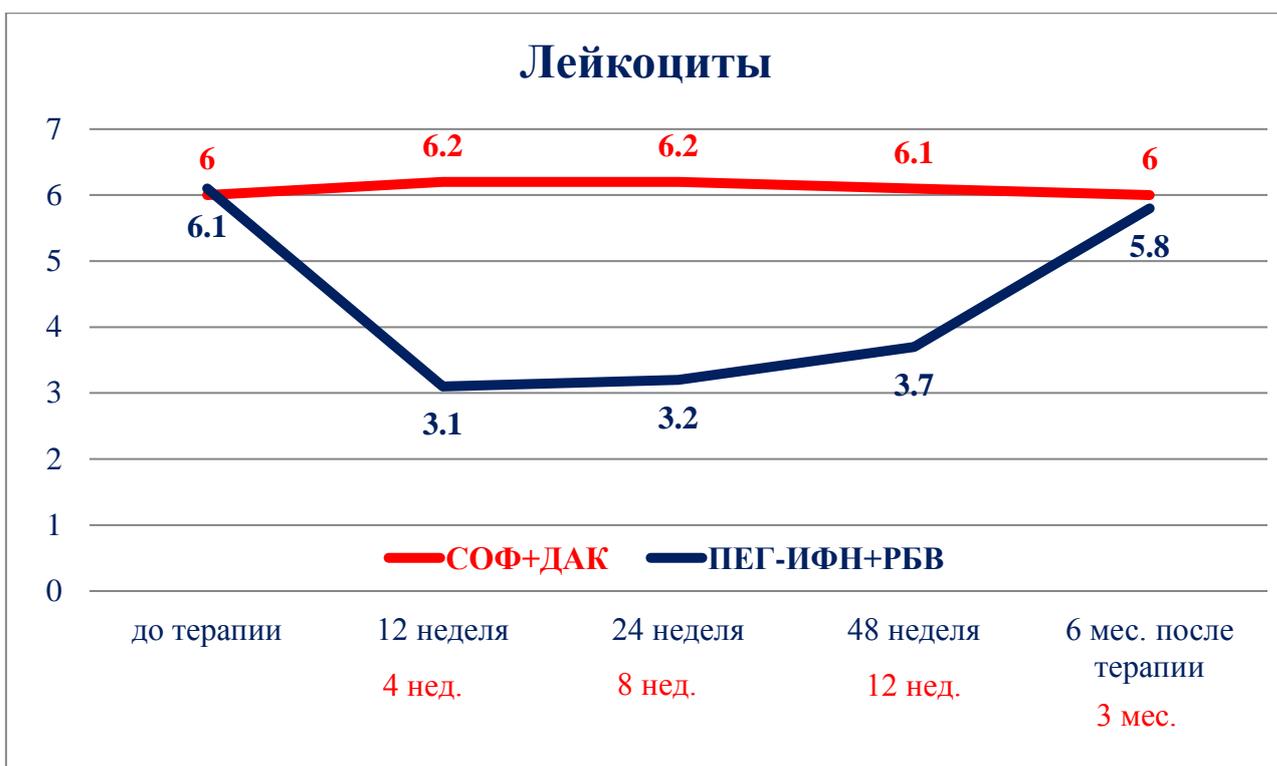


Рисунок 32-сравнительная динамика уровней лейкоцитов при различных схемах эрадикационной терапии,  $p=0,01$

Анализ изменений показателей лейкоцитарной формулы в динамике терапии двух схем (рисунок 32 и 33) выявил выраженное снижение уровней как лейкоцитов, так и нейтрофилов на всем протяжении лечения с использованием интерферона/рибавирина, с нормализацией показателей лишь к полугоду после его окончания. При безинтерфероновой же схеме никаких изменений со стороны данных показателей не отмечалось.



Рисунок 33-сравнительная динамика уровней нейтрофилов при различных схемах эрадикационной терапии,  $p=0,01$ .

Самым значимым из гематологических нарушений являлось достоверное снижение уровня тромбоцитов, как главного компонента свертывающей системы организма, которое имело место при использовании интерфероновой терапии, опять-таки практически на всем ее протяжении. Лечение софосбувиром с даклатасвиром таких изменений не давало (рисунок 34).

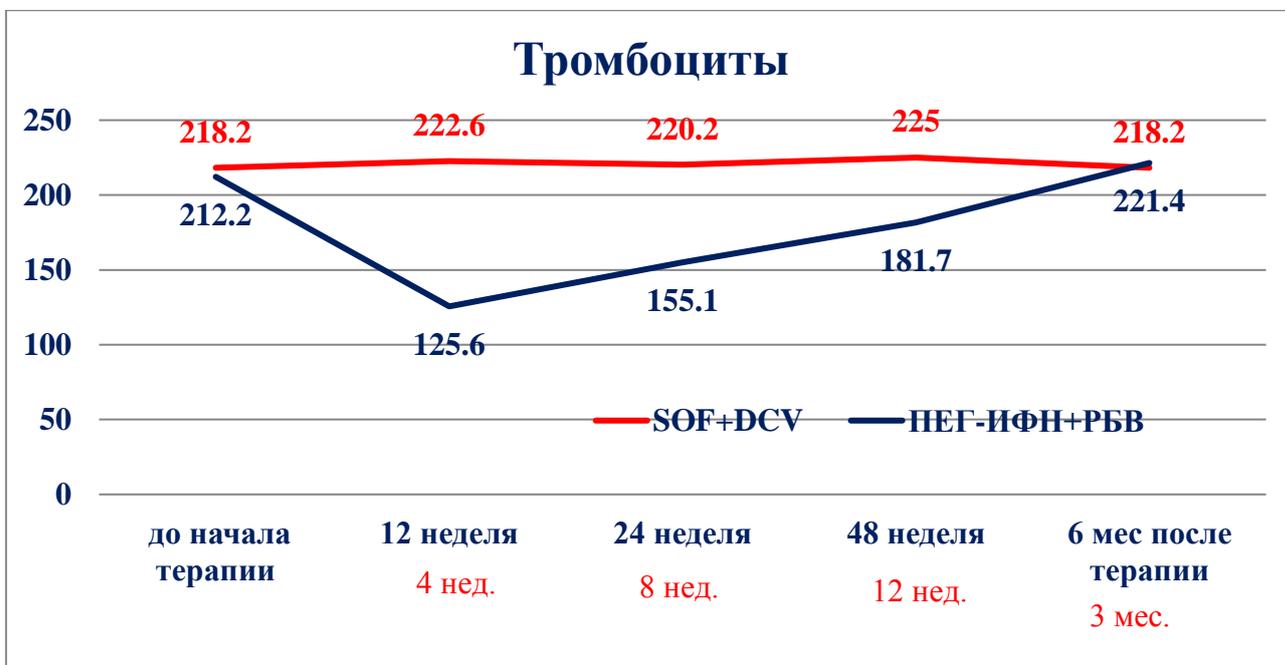


Рисунок 34- сравнительная динамика уровней тромбоцитов при различных схемах эрадикационной терапии,  $p=0,00$

При сравнительном анализе уровня АЛАТ, как главного лабораторного показателя цитолитического процесса, свидетельствующего об активности воспалительного процесса в печени и имеющего изменения до начала терапии в обеих группах больных, обращает на себя внимание тот факт, что при использовании обеих схем противовирусной терапии произошла нормализация его уровня, но с явной разницей в сроках. Так, при использовании софосбувира с даклатасвиром нормализация данного показателя была отмечена уже на 4 неделе терапии ( $p<0,05$ ), а при использовании Пег-ИФН и РБВ – лишь на 24.

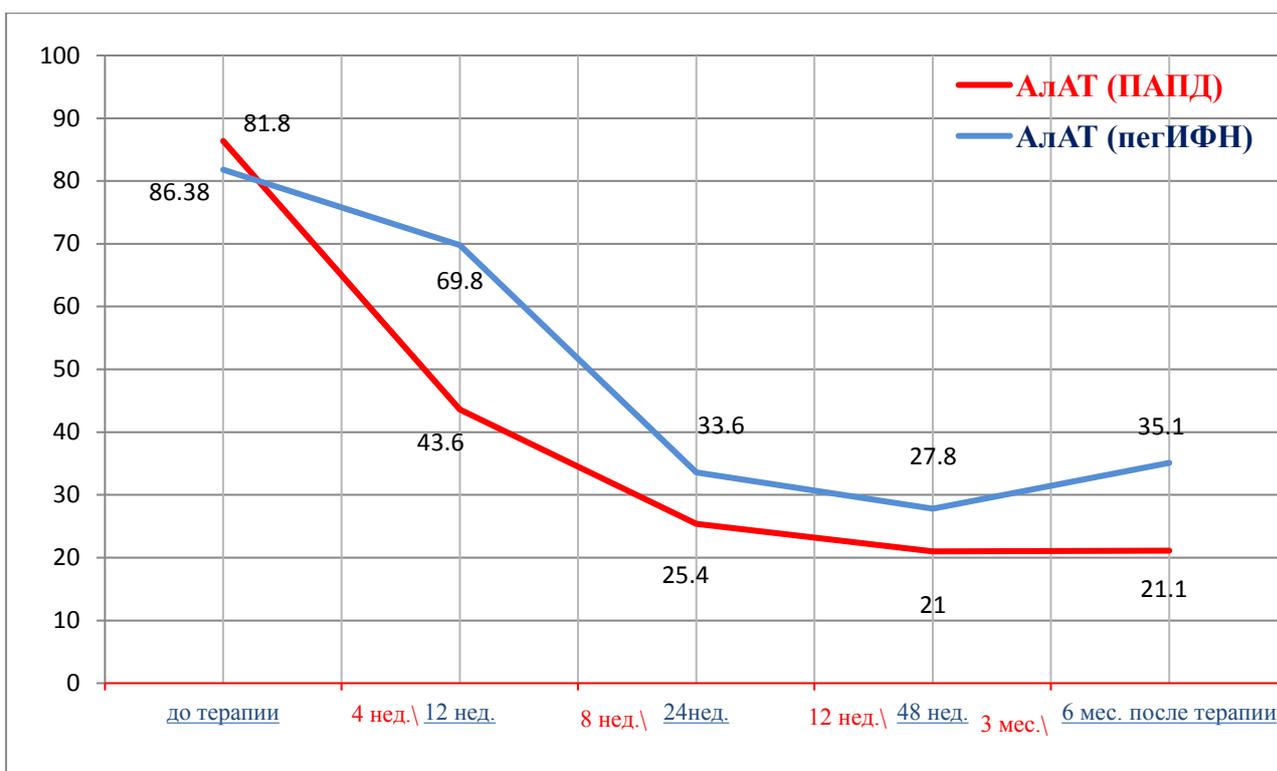


Рисунок 35- Сравнительная динамика уровней АЛТ при различных схемах эрадикационной терапии,  $p < 0,05$

Сравнение показателей устойчивого вирусологического ответа показало, что после завершения эрадикационной терапии Пег-ИФН и РБВ он был достигнут в 70,6% случаев, а при лечении софосбувиром/даклатасвиром – в 96,3% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, сравнительный анализ показал, что общая частота нежелательных явлений при использовании ПАПД была на 43,7% меньше чем при использовании пегилированных интерферонов и рибавирина. При этом отсутствовали крайне снижающие качество жизни больных, получающих интерфероновую терапию, гриппоподобный синдром с лихорадкой и депрессии. Терапия ПАПД не провоцировала развитие соматических заболеваний. Отсутствовали выраженные, связанные с приемом интерферона и рибавирина гематологические нарушения, могущие иметь витальное значение. В то же время выявлено нежелательное явление терапии софосбувиром в сочетании с даклатасвиром, которое еще не было описано в доступных нам аналогичных клинических исследованиях – синдром повышения артериального давления. При этом цифры АД превышали порог 140 и 90 мм рт.ст., и наблюдались у 34,5% пациентов, получающих комбинацию софосбувир+даклатасвир со 2 недели приема препаратов. Статистический анализ обнаружил среднюю силу связи между данными препаратами и развитием артериальной гипертензии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические гепатиты, вызванные HCV инфекцией – одна из самых актуальных проблем современной гастроэнтерологии и инфектологии. Это связано с их повсеместной распространенностью, а также с высокой частотой развития неблагоприятных исходов до цирроза печени и первичного рака печени – гепатоцеллюлярной карциномы. В подавляющем большинстве случаев заболевание имеет медленно прогрессирующее бессимптомное течение и выявляется, как правило, уже в продвинутых стадиях патологического процесса. Все это создает большие проблемы в противовирусной терапии.

На протяжении нескольких десятилетий стандартом противовирусной терапии была комбинированная терапия двумя препаратами – пегилированными альфа интерферонами и рибавирином. Она имела много противопоказаний, а при проведении – множество неблагоприятных эффектов, нарушающих качество жизни больного, иногда даже витальных, была длительной и, главное, недостаточно эффективной. Устойчивый вирусологический ответ в среднем не превышал 70%.

Это способствовало интенсификации исследований по созданию лекарственных препаратов прямого противовирусного действия, которые бы применялись без интерферона. С 2015 года доступные безинтерфероновые режимы терапии были определены как более предпочтительные за счет эффективного вирусологического ответа, простоты применения и хорошей переносимости. Курс лечения ими не превышает 12 недель и дает устойчивый вирусологический ответ, приближающийся к 100%.

Два противовирусных агента прямого противовирусного действия – софосбувир и даклатасвир начали применяться в Республике Казахстан для терапии пациентов с ХВГСс 2018 года, будучи включенными в гарантированный объем бесплатной медицинской помощи. Таким образом, малый срок использования данного вида терапии еще не расставил точки над рядом проблем, и в первую очередь, относительно ее переносимости пациентами.

Впервые в Казахстане проведенный в данном исследовании сравнительный анализ показал, что общая частота нежелательных явлений при использовании ПАПД на 43,7% меньше, чем при использовании пегилированных интерферонов и рибавирина. При этом отсутствовали крайне снижающие качество жизни больных, получающих интерфероновую терапию, гриппоподобный синдром с лихорадкой и депрессии. Терапия ПАПД не провоцировала развитие соматических заболеваний.

В то же время было выявлено нежелательное явление терапии софосбувиром в сочетании с даклатасвиром, которое еще не было описано в доступных нам аналогичных клинических исследованиях – синдром повышения артериального давления. При этом цифры АД превышали порог 140 и 90 мм рт.ст., и наблюдались у 34,5% пациентов, получающих комбинацию софосбувир+даклатасвир со 2 недели приема препаратов.

Статистический анализ обнаружил среднюю силу связи между данными препаратами и развитием артериальной гипертензии, что позволило

предположить триггерное влияние комбинации софосбувир/даклатасвир на развитие синдрома повышения артериального давления у больных хроническим вирусным гепатитом вне зависимости от исходного состояния печени и коморбидных факторов. Данный синдром, как нежелательный эффект терапии ПАПД, диктует необходимость тщательного наблюдения за больными в процессе лечения, несмотря на его относительную кратковременность и неплохую переносимость.

Исследование лабораторных показателей у пациентов, получающих ПАПД, определило отсутствие выраженных, связанных с приемом интерферона и рибавирин гематологических нарушений, которые могли иметь витальное значение. Было четко установлено, что лечение софосбувиром с даклатасвиром не оказывая существенного влияния на показатели периферической крови, значительно улучшало функциональные возможности печени уже ко 2-4 неделям терапии.

Сравнение показателей устойчивого вирусологического ответа показало, что после завершения эрадикационной терапии Пег-ИФН и РБВ он был достигнут в 70,6% случаев, а при лечении софосбувиром/даклатасвиром – в 96,3% ( $p < 0,05$ ).

Проведенная оценка двух схем эрадикационной терапии позволила разработать мониторинг наблюдения за пациентами, получающими противовирусную терапию ПАПД в комбинации софосбувира с даклатасвиром.

Таким образом, проведенное исследование доказало, что уровни безопасности и эффективности эрадикационной терапии ХВГС софосбувиром в комплексе с даклатасвиром в сравнении с интерфероновыми схемами терапии определяют предпочтительность ее использования на современном этапе. Клиническое наблюдение за пациентами, принимающими софосбувир с даклатасвиром должно включать измерение артериального давления до начала лечения и ежедневно в ходе его проведения. Выявление синдрома повышения артериального давления требует консультации кардиолога с определением медикаментозной коррекции. Лабораторный мониторинг эрадикационной терапии софосбувиром с даклатасвиром может быть ограничен исследованием показателей общего анализа крови и функциональных проб печени (билирубин/АлАТ/АсАТ) до начала терапии, на 2-4 неделях и по завершению лечения.

Можно считать, что проведенное исследование выполнило поставленные перед ним задачи, разработав схему наблюдения за больными ХВГС в процессе лечения ПАПД, которая будет предложена к внесению в соответствующий Протокол диагностики и лечения при его очередном пересмотре.

## **ВЫВОДЫ**

1. Результаты собственных исследований выявили нежелательное явление терапии софосбувиром в сочетании с даклатасвиром, которое еще не было описано в доступных аналогичных клинических исследованиях – синдром повышения артериального давления. При этом цифры АД превышали порог 140 и 90 мм рт.ст., и наблюдались у 34,5% пациентов, получающих комбинацию софосбувир+даклатасвир со 2 недели приема препаратов. Статистический анализ обнаружил среднюю силу связи между данными препаратами и развитием артериальной гипертензии.
2. Изучены нежелательные явления двух схем противовирусной терапии ХВГС 1 генотипа на основе пегилированных интерферонов с рибавирином и комбинации противовирусных агентов прямого действия софосбувира с даклатасвиром. Сравнительный анализ показал, что общая частота нежелательных явлений при использовании ПАПД была на 43,7% меньше чем при использовании пегилированных интерферонов и рибавирина. При этом отсутствовали крайне снижающие качество жизни больных, получающих интерфероновую терапию, гриппоподобный синдром с лихорадкой, депрессии. Терапия ПАПД не провоцировала развитие соматических заболеваний. Отсутствовали выраженные, связанные с приемом интерферона и рибавирина гематологические нарушения, могущие иметь витальное значение.
3. Проведенная оценка двух схем эрадикационной терапии позволила разработать мониторинг наблюдения за пациентами, получающими противовирусную терапию ПАПД в комбинации софосбувира с даклатасвиром (Приложение В).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Уровни безопасности и эффективности эрадикационной терапии ХВГС софосбувиром в комплексе с даклатасвиром в сравнении с интерфероновыми схемами терапии определяют предпочтительность ее использования на современном этапе.

2. Клиническое наблюдение за пациентами, принимающими софосбувир с даклатасвиром должно включать измерение артериального давления до начала лечения и ежедневно в ходе его проведения. Выявление синдрома повышения артериального давления требует консультации кардиолога с определением медикаментозной коррекции.

3. Лабораторный мониторинг эрадикационной терапии софосбувиром с даклатасвиром может быть ограничен исследованием показателей общего анализа крови и функциональных проб печени (билирубин/АлАТ/АсАТ) до начала терапии, на 2-4 неделях и по завершению лечения (Приложение В).

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Shin M. K. et al. A case of sudden-onset hearing loss in a patient treated with peginterferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C //The Korean journal of hepatology. – 2009. – Т. 15. – №. 3. – С. 370.
2. Ющук Н. Климова Е., и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. ГОЭТАР-Медиа, 2018 год, 3-е изд., перераб., 368 с.
3. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection/ World Health Organization, 2014. 122p
4. A.Nersesov, Zh.Kaibullayeva et al. The Liver Week. – Jeju, Korea, Abstract book. 2014. – P. 176
5. Mohd Hanafiah K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age- specific antibody to HCV seroprevalence //Hepatology. – 2013. – Т. 57. – №. 4. – С. 1333-1342.
6. Ghany M.G., Nelson D.R.et. al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of liver diseases. Hepatology 2011;54:1433–1444
7. A.Nersesov, K.Kaliaskarova, S.Doskozhaeva et al. Efficacy of antiviral therapy of hepatitis C in Kazakhstan. The Liver Week. – Jeju, Korea, 2014. - P.181-182
8. Гражданцева А. А., Сиволобова Г. Ф., Майер М., и др. Полноразмерный пептидный анализ антигенного профиля поверхностных белков сибирских изолятов вируса гепатита С // Медицинская иммунология. 2010. №1-2.
9. Сологуб Т. В., Романцов М. Г., и др. Современные подходы к Терапии Вирусных Гепатитов // Terramedicana. 2006. - № 3. - С. 1-5.
10. Постановление Правительства РК № 1350 от 13.12. 2010 года (гос. программа)
11. Wyles D, Weiland O, Yao B, et al. Retreatment of hepatitis C virus infection in patients who failed glecaprevir/pibrentasvir. Presented at: 53rd Annual International Liver Congress; April 11-15, 2018; Paris, France.
12. Schneider M. D., Sarrazin C. Management of HCV-associated liver cirrhosis //Visceral medicine. – 2016. – Т. 32. – №. 2. – С. 96-104.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J. Hepatology 2014; 60: 392-420
14. Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Мамедова Н.И. Современные представления о проблеме гематологических осложнений комбинированной ПВТ ХВГС (обзор литературы) // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5
15. Diago M., Castellano G., Garcia-Samaniego J. et al. Association of pretreatment serum interferon gamma inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 374–379.
16. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. J Hepatology 2008; 49:274–287.

17. Wang C.S, Ko H.H, et al. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant* 2006; 6: 1586–1599.
18. Lionetti R. et al. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: A prospective study // *Clinical transplantation*. – 2018. – Т. 32. – №. 2. – С. 13165.
19. Andrade L. J. et al. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin: a review // *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2008. – Т. 12. – №. 2. – С. 144-148.
20. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010; 376: 705–716.
21. El-Shamy A. et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy // *Hepatology*. – 2008. – Т. 48. – №. 1. – С. 38-47.
22. El-Shamy A., Hotta H. Impact of hepatitis C virus heterogeneity on interferon sensitivity: an overview // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2014. – Т. 20. – №. 24. – С. 7555.
23. Моисеев С.В. Применение кроветворных факторов роста для улучшения результатов противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С / С.В. Моисеев, Д.Т. Абдурахманов// *Клиническая гепатология*. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 39-43.
24. Omata M. et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C // *Hepatology international*. – 2016. – Т. 10. – №. 5. – С. 702-726.
25. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus // *Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy*. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2013. – С. 1-15.
26. Mawatari S. et al. The co-existence of NS5A and NS5B resistance-associated substitutions is associated with virologic failure in Hepatitis C Virus genotype 1 patients treated with sofosbuvir and ledipasvir // *PloS one*. – 2018. – Т. 13. – №. 6. – С. e0198642.
27. Saab S. et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2014. – Т. 40. – №. 6. – С. 657-675.
28. Feld J. J. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Т. 370. – №. 17. – С. 1594-1603.
29. Everson G. T. et al. Efficacy of an interferon-and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection // *Gastroenterology*. – 2014. – Т. 146. – №. 2. – С. 420-429.

30. Официальный Интернет-ресурс *Министерство здравоохранения Республики Казахстан*
31. Клинический протокол диагностики и лечения «Хронический вирусный гепатит С у взрослых» от 12.05.2017 года, одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК, Протокол № 22
32. Manns M. et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study //The Lancet. – 2014. – Т. 384. – №. 9954. – С. 1597-1605.
33. Bakulin I. et al. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: Efficacy and safety //World journal of hepatology. – 2014. – Т. 6. – №. 5. – С. 326.
34. Andersohn F. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a meta-analysis and historical comparison //BMC infectious diseases. – 2015. – Т. 16. – №. 1. – С. 10.
35. Laird Harrison. New Hep C Treatments Cause Adverse Effects in the 65 Elderly. Medscape Medical News. March 15, 2016.
36. Лопаткина Г.Н. Новое в лечении хронических вирусных гепатитов // Лечащий врач.- 2007.- №1.-С. 61-64.
37. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит С: новые парадигмы лечения // Клиническая гепатология. – 2013.- № 2.- С. 3-6.
38. Буеверов А.О. Хронические заболевания печени: краткое руководство для практикующих врачей.- М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013.- 144 с.
39. El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2012;142 (6):1264–1273. Информационный бюллетень ВОЗ, июль 2018.
40. Rong L., Dahari H., et al. Rapid emergence of protease inhibitor resistance in hepatitis C virus // Sci. Transl. Med. 2010; 2 (30): 30–32.
41. Saito TT, Okuzaki D, Nojima H.M., A meiotic cell cortex protein, is required for nuclear movement mediated by dynein and microtubules in fission yeast. The Journal of Cell Biology. 2006;173(1):27-33.
42. Статистический сборник "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 г." (электронный ресурс-сайт Республиканского центра развития здравоохранения)
43. WHO. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGS, sustainable development goals World Health Organization, Geneva; 2016.
44. Sacoub P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection //Therapeutic advances in infectious disease. – 2016. – Т. 3. – №. 1. – С. 3-14.
45. Younossi., et al Prevalence of comorbidities among persons with HCV infection, including the fraction that is attributable to HCV infection (calculated on the basis of. 2016, using attributable fractions among those exposed)

46. Шифф Ю.Р., Вирусные гепатиты и холестатические заболевания: пер. с англ./Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 408 с.
47. Ющук Н.Д., Климова Е.А., и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение: библиотека врача-специалиста/ М.: ГЭОТАР -Медиа, 2012. 160 с.
48. Еналеева Д.Ш. Хронические вирусные гепатиты В, С и D / Д.Ш. Еналеева, В.Х. Фазылов, А.С. Созинов // — М.: Медпресс -информ. — 2011, 463 с.
49. Kwo P.Y., Lawitz E.J., et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010; 376: 705–716.
50. Астапченко Д. С., Притулина Ю. Г., Саломахин Г. Г. Изучение побочных эффектов комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С//Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. – №. 2.С. 250-253.
51. Perry C. M. Telaprevir: a review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C//*Drugs*. 2012. 72 (5): 619–641.
52. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatology* 2011; 55: 245–264
53. Gurusamy K. S. et al. Antiviral therapy for recurrent liver graft infection with hepatitis C virus //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – №. 1.
54. Jacobson I. M. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection //*New England Journal of Medicine*. – 2011. – Т. 364. – №. 25. – С. 2405-2416.
55. Zeuzem S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection //*New England Journal of Medicine*. – 2011. – Т. 364. – №. 25. – С. 2417-2428.
56. Poordad F. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection //*New England Journal of Medicine*. – 2011. – Т. 364. – №. 13. – С. 1195-1206.
57. McHutchison J. G. et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection //*New England Journal of Medicine*. – 2009. – Т. 360. – №. 18. – С. 1827-1838.
58. Bacon B. R. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection //*New England Journal of Medicine*. – 2011. – Т. 364. – №. 13. – С. 1207-1217.
59. Burton Jr J. R. et al. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy //*Journal of hepatology*. – 2014. – Т. 61. – №. 3. – С. 508-514.
60. Werner C. R. et al. Treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C post-liver transplantation: single center experience with telaprevir-based triple therapy //*Zeitschrift für Gastroenterologie*. – 2014. – Т. 52. – №. 01. – С. 27-34.
61. McHutchison J. G. et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection //*New England Journal of Medicine*. – 2010. – Т. 362. – №. 14. – С. 1292-1303.

62. Hézode C. et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection //New England Journal of Medicine. – 2009. – Т. 360. – №. 18. – С. 1839-1850.
63. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit the replication of hepatitis C virus with wild type and resistance in patients. J. Hepatology. 2007; 46: 631-9.
64. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a new hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alfa-2b for non-responders of genotype 1. J. Gastroenterology. 2007; 132: 1270-8.
65. Cooper C. L., Druyts E., Thorlund K. et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis // Therapeutics and Clinical Risk Management. 2012; 8, 105–130.
66. Jacobson I.M et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2014; 384 (9941):403–413.
67. Fried MW, Buti M., et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. Hepatology. 2013;58:1918–1929.
68. Bhamidimarri KR, Czul F, et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. J. Hepatology 2015;63:763–765;
69. Forns X. et al. simeprevir (tmc435) with peg-interferon  $\alpha$ -2a/ribavirin for treatment of chronic Hcv genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the Promise phase Iii trial: 1092 //Hepatology. – 2013. – Т. 58. – С. 737A-738A.
70. О.М. Цирульникова, Д.В. Умрик, Противовирусная терапия гепатита С 1 генотип после трансплантации печени, Вестник трансплантологии и искусственных органов, том XX, № 3–2018, с. 105-115
71. Rajyaguru S., Rajyaguru S., Yang H., Martin R., Miller M. D., Mo H. Development and characterization of a replicon-based phenotypic assay for assessing HCV NS4 B from clinical isolates//Antiviral Res. 2013; 100: 328–336.
72. Lawitz E. et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infectoin (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial // Lancet. 2014; 383 (9916): 515–523.
73. Gane E. J. et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C //New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 368. – №. 1. – С. 34-44.
74. Sanford M. Simeprevir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C virus infection //Drugs. – 2015. – Т. 75. – №. 2. – С. 183-196.
75. El-Shamy A., Hotta H. Impact of hepatitis C virus heterogeneity on interferon sensitivity: an overview //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2014. – Т. 20. – №. 24. – С. 7555.

76. Meredith L. W., Zitzmann N., McKeating J. A. Differential effect of p7 inhibitors on hepatitis C virus cell-to-cell transmission //Antiviral research. – 2013. – T. 100. – №. 3. – C. 636-639.
77. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016 //J Hepatology – 2015. – T. 63. – №. 1. – C. 199-236.
78. Zeuzem S. et al. Glecaprevir–pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection //New England Journal of Medicine. – 2018. – T. 378. – №. 4. – C. 354-369.
79. Poordad F. et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct- acting antiviral treatment failure //Hepatology. – 2018. – T. 67. – №. 4. – C. 1253-1260.
80. European Association for the Study of the Liver et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis //Journal of hepatology. – 2018. – T. 69. – №. 2. – C. 406-460.
81. Zeuzem S. et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r–ombitasvir and dasabuvir with ribavirin //New England Journal of Medicine. – 2014. – T. 370. – №. 17. – C. 1604-1614.
82. Ferenci P. et al. ABT-450/r–ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV //New England Journal of Medicine. – 2014. – T. 370. – №. 21. – C. 1983-1992.
83. Poordad f. et al. O 163 Turquoise-ii: svr12 rates of 92–96% in 380 hepatitis c virus genotype 1-infected adults with compensated cirrhosis treated with abt-450/r/abt-267 and abt-333 plus ribavirin (3d+ rbv) //Journal of hepatology. – 2014. – т. 60. – №. 1. – с. s523.
84. Lawitz E. et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial //The Lancet. – 2015. – T. 385. – №. 9973. – C. 1075-1086.
85. Charlton M., Gane E., et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. Gastroenterology 2015; 148: 108–117.
86. Saadoun D. et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study //Annals of the rheumatic diseases. – 2016. – T. 75. – №. 10. – C. 1777-1782.
87. Smith M. A., Chan J., Mohammad R. A. Ledipasvir-sofosbuvir: interferon-/ribavirin-free regimen for chronic hepatitis C virus infection //Annals of Pharmacotherapy. – 2015. – T. 49. – №. 3. – C. 343-350.
88. Lawitz E. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection //New England Journal of Medicine. – 2013. – T. 368. – №. 20. – C. 1878-1887

89. Kowdley K. V. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis //New England Journal of Medicine. – 2014. – Т. 370. – №. 20. – С. 1879-1888.
90. Lawitz E. et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial //The Lancet. – 2015. – Т. 385. – №. 9973. – С. 1075-1086.
91. Poordad F. et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C //New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 368. – №. 1. – С. 45-53.
92. Lok A. et al. A phase 3b, open-label, randomized, pragmatic study of glecaprevir/pibrentasvir+/- ribavirin (RBV) for HCV genotype 1 subjects who previously failed an NS5A Inhibitor+ sofosbuvir (SOF) therapy //Journal of Hepatology. – 2018. – Т. 68. – С. S104.
93. Andreone P., Colombo M., et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without Ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 2014; 147(2):359-365.
94. Kwo P. et al. Daclatasvir/sofosbuvir //Reactions. – 1722. – Т. 123. – №. 6. – С. 2018.
95. Sulkowski M. S. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection //New England Journal of Medicine. – 2014. – Т. 370. – №. 3. – С. 211-221.
96. Banerjee D., Reddy K. R. safety and tolerability of direct- acting anti- viral agents in the new era of hepatitis C therapy //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2016. – Т. 43. – №. 6. – С. 674-696.
97. Приказ МЗ РК от 29.08.2017 года № 666 «Об утверждении Перечня лекарственных средств и изделий медицинского назначения для обеспечения граждан в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне»
98. Бондаренко Е.В. Показатели нейтрофилов в динамике противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С// Вестник молодого ученого. – 2012. - № 1. – С. 13-16.
99. Sharvadze L. IFN/RBV treatment induced neutropenia and its correction with neupogen in patients with hepatitis C / L. Sharvadze, N. Gochitashvili, A. Tophuria // Georgian Medical News. – 2007. – № 147. – P.52-55.

100. Леонова Л.М. Особенности иммуногематологического статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – СПб., 2009. – 17 с.
101. Лопаткина, Т.Н. Нежелательные эффекты противовирусной терапии хронического гепатита С модифицированным и немодифицированным интерфероном и рибавирином / Т.Н. Лопаткина // Клиническая гепатология. – 2007. - № 3 (4). – С. 18-24
102. Toyoda H. Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection – the IDEAL trial: ‘2b or not 2b (=2a), that is the question’ / H. Toyoda, T. Kumada // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 10, № 17. – P. 2845-2857.
103. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А. и др. Рекомендации по диагностике и ведению взрослых больных гепатитом С/// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т23, №2. С. 41-70.;
104. Моисеев С.В. Как улучшить результаты стандартной противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С: роль кроветворных факторов роста/С.В. Моисеев, Д.Т. Абдурахманов//Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 2. – С. 35-40.
105. Бакулин И.Г. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С/И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, А.С. Шарабанов//Гепатологический форум. – 2011. – № 4. – С. 2–14.
106. Краснова Л.И. Диагностика фиброза печени методом неинвазивной эластометрии у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2010. №3. URL: <https://cyberleinka.ru>.
107. Славко Е. А., Шижаева Е. В., Сатубалдина А. Ф. Неинвазивные методы диагностики фиброза при диффузных заболеваниях печени//Вестник КазНМУ. 2017. №1.
108. Приказ и.о. МЗ РК от 17 февраля 2012 года № 92 «Правила обследования и лечения больных вирусными гепатитами».
109. Мингазетдинова Л.Н., Муталова Э.Г., и соавторы. Изменения активности тромбоцитарного гемостаза больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями// Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 3. – С. 79-81
110. Молчанова Н.Н. Предикаторы ремоделирования сосудов и эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.05/Молчанова Н.Н.;- Москва, 2011.- 139
111. Диарея [Электронный ресурс] Информационный бюллетень 2017 URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
112. F. Guarner (Председатель, Испания), M.E.Sanders (Сопредседатель, США), R. Eliakim (Израиль) и другие//Глобальные практические рекомендации

Всемирной Гастроэнтерологической Организации //Пробиотики и пребиотики//  
Февраль 2017, обзор ВГО, 31 стр.

113. Carmona I. et al. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection //Clinical Microbiology and Infection. – 2016. – Т. 22. – №. 10. – С. 839-845.

114. Hézode C. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme //Liver International. – 2017. – Т. 37. – №. 9. – С. 1314-1324.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А

#### ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

1. Ф.И.О. пациента:
2. Год рождения (возраст):
3. Пол: мужской, женский (подчеркнуть)
4. Эпидемиологический анамнез: (указания в анамнезе на перенесенные в прошлом острый гепатит, оперативные вмешательства, переливания компонентов крови, употребление инъекционных наркотических средств, возможный половой путь инфицирования, стоматологические манипуляции, косметологические манипуляции: пирсинг, татуаж; профессиональный риск (медицинские работники), вертикальный путь, причина не известна; нужное подчеркнуть)
5. Рост (см), вес (кг), ИМТ (формула Кетле)= Вес (кг) / Рост (м<sup>2</sup>)
6. Наличие сопутствующих заболеваний:
7. Жалобы пациента до терапии:
8. Вирусная нагрузка: низкая до 400 000 ме/мл; высокая свыше 400 000ме/мл (нужное подчеркнуть)
9. Фиброз печени по METAVIR до лечения: \_\_\_\_ кПа ( аппарат FibroScan 502 TOUCH); в динамике после лечения: \_\_\_\_ кПа
10. Мониторинг лабораторных показателей во время терапии пег-ИФН и РБВ и терапии ПАПД:  
**Нв:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.  
**Лейкоциты:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.  
**Нейтрофилы:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.  
**Тромбоциты:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.  
**Аланинаминотрансфераза:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.  
**Аспартатаминотрансфераза:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.  
**Общий билирубин:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.  
**Прямой билирубин:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.  
**Глюкоза:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.

**Тиреотропный гормон:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.

**T 4 свободный:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.

**Антитела к тиреопероксидазе:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.

**Креатинин:** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.

**Полимеразно-цепная реакция (ПЦР):** до лечения: \_\_, на фоне терапии: 4-я неделя: \_\_; 12 неделя: \_\_; 24 неделя: \_\_; 48 неделя: \_\_; через 6 месяцев после лечения: \_\_.

11. Побочные явления на фоне терапии: (гриппоподобный синдром: повышение температуры тела, общая слабость, утомляемость, головные боли; перепады АД, диспепсические явления: тошнота, рвота, и т.д., поражения кожи: сухость кожи, зуд кожных покровов, высыпания на коже; изменения со стороны центральной нервной системы: бессонница, депрессия, попытки суицида, агрессия; нарушение функции щитовидной железы; нарушение выделительной функции почек; и другие нарушения – **уточнить время появления, длительность, выраженность, чем купируется**)

Исследования для пациентов с ХВГС, находящихся на ПВТ с использованием интерферон содержащих режимов (из клинического протокола)

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	96	120	144		
Оценка функции/тяжести заболевания печени	АЛТ, АСТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	
	ГГТ*	+																			
	ЩФ*	+																			
	билирубин*	+																			
	МНО или ПВ*	+																			
	альбумин*	+																			
	глюкоза*	+																			
	креатинин*	+																			
	холестерин*	+																			
	K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> *	(+)																			
	АФП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	УЗИ ОБП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	LVx/Эластометрия	+															+				
	ЭГДС	+								(+)						(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Оценка побочных явлений / предикторов ответа на ПВТ	ОАК с подсчетом тромбоцитов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	
	ОАМ																				
	осмотр глазного дна	+					+			+						+	+				
	ТТГ	+					+			+						+	+	+		+	
	скрининг депрессии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	физикальный осмотр	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	тест на беременность	+																			
	ЭКГ**																				
	Рентгенография органов грудной клетки, КТ, МРТ и др. исследования***																				
	осмотры узких специалистов***																				
Оценка наличия ко-инфекций и других заболеваний печени	HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc	+																			
	anti-HDV (у носителей HBsAg)	+																			
	anti-HIV	+																			
	альфа1-антитрипсин	+																			
	церулоплазмин	+																			
	Сыв. железо и ферритин/ОЖСС	+																			
	ANA, AMA, IgG	+																			

\* по показаниям также мониторируются во время терапии

\*\* дополнительные исследования у пациентов старше 50 лет или имеющих ССЗ в анамнезе

\*\*\* дополнительные исследования, проводимые по показаниям (+) исследования необходимые для пациентов с ЦП

\*\*\*\* дополнительное исследование у пациентов с 1 генотипом ВГС, полезное в принятии решения в пользу двойной или тройной терапии

Предлагаемый нами мониторинг пациентов с ХВГС на терапии  
противовирусными агентами прямого действия

	Недели	0	1	2	4	8	12	УВО12	УВО 24	
Оценка функции/тяжести заболевания печени	АлАТ, АсАТ	+		+	+			+	+	
	ГГТП*	+								
	ЩФ*	+								
	билирубин	+		+	+			+	+	
	МНО или ПВ	+			+		+	+	+	
	альбумин*	+								
	Глюкоза*	+								
	креатинин	+		+	+	+	+			
	холестерин*	+								
	АФП	+						+	+	
	УЗИ ОБП	+						(+)		
	LVx/Эластометрия	+						(+)		
	ЭГДС	+						(+)	(+)	
Оценка побочных явлений/ прогнозов ответа на ПВТ	ОАК с подсчетом* тромбоцитов	+					+	+	+	
	скрининг депрессии	+								
	Измерение АД	Контроль АД ежедневно в течение 12 недель терапии								
	Мониторинг НЯ	+	+	+	+	+	+			
	тест на беременность*	+								
	ЭКГ*	+								
	Рентгенография органов грудной клетки, КТ, МРТ и др. исследования***	+								
осмотры узких специалистов***	+									
Оценка наличия коинфекций и других заболеваний печени		+								
	HBsAg*									
	anti-HDV (у носителей HBsAg)*	+								
	anti-HIV*	+								

\*- исследования до терапии

\*\* -дополнительные исследования для пациентов старше 48 лет и при наличии сопутствующей патологии

\*\*\* -дополнительные исследования по показаниям

(+) –необходимые исследования для пациентов с ЦП

Всем пациентам перед началом ПВТ проводится индивидуальная беседа и письменное согласие на терапию, ревизия получаемых лекарственных препаратов для исключения лекарственного взаимодействия ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).

