

## БЕЗИНТЕРФЕРОНОВАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Л. Бондаренко (bondarenko@kirovgma.ru), Е. А. Фурсова (kikb43@rambler.ru), С. Ю. Колупаев (sergey.8597@yandex.ru)

ФГБОУ ВО "Кировский ГМУ Минздрава России", Киров, Российская федерация

**Введение.** Противовирусная 3D терапия хронического гепатита С имеет ряд преимуществ над схемами лечения, включающими пегилированные интерфероны: высокая степень эрадикации вируса, менее выражены побочные эффекты и низкий риск развития резистентности.

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности противовирусной 3D терапии у пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 50 пациентов с хроническим гепатитом С, 1 генотипом. Средний возраст составил  $50,58 \pm 8,7$  лет. Средний показатель вирусной нагрузки пациентов перед началом 3D терапии был  $4,45 \cdot 10^5 \pm 2,2$  МЕ/мл. Всем пациентам назначалась безинтерфероновая тройная терапия паритопревиrom, омбитасвиrom, дасабувиrom длительностью 12 недель.

**Результаты.** Мониторинг вирусологической эффективности 3D терапии через 30 дней от начала лечения выявил прекращение вирусной репликации у 90% пациентов. Через 60 дней у всех пациентов зафиксирован вирусологический ответ. По окончании терапии, через 90 дней, отсутствие вирусной нагрузки выявлено у 96% пациентов. Через 12 и 24 недели после завершения лечения у 96% пациентов сохранился устойчивый вирусологический ответ (УВО). Побочные эффекты были выражены умеренно и носили кратковременный характер.

**Заключение.** В результате проведения противовирусной 3D терапии у пациентов с хроническим гепатитом С устойчивый вирусологический ответ получен в 96% случаев.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная 3D терапия, эффективность

---

---

## INTERFERON-FREE THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN REAL CLINICAL PRACTICE

A. L. Bondarenko, E. A. Fursova, S. Yu. Kolupaev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia", Kirov, Russia

**Background.** Antiviral 3D therapy for chronic hepatitis C has several advantages over treatment regimens, including pegylated interferons: a high degree of eradication of the virus, less pronounced side effects and a low risk of developing resistance.

**Objective.** To evaluate the effectiveness and safety of antiviral 3D therapy in patients with chronic hepatitis C, genotype 1 infection.

**Materials and methods.** The study involved 50 patients with chronic hepatitis C, genotype 1 infection. The mean age was  $50.58 \pm 8.7$  years. The average viral load of patients before the onset of 3D therapy was  $4.45 \cdot 10^5 \pm 2.2$  IU/mL. All patients were prescribed non-interferon triple therapy with paritoprevir, ombitasvir, dasabuvir for 12 weeks.

**Results.** Monitoring of the virological effectiveness of 3D therapy 30 days after the beginning of treatment revealed the cessation of viral replication in 90% of patients. After 60 days, all patients had a virologic response. At the end of therapy, after 90 days, the absence of viral load was detected in 96% of patients. At 12 and 24 weeks after completion of treatment, 96% of patients had a sustained virologic response. Side effects were moderately expressed and had a short-term character.

**Conclusion.** As a result of antiviral 3D therapy in patients with chronic hepatitis C, a stable virologic response was obtained in 96% of cases.

**Keywords:** chronic hepatitis C, antiviral 3D therapy, efficacy

### Введение

Хронический гепатит С (ХГС) остается актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, в том числе в Российской Федерации. По разным оценкам, хронической HCV-инфекцией заражены 500-700 млн человек, 10% населения земного шара [1]. Кроме того, у 20-30% пациентов наблюдается прогрессирование заболевания до цирроза печени (ЦП) в течение 20-30 лет с последующей декомпенсацией, а также развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2]. Многие годы «золотым стандартом» лечения хронического гепатита С являлась комбинированная противовирусная терапия пегилированными интерферонами (ПегИФН) в сочетании с рибавирином, которая была малоэффективной у пациентов с 1 генотипом [3]. Актуальность противовирусной 3D терапии для лечения хронического гепатита С, вызванного вирусом 1 генотипа, заключается в значительном увеличении процента пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) (97-100%) в сравнении с предшествующими вариантами противовирусного лечения HCV-инфекции [4]. При использовании комбинированной (двойной) терапии пегилированными интерферонами и рибавирином количество пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) максимально составляло 54-56%, а при условии включения в схему одного противовирусного препарата с прямым воздействием на вирус достигало 79% [5] (рисунок 1). Необходимо отметить, что у пациентов без достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне лечения пегилированными интерферонами и рибавирином в результате тройной терапии с включением в схему лечения ингибитора

протеаз удавалось достичь эффекта только в 33% случаев [6]. Безинтерфероновая терапия с использованием трех прямых противовирусных препаратов (DAA – direct-acting antiviral) – омбитасвира, паритопревира, дасабувира – дает высокую эффективность подавления репликации вируса гепатита С 1b генотипа, что является актуальным для Российской Федерации, где в значительной степени преобладает доля пациентов с 1b генотипом (64%) [7].

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности безинтерфероновой терапии (омбитасвир, паритопревир, дасабувир) у пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1 генотипа.

### Материалы и методы

В исследовании принимала участие группа пациентов из 50 чел., в возрасте от 34 до 67 лет, с хроническим гепатитом С, инфицированных вирусом 1 генотипа. 47 пациентов ранее не получали этиотропного лечения, а трое пациентов в прошлом имели неудачный опыт противовирусной терапии (нон-респондеры). Пациенты находились под наблюдением в Кировской инфекционной клинической больнице с октября 2015 г. по март 2016 г. Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным нормам клинической биоэтики. Средний возраст исследуемой группы пациентов составил  $50,58 \pm 8,7$  лет, мужчин было 54%, женщин – 46%. Диагноз был поставлен на основании клинико-anamnestических данных, биохимического анализа крови, эластометрии ткани печени, ИФА (анти-HCV IgG, IgM, анти-HCV к АГ core+, NS3+, NS4+, NS5+) и ПЦР (количественный анализ РНК HCV). Средний показатель вирусной нагрузки (уровень РНК HCV в ПЦР) пациентов перед началом 3D терапии составил  $4,45 \cdot 10^5 \pm 2,2$  МЕ/мл. Перед началом противовирусной терапии у пациентов был установлен генотип вируса, а также определена степень фиброза печени. В исследование вошли преимущественно пациенты с компенсированным циррозом печени, а также со стадией F3 по шкале Metavir (рисунок 2).

Механизм действия противовирусной 3D терапии заключается в подавлении репликации вируса гепатита С (ВГС) на разных этапах его жизненного цикла, который начинается с избирательного прикрепления к плазматической мембране печеночных клеток, а затем

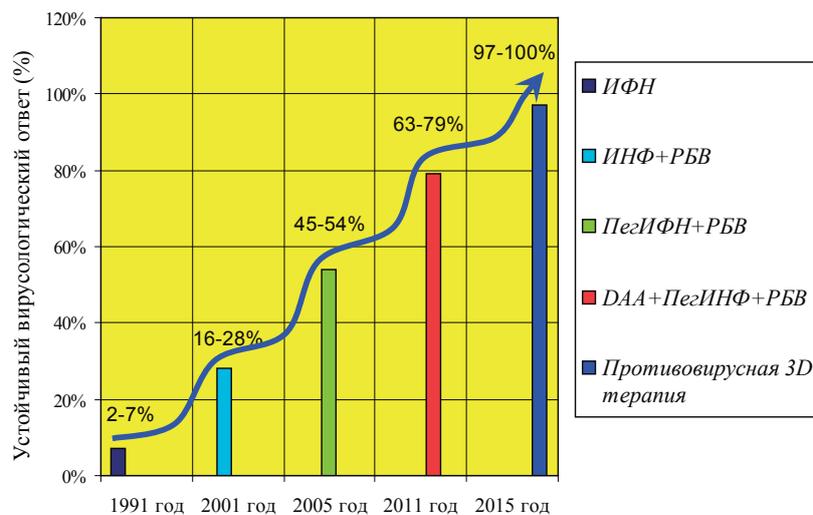


Рисунок 1. – Достижение устойчивого вирусологического ответа в зависимости от вариантов противовирусной терапии

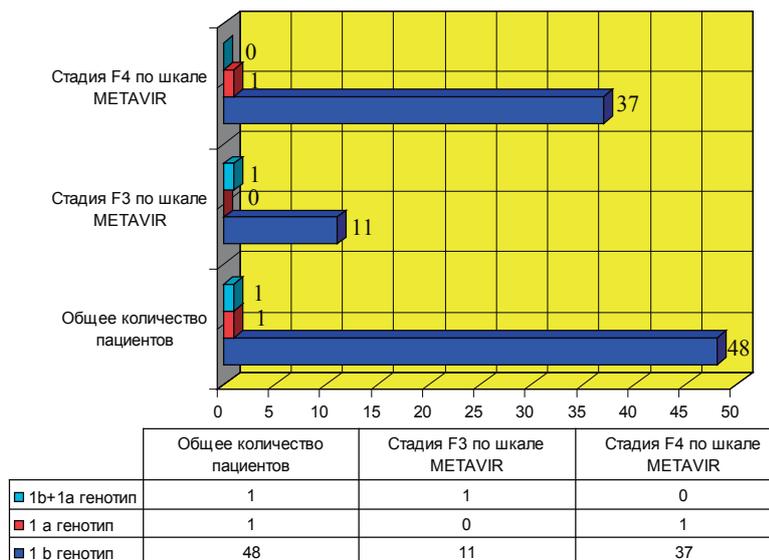


Рисунок 2. – Степень фиброза и генотип вируса в исследуемой группе (n=50)

проникновения в клетку хозяина при помощи гликопротеинов E1 и E2. Геном HCV может непосредственно считываться в рибосомах. В результате трансляции на рибосомах синтезируется полипротеин, из которого после нескольких делений образуется 10 белков HCV. Расщепление полипротеина происходит под действием сериновой протеазы NS3 и протеазы NS2/ NS3. Под действием геликазы NS3 РНК в процессе репликации раскручивается, и NS5b или РНК-зависимая РНК-полимераза катализирует синтез РНК. Из вновь образующихся молекул РНК и белков собираются вирусные частицы, которые затем выходят из клетки [8].

Всем пациентам была назначена безинтерфероновая терапия препаратом Viekira Pak, который включает в свой состав омбитасвир (ингибитор белка NS5A ВГС) 12,5 мг, паритопревир (ингибитор протеазы ВГС NS3/4A) 75 мг, ритонавир (фармакокинетический усилитель паритопревира, который повышает его пиковую концентрацию в плазме) 50 мг – по 2 табл. утром; дасабувир (ненуклеозидный ингибитор полимеразы вируса, кодируемый геном NS5B) 250 мг – по 1 табл. 2 раза в сутки во время еды. Пациентам с компенсированным циррозом печени был назначен дополнительно рибавирин per os 2 раза в день: 1000 мг в сутки для пациентов с массой тела ≤75 кг и 1200 мг/день для пациентов с массой тела >75 кг. Курс лечения составил 12 недель. В процессе терапии пациентам проводился мониторинг анализов: ПЦР РНК (количественный анализ РНК HCV), общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, протромбиновое время, тимоловая

проба, общий белок, альбумины, глюкоза, креатинин, мочевины) на 30, 60 и 90 дни лечения. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) оценивали через 12 и 24 недели после противовирусной терапии.

Полученные данные были проанализированы методами первичной статистической обработки (средняя арифметическая – М, среднее квадратическое отклонение – у, относительный показатель в % – Р) с использованием программ Microsoft Office Excel. Достоверность различий определяли по критерию Фишера.

### Результаты и обсуждение

Мониторинг вирусологической эффективности 3D терапии через 30 дней от начала лечения выявил прекращение вирусной репликации у 45 пациентов (90%). Через 60 дней у всех пациентов зафиксирован вирусологический ответ. По окончании терапии через 90 дней отсутствие вирусной нагрузки зафиксировано у 48 пациентов (96%). Через 12 недель и 24 недели, после завершения курса лечения, у 96% пациентов сохранился устойчивый вирусологический ответ (УВО). В группе F4 на 84-е сутки лечения у двоих пациентов (6%) возобновилась репликация вируса, позже у них были обнаружены мутации в геноме (в NS5A и NS5B). Оба пациента имели хронический гепатит С, вызванный 1b генотипом. Им был отменен рибавирин через 2 месяца после начала лечения в связи с появлением побочных эффектов. У остальных пациентов из группы F4 достигнут устойчивый вирусологический ответ (рисунок 3).

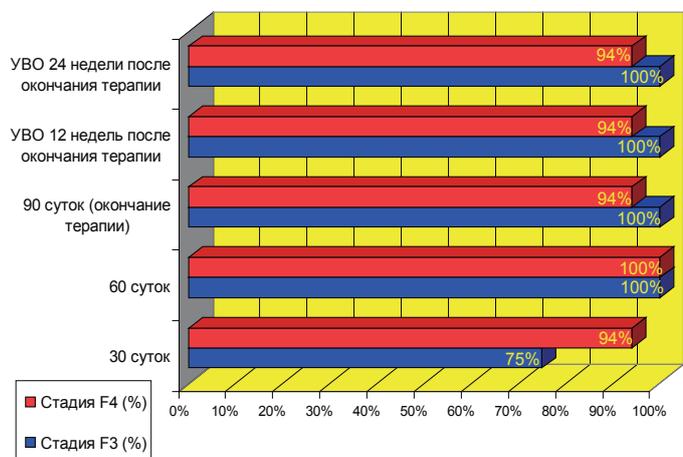


Рисунок 3. – Оценка эффективности 3D терапии у пациентов с хроническим гепатитом С (n=50)

По данным исследований, проведенных в Европе, устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 12 недель после противовирусной 3D терапии у пациентов, ранее не получавших лечения, с генотипом вируса 1a, составил 98%, с генотипом вируса 1b – 99% [9]. У пациентов, нон-респондеров, без цирроза печени, инфицированных вирусом генотипа 1b, устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 12 недель после безинтерфероновой терапии составил 100% [10]. Надо отметить, что отмена противовирусной терапии по причине побочных эффектов в проходивших в Европе исследованиях (n=2300) составила всего 1,1%. В группе пациентов, не получавших ранее лечения, с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью, при 3D терапии устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 12 недель после терапии составил у инфицированных 1b генотипом вируса 100% [11].

В наших исследованиях у пациентов выявлены следующие побочные эффекты. Жалобы на слабость и усталость установлены у большинства из них (88%). Часто пациенты обращали внимание на ухудшение сна (74%). Снижение аппетита и тошноту отмечал каждый второй наблюдаемый (50%). Кожный зуд беспокоил треть пациентов исследуемой группы (34%). Реже были выявлены дискомфорт в правом подреберье (26%) и головокружение (14%). Следует отметить, что клинические побочные эффекты преобладали у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью. Пациенты со стадией F3 по шкале Metavir имели значительно меньше побочных эффектов. Слабость и усталость у 37

пациентов появились на 2-й неделе лечения и прошли к концу терапии. Кожный зуд у 17 пациентов отмечался спустя неделю после приема препарата. Бессонница беспокоила пациентов в начале 2-й недели, а диспепсические симптомы выявлены на 3-й неделе противовирусной терапии. При сравнительном анализе побочных эффектов отмечено, что в группе F4 слабость и усталость наблюдалась у  $74,0 \pm 0,3\%$  человек, в группе F3 – у  $14,0 \pm 0,4\%$ , различия достоверны ( $\phi=0,041$ ). Нарушения сна отмечали  $56,0 \pm 0,6\%$  пациентов из группы F4 и  $18,0 \pm 0,5\%$  из группы F3, различия достоверны ( $\phi=0,043$ ). Треть пациентов с F4 жаловались на кожный зуд. Диспепсические явления обнаружены почти у половины пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью и значительно реже – у пациентов с F3. Дискомфорт в правом подреберье был выражен у четверти пациентов с F4, а в группе F3 – незначительно (рисунок 4).

В результате лечения установлены следующие лабораторные изменения у пациентов исследуемой группы: менее чем у половины пациентов наблюдалось повышение билирубина (42%), лейкопения выявлена в 20% случаев, цитопения наблюдалась у 18% пациентов, тромбоцитопения – у 12% пациентов, снижение количества эритроцитов и гемоглобина установлено реже (4%). Необходимо подчеркнуть, что лабораторные побочные эффекты 3D терапии были единичными в группе пациентов со стадией F3 по шкале Metavir и в значительной степени преобладали в группе с компенсированным циррозом печени. Увеличение трансаминаз в 2 раза выявлено у 9 пациентов с F4. Цитопения проявилась в течение первых 4 недель

лечения и разрешился примерно к 8-й неделе. Незначительное увеличение билирубина обнаружено у 21 пациента, из них 20 человек с F4 и один – с F3. У 10 пациентов с F4 выявлена незначительная лейкопения. Выраженная тромбоцитопения зафиксирована у 6 пациентов с F4. У двух пациентов с разными стадиями фиброза были снижены показатели гемоглобина и количества эритроцитов. Повышение концентрации билирубина преобладало в группе пациентов со стадией F4 –  $40,0 \pm 1,1\%$  – по сравнению с аналогичным показателем у пациентов со стадией F3 –  $2,0 \pm 0,2\%$ , различия достоверны ( $\phi < 0,05$ ) (рисунок 5).

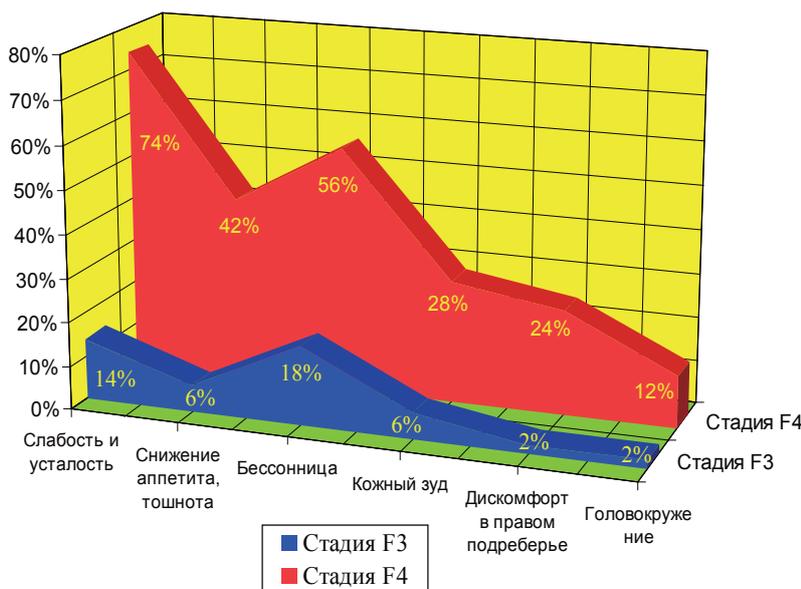


Рисунок 4. – Сравнительный анализ клинических побочных эффектов противовирусной терапии у пациентов с разными стадиями фиброза печени (%)

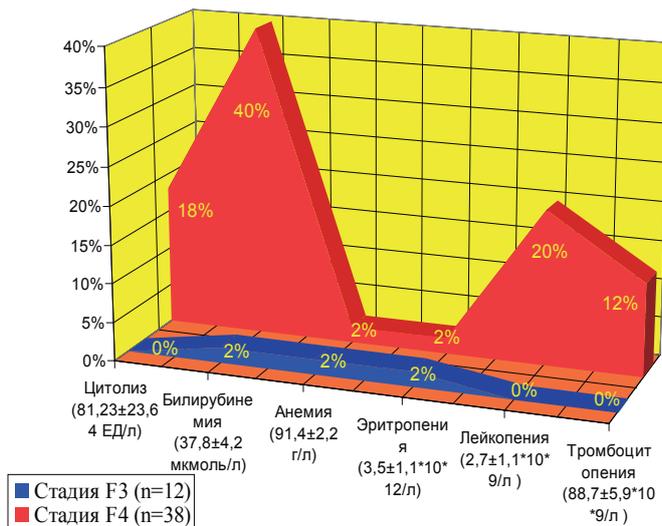


Рисунок 5. – Сравнительный анализ лабораторных побочных эффектов безинтерфероновой терапии у пациентов с разными стадиями фиброза печени (%)

Приводим клинический пример эффективной безинтерфероновой терапии у пациента с диагнозом: «Хронический гепатит С, 1b генотип вируса, РНК HCV 4,8\*10<sup>5</sup> МЕ/мл, минимальная активность процесса, цирроз печени класса А по Чайлд-Пью (5 баллов)».

Пациентка П., 50 лет, поступила в Кировскую инфекционную клиническую больницу 01.10.2015. Хронический гепатит С обнаружен в 2006 г., во время прохождения профосмотра для трудоустройства на работу. Эпидемиологический анамнез: оперативное вмешательство по поводу миомы матки в 1996 г., лечение у стоматолога в 2002 г. Противовирусную терапию ранее не получала. ПЦР РНК HCV от 15.09.2015 – 4,8\*10<sup>5</sup> МЕ/мл, выявлен 1b генотип вируса. Эластометрия печени от 20.12.13 – результаты соответствуют стадии F4 по шкале Metavir. ИФА от 15.09.2015 обнаружены анти-HCV IgG, IgM, core+, NS3+, NS4+, NS5+. Печеночные трансаминазы от 11.09.2015 – незначительное превышение нормы. УЗИ органов брюшной полости от 10.12.13 – гепатоспленомегалия, жировая инфильтрация печени, признаки хронического панкреатита, хронического холецистита. С 02.10.2015 проводилось лечение препаратом Viekira Pak и рибавирином в дозировке 1200 мг в сутки в течение 12 недель. На второй неделе лечения появляются жалобы на слабость и усталость, которые завершились лишь в конце

терапии. На третьей неделе терапии пациентка отмечала дискомфорт в правом подреберье, а также снижение аппетита. Данные клинические побочные эффекты прошли к концу восьмой недели терапии. Лабораторные побочные явления включали только цитоллиз до двух норм АЛТ, который выявлен в конце четвертой недели терапии, и снижение тромбоцитов до 289\*10<sup>9</sup>/л, обнаруженное на третьей неделе лечения. Лабораторные показатели пришли в норму на восьмой неделе проводимого лечения. Мониторинг эффективности 3D терапии проводился на 30, 60 и 90 дни лечения: ПЦР РНК HCV от 26.10.2015, от 23.11.2015, от 27.12.2015 – отсутствие вирусологической нагрузки. У данного пациента сформировался устойчивый вирусологический ответ, который был подтвержден отсутствием репликации вируса в ПЦР на 12 и 24 неделе после окончания курса лечения, а незначительные побочные эффекты не оказывали выраженного влияния на переносимость противовирусной 3D терапии.

### Выводы

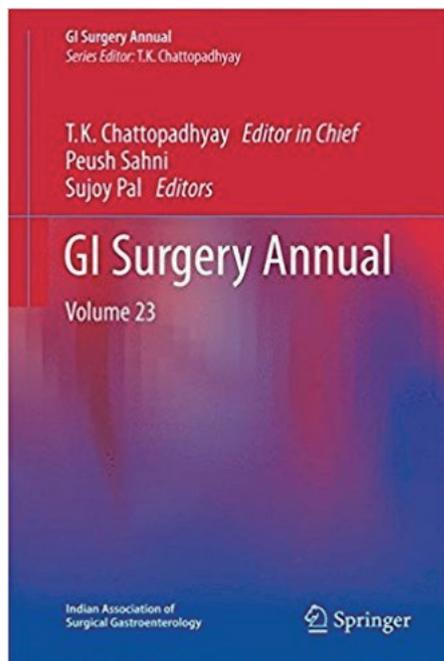
1. В ходе исследования установлено, что при противовирусной 3D терапии (омбитасвир, паритопревил, дасабувир) на 60-е сутки лечения вирусологический ответ достигнут у 100% пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом вируса, со стадиями фиброза F3 и F4 по шкале Metavir. На 90-е сутки терапии вирусологический ответ сохранился у 96% пациентов. Устойчивый вирусологический ответ через 12 и 24 недели после противовирусной терапии подтвержден у 96% пациентов.
2. Установлен ряд побочных эффектов во время лечения: общая слабость у большинства пациентов, диспепсические явления у половины из них, кожный зуд у одной трети пациентов, повышение концентрации билирубина у половины исследуемой группы, реже – лейкопения, повышение активности АЛТ, тромбоцитопения.
3. Клинические и лабораторные побочные эффекты безинтерфероновой противовирусной терапии прошли к концу курса лечения и в большей степени наблюдались у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью, чем у пациентов со стадией F3 по шкале Metavir.

## References

1. Baranov, A. V. Epidemiologičeskije i kliničeskije osobennosti hroničeskogo gepatita C [Epidemiological and clinical features of chronic hepatitis C] / A. V. Baranov, V. V. Maleev // *Epidemiology and Infectious Diseases*. – 2008. – № 2. – S. 32-35. (Russian)
2. Thomas, D. L. Natural history of hepatitis C / D. L. Thomas, L. B. Seeff // *Clin. Liver. Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 383-398.
3. Bondarenko, A. L. Sovremennyye problemy diagnostiki i lečenija hroničeskikh virusnyh gepatitov [Modern problems of diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis] / A. L. Bondarenko // *Medical Newsletter of Vjatka*. – 2006. – № 2. – S. 41-42. (Russian)
4. Evolution of hepatitis C virus NS5A region in breakthrough patients during pegylated interferon and ribavirin therapy / H. J. Yuan [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 208-216. – DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01169.x.
5. Farnik, H. New antiviral therapies in the management of HCV infection / H. Farnik, S. Zeuzem // *Antivir. Ther.* – 2012. – Vol. 17, № 5. – P. 771-783. – DOI: 10.3851/IMP2127.
6. Grigorenko, E. I. Ocenka prediktorov stojkogo virusologičeskogo otveta i individualizacija terapii hroničeskogo gepatita C na sovremennom etape [Evaluation of predictors of sustained virological response and individualization of chronic hepatitis C therapy at the present stage] / E. I. Grigorenko // *Crimean Journal of Internal Diseases*. – 2012. – № 2. – S. 70-75. (Russian)
7. Asratjan, A. A. Tendencii i analiz epidemičeskoj situacii po parenteral'nym virusnym gepatitam B i C v RF i otdeľnyh regionah [Tendency and analysis of the epidemic situation for parenteral viral hepatitis B and C in Russian Federation and certain regions] / A. A. Asratjan, O. V. Isaeva M. I. Mihajlov // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. – 2005. – № 4. – S. 40-45. (Russian)
8. Kalinina, O. V. Strukturno-funktsional'naja organizacija genoma i zhiznennyj cikl virusa gepatita C [Structural and functional organization of the genome and life cycle of the hepatitis C virus] / O. V. Kalinina, A. V. Dmitriev // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. – 2015. – № 2. – S. 9-13. (Russian)
9. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin / J. J. Feld [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 17. – P. 1594-1603. – DOI: 10.1056/NEJMoa1315722.
10. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin / S. Zeuzem [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 17. – P. 1604-1614. – DOI: 10.1056/NEJMoa1401561.
11. Exploratory Study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C / F. Poordad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, № 1. – P. 45-53. – DOI: 10.1056/NEJMoa1208809.

Поступила: 20.04.2017

Принята к печати: 02.05.2017



GI Surgery Annual / ed.: T. K. Chattopadhyay, S. Peush, P. Sujoy. – Singapore : Springer, 2017. – Vol. 23. – XII, 243 p. – DOI: 10.1007/978-981-10-2678-2.

*The 23rd volume of this highly successful series includes new contemporary topics such as PET in HPB diseases, short gut syndrome, current status of extended lymphadenectomy in esophageal cancer, splenectomy for haematological disorders, postoperative liver failure, HIPEC, and current issues in surgery of pancreatic cancer. Finally, the chapter on advances in GI surgery, like in each volume in the past, reviews the important new developments in the field.*

*The GI Surgery Annual 23rd Volume provides an overall round up of selected topics that are considered relevant and contemporary by the editors of the series.*