

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОФОСБУВИРА В КОМБИНАЦИИ С ЛЕДИПАСВИРОМ ИЛИ ДАКЛАТАСВИРОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

С.В. Жаворонок¹, В.Р. Гутмане², Т.М. Барьяш², О.В. Солдатенко², Т.В. Зновец¹, В.М. Мицура³,
Е.В. Воропаев³, Е.Л. Гасич⁴, Е.Н. Яговдик-Тележная¹, Л.В. Сиваченко², Л.А. Анисько^{1,2},
Л.С. Жмуровская², С.В. Крапивина², Н.Н. Юровский², И.В. Юркевич¹, И.А. Карпов¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Республика Беларусь

³Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

⁴Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

Results of the use of sofosbuvir in combination with ledipasvir or daclatasvir for chronic hepatitis C treatment in the Republic of Belarus

S.V. Zhavoronok¹, V.R. Gutmane¹, T.M. Baryash², O.V. Soldatenko², T.V. Znovets¹, V.M. Mitsura³, E.V. Voropaev³,
E.L. Gasich⁴, E.N. Yagovdik-Telezhnaja¹, L.V. Sivachenko², L.A. Anisko^{1,2}, L.S. Zhmurovskaja², S.V. Krapivina²,
N.N. Yurovskij², I.V. Yurkevich¹, I.A. Karpov¹

¹Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²City clinical infectious diseases hospital, Minsk, Republic of Belarus

³Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

⁴Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

Резюме

С целью оценки эффективности терапии препаратами софосбувир в комбинации с ледипасвиром или даклатасвиром были проанализированы исходы лечения 299 пациентов с хроническим гепатитом С, включая 128 ранее неудачно пролеченных интерферонами и рибавирином, а также имеющих прогностически неблагоприятные однонуклеотидные полиморфизмы 39743165T>G (rs8099917) и 39738787C>T (rs12979860) гена интерлейкин-28В. У 57 пациентов был диагностирован цирроз печени, 128 пациентов были ранее неудачно пролечены интерферонами и рибавирином. У 80,9% (242) был первый генотип вируса, у 5% (15) – второй, у 13,7% (41) – третий, у 0,4% (1) – четвертый.

В результате исследования было отмечено, что все 299 пациентов, которые придерживались рекомендаций European Association for the Study of the Liver 2015, 2016 и American Association for the Study of the Liver Disease 2017, достигли устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания терапии. Приведен клинический случай неудачного лечения, связанный с отсутствием подтверждения элиминации вируса гепатита С при помощи высокочувствительных методов полимеразной цепной реакции и с позднее выявленной аминокислотной заменой в позиции Y93H NS5A (резистентность к ингибиторам NS5A).

Мониторинг эффективности терапии необходимо проводить только при помощи высокочувствительных методов полимеразной цепной реакции (от 10 МЕ/мл) и при задержке элиминации вируса у пациентов с прогрессирующими стадиями фиброза печени использовать пролонгированные схемы лечения. Для повторного лечения

Abstract

To evaluate the efficacy of therapy with sofosbuvir in combination with ledipasvir or daclatasvir, the results of treatment of 299 patients with chronic hepatitis C, including 128 non-responders to combined interferon plus ribavirin therapy, who have prognostically unfavorable single nucleotide polymorphisms 39743165T>G (rs8099917) and 39738787C>T (rs12979860) of interleukin-28B gene, were analyzed. 57 people had liver cirrhosis. 80,9% (242) had genotype 1 of hepatitis C virus, 5% (15) – genotype 2, 13,7% (41) – genotype 3, and 0,4% (1) – genotype 4.

All 299 patients, who adhered to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver 2016 and the American Association for the Study of the Liver Disease 2017, achieved a sustained virologic response 12 weeks after the end of therapy. The clinical case of treatment failure, associated with the lack of confirmation of the elimination of hepatitis C virus by means of highly sensitive polymerase chain reaction methods and with the later identified amino acid substitution in position Y93H of NS5A (resistance to NS5A inhibitors), is shown.

It is necessary to carry out monitoring of effectiveness of therapy only by means of highly sensitive polymerase chain reaction (from 10 ME/ml). If the virus elimination delays in patients with advanced stages of liver fibrosis it is needed to use the prolonged schemes of treatment. Repeated treatment of patients with existence of a mutation of Y93H requires the use of new NS5A inhibitors or combined drugs.

пациентов с наличием мутации Y93H необходимы новые препараты ингибиторов NS5A или комбинированных препаратов.

Ключевые слова: препараты прямого противовирусного действия, гепатит С.

Key words: direct antiviral agents, hepatitis C.

Введение

Схемы безинтерферонового лечения вирусного гепатита С (ВГС) постепенно внедряются в сферу практической медицины. В сравнении с интерферонотерапией [1] препараты прямого противовирусного действия (ПППД) редко вызывают побочные явления. Пациенты, страдающие хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), хорошо их переносят и выходят на стойкую элиминацию вируса [2–5]. ПППД подавляют внутриклеточную репликацию ВГС посредством ингибирования неструктурных белков (НБ, NS) NS3/4A, NS5A и NS5B генома ВГС [4]. Выбор схемы противовирусной терапии (ПВТ) зависит от индивидуальных характеристик пациента, таких как генотип (ГТ) ВГС, предыдущий опыт лечения, наличие цирроза печени (ЦП), возможные взаимодействия препаратов [2–5]. Перед ее назначением необходимо обследовать пациента на наличие сопутствующих заболеваний, особенно вируса гепатита В (вследствие возможной реактивации инфекции) [6]. В 2017 г. Республика Беларусь получила лицензию на производство и поставку препаратов (дженериков) для лечения ВГС, таких как софосбувир (СОФ), ледипасвир (ЛЕД), даклатасвир (ДАКЛ), велпатасвир (ВЕЛ) [7]. С 2018 г. начато широкомасштабное лечение пациентов с ХВГС, в первую очередь с продвинутыми стадиями фиброза и ЦП, не ответивших на предыдущие курсы лечения интерферонами (ИФН) и рибавирином (РБВ), имеющих прогностически неблагоприятные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) 39743165T>G (rs8099917) и 39738787C>T (rs12979860) гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В). На достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) влияет наличие у пациентов вариантов ВГС, резистентных (ВГСР) к препаратам ПППД, которые благодаря высокой вариативности генома вируса могут быть сформированы как до начала приема противовирусных лекарственных средств, так и во время терапии [8]. ВГСР к ингибиторам NS5B (софосбувиру) влияют на уровень УВО только *in vitro*, тогда как наличие ВГСР к ингибиторам NS5A *in vivo* у пациентов с декомпенсированным ЦП вызывают риск отсутствия ответа на лечение комбинацией ПППД [4, 8, 9].

Цель исследования — анализ эффективности терапии ПППД у пациентов с ХВГС в зависимости от генотипа ВГС, стадии фиброза, предыду-

щего опыта лечения (не достигших УВО при лечении ИФН и РБВ), наличия прогностически неблагоприятных ОНП 39743165T>G (rs8099917) и 39738787C>T (rs12979860) гена ИЛ-28В.

Материалы и методы

При помощи сплошного выборочного исследования было отобрано 299 человек с ХВГС (табл. 1), которые получали лечение ПППД и завершили его до ноября 2017 г. (согласно EASL2015, 2016, AASLD 2017 [2–4]).

Таблица 1

Характеристика пациентов, пролеченных ПППД

Признак	Количественное значение
Пол	
мужчины	146 (48,8%)
женщины,	153 (51,2%)
в том числе	88 из 153 (57,5%)
репродуктивного возраста	
Возраст	
Me	49 (min — 20 лет, max — 79 лет)
Генотип	
ГТ1, в том числе субтипы	242 (80,9%)
(133 из 242)	
Стадия фиброза	
F0–1	99 (33,1%)
F1–2	18 (6%)
F2–3	73 (25,9%)
F3	31 (10,4%)
F3–4,	78 (24,6%)
в том числе с ЦП	57 из 299 (19,1%)
Опыт терапии	
«Наивные»	171 (57,2%)
«Повторно леченные»	128 (42,8%)
Схемы лечения	
СОФ 400 мг/сут,	54,2% (162)
ЛЕД 90 мг/сут	5,7% (17)
СОФ, ЛЕД, РБВ (1000 мг	
при массе тела менее	27,4% (82 из 299)
75 кг, 1200 мг при массе	
тела более или равной	12,7% (38)
75 кг)	
СОФ 400 мг/сут,	
ДАКЛ 60 мг/сут	
СОФ, ДАКЛ, РБВ (1000 мг	
при массе тела менее	
75 кг, 1200 мг при массе тела	
более или равной 75 кг)	
субтип 1a	9,8% (13 из 133)
субтип 1b	81,2% (108 из 133)
субтип 1a и 1b	2,3% (3 из 133)
ГТ2	15 (5%)
ГТ3	41 (13,7%)
ГТ4	1 (0,4%)

Таблица 3

Распределение пациентов на стадии Ф0-3, пролеченных ПППД, по генотипам, субтипам, опыту терапии, схемам лечения

Опыт терапии		
«Наивные»	«Повторно леченные»	
61,1% (135/221)	42,2% (86/221)	
Генотипы и схемы терапии		
ГТ1	ГТ2	ГТ3 и ГТ4
81,9% (181 из 221), среди обследованных на субтипы: 1b вариант (ГТ1b) – 48,1% (87 из 181), ГТ1a – 4,9% (9 из 181)	5,9% (13 из 221)	11,8% (26 из 221), 0,4% (1 из 221)
Схемы терапии: СОФ и ЛЕД (с или без РБВ) – 80,1% (145 из 181), СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 19,9% (36 из 181)	Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 100% (13 из 13)	Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 100% (27 из 27)

При анализе результатов лечения ПППД основными критерием успеха терапии был «устойчивый вирусологический ответ через 12 недель» (УВО12) – отрицательный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на рибонуклеиновую кислоту (РНК) ВГС с чувствительностью не менее 10 МЕ/мл через 12 недель после окончания курса лечения [2–4].

Критерии исключения: пациенты, коинфицированные вирусом иммунодефицита человека; другие вирусные гепатиты; с низкой комплаентностью; пациенты, которые были пролечены нерекомендуемой (согласно EASL 2016, AASLD 2017 [2–4]) комбинацией или неадекватной длительностью применения противовирусных препаратов [2–4], мониторинг эффективности терапии отсутствовал или проводился низкочувствительными наборами полимеразной цепной реакции (от 100 МЕ/мл), кроме приведенного клинического случая.

Пациенты, получавшие ПППД, регулярно обследовались врачом-инфекционистом (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторное обследование пациентов, пролеченных ПППД

Клинико-лабораторный мониторинг	Кратность обследования
Осмотр пациента, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ПЦР РНК ВГС (от 10 МЕ/мл)	1. До начала терапии 2. Через 2, 4, 8, и 12 недель терапии 3. Спустя 12 недель после окончания лечения
УЗИ, эластометрия печени	До начала лечения и после его завершения

Превалирование ГТ1 и ГТ3 в выборке совпадает со структурой распространения генотипов в популяции пациентов с ХГС – Республике Беларусь [10].

Доля женщин репродуктивного возраста (15–44 лет [11]) составила 57,5% (88 из 153). Среди них в 51 (58±5,26%) случае диагноз ХВГС был верифицирован впервые при постановке на диспансерный учет по беременности и родам ($\chi^2=4,45$, $p=0,03$). Остальные женщины с выявленным ХВГС до беременности ПВТ не получали в связи возможными побочными эффектами и невысокой эффективностью ИФН-терапии и откладывали лечение после родов.

Стадию фиброза определяли с помощью эластометрии на аппарате Siemens Acuson 2000-S с использованием методики ARFI (p-SWE). Проводилось от 12 до 28 замеров в паренхиме печени на расстоянии не менее 0,5–1,0 см от капсулы в обоих долях печени.

Пациенты на стадии Ф0–3, пролеченные ПППД, составили 73,9% (221 из 299) (табл. 3), на стадии Ф3–4 и ЦП – 26,1% (78 из 299).

Пациенты на стадии Ф3–4 фиброза печени составили 7% (21 из 299), на стадии компенсированного ЦП (класс тяжести А по Чайлд – Пью) – 91,2% (52 из 57). Пациенты с декомпенсированным ЦП составили 8,8% (5 из 57), все 5 человек впервые получали противовирусную терапию. По шкале Чайлд – Пью классу тяжести В соответствовал объективный статус 4 человек, классу тяжести С – 1 человека (табл. 4).

Из 78 человек на стадии Ф3–4 52,6% (41 из 78) получали ПВТ в течение 12 недель, 39,7% (31 из 78) – 24 недели (табл. 5).

Женщины на стадии Ф0–2, пролеченные ПППД, составили 71,9% (82 из 114), из них репродуктивного возраста – 33,3% (38 из 114), зрелого и пожилого возраста – 66,7% (44 из 114). Стадия фиброза Ф3 и выше была зафиксирована у 28,1% (32 из 114) женщин репродуктивного возраста, пролеченных ПППД.

Для оценки выборки пациентов, неудачно пролеченных ранее ИФН и РБВ, а также сравнения итогов ИФН-терапии с результатами лечения ПППД, приведен анализ результатов терапии 589 пациентов с ХВГС, получавших ИФН и РБВ с 2009 по 2015 г. [12].

Статистическая обработка полученной информации проводилась с помощью программы STATISTICA v 6.0. Количественные данные подвергались анализу при помощи непараметрического критерия χ^2 , откорректированного метода Вальда (для расчета доверительных интервалов). Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($p<0,05$).

Таблица 4

**Распределение пациентов на стадии Ф3–4 и ЦП, пролеченных ПППД,
по генотипам, опыту терапии, схемам лечения**

Ф3–4		Опыт терапии			
		Цирроз печени			
		Компенсированный		Декомпенсированный	
«Наивные»	«Повторно леченные»	«Наивные»	«Повторно леченные» «Наивные»	«Наивные»	«Повторно леченные»
52,4% (11 из 21)	47,6% (10 из 21)	38,5% (20 из 52)	61,5% (32 из 52)	100% (5 из 5)	–
Генотипы					
ГТ1	ГТ2 или ГТ3	ГТ1	ГТ2 или ГТ3	ГТ1	ГТ3
18 из 21 Схемы терапии: СОФ и ЛЕД (с или без РБВ) – 8 из 18, СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 13 из 18	3 из 21 Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 3 из 3	43 из 52 Схемы терапии: СОФ и ЛЕД (с или без РБВ) – 27 из 43, СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 16 из 43	9 из 52 Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 9 из 9	4 из 5 Схемы терапии: СОФ и ЛЕД (с или без РБВ) – 3 из 4, СОФ и ДАКЛ (с РБВ) – 1 из 4	1 из 5 Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с РБВ)

Таблица 5

**Распределение пациентов на стадии Ф3–4, пролеченных ПППД,
по длительности терапии**

Показатель	12 недель	13 недель	16 недель	24 недели	26 недель
Ф3–4	13	–	–	8	–
Компенсированный ЦП	28	1	1	23	1
Декомпенсированный ЦП	2	–	–	3	–

Результаты и обсуждение

Все 299 пациентов, вне зависимости от генотипа ВГС, стадии фиброза, предыдущего опыта ПВТ, получавших лечение ПППД в соответствии с рекомендациями EASL2015, EASL2016 и AASLD2017 [2–4], достигли УВО12, среди пролеченных ИФН и РБВ – 65% (382 из 589; 95% ДИ 60,9–68,6), что свидетельствует о безусловном преимуществе терапии ПППД пациентов с ХВГС.

При этом УВО12 достигли 100% (171 из 171) «наивных» пациентов, пролеченных ПППД и 100% (128 из 128) – «повторно леченных» пациентов с ХВГС после неуспешной интерферонотерапии, что также подтверждает существенное преимущество и более высокую эффективность терапии ПППД.

При интерферонотерапии УВО12 был зафиксирован у 47% (139 из 297; 95% ДИ 41,2–52,5) пациентов с ГТ1, с ГТ2 – у 78% (29 из 37; 95% ДИ 62,6–88,9), с ГТ3 – у 84% (212 из 252; 95% ДИ 79,1–88,1).

35% (207 из 589; 95% ДИ 31,4–39,1) пациентов не ответили на ИФН-терапию, среди них преобладали пациенты с ГТ1 – 27% (159 из 207) и ГТ3 – 7% (40 из 207).

В процессе лечения схемами, включающими ПППД и РБВ, у 7,3% (4 из 55; 95% ДИ 2,4–18) развилась анемия средней степени тяжести, требующая коррекции дозы РБВ. Для сравнения: во время терапии ИФН и РБВ у 13,2% (78 из 589; 95% ДИ 10,7–16,2%) наблюдались осложнения со стороны крови, требующие коррекции дозы препарата или его отмены [12]. У 5,1% из них развилась анемия средней степени тяжести, у 47,4% – тромбоцитопения, у 6,4% – анемия и тромбоцитопения одновременно, у 9% – анемия и нейтропения одновременно, у 3,8% – нейтропения и тромбоцитопения одновременно, у 5,1% – панцитопения, у 23,2% – нейтропения. У 1,4% (8 из 589; 95% ДИ 0,6–2,7) пациентов развились аллергические реакции в виде токсидермии.

Все 100% (221 из 221) пациентов на стадии Ф0 – 3, получавших ПППД, достигли УВО12, включая «повторно леченных» пациентов.

Все 78 из 78 (100%) пациентов на стадии Ф3 – 4, завершивших курс ПППД, достигли УВО12. Из них 8 человек получали лечение свыше 12 недель в связи с задержкой элиминации вируса на 8 – 12-й неделе приема ПППД. У 6 из них стартовая вирусная нагрузка была равна или выше 1×10^6 МЕ/мл. Все 57 пациентов с ЦП, в том числе 5 – в стадии декомпенсации, успешно завершили лечение ПППД и достигли УВО12. 24 из них с компенсированным ЦП получали терапию свыше 12 недель также в связи с задержкой элиминации вируса на 8 – 12-й неделе лечения. У 11 пациентов с ЦП стартовая вирусная нагрузка была равна или выше 1×10^6 МЕ/мл. У 4 из 24 человек на старте лечения регистрировалась тромбоцитопения (ниже 70×10^6 – 2 человека, ниже 100×10^6 – 2 человека). Для сравнения, среди 70 человек на стадии Ф3 – 4, пролеченных ИФН и РБВ, лишь 30% (24 из 70; 95% ДИ 24,2 – 46) достигли УВО12, 70% (36 из 70; 95% ДИ 39,9 – 62,8) завершили терапию неудачно.

Из 55 обследованных пациентов с GT1 на мутантные аллели (МА) в ОНП гена ИЛ-28В в одной зоне и завершивших прием ПППД пациенты с вариантом гена ИЛ-28В rs12979860 СС достигли УВО12 в 100% (6 из 6) случаев, СТ – в 100% (36 из 36) случаев, ТТ – в 100% (55 из 55) случаев. Среди пациентов с МА в ОНП гена ИЛ-28В в двух зонах УВО12 достигли 100% (23 из 23). 100% (53 из 53) «повторно леченных» пациентов с МА в ОНП гена ИЛ-28В в одной или двух зонах достигли УВО12, среди «наивных» пациентов – 100% (25 из 25).

Таким образом, при соблюдении рекомендаций EASL2015, 2016, AASLD 2017 [2–4] терапия ПППД позволила достичь УВО12 у 100% (299 из 299) пациентов с ХВГС, вне зависимости от стадии фиброза и опыта предшествующей терапии ИФН.

В то же время при нарушении названных рекомендаций был зафиксирован единичный случай неудачной 12-недельной терапии ПППД.

Пациентка Ш., 1974 года рождения, страдала декомпенсированным (класс тяжести В – 7 баллов) ЦП (смешанного генеза, 1b генотип), с признаками синдромов портальной гипертензии (включая варикозное расширение вен пищевода 1 – 2 степени, асцит), гепатоспленомегалии, гиперспленизма (тромбоцитопения (менее 150×10^9 /л)). Сопутствующими заболеваниями были ожирение 2 степени, мочекаменная болезнь (камень левой почки). После 4 недель терапии в крови пациентки сохранялась вирусная нагрузка менее 100 МЕ/мл. На 8-й неделе терапии отсутствие вирусной нагрузки было констатировано с помощью качественного метода ПЦР с чувствительностью от 300 МЕ/мл,

что привело к неправильной оценке эффективности проводимой терапии (табл. 6).

Таблица 6

Динамика снижения вирусной нагрузки пациентки Ш.

Недели	Вирусная нагрузка
0 недель (старт терапии)	$3,0 \times 10^5$ МЕ/мл
Через 2 недели терапии	$7,9 \times 10^3$ МЕ/мл
Через 4 недели терапии	< 100 МЕ/мл
Через 8 недель терапии	РНК ВГС не обнаружена (чувствительность ПЦР – от 300 МЕ/мл)
Через 12 недель терапии	< 10 МЕ/мл
Через 16 недель (4 недели после завершения терапии)	170 МЕ/мл
Через 32 недели (16 недель после завершения терапии)	$1,8 \times 10^5$ МЕ/мл
Через 64 недели (48 недель после завершения терапии)	$3,5 \times 10^5$ копий/мл

Пациентка прервала курс СОФ и ЛЕД на 12-й неделе терапии, и на момент завершения терапии не был зафиксирован вирусологический рецидив или неполный ответ на терапию. Терапия не была пролонгирована, и в последующем при нарастании вирусной нагрузки определение лекарственной устойчивости ВГС к ПППД (ингибиторы NS3/4А-протеаз, ингибиторы белка NS5А, нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы полимеразы) показало наличие аминокислотной замены в позиции Y93H NS5А участка генома вируса, ассоциированной к устойчивости к даклтасвиру, эльбасвиру, ледипасвиру и велтапасвиру. Анализ клинических данных подтвердил результаты лабораторных исследований.

Заключение

Приведенные данные подтверждают, что ПППД обладают высокой эффективностью независимо от стадии фиброза, предыдущего неудачного опыта лечения ИФ-схемами, а также имеющих прогностически неблагоприятные ОНП 39743165Т> G (rs8099917) и ОНП 39738787С> Т (rs12979860) гена ИЛ-28В при тщательном соблюдении имеющихся международных рекомендаций. Широкий охват назначения безинтерфероновых схем терапии пациентам с ХВГС на ранних стадиях фиброза позволил бы остановить прогрессирование ХВГС в ЦП у данных пациентов, улучшить качество их жизни и продлить трудоспособность, а также избежать значительных затрат государства на лечение и оперативные вмешательства при декомпенсированном ЦП. Кроме того, 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 СНГ. Эффективность терапии ПППД женщин репродуктивного возраста достигает 100%, что при отсутствии доступных пренатальных фармакологических и иммунологических мер для снижения риска вертикальной трансмиссии ВГС обосновывает актуальность скрининга ВГС у женщин детородного возраста и их лечения до беременности.

Исследование подтверждает, что мониторинг эффективности терапии необходимо проводить только при помощи высокочувствительных методов ПЦР (от 10 МЕ/мл) и при задержке элиминации РНК ВГС у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза (цирроза) печени использовать пролонгированные схемы лечения. Возможными факторами пролонгирования терапии свыше 12 недель являются определяемая высокочувствительными методами ПЦР вирусная нагрузка через 4–8–12 недель от начала приема ПППД, повышение уровня печеночных трансаминаз. Назначение исследований для определения лекарственной устойчивости ВГС к ПППД на старте терапии в перспективе позволило бы назначить эффективную схему лечения.

Пациентам, нуждающимся в повторном курсе ПВТ после безуспешного курса терапии ПППД, необходимо провести тестирование на ассоциированные с резистентностью варианты ВГС (к примеру, наличие аминокислотной замены в позиции Y93H NS5A) перед инициацией повторного лечения [2]. В схемах лечения данной группы пациентов необходимы новые препараты, обладающие пангенотипической активностью (пибрентасвир, воксилапревир) [2, 9, 13, 14]. Для оперативного выявления мутаций лекарственной устойчивости ВГС при задержке элиминации вируса до завершения терапии целесообразно было бы сохранение образцов плазмы крови пациентов на старте терапии.

Литература

1. Жданов, К.В. Клиническое значение уровня тромбоцитов крови у больных хроническим гепатитом С на фоне различных вариантов комбинированной противовирусной терапии / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – № 4. – С. 116–122.

2. AASLD HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2017 [Электронный ресурс] // American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America: сайт. USA, 1999-2018. Дата обновления: 21.09.2017. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_g.pdf (дата обращения: 31.01.2018).

3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199-236.

4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology 2016 <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>

5. Curry, M.P. Effectiveness of 8- or 12-weeks of ledipasvir and sofosbuvir in real-world treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, 46 (5): 540-548 doi: 10.1111/apt.14204.

6. Bersoff-Matcha S.J., Cao K., Jason M. et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System // *Ann. Intern. Med.* 2017, 166 (11): 792-798 doi: 10.7326/M17-0377.

7. Компания «Гилеад» включила Беларусь в лицензии в сфере ВИЧ и гепатита С [Электронный ресурс] // Сетевое издание «Коалиция по готовности к лечению»: сайт. Санкт-Петербург, 2006-2018. URL: <http://i-pcru.org/2017/08/24/kompaniya-gilead-vklyuchila-belarus-i-ukrainu-v-litsenzii-v-sfere-vich-i-gepatita-s/> (дата обращения: 04.02.2018).

8. Sarrazin, C. Клиническое значение устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам прямого действия // *Journal of Hepatology* 2016, 64: 486-504.

9. Sarah, L. Greig Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C // *Drugs* 2016; 76: 1567-1578 doi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-016-0648-2>.

10. Гасич, Е.Л. Молекулярно-генетическая характеристика вирусов гепатитов В, С и иммунодефицита человека первого типа: филогенетический анализ, генотипическая структура и популяционно-территориальные особенности распространения : автореф. дис. – д-ра биол. наук / Е.Л. Гасич. – Минск, 2017. – С. 136–138.

11. ВОЗ. Информационный бюллетень Здоровье девочек и женщин Сентябрь 2013 г. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/ru/>.

12. Жаворонок, С.В. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С / С.В. Жаворонок [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 2. – С. 6–14.

13. Bourlière M., Gordon S.C., Flamm S.L. et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection // *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, 376: 2134-2146 doi: 10.1056/NEJMoa1613512.

14. Poordad F., Felizarta F., Asatryan A. et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment // *Hepatology* 2017; 66 (2): 389-397 doi: 10.1002/hep.29081.

References

1. Zhdanov, K.V. *Zhurnal infektologii*, 2011; 4: 116-122 (In Russian).

2. AASLD HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2017 [Electronic resource] // American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America: site. USA, 1999-2018. Update date: 21.09.2017. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_g.pdf (date of the application: 31.01.2018).

3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *Journal of Hepatology* 2015; 63: 199-236.

4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology* 2016 <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>

5. Curry, M.P. Effectiveness of 8- or 12-weeks of ledipasvir and sofosbuvir in real-world treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, 46 (5): 540-548 doi: 10.1111/apt.14204.
6. Bersoff-Matcha S.J., Cao K., Jason M. et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System // *Ann. Intern. Med.* 2017, 166 (11): 792-798 doi: 10.7326/M17-0377.
7. Компания «Gilead» вклjučила Беларусь' в лицензии в сфере ВИЧ и гепатита C [Electronic resource] // Setevoe izdanie «Kolicija po gotovnosti k lečeniju»: site. St. Petersburg, 2006-2018. URL: <http://i-pcr.u.org/2017/08/24/kompaniya-gilead-vklyuchila-belarus-i-ukrainu-v-litsenzii-v-sfere-vich-i-gepatita-s/> (date of the application: 04.02.2018). (In Russian).
8. Sarrazin, C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice // *Journal of Hepatology* 2016, 64: 486-504 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.011>.
9. Sarah, L. Greig Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C // *Drugs* 2016; 76: 1567-1578 doi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-016-0648-2>.
10. Gasich E. L. Molekuljarno-genetičeskaja karakteristika virusov gepatitov V, S i imunodeficitna čeloveka prvogo tipa: filogenetičeskij analiz, genotipičeskaja struktura i populjacionno-territoriálne osobennosti rasprostraneniija [Molecular-genetic characteristics of the viruses of hepatitis B, C and human immunodeficiency of the first type: phylogenetic analysis, genotypic structure and population-territorial features of distribution [dissertation] Minsk, 2017. P. 136-138. (In Russian).
11. VOZ. Informacionnyj bjulleten' Zdorov'e devoček i ženshin Sentjabr' 2013 g. - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/ru/>. (In Russian).
12. Zhavoronok S.V. Immunopatologija, allergologija, infektologija, 2017; 2: 6-14. (In Russian).
13. Bourlière M., Gordon S.C., Flamm S.L. et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection // *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, 376: 2134-2146 doi: 10.1056/NEJMoa1613512.
14. Poordad F., Felizarta F., Asatryan A. et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment // *Hepatology* 2017; 66 (2): 389-397 doi: 10.1002/hep.29081.

Авторский коллектив:

Жаворонок Сергей Владимирович — профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375-296-553-387, e-mail: Zhavoronok.S@mail.ru

Гутмане Вита Раймондовна — врач-интерн Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-297-54-78-90, e-mail: vudmin@gmail.com

Барьяш Татьяна Михайловна — заведующая консультативно-диспансерным кабинетом вирусных гепатитов Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-334-16-45, e-mail: gikb@tut.by

Солдатенко Ольга Владимировна — врач консультативно-диспансерного кабинета вирусных гепатитов Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-334-16-45, e-mail: olgasol@tut.by

Зновец Татьяна Владимировна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета; тел.: +375-297-75-29-24, e-mail: znota@mail.ru

Мицура Виктор Михайлович — профессор кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +375-232-35-97-13, e-mail: mitsura_victor@tut.by

Воропаев Евгений Викторович — проректор по научной работе Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375-232-35-97-08, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Гасич Елена Леонидовна — ведущий научный сотрудник Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, к.б.н., доцент; тел.: +375-17-267-32-67, e-mail: elena.gasich@gmail.com.

Яговдик-Тележная Елена Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +375-17-334-14-62, e-mail: sergei-telegin@mail.ru

Сиваченко Лариса Васильевна — заведующая кабинетом ультразвуковой диагностики Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-237-78-21, e-mail: gikb@tut.by

Анисько Людмила Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, заведующая лабораторией Городской клинической инфекционной больницы г. Минска, к.м.н.; тел.: +375-293-23-11-89, e-mail: luidok@mail.ru

Жмуровская Людмила Степановна — заведующая отделением вирус-ассоциированных циррозов печени Городской клинической инфекционной больницы г. Минска, к.м.н.; тел.: +375-17-337-78-20, e-mail: gikb@tut.by

Крапивина Светлана Владимировна — заведующая отделением хронических вирусных гепатитов Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-237-78-21, e-mail: gikb@tut.by

Юровский Николай Николаевич — главный врач Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-334-25-12, e-mail: gikb@tut.by

Юркевич Игорь Викторович — соискатель кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета; тел.: +375-291-92-98-04, e-mail: gikb@tut.by

Карпов Игорь Александрович — заведующий кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375-296-50-62-06, e-mail: infection@bsmu.by