

фичности; чувствительность МРТ составила — 81,3 %, специфичность 100 %.

4. УЗИ является наиболее информативным методом в диагностике данного заболевания, как по количеству выявленных случаев, так и по возможностям детальной характеристики самих кальцинатов и сопутствующих осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Beutler, A.* When are arthritic symptoms caused by crystal deposition? / A. Beutler, H. R. Schumacher // Jr. Gout and «pseudogout». — 1994. — Vol. 95, № 2. — P. 113–116.
2. *Bosworth, B. M.* Examination of the shoulder for calcium deposits. Technique of fluoroscopy and spot film roentgenography / B. M. Bosworth // J. Bone. Jt. Surg. — 1941. — Vol. 23. — P. 567–577.
3. Calcific tendinitis of the rotator cuff: state of the art in diagnosis and treatment / G. Merolla [et al.] // J. Orthop. Traumatol. — 2016. — Vol. 17, № 1. — P. 7–14.
4. Calcific tendinopathy of the rotator cuff: the correlation between pain and imaging features in symptomatic and asymptomatic female shoulders / V. Sansone [et al.] // Skeletal Radiol. — 2016. — Vol. 45, № 1. — P. 49–55.
5. Calcifications of the shoulder. II. The disease of multiple tendinous calcifications / J. Welfling [et al.] // Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. — 1965. — Vol. 32, № 6. — P. 325–334.
6. *Codsi, M. J.* The painful shoulder: When to inject and when to refer / M. J. Codsi // Cleveland clinic journal of medicine. — 2007. — Vol. 74, № 7. — P. 473–488.
7. *DePalma, A. F.* Long term study of shoulder joints afflicted and treated for calcific tendinitis / A. F. DePalma, J. S. Kruper // Clin. Orthop. — 1961. — Vol. 20. — P. 61–72.
8. *Gärtner, J.* Calcific tendinitis of the shoulder / J. Gärtner, A. Heyer // Orthopade. — 1995. — Vol. 24, № 3. — P. 284–302.
9. Harvie, P. Calcific tendinitis: natural history and association with endocrine disorders / P. Harvie, T. C. Pollard, A. J. Carr // Shoulder Elbow Surg. — 2007. — Vol. 16, № 2. — P. 169–173.
10. *Hughes, P. C.* Most clinical tests cannot accurately diagnose rotator cuff pathology: a systematic review / P. C. Hughes, N. F. Taylor, R. A. Green // Australian Journal of Physiotherapy. — 2008. — Vol. 54. — P. 159–170.
11. *Taha, M.* Calcific tendinitis of the rotator cuff / M. Taha, E. L. Shewy // World J. Orthop. — 2016. — Vol. 18. — № 7. — P. 55–60.
12. *Михайлов, А. Н.* Комплексная лучевая диагностика заболеваний анатомических структур плечевого сустава / А. Н. Михайлов, В. А. Доманцевич // Медицинская панорама. — 2014. — № 2. — С. 6–11.
13. *Михайлов, А. Н.* Фундаментальные и прикладные аспекты дифференциальной лучевой визуализации дегенеративно-дистрофических заболеваний плечевого сустава / А. Н. Михайлов, В. А. Доманцевич // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. — 2014. — № 2. — С. 55–61.
14. Михайлов, А. Н. Лучевая визуализация дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов / А. Н. Михайлов. — Минск: БелМАПО, 2015. — 177 с.
15. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва // М. МедиаСфера. — 2002. — 312 с.

Поступила 07.02.2017

УДК 616.36-002.2-08:615.281.8

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С: ИМЕЮЩИЕСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ И БУДУЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

*В. М. Мицюра², Е. Л. Красавцев², С. В. Жаворонок¹, Е. В. Воронаев²,
О. В. Осипкина², О. В. Солдатенко³, Т. М. Барьяш³, Д. В. Терешков⁴*

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Гомельский государственный медицинский университет

³Городская инфекционная клиническая больница, г. Минск

⁴Гомельская областная инфекционная клиническая больница

Цель: оценить результативность двухкомпонентной противовирусной терапии ХВГС (ИФН/РБВ или ПЭГ-ИФН/РБВ) с учетом генотипа HCV, наличия мутаций гена ИЛ-28В и выделить группу пациентов, для лечения которых необходимо применять препараты прямого противовирусного действия.

Материал и методы. Обследовано 844 пациента с ХВГС (60,6 % — мужчины; 51,9 % — с генотипом 1 вируса) в инфекционном стационаре. Лечение стандартным интерфероном и рибавирином (ИФН/РБВ) получали 324 пациента, пегилированным интерфероном и рибавирином (ПЭГ-ИФН/РБВ) — 520 пациентов. Методом полимеразной цепной реакции определялись однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) гена ИЛ-28Вrs 12979860 и rs8099917.

Результаты. При 1 генотипе HCV эффективность схемы ИФН/РБВ составила 23,9 %, ПЭГ-ИФН/РБВ — 48,4 %. Наибольшая частота СВО на лечение регистрируется у лиц, имеющих вариант СС ОНП rs12979860 гена ИЛ-28В — 73,3 и 82,1 % (для схем ИФН/РБВ и ПЭГ-ИФН/РБВ соответственно). Для лечения пациентов с 3 и 2 генотипами HCV высокоэффективны схемы на основе ИФН и РБВ (СВО 70,8 %) и ПЭГ-ИФН/РБВ (СВО 86,5 %). Неудачи в лечении связаны с неблагоприятными вариантами ОНП rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В (для пациентов с 1 генотипом HCV), а также с возрастом пациентов старше 40 лет.

Заключение. Для лечения пациентов с 1 генотипом HCV, имеющих генотипы СТ/ТТ (rs12979860) или ТГ/ГГ (rs8099917), а также для лиц, не ответивших ранее на противовирусное лечение, перспективно использовать безинтерфероновые режимы на основе комбинации препаратов прямого противовирусного действия, внедрение которых следует ускорить путем регистрации или освоения выпуска дженерических препаратов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, интерлейкин-28В, интерферонотерапия, препараты прямого противовирусного действия.

ANTIVIRAL TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C:
AVAILABLE RESULTS AND FUTURE PROSPECTS

V. M. Mitsura², E. L. Krasavtsev², S. V. Zhavoronok¹, E. V. Voropaev²,
O. V. Osipkina², O. V. Soldatenko³, T. M. Baryash³, D. V. Tsereshkov⁴

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Gomel State Medical University

³Minsk City Infectious Clinical Hospital

⁴Gomel Regional Infectious Clinical Hospital

Objective: to evaluate the effectiveness of two interferon (IFN)-based antiviral therapy of chronic hepatitis C (IFN/RBV or PEG-IFN/RBV) depending on HCV genotype, IL-28B gene mutations and to determine the group of patients who need treatment with direct antiviral agents.

Material and methods. The study involved 844 patients with chronic hepatitis C (60.6 % men; 51.9 % with genotype 1 virus) in two infectious diseases hospitals. 324 patients received treatment with standard interferon and ribavirin (IFN/RBV), 520 patients — with pegylated interferon and ribavirin (PEG-IFN/RBV). Polymerase chain reaction was applied to determine single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs12979860 and rs8099917 of IL-28B gene.

Results. The effectiveness (sustained virologic response, SVR) of the scheme IFN/RBV in patients with HCV genotype 1 was 23.9 %, and of PEG-IFN/RBV — 48.4 %. The highest frequency rate of SVR was recorded in patients with CC variant of SNP rs12979860 — 73.3 and 82.1 % (for IFN/RBV and PEG-IFN/RBV schemes, respectively). Schemes IFN/RBV (SVR 70.8 %) and PEG-IFN/RBV (SVR 86.5 %) were highly effective for patients with HCV genotypes 2 and 3. The treatment was not effective in patients with genotype 1 HCV having gene IL-28B SNPs rs12979860 CT or TT and rs8099917 TG or GG and in patients over 40.

Conclusion. It is prospective to use non-IFN regimens based on direct-acting antiviral agents to treat patients with 1 HCV genotype with genotype CT/TT (rs12979860) and TG/GG (rs8099917), as well as those who did not respond previously to the antiviral treatment with PEG-IFN/RBV. The implementation of the non-IFN regimens should be accelerated by means of registration or development of production of generic drugs.

Key words: chronic viral hepatitis C, IL-28B, interferon therapy, direct-acting antiviral agents.

Введение

Подходы к противовирусной терапии хронических гепатитов стали разрабатываться с 1990-х гг. Базовым препаратом для лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГС) считался альфа-интерферон (ИФН), который затем стал применяться в комбинации с рибавирином (РБВ), что вдвое повысило эффективность лечения. Впоследствии вместо «стандартного» ИФН, стал применяться так называемый «пегилированный» ИФН (ПЭГ-ИФН) в комбинации с РБВ. До последнего времени эти схемы считались стандартом лечения ХВГС [1, 2]. С их помощью стойкий вирусологический ответ (СВО) достигается в среднем у 54–63 % пациентов, причем для пациентов с 1 генотипом вируса гепатита С (HCV) 48-недельный курс лечения эффективен в 41–42 % случаев, а у лиц с генотипами 2 или 3 HCV применяемый 24-недельный курс терапии результативен в 60–84 % случаев. Недостатками схем лечения на основе ИФН и ПЭГ-ИФН являются длительность лечения, инъекционная форма введения, частые побочные эффекты [2, 3]. В отсутствие развитой системы медицинского страхования особую роль приобретают аспекты фармакоэкономики терапии ХВГС, так как длительные курсы интерферонотерапии требуют значительных финансовых средств без гарантированного эффекта [4].

На эффективность противовирусной терапии ХВГС влияют и генетические факторы че-

ловека. В частности, доказан эффект однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs12979860 и rs8099917 гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В) [5]. Данный эффект выражен у наиболее «проблемной» группы пациентов — лиц с 1 генотипом HCV. «Благоприятные» аллельные варианты CC (rs12979860) и TT (rs8099917) позволяют ожидать СВО у лиц с 1 генотипом HCV на уровне не менее 70 % [2, 6].

Начинается новая эра в лечении ХВГС, основанная на применении препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), мишенями для которых являются неструктурные белки HCV. Основными преимуществами ПППД являются: высокая эффективность (СВО на уровне 90–100 %), отсутствие серьезных побочных эффектов, пероральное применение, а также сокращение длительности курса терапии (стандартный срок — 12 недель). Рекомендуемые схемы включают как комбинации ПППД с препаратами ИФН, так и безинтерфероновые схемы [3, 7]. Стоимость схем на основе ПППД пока достаточно высока, но появляются и более дешевые препараты-дженерики, что вскоре повысит доступность лечения ХВГС [8, 9, 10].

Цель работы

Оценить результативность двухкомпонентной противовирусной терапии ХВГС (ИФН/РБВ или ПЭГ-ИФН/РБВ) с учетом генотипа HCV, наличия мутаций гена ИЛ-28В и выделить группу пациентов, для лечения которых необходимо применять ПППД.

Материал и методы

Методом сплошной выборки с помощью программы «Microsoft Excel», 2010 нами была создана база данных, куда вошли все пациенты, начавшие лечение с 2009 г. и завершившие лечение на 01.04.2016 г. Для участия в исследовании было отобрано 844 взрослых пациента с ХВГС, которые прошли курс лечения «стандартными» ИФН и РБВ или ПЭГ-ИФН и РБВ в период с 2009 по 2015 гг. с известным СВО. Исследование включило данные Центра инфекционной гепатологии на базе ГКИБ г. Минска (540 человек), а также отделения хронических вирусных гепатитов Гомельской областной инфекционной клинической больницы (304 человека). Доля мужчин составила 60,6 % (95 % ДИ 57,2–63,9). Возраст пациентов колебался от 18 до 69 лет, средний возраст составил ($M \pm SD$) $38 \pm 10,3$ года, лиц до 40 лет было 65,3 % (95 % ДИ 62–68,4). Всем пациентам проводилось генотипирование вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), доля лиц с 1 генотипом HCV составила 51,9 % (95 % ДИ 48,5–55,3). Критерием эффективности лечения считался СВО-отрицательный результат исследования РНК HCV через 24 недели после окончания курса лечения.

В лечении ПППД 160 пациентов использовались следующие схемы: паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир; софосбувир и ледипасвир; софосбувир и даклатасвир.

Определение ОНП rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В проводилось с 2012 г. у 193 пациентов, имеющих 1 генотип HCV, с использованием метода ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) [11].

Статистическая обработка полученной информации проводилась с помощью программы «Statistica», 6.0. Для анализа количественных данных использовался непараметрический критерий χ^2 , точный критерий Фишера; расчет доверительных интервалов (ДИ) проводился с помощью откорректированного метода Вальда. Для оценки влияния пола и возраста пациентов на эффективность лечения применялся метод логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов генотип 1HCV выявлен у 435 (51,5 %), генотип 2 — у 51 (6 %), генотип 3 у 352 (41,7 %), смешанный (1+3 или 2+3) — у 6 (0,7 %) человек. Субтипирование генотипа 1 HCV выполнялось у 151 пациента, субтип 1a выявлен у 9 (6 %), 1b — у 142 (94 %) человек.

Определение эффективности схем терапии проводилось в зависимости от генотипа вируса, для чего пациенты были разделены на 2 груп-

пы: имеющие 1 генотип HCV, включая микст-генотипы 1+3, $n = 438$ и лиц с генотипами 2 и (или) 3, $n = 406$.

У пациентов с 1 генотипом HCV схемы на основе «стандартного» ИФН/РБВ использованы в 163 (37,2 %) случаях, ПЭГ-ИФН/РБВ — в 275 (62,8 %) случаях. Эффективность (СВО) схемы ИФН/РБВ — 23,9 % (18–31,1), ПЭГ-ИФН/РБВ — 48,4 % (42,5–54,3). Среди пациентов старше 40 лет СВОИФН/РБВ составил 24 % (12,6–35,3), на схемах ПЭГ-ИФН/РБВ — 42 % (32,7–51,3). Среди более молодых пациентов (возраст менее 40 лет) СВО был зарегистрирован при терапии ИФН/РБВ у 26 % (15–37), статистически не значимо, ОШ = 0,69 (0,29–1,64), а на схемах ПЭГ-ИФН/РБВ — у 59 % (50,6–67,4), статистически значимо, ОШ = 0,51 (95 % ДИ 0,3–0,85). У мужчин эффективность ИФН/РБВ составила 23 % (12,4–33,6), у женщин — 33 % (19,3–46,7). СВО был зарегистрирован на схемах ПЭГ-ИФН/РБВ у мужчин в 48 % (39,1–56,9) случаев, у женщин — в 56 % (46,7–56,9), статистически не значимо ($p > 0,05$).

Рассчитана эффективность лечения 193 пациентов с 1 генотипом HCV в зависимости от варианта ОНП rs12979860 гена ИЛ-28В. У 43 (22,3 %) пациентов с «благоприятным» генотипом СС СВО составил 79,1 % (64,6–88,8), у 114 (59,1 %) с вариантом СТ — 20,2% (13,8–28,5), у 36 с «неблагоприятным» генотипом ТТ — 2,8 % (0–15,4). При генотипе СС эффективность схем ИФН/РБВ составила 73,3 % (47,6–89,5), значительно не отличаясь от эффективности схем ПЭГ-ИФН/РБВ — 82,1 % (63,9–92,6), $p = 0,38$, точный критерий Фишера. При генотипе СТ эффективность схем на основе ПЭГ-ИФН (27,5 %; 18,9–38,2) была значимо выше ($p = 0,002$, точный критерий Фишера), чем на схеме ИФН/РБВ (2,9 %; 0–16,2).

ОНП rs8099917 гена ИЛ-28В проанализирован у 115 пациентов, частота генотипов: ТТ — 43 (37,4 %), ТG — 63 (54,8 %), GG — 9 (7,8 %). Результативность лечения была наибольшей при генотипе ТТ: 50 % (29–71) на схеме ИФН/РБВ и 52 % (33,5–70) при использовании ПЭГ-ИФН/РБВ. При генотипе ТG частота СВО составила 0 % (0–14,8) на схеме ИФН/РБВ и 22,2 % (11,5–38,3) на схеме ПЭГ-ИФН/РБВ. Ни один из 9 пациентов с генотипом GG на терапию не ответил (0%).

Проанализированы ответы на терапию при сочетании «благоприятных» генотипов ИЛ-28В СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917). Из 23 таких пациентов ответили на терапию 18 (78,3 %; 57,7–90,8): 8 из 11 (72,3 %), получавших схемы ИФН/РБВ, и 10 из 12 (83,3 %), получавших ПЭГ-ИФН/РБВ. Среди 17 пациентов, имеющих сочетание «благоприятного» варианта ОНП с гетерозиготным (rs12979860СТ + rs8099917ТТ), ответили на терапию 4 человека (23,5 %; 9,1–

47,8): 1 из 5 (20 %; 2–64) на схемах ИФН/РБВ и 3 из 12 (25 %; 8,3–53,9) на схеме ПЭГ-ИФН/РБВ. При сочетании гетерозиготных вариантов (rs12979860CT + rs8099917 TG) ответили на терапию 8 из 53 пациентов (15,1 %; 7,6–27,3), причем ни 1 из 22 пациентов (0 %), получавших ИФН/РБВ, на терапию не ответил, а на схемах ПЭГ-ИФН/РБВ ответили 8 из 31 пациента (25,8 %; 13,5–43,5). При сочетаниях rs12979860TT или rs8099917 GG с любыми иными вариантами ОНП (n = 20) ответа на терапию не было получено (0 %).

Всего в исследование включено 406 пациентов с генотипами HCV 2 и (или) 3. У 161 пациента при лечении ИФН/РБВ частота СВО составила 70,8 % (63,4–77,3), из 245 пациентов на схемах ПЭГ-ИФН/РБВ ответили на лечение

86,5 % (81,7–90,3). Среди пациентов старше 40 лет эффективность ИФН/РБВ составила 58 % (44,7–71,3), на схемах ПЭГ-ИФН/РБВ — 84 % (75,4–92,7). У более молодых пациентов (возраст менее 40 лет) СВО был зарегистрирован при терапии ИФН/РБВ у 78 % (70,2–85,7), на схемах ПЭГ-ИФН/РБВ — у 92 % (87,9–96,1), ОШ = 0,41 (95 % ДИ 0,20–0,83). У мужчин эффективность ИФН/РБВ составила 70 % (61,1–78,9), у женщин — 74 % (62,7–85,3). СВО был зарегистрирован на схемах ПЭГ-ИФН/РБВ у мужчин в 86 % (80,4–91,6) случаев, у женщин — в 94 % (89,1–98,9), статистически не значимо (p > 0,05).

Результаты применения схем противовирусной терапии на основе ИФН и РБВ в зависимости от генотипа HCV и ОНП rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В приведены на рисунке 1.

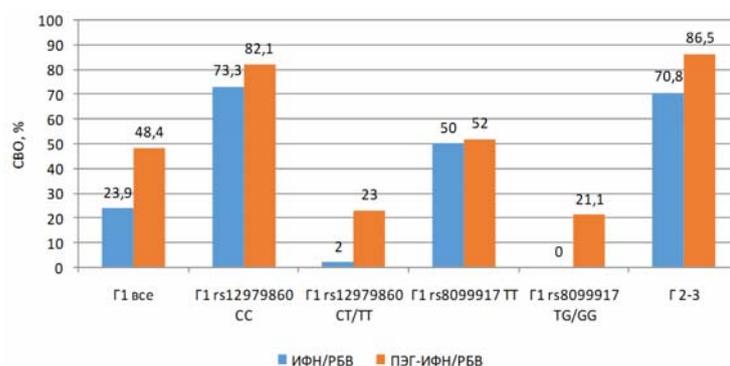


Рисунок 1 — Эффективность схем противовирусной терапии на основе ИФН и РБВ

Проведен анализ структуры пациентов, у которых не был достигнут СВО на схемах ПЭГ-ИФН/РБВ.

Среди пациентов с 1 генотипом HCV не был достигнут СВО у 130 человек (мужчин — 63 %, женщин — 37 %). Среди данных пациентов 45 % были старше 40 лет и только 24 % — младше 30 лет. В зависимости от варианта ОНП rs12979860 гена ИЛ-28В (77 исследований) пациенты распределились следующим образом: лиц с вариантом СТ было 71 %, с «благоприятным» генотипом СС — 4 %, с «неблагоприятным» генотипом ТТ — 25 %. ОНП rs8099917 гена ИЛ-28В проанализирован в этой группе у 41 пациента, частота генотипов: ТТ — 11 (27 %), TG — 28 (68 %), GG — 2 (5 %). Среди лиц, не ответивших на противовирусное лечение, у 52 % выявлен фиброз 3–4 стадии (из 21 обследованного методами Fibro-test и фиброэластографии).

СВО отсутствовал только у 26 пациентов с 2 и 3 генотипами HCV. Среди них было 20 (77 %) мужчин и 6 (23 %) женщин, в возрасте старше 40 лет — 42 %, младше 30 лет — 12 %. Фиброз 3–4 стадии был у 64 (проведено 11 исследований методами Fibro-test и фиброэластографии).

В настоящее время установлено, что эффективная противовирусная терапия пациента

позволяет, с одной стороны, избежать прогрессирования ХВГС в ЦП у данных пациентов, улучшить качество их жизни и продлить трудоспособность, а с другой — требует значительных затрат государства на лечение и оперативные вмешательства при декомпенсированном ЦП. При этом больший количественный эффект результативного лечения ХВГС мог бы быть достигнут при расширении скринингового тестирования на HCV и инициации лечения.

Приведенные данные подтверждают достаточно высокую эффективность (СВО более 70 %) применяемых до настоящего времени схем лечения пациентов со 2 или 3 генотипом HCV, а среди лиц с 1 генотипом HCV — у имеющих «благоприятный» генотип СС (rs12979860). Предпочтение следует отдавать препаратам ПЭГ-ИФН в связи с их большей эффективностью.

Всего в нашем исследовании не ответили на курс лечения ПЭГ-ИФН/РБВ 175 из 520 пациентов (33,7 %; 29,7–37,8). Из 193 лиц с 1 генотипом HCV имеют генотипы СТ/ТТ (rs12979860) 150 (77,7 %; 71,3–83), а генотипы TG/GG (rs8099917) — у 72 из 115 (62,6 %; 53,5–70,9). Безинтерфероновые схемы лечения ХВГС в соответствии с рекомендациями EASL

2015 [7] были бы эффективны именно для этих пациентов.

Из 158 пациентов, пролеченных ПППД согласно рекомендациям EASL [7], 67 (42,4 %) пациентов ранее не ответили на терапию ИФН. Из них с 1 генотипом HCV было 91 %, с 3 генотипом — 9 %. Всего из 158 пациентов, пролеченных ПППД, вне зависимости от генотипа HCV, стадии фиброза, наличия мутантных аллелей в гене ИЛ-28В, эффективность терапии (СВО) составила 100 %. Не достигнут СВО у двух пациентов на стадии цирроза печени с 1 генотипом HCV, принимавших софосбувир и ледипасвир без рибавирина в течение 12 недель. Такая схема не соответствует рекомендациям EASL [7], поэтому данные пациенты не были включены в анализируемую группу.

Для лечения ХВГС, вызванного 1 генотипом HCV, в Республике Беларусь в 2016 г. зарегистрирована первая комбинированная безинтерфероновая схема: паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир. Ее эффективность при генотипе 1b превышает 97 % [12]. Другим перспективным направлением является назначение софосбувира (ингибитор вирусной полимеразы NS5B) в сочетании с ПЭГ-ИФН, ингибиторами NS5A (дактасвир, ледипасвир) либо с препаратами других классов (ингибиторы протеазы или рибавирин). Так, сочетание софосбувира с дактасвиром показало свою высокую эффективность при лечении всех генотипов HCV [13].

Появились и неоригинальные препараты (дженерики), преимуществом которых является гораздо более низкая стоимость. Их эффективность сравнима с оригинальными препаратами, что показало недавнее исследование J. Freeman и соавт. [10]. Можно сделать вывод, что эффективная, удобная и экономически реальная для пациентов терапия дженерическими препаратами на основе ингибитора NS5B софосбувира в комбинации с ингибиторами NS5A востребована и могла бы быть использована в широких масштабах, что привело бы в перспективе к снижению эпидемиологического процесса ВГС и ликвидации гепатита С среди населения Республики Беларусь.

Выводы

1. Среди всех пациентов, прошедших курс лечения от ХВГС, удельный вес пациентов с 1 генотипом составил 51,9 %, эффективность схемы ИФН/РБВ составила у них 23,9 %, ПЭГ-ИФН/РБВ — 48,4 %. Среди пациентов с 1 генотипом HCV наибольшая частота СВО на лечение регистрируется у лиц, имеющих вариант СС ОНП rs12979860 гена ИЛ-28В — 73,3 и 82,1 % (для схем ИФН/РБВ и ПЭГ-ИФН/РБВ соответственно).

2. Традиционные схемы на основе ИФН и РБВ высокоэффективны для лечения пациен-

тов с 3 и 2 генотипами HCV, предпочтение следует отдать схемам на основе ПЭГ-ИФН/РБВ (СВО — 86,5 %) по сравнению со схемой ИФН/РБВ (СВО — 70,8 %).

3. Неудачи в лечении связаны с неблагоприятными вариантами ОНП rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В (для пациентов с 1 генотипом HCV), а также с возрастом пациентов старше 40 лет. Необходимо отметить большую частотупродвинутых стадий фиброза у неответивших, что указывает на необходимость лечения на ранних стадиях заболевания.

4. Для лечения пациентов с 1 генотипом HCV, имеющих варианты ОНП rs12979860 СТ/ТТ или rs8099917 ТГ/ГГ, а также для лиц, не ответивших на противовирусное лечение ПЭГ-ИФН/РБВ, перспективно использовать безинтерфероновые режимы на основе комбинации препаратов прямого противовирусного действия, внедрение которых следует ускорить путем регистрации или освоения выпуска дженерических препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Красавцев, Е. Л. Иммунологические и морфологические изменения при хроническом гепатите С и их роль в прогнозировании эффективности интерферонотерапии: монография / Е. Л. Красавцев. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — 164 с.
2. Мицура, В. М. Гепатит С вирусная инфекция (диагностика, структура клинических проявлений и исходов, молекулярно-генетические и иммунные механизмы патогенеза, лечение в современных условиях) / В. М. Мицура, Е. В. Воронцов, С. В. Жаворонок. — М.: Новое знание, 2014. — 302 с.
3. Бацких, С. Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? / С. Н. Бацких // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24, № 4. — С. 23–31.
4. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип) в России: затраты и эффективность / А. В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 91–98.
5. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka [et al.] // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41. — P. 1105–1109.
6. Полиморфизм генов интерлейкина-28b и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В. М. Мицура [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2012. — № 2. — С. 86–97.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // J. Hepatol. — 2015. — Vol. 63, № 1. — P. 199–236.
8. Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries / A. Hill [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2014. — Vol. 58. — P. 928–936.
9. Prioritization of high-cost new drugs for HCV: making sustainability ethical / L. Craxi [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2016. — Vol. 20. — P. 1044–1051.
10. High sustained virological response rates using genericdirect acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia / J. Freeman [et al.] // J. Hepatol. — 2016. — Vol. 64. — P. 209.
11. Способ прогноза эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С на основе определения полиморфизмов гена интерлейкина-28В: инструкция по применению: утв. 22.03.2013, № 019-0213 / В. М. Мицура [и др.]; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т. — Минск, 2013.
12. Klibanov, O. M. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection / O. M. Klibanov, S. E. Gale, B. Santevecchi // Ann. Pharmacother. — 2015. — Vol. 49, № 5. — P. 566–581.
13. McQuaid, T. Sofosbuvir, a significant paradigm change in HCV treatment / T. McQuaid, C. Savini, S. Seyedkazemi // J. Clin. Transl. Hepatol. — 2015. — Vol. 3, № 1. — P. 27–35.

Поступила 08.11.2016