

УДК 616.36-002:578.891]-036.12-085.281.8:575.22+575.174.015.3

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕГИЛИРОВАННЫМИ ИНТЕРФЕРОНАМИ И РИБАВИРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С С УЧЕТОМ ГЕНОТИПА ВИРУСА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL28B

Т.П.Хилота, Е.И.Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет,  
ул. Ланге 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь

*В настоящей работе изложены, проанализированы, систематизированы и обобщены данные зарубежной и отечественной литературы по вопросу клинической безопасности комбинированной противовирусной терапии, включающей пегилированный интерферон альфа и рибавирин, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до, во время и после ее проведения. Подробно изложены результаты собственных исследований по изучению клинической безопасности комбинированной противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, проживающих в юго-восточном регионе Республики Беларусь, с учетом генотипа вируса и полиморфизма гена IL28B.*

*Ключевые слова: вирусный гепатит С; противовирусная терапия; рибавирин; пегилированный интерферон альфа; генотип вируса гепатита С; полиморфизм гена IL28B.*

**Введение.** Вирус гепатита С является одной из основных причин хронических заболеваний печени. В мире на сегодняшний день насчитывается около 71 миллиона хронических носителей HCV, причем большинство из них люди молодого трудоспособного возраста, проживающие в Африке, Центральной и Восточной Азии. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) распространен в Восточном Средиземноморье и Европейском регионе. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), показатели распространенности заболевания в этих регионах составляют 2,3 и 1,5%, соответственно. В других странах мира эти показатели варьируют от 0,5% до 1,0% [1].

Последствия ХВГС при отсутствии должного лечения весьма вариабельны – от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза и цирроза с гепатоцеллюлярным раком или без него [2–4]. Ежегодно от болезней печени, связанных с ХВГС, умирает примерно 1 300 000 человек [5].

За последние 20 лет лечение пациентов с гепатит С-ассоциированным поражением печени подверглось качественному изменению. Это произошло благодаря совершенствованию понимания патофизиологии заболевания, появлению новых методов диагностики и лекарственных препаратов.

Однако, проблема достижения максимального эффекта лечения остается актуальной и в наше время, так как наличие побочных эффектов заставляет пациентов иногда временно прерывать лечение или вовсе отказаться от него.

Наиболее распространенной схемой лечения ХВГС до недавнего времени являлась комбинированная противовирусная терапия (КПВТ), включающая в себя пегилированный интерферон-альфа (пег-ИФН- $\alpha$ ) и рибавирин [6]. Более чем в половине случаев использование данной комбинации лекарственных средств позволяло элиминировать вирус гепатита С (HCV) [7].

В последние годы в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ХВГС прочно вошли новые лекарственные средства, относящиеся к нуклеозидным аналогам. В июле 2018 г., в преддверии Всемирного дня борьбы с гепатитами, ВОЗ выпустила обновленные Рекомендации по уходу и лечению лиц с диагнозом хронической инфекции вируса гепатита С. ВОЗ рекомендует, чтобы лечение проводилось всем пациентам с гепатитом С старше 12 лет схемами с препаратами прямого противовирусного действия (ППВД). Для пациентов младше 12 лет лечение ППВД не рекомендуется. В случае, если лечение все же необходимо, пока рекомендуется применять схемы с интерфероном [8].

**Цель исследования** – изучить динамику параметров клинического состояния пациентов с ХВГС на фоне применения КПВТ с учетом генотипа вируса гепатита С и полиморфизма гена IL-28В на участках rs12979860 и rs8099917.

**Методы.** В исследовании «случай – контроль» принял участие 21 пациент с ХВГС с доказанной репликацией вируса гепатита С (РНК HCV+) в возрасте от 20 до 59 лет; среди данных пациентов генотип 1b имел место у 9 человек, а генотип 3 – у 12 человек.

Диагноз ХВГС был выставлен на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Качественное и количественное определение РНК HCV и генотипирование вируса производились с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Аналитическая чувствительность количественной ПЦР при определении РНК HCV составляла не менее 15 МЕ/мл. Для выявления полиморфных вариантов на участках rs12979860 и rs8099917 гена IL28В использовали аллель-специфическую ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени.

Все пациенты получали стандартную КПТВ, включающую пегинтерферон альфа-2b 1,5 мкг/кг/неделю и рибавирин 15 мг/кг/сутки с мониторингом ответа на лечение через 3 и 6 мес. после начала лечения и через 6 мес. после его завершения. Продолжительность курса терапии для пациентов с генотипом 1b составляла 48 нед., а с генотипом 3 вируса гепатита С – 24 нед.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в операционной системе Windows 10 с использованием пакета прикладной программы «MedCalc», Бельгия.

**Результаты и обсуждение.** При анализе эпидемиологических данных установлено, что более чем в половине случаев (52%) пациенты не знают источник своего инфицирования. В остальных случаях главными причинами заражения они считают медицинские манипуляции (38%), например, посещение стоматолога (29% случаев) и семейный анамнез (10% случаев).

Средняя продолжительность заболевания с момента выявления HCV РНК до начала КПВТ в среднем составляла 87,0±50,0 недель.

В большинстве случаев (87%) пациенты отмечали те или иные клинические проявления заболевания. Так, гастроинтестинальные жалобы беспокоили 71,43% участников исследования. Они включали в себя жалобы на боли и тяжесть в правом подреберье (57,14%), нарушения стула (14,29%) и различные диспепсические проявления, например, отрыжку воздухом, вздутие жи-

вота, горечь и сухость во рту (9,52%). У части пациентов (19,05%) заболевание проявляло себя астеновегетативным синдромом, который чаще всего обнаруживал себя сонливостью (19,05%) и общей слабостью (9,52% случаев). Некоторых пациентов обратиться к врачу заставили артралгии (9,52%). Почти в трети случаев (28,57%) ХВГС не имел клинических проявлений и был выявлен случайно.

После начала КПВТ клинические симптомы ХВГС исчезали в среднем к 20,0±11,0 нед. лечения. Сначала уходили нарушения стула (8,0±6,0 нед.), сонливость (12,0±7,0 нед.) и артралгия (18,0±5,0 нед.). Затем купировались жалобы на отрыжку (22,0±4,0 нед.), вздутие живота (23,0±6,0 нед.), общую слабость (27,0±6,0 нед.), боли и тяжесть в правом подреберье (29,0±8,0 нед.), горечь и сухость во рту (30,0±7,0 нед.).

Все клинические симптомы, которые появлялись и/или усиливались у пациентов ХВГС после начала КПВТ, расценивались как нежелательные явления. Одним из частых побочных эффектов лечения (38,95%) был гриппоподобный синдром, который обнаруживался в виде лихорадки до 38±0,75°С, головной боли, артралгии и миалгии. Он появлялся в момент начала КПВТ (0,89±0,2 нед.) и в среднем длился 4,5±0,3 нед.

Чаще пациенты (49,80%) отмечали изолированное повышение температуры до различного уровня. В большинстве случаев (56,25%) это была фебрильная лихорадка. Ее средняя продолжительность была невысока и составляла в среднем 1,0±0,5 нед. Лихорадка легко купировалась приемом НПВС в стандартных дозировках (как правило, парацетамол или ибупрофен по 400 мг на прием) и не влияла на приверженность пациентов к лечению в дальнейшем. Субфебрильные подъемы температуры наблюдались у 32,5% пациентов с еще меньшей продолжительностью (0,6±0,3 нед.).

Еще одним побочным эффектом, сопровождающим КПВТ, являлся астеновегетативный синдром (АВС). Его проявления были весьма разнообразны и включали общую слабость, усталость, нарушения сна, апатию, головные боли, головокружение и раздражительность. Синдром наблюдался более чем у половины участников исследования (57,14%). Первые жалобы появлялись в среднем на 13,0±7,5 нед. от начала КПВТ. Они купировались без назначения лечения к 16,0±2,0 нед. и не влияли на выход пациентов из исследования.

Наиболее частой жалобой при развитии АВС являлась бессонница, которая беспокоила почти

треть пациентов (28,57%). Головная боль, раздражительность и усталость тревожили 19,04% пациентов. Наиболее редкими проявлениями АВС (9,52%) являлись жалобы на головокружение, общую слабость и апатию.

Первыми проявлениями АВС являлись головная боль и апатия, которые обнаруживались на  $1,5 \pm 0,5$  нед. от начала КПВТ. Несколько позже проявлялись бессонница ( $3,0 \pm 1,5$  нед.), общая слабость ( $4,5 \pm 0,5$  нед.), раздражительность ( $6,0 \pm 2,0$  нед.) и усталость ( $7,0 \pm 3,0$  нед.). Завершало формирование АВС появление жалоб на головокружение ( $29,0 \pm 7,0$  нед.).

Различные симптомы АВС отличались друг от друга по продолжительности. В порядке убывания этого показателя они располагались в следующей последовательности: слабость ( $14,0 \pm 5,0$  нед.), раздражительность ( $10,0 \pm 3,0$  нед.), головокружение ( $5,0 \pm 2,0$  нед.), бессонница ( $3,0 \pm 1,5$  нед.), усталость ( $2,0 \pm 0,3$  нед.), головная боль ( $1,0 \pm 1,0$  нед.) и апатия ( $0,5 \pm 1,0$  нед.).

Гастроинтестинальные жалобы наблюдались у трети испытуемых (28,57%) и проявлялись снижением аппетита, болями в правом подреберье, диареей и стоматитом. Они выявлялись в среднем на  $8,0 \pm 7,0$  нед. от начала лечения и купировались в основном без назначения лечения к  $10,0 \pm 4,0$  нед. Средняя продолжительность гастроинтестинальных жалоб составляла  $1,0 \pm 0,5$  нед.

Чаще других среди гастроинтестинальных расстройств (9,52%) встречались боли в правом подреберье и диарея, реже (4,76%) – снижение аппетита и стоматит. По времени появления гастроинтестинальные симптомы располагались в следующем порядке: снижение аппетита ( $1,0 \pm 0,5$  нед.), диарея ( $11,0 \pm 5,0$  нед.), боли в правом подреберье ( $15,0 \pm 0,5$  нед.) и стоматит ( $15,5 \pm 0,5$  нед.). Наиболее продолжительным по времени было снижение аппетита ( $1,5 \pm 0$  нед.). Все остальные симптомы были кратковременными. Боли в правом подреберье длились в среднем  $0,8 \pm 0,2$  нед., диарея и стоматит –  $0,5 \pm 0,5$  нед.

Почти у трети участников исследования (28,57%) были выявлены изменения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки. Они включали выпадение волос, гиперемию и отек в области введения интерферона, сухость и зуд кожных покровов. Наиболее частыми проявлениями (28,57%) являлись жалобы на сухость и зуд кожных покровов, которые обнаруживались на  $2,5 \pm 1,0$  нед. и продолжались  $5,0 \pm 0,5$  нед. Выпадение волос встречалось у 19,04% пациентов. Событие развивалось через  $13,0 \pm 4,5$  нед. и длилось  $23,5 \pm 9,0$  нед. Гиперемию и отек в области инъек-

ции отмечали у 9,52% пациентов. Начало симптома, как правило, соответствовало дню введения очередной инъекции, а средняя длительность равнялась  $0,3 \pm 0,015$  нед.

Наиболее редко встречаемыми жалобами (28,56%) являлись депрессия (9,52%), дисменорея (9,52%) и нарушения со стороны артериального давления, проявляющиеся артериальными гипо- и гипертензией (4,76%). Депрессия выявлялась на  $20,0 \pm 0,71$  нед. лечения и, согласно опроснику Бека, соответствовала легкой степени тяжести (10–15 баллов). Она продолжалась  $8,0 \pm 2,5$  нед. и купировалась самостоятельно без отмены КПВТ. Среднее время начала других симптомов соответствовало  $1,0 \pm 0,85$  нед. лечения, а продолжительность –  $4,6 \pm 0,03$  нед.

При анализе взаимосвязи генотипа вируса гепатита С и благоприятных и неблагоприятных генотипов в полиморфизме гена IL-28B на участках rs12979860 и rs8099917 с помощью коэффициента ранговой корреляции по Кендаллу установлена ассоциация неблагоприятного генотипа в полиморфизме гена IL-28B на участке rs8099917 с развитием гриппоподобного синдрома ( $\tau=0,535$ , 95% ДИ= $-0,802 \pm -0,289$ ,  $p=0,0008$ ) и нарушением менструального цикла ( $\tau=0,509$ , 95% ДИ= $0,281 \pm 0,840$ ,  $p=0,0025$ ) и благоприятного генотипа в полиморфизме гена IL-28B на участке rs8099917 со снижением массы тела ( $\tau=-0,327$ , 95% ДИ= $-0,535 \pm -0,140$ ,  $p=0,0356$ ).

**Заключение.** У пациентов с ХВГС на фоне КПВТ развивается широкий клинический спектр побочных эффектов, сопровождающих пациентов на протяжении всего курса лечения. Появление некоторых из них помогает прогнозировать определение полиморфизма гена IL-28B на участке rs8099917.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Противовирусная терапия хронического гепатита С: современный взгляд на проблему [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://umedp.ru/articlesprotivovirusnaya\\_terapiya\\_khronicheskogo\\_gepatita\\_s\\_sovremennyy\\_vzglyad\\_na\\_problemu.html](http://umedp.ru/articlesprotivovirusnaya_terapiya_khronicheskogo_gepatita_s_sovremennyy_vzglyad_na_problemu.html). – Дата доступа: 12.09.2017.
2. WHO. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. – Geneva: World Health Organization, 2016.
3. Хронический гепатит [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://studfiles.net/preview/4335394/>. – Дата доступа: 12.09.2017.
4. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С [Электронный ресурс]. – <http://gepatit-c.ru/treatment/pdf/protokol.pdf>. – Дата доступа: 12.09.2017.
5. Информационный бюллетень, июль 2016 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [142](https://dok-</a></li></ol></div><div data-bbox=)

- zlo.livejournal.com/2288075.html. – Дата доступа: 12.09.2017.
6. Клинический опыт применения схемы тройной терапии, включающей цефэинтреферон альфа-2b, симепревир и рибавирин, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lsgeotar.ru/klinichesky-opit-primeneniya-skhemi-troynoy.html>. – Дата доступа: 12.09.2017.
  7. Рекомендации EASL по лечению гепатита С 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://arvt.ru/sites/default/files/easl-hcv-2015-ru-official.pdf>. – Дата доступа: 22.09.2017.
  8. Обновленные рекомендации ВОЗ по лечению вирусного гепатита С [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://itpcru.org/2018/07/26/obnovlennye-rekomendatsii-voz-po-lecheniyu-vgs/>. – Дата доступа: 18.11.2018.

**CLINICAL FEATURES OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY WITH PEGYLATED INTERFERON AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C BASED ON VIRUS GENOTYPE AND IL28B GENE POLYMORPHISM**

**T.P.Khiliuta, E.I.Mikhailova**

Gomel State Medical University, 5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus

Foreign and domestic literature data on clinical safety of combined antiviral therapy, included pegylated interferon alpha and ribavirin, in patients with chronic viral hepatitis C before this therapy, during and after it are presented, analyzed and summarized in this work. Results of own study of combined antiviral therapy clinical safety in patients with chronic viral hepatitis C, living in the south-eastern region of the Republic of Belarus, are detailed.

Keywords: viral hepatitis C; antiviral therapy; ribavirin; pegylated interferon alpha; hepatitis virus genotype; IL28b gene polymorphism.

**Сведения об авторах:**

**Хилюта Татьяна Петровна**, магистр мед. наук; УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии, ассистент; тел.: (+37529) 7306619; e-mail: [varvarahill@mail.ru](mailto:varvarahill@mail.ru).

**Михайлова Елена Ивановна**, д-р мед. наук, профессор; УО «Гомельский государственный медицинский университет», зав. кафедрой общей и клинической фармакологии; e-mail: [elena.mikhailova@tut.by](mailto:elena.mikhailova@tut.by).