

Дубинская Галина Михайловна<sup>1</sup>, Коваль Татьяна Игоревна<sup>1</sup>, Сизова Людмила Михайловна<sup>1</sup>, Изюмская Елена Михайловна<sup>1</sup>, Котелевская Татьяна Михайловна<sup>1</sup>, Свириденко Наталья Петровна<sup>2</sup>, Волошина Людмила Григорьевна<sup>2</sup>, Войтенко Лидия Леонидовна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г.Полтава

<sup>2</sup> Полтавская обласная клиническая инфекционная больница, г.Полтава

[kovalti@ukr.net](mailto:kovalti@ukr.net)

## **АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ**

### **Резюме**

В статье рассматривается возможность индивидуализировать подходы к назначению интерферонсодержащих схем ПВТ ХГС на основе оценки предикторов достижения УВО у пациентов Полтавской области. Проанализирована эффективность лечения 142 пациентов с ХГС, среди которых 125 получали двойную (PEG-IFN+ RBV) и 17 – тройную (PEG-IFN+RBV+SOF) ПВТ. Выделены предикторы низкой эффективности двойной ПВТ ХГС (PEG-IFN+RBV): 1 генотип ВГС, возраст >40 лет, продвинутый фиброз (F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub>) по METAVIR, лейкопения, повышенные урони  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, быстрая скорость прогрессирования фиброза, «мутантный» генотип Asp299Gly гена TLR4, при выявлении которых назначение двойной схемы является нецелесообразным. Эффективность тройной схемой (PEG-IFN+RBV+SOF) ПВТ ХГС у 17 пациентов с 1-м генотипом ВГС составила 100%. Значимость предикторов эффективности двойной ПВТ ХГС нивелируется при включении в схему лечения софосбувира.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, эффективность противовирусной терапии, предикторы устойчивого вирусологического ответа

Dubynska G.M.,<sup>1</sup> Koval T.I.<sup>1</sup>, Sizova L.M.<sup>1</sup>, Izyumska O.M.,<sup>1</sup> Kotelevska T.M.,<sup>1</sup> Svyrydenko N.P.<sup>2</sup>, Voloshina L.G.<sup>2</sup>, Vojtenko L.L.<sup>2</sup>

HSEEU "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava, Ukraine<sup>1</sup>

Poltava Region Clinical Infectious Hospital", Poltava, Ukraine<sup>2</sup>

## ANALYSIS OF ANTIVIRAL THERAPY EFFECTIVENESS FOR CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS IN POLTAVA REGION

### Summary

The article discusses possibility of an individual approach to the antiviral interferon therapy of chronic hepatitis C based on an assessment of predictors of sustained virologic response in patients of Poltava region. The authors estimated the treatment efficiency in 142 patients with chronic hepatitis C, and 125 of them were received double (PEG-IFN + RBV) and 17 - a triple (PEG-IFN + RBV + SOF) antiviral therapy. The obtained predictors of low efficiency double interferon therapy of CHC (PEG-IFN + RBV) were: HCV genotype 1, age > 40 years, advanced fibrosis (F3-F4) by METAVIR, leukopenia, increased levels of GGTP and alkaline phosphatase, fast rate of fibrosis progression, "mutant" genotype Asp299Gly of TLR4 gene. The double therapy is inappropriate in the identification of these predictors.. The effectiveness of the triple therapy (PEG-IFN + RBV + SOF) in 17 patients with genotype 1 HCV was 100%. The significance of the efficiency predictors of double therapy was leveled using sofosbuvir in the treatment regimen.

Key words: chronic hepatitis C, effectiveness of antiviral therapy, predictors of sustained virologic response

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Актуальность.** Противовирусная терапия хронического гепатита С (ХГС) является одной из самых сложных проблем современной инфектологии, что обусловлено частым развитием нежелательных побочных эффектов и недостаточным уровнем ее эффективности. Двойная интерфероновая терапия ХГС приводит к формированию устойчивого вирусологического ответа (УВО) у 70-80 % пациентов со 2 и 3, и лишь у 40-50% – с 1 генотипами вируса гепатита С (ВГС) [1]. Эффективность двойной интерфероновой противовирусной терапии (ПВТ) ХГС зависит также от факторов организма человека (степень фиброза печени, возраст, индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний, генетические маркеры и т.д.) [2]. Открытие и внедрение в

практику препаратов прямого противовирусного действия привело к прорыву в лечении ХГС и значительному повышению эффективности ПВТ [3, 4]. Клинические исследования ингибитора полимеразы NS5В софосбувира (SOF) продемонстрировали, что его включение в схему лечения пегилированным интерфероном (PEG-IFN) и рибавирином (RBV) на протяжении 12 недель у пациентов с 1 генотипом повышает эффективность ПВТ до 87-92% [5]. В тоже время двойная интерфероновая ПВТ является доступным и официально зарегистрированным стандартом лечения, который рекомендуется как международными, так и региональными протоколами [4, 6]. Данная схема лечения остается также наиболее экономически доступной в Украине. Поэтому вопросы индивидуального подхода к выбору оптимальной схемы лечения пациентов с ХГС являются актуальными для практического здравоохранения как в Полтавской области, так и в других регионах.

В Полтавской области на протяжении 2013-2016 гг. пациенты с ХГС получали ПВТ в рамках «Государственной социальной программы профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов на 2013-2016 гг.» и «Программы лечения вирусного гепатита С с использованием препарата софосбувир для представителей групп риска в Украине». Благодаря внедрению этих программ был значительно расширен доступ пациентов к ПВТ ХГС, что дало возможность проанализировать эффективность двойной (PEG-IFN+ RBV) и тройной интерфероновой терапии (PEG-IFN+RBV+SOF), выделить основные предикторы эффективности указанных схем ПВТ и на основе полученных данных индивидуализировать подходы к выбору оптимальной схемы ПВТ.

**Цель исследования** – индивидуализировать подходы к назначению интерферонсодержащих схем ПВТ ХГС на основе оценки предикторов достижения УВО у пациентов Полтавской области.

**Материалы та методы.** Под наблюдением находились 142 пациента с ХГС, среди которых 125 получали двойную (PEG-IFN+ RBV) и 17 – тройную (PEG-IFN+RBV+SOF) ПВТ.

Двойная ПВТ ХГС проводилась по схеме: PEG-IFN в дозе 1,5 мкг/кг/нед (или 180 мкг/нед) в комбинации с RBV в дозе 1000-1200 мг в сутки (в зависимости от массы тела) на протяжении 24 недель у пациентов с 3 и 48 недель с 1 генотипами ВГС. При проведении тройной ПВТ ХГС указанная схема дополнялась софосбувиром в дозе 400 мг в сутки, а ее продолжительность вне зависимости от генотипа ВГС составила 12 недель. УВО оценивали через 24 недели после окончания двойной и через 12 недель тройной ПВТ [4].

Программа обследования пациентов включала сбор жалоб и анамнестических данных, полученных при опросе и детальном анализе медицинской документации, физикальный осмотр, общеклиническое исследование периферической крови, определение биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние печени, генотип ВГС, вирусную нагрузку [6]. У всех пациентов были исключены коинфекция ВИЧ и аутоиммунный гепатит.

Длительность инфицирования ВГС оценивали по анамнестическим данным (указание на перенесенную желтушную форму острого гепатита С, трансфузию крови и ее компонентов до введения обязательного скрининга доноров, системное употребление внутривенных наркотиков), а при отсутствии в анамнезе данных фактов – на основе клинических и лабораторных данных (первый эпизод повышения уровня печеночных трансаминаз в крови и (или) выявление антител к ВГС по данным амбулаторной карты). У большинства – 95 (66,9%) длительность инфицирования не превышала 10 лет: менее 5 лет – 71 (50,0%), от 5 до 10 – 24 (16,9%), более 10 – 47 (33,1%), Me=4,0 (1,0-13,5) года.

Стадию фиброза печени по шкале METAVIR определяли с помощью эластометрии сдвиговых волн печени на УЗД-сканере «Ultima RA-Expert» (Україна). Скорость прогрессирования фиброза (СПФ) вычисляли по формуле Т. Роунард [7], путем деления стадии фиброза печени по METAVIR на период времени, за который она сформировалась и измеряли в единицах на год (ед/год):  $СПФ = F/T$ , где F – стадия фиброза печени по шкале METAVIR (ед. фиброза); T – длительность инфицирования (годы). На основании этой формулы была рассчитана медиана СПФ у 142 пациентов, которая составила 0,200 (0,043-1,000) ед/год, что дало возможность разделить пациентов на следующие группы: с быстро прогрессирующим (СПФ>0,200 ед/год) (n=67) и с медленно прогрессирующим (СПФ≤0,200 ед/год) (n=75) фиброзом печени.

Учитывая результаты исследований о наличии связи между генотипом TLR4 и эффективностью ПВТ ХГС [8], программу обследования дополнили определением полиморфных участков Asp299Gly гена TLR4 (генотипирование проводилось методом ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров на амплификаторе «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Полученные результаты обработаны с использованием компьютерной программы SPSS, 17 версия. Для статистической обработки результатов использовали критерий  $\chi^2$  и точный тест Фишера, а также метод простой логистической регрессии.

#### **Результаты исследования.**

Основные характеристики пациентов, получавших лечение, приведены в таблице 1.

## Основные характеристики пациентов

Характеристики пациентов	Схемы ПВТ ХГС	
	PEG-IFN+RBV (n=125)	PEG-IFN+RBV+SOF (n=17)
Средний возраст	43,3±7,9	39,1±5,8
Пол, мужчины, n (%)	77 (61,6)	11(70,5)
Генотип ВГС, n (%) :		
1	81 (64,8)	17 (100)
3	44 (35,2)	-
Степень фиброза печени, n (%):		
F 1-2	77 (60,6)	9 (54,8)
F 3-4	48 (39,4)	8 (45,2)
Скорость прогрессирования фиброза, n (%):		
быстрая (СПФ>0,200 ед/год)	62 (49,6)	5 (29,5)
медленная (СПФ≤0,200 ед/год)	63 (50,4)	12 (70,5)
Вирусная нагрузка		
>4x10 <sup>5</sup> МО/мл	67 (53,6)	6 (35,3)
<4x10 <sup>5</sup> МО/мл	58 (46,4)	11 (64,7)
Индекс массы тела, n (%):		
<30 кг/м <sup>2</sup> ≤	106 (84,8)	14 (82,4)
≥30 кг/м <sup>2</sup>	19 (15,2)	3 (17,6)
Уровень АЛТ, n (%):		
В пределах нормы	21 (16,8)	6 (35,3)
до 3 ВГН*	64 (51,2)	8 (47,0)
≥3 ВГН	40 (32)	3 (17,6)
Генотип интерлейкина 28В при 1 генотипе, n (%):		
СС	39 (46,5)	8 (47,1)
СТ	35 (41,6)	6 (35,3)
ТТ	10 (11,9)	3 (17,6)
Генотип гена TLR4, n (%):		
полиморфный (Asp299Gly)	19 (15,2)	2 (11,7)
нормальный (Asp299Asp)	106 (84,8)	15 (88,3)

Примечание: \*ВГН – верхняя граница нормы

Как видно из данных, приведенных в табл.1, пациенты, получавшие как двойную, так и тройную интерферонсодержащие схемы ПВТ, были равноценными по полу, возрасту, степени фиброза, распределению генотипов гена TLR4 и др. Исключение составил генотип ВГС – тройную схему ПВТ получали лишь пациенты с 1 генотипом.

Проведенный анализ выявил недостаточную эффективность двойной схемы ПВТ (PEG-IFN+RBV) – УВО достигли 61,0% пациентов, при этом конечный результат существенно разнился в зависимости от генотипа ВГС, степени фиброза, возраста пациентов и т.д.

Так, анализ достижения УВО в зависимости от генотипа ВГС показал, что быстрый вирусологический ответ (БВО) регистрировался у 28,3% пациентов с 1 и 82,7% с 3 генотипами. Ранний вирусологический ответ (РВО) отмечался практически с одинаковой частотой у пациентов с 1 и 3 генотипами ВГС – 82,1% и 86,3% соответственно. Прекратили двойную схему ПВТ на 12 неделе – 21 пациент (17,1%), из них: 15 (12,0%) с 1 и 6 (5,1%) с 3 генотипами. Основными причинами прекращения двойной ПВТ явились: медицинские показания – 5 (4,0%), отсутствие вирусологического ответа – 15 (12,0%), личные причины – 1 (0,8%) пациент. Непосредственный вирусологический ответ (НВО) был достигнут у 33 (56,7%) пациентов с 1 и 28 (86,6%) с 3 генотипами, а УВО регистрировали практически в 2 раза чаще у пациентов с 3 генотипом (86,2%) по сравнению с 1 (45,3%) (OR=2,54; p=0,048) (рис.1).

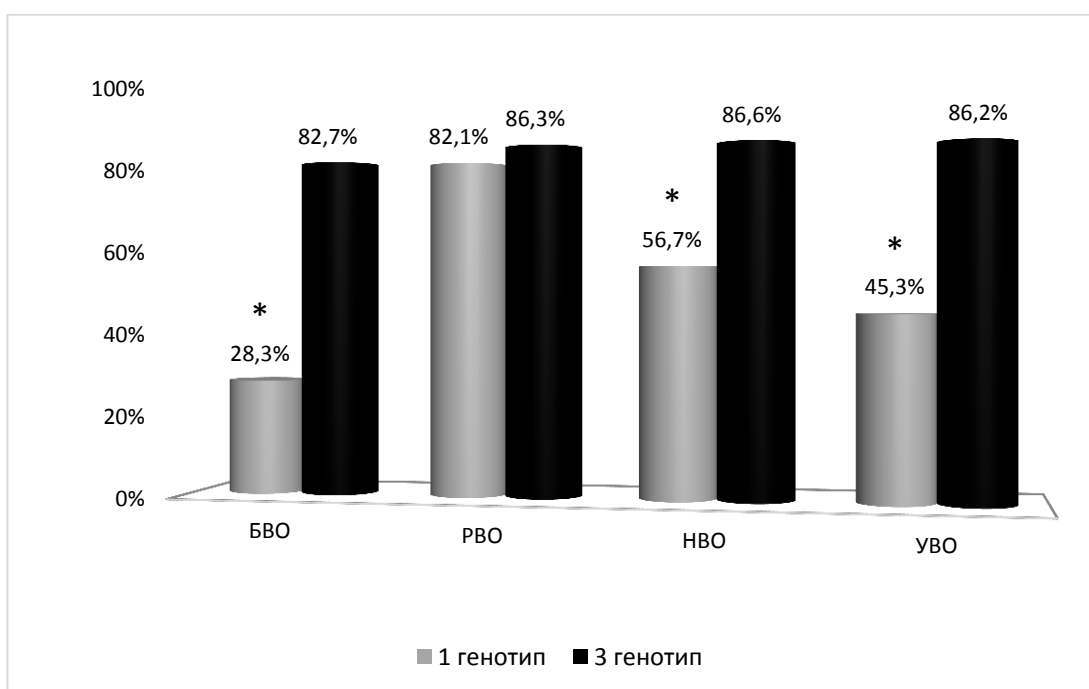


Рис.1 Эффективность ПВТ ХГС схемой PEG-IFN+RBV в зависимости от генотипа ВГС.

Примечание: \* – p<0,05.

Проведенный анализ эффективности двойной ПВТ в зависимости от степени фиброза печени подтвердил негативное прогностическое значение продвинутого фиброза у больных как с 1 так и с 3 генотипами ВГС. Однако пациенты с 1 генотипом ВГС достоверно чаще демонстрировали достижение УВО при умеренном F1-F2 в сравнении с продвинутым F3-F4 фиброзом (51,2% и 32,4% соответственно) (OR=1,61; p=0,049). У пациентов с 3 генотипом ВГС отмечалась аналогичная закономерность, однако без

достоверной разницы – УВО был достигнут у 17 (94,4%) пациентов с фиброзом F1-F2, тогда как среди пациентов с F3-F4 – у 8 (72,7%) (рис.2).

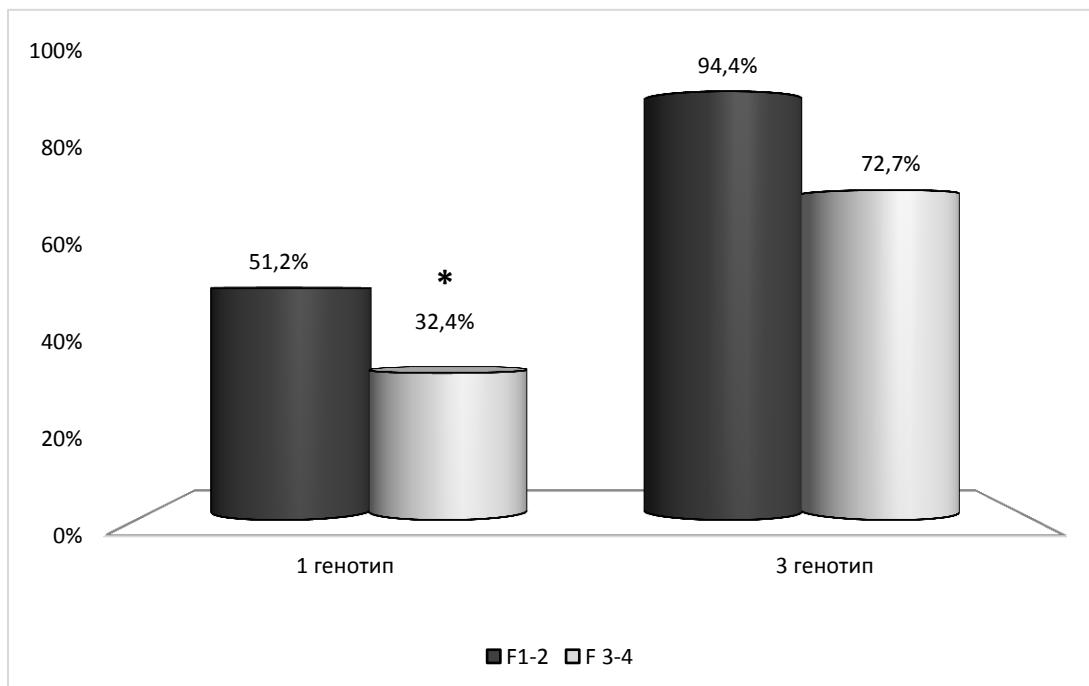


Рис.2. Частота достижения УВО при схеме ПВТ (PEG-IFN+RBV) в зависимости от степени фиброза печени. Примечание: \* –  $p=0,050$ .

В проведенном нами анализе частота достижения УВО при двойной ПВТ не зависела от вирусной нагрузки, индекса массы тела, пола и генотипа интерлейкина 28В. Однако выявлены достоверные отличия в эффективности данной схемы ПВТ ХГС у пациентов с различными генотипами гена TLR4: среди обследованных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR4 УВО достигли лишь 36,8%, что выявилось в 1,8 раза реже, чем при наличии «дикого» Asp299Asp генотипа данного гена – 64,4% ( $p=0,039$ ). Анализ эффективности ПВТ ХГС в зависимости от генотипов ВГС не выявил статистической разницы по данному признаку. Однако наиболее низкой выявилась частота достижения УВО у пациентов с 1 генотипом ВГС и полиморфизмом Asp299Gly – 28,6%, что оказалось в 1,8 раза реже, чем при Asp299Asp генотипе гена TLR4 – 50,8% ( $p=0,152$ ). Аналогичная ситуация наблюдалась при 3 генотипе ВГС – 60,0% и 87,2% соответственно ( $p=0,173$ ) (рис.3).

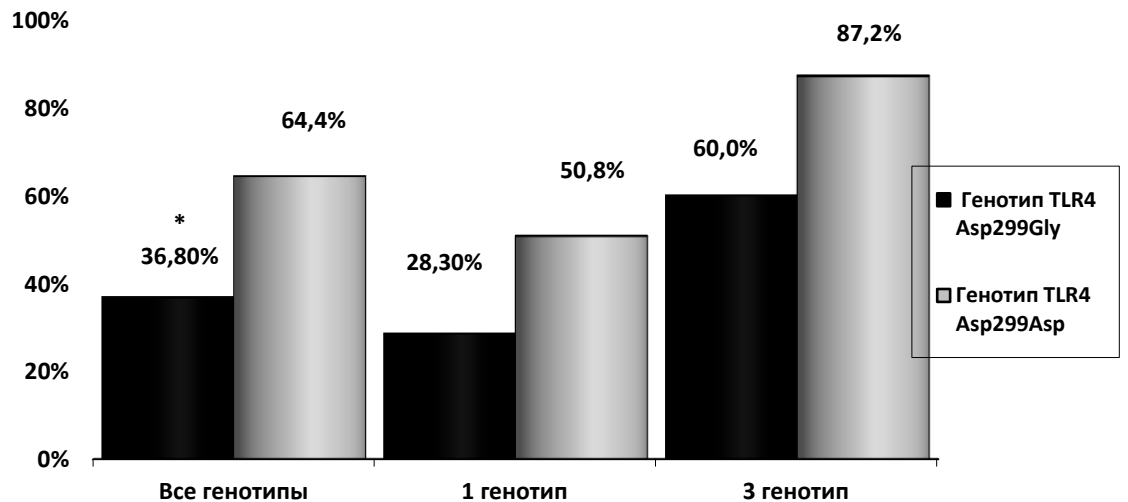


Рис. 3. Частота достижения УВО у пациентов в зависимости от генотипа TLR4.  
Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Интересным оказался тот факт, что при наличии полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 ни один из пациентов с продвинутым фиброзом F3-F4 не достиг УВО – 8 из 48 вне зависимости от генотипа ВГС. Полученные результаты позволяют рассматривать полиморфизм Asp299Gly гена TLR4 в качестве предиктора низкой эффективности двойной интерфероновой ПВТ (PEG-IFN+RBV).

Учитывая полученные данные, представилось целесообразным проанализировать клиничко-генетические предикторы эффективности двойной интерфероновой схемы лечения. Среди 42 потенциальных предикторов, которые включали клинические, лабораторные и генетические показатели, методом логистической регрессии выделено 8 наиболее значимых, которые достоверно снижали вероятность достижения УВО, а именно: подтверждены такие общеизвестные факторы риска – 1 генотип ВГС (OR=0,16 [95% CI 0,06-0,41],  $p=0,000$ ), возраст  $>40$  лет (OR=0,38 [95% CI 0,18-0,80],  $p=0,012$ ) и стадия фиброза печени F3-F4 по METAVIR (OR=0,27 [95% CI 0,12-0,59],  $p=0,001$ ), а также выявлены дополнительные: лейкопения (OR=0,22 [95% CI 0,07-0,62],  $p=0,004$ ), повышенный уровень  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы (OR=0,28 [95% CI 0,13-0,61],  $p=0,001$  и OR=0,02 [95% CI 0,001-0,50],  $p=0,015$  соответственно), быстрая скорость прогрессирования фиброза печени (OR=0,34 [95% CI 0,16-0,72],  $p=0,005$ ), «мутантный» генотип Asp299Gly гена TLR4 (OR=0,32 [95% CI 0,11-0,88],  $p=0,029$ ). По такой переменной, как ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) отмечена тенденция к достоверности ассоциаций (OR=0,41 [95% CI 0,15-1,13],  $p=0,086$ ). При наличии указанных предикторов



по отдельности или в совокупности назначение схемы ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV является нецелесообразным в связи с низкой эффективностью.

В дальнейшем представилось возможным сравнить эффективность двойной (PEG-IFN+RBV) и тройной (PEG-IFN+RBV+SOF) интерферонсодержащих схем ПВТ. Включение софосбувира в схему лечения пациентов с 1 генотипом ВГС существенно повысило ее эффективность по сравнению с двойной ПВТ. Так БВО регистрировали у 14 (85,7%) (OR=3,62; p=0,002), НВО и УВО – у всех 100% пролеченных пациентов (OR=2,84; p=0,003) (рис.4).

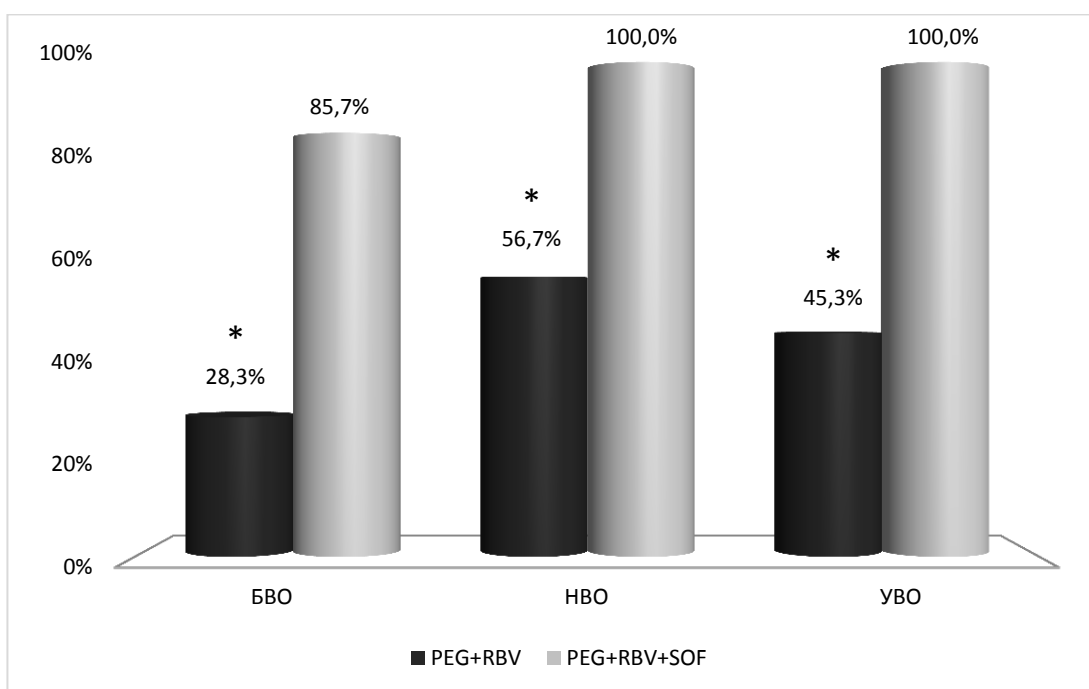


Рис. 4. Сравнение эффективности двойной (PEG-IFN+RBV) и тройной (PEG-IFN+RBV+SOF) ПВТ ХГС у пациентов с 1 генотипом ВГС.

Примечание \* – p<0,05.

Таким образом, назначение тройной интерферонсодержащей схемы ПВТ ХГС с включением софосбувира обеспечивало ее максимальную эффективность. Влияние выявленных предикторов эффективности двойной схемы ПВТ полностью нивелировалось добавлением в схему лечения противовирусного препарата прямого действия – софосбувира. Проведенное исследование позволяет индивидуализировать подходы к назначению интерфероновых схем ПВТ и свидетельствует о нецелесообразности назначения двойной схемы ПВТ (PEG-IFN+RBV) при наличии выявленных неблагоприятных предикторов ответа на лечение.

### **Выводы:**

1. Достижение УВО при лечении двойной ПВТ ХГС (PEG-IFN+RBV) у пациентов с 3 генотипом ВГС составило 86,2%, что в 2,5 раза чаще, чем при 1 генотипе – 45,3% (OR=2,54; p=0,048)

2. Предикторами низкой эффективности двойной ПВТ ХГС (PEG-IFN+RBV) являются: 1 генотип ВГС, возраст >40 лет, продвинутый фиброз F3-F4 по METAVIR, лейкопения, повышенные урони  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, быстрая скорость прогрессирования фиброза, «мутантный» генотип Asp299Gly гена TLR4. При выявлении данных предикторов по отдельности или в совокупности назначение двойной интерфероновой схемы является нецелесообразным.

3. Эффективность тройной схемы ПВТ ХГС (PEG-IFN+RBV+SOF) у 17 пациентов с 1-м генотипом ВГС составила 100%. Значимость предикторов достижения УВО при двойной интерфероновой ПВТ ХГС нивелируется при включении в схему лечения софосбувира.

### **Литература.**

1. Swain M. G. et al. A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin //Gastroenterology. – 2010. – Т. 139. – №. 5. – С. 1593-1601.

2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol 55. – P. 245–264.

3. Голубовская О.А., Безродная А.В. Особенности назначения софосбувирсодержащих схем лечения хронического гепатита С//Клиническая инфектология и паразитология. – 2016. – № 1 (16). – С.51–57.

4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 199–236.

5. Lawitz E. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection //New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 368. – №. 20. – P. 1878-1887.

6. Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих», затверджений наказом МОЗ України 18.07.2016 № 729.

7. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOS-VIRC groups // Lancet. – 1997 – Vol. 349 – P.825–832

8. Г.М.Дубинська, Л.М.Сизова, Т.І.Коваль, О.М.Ізюмська. Вплив поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 та Gln11Leu гену TLR7 на ефективність протівірусної терапії хронічного гепатиту С // Гепатологія. – 2016. – №2 (32). – С.46–54.

### **Literature**

1. Swain M. G. et al. A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin //Gastroenterology. – 2010. – Т. 139. – №. 5. – S. 1593-1601.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol 55. – R. 245–264.
3. Golubovskaya O.A., Bezrodnaya A.V. Osobennosti naznacheniya sofosbuvirsoderzhaschih shem lecheniya hronicheskogo gepatita S//Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. – 2016. – № 1 (16). – S.51–57.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015// Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 199–236.
5. Lawitz E. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection //New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 368. – №. 20. – P. 1878-1887.
6. Unifikovanii klinichnii protokol nadannya medichnoї dopomogi «Virusnii gepatit S u doroslih», zatverdzhennii nakazom MOZ Ukraїni 18.07.2016 № 729.
7. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, R. Bedossa, R. Opolon // The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOS-VIRC groups // Lancet. – 1997 – Vol. 349 – P.825–832
8. G.M.Dubins'ka, L.M.Sizova, T.I.Koval', O.M.Izyums'ka. Vpliv polimorfizmu Asp299Gly genu TLR4 ta Gln11Leu genu TLR7 na effektivnist' protivirusnoї terapiї hronichnogo gepatitu S // Gepatologiya. – 2016. – №2 (32). – S.46–54.