

Дудина К.Р., Знойко О.О., Козина А.Н., Филина Л.Д.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. Основными проблемами противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) являются низкая эффективность у пациентов с наличием неблагоприятных прогностических факторов ответа на лечение и развитие побочных реакций (нежелательных явлений – НЯ).

Цель - анализ влияния предикторов эффективности ПВТ на развитие НЯ у пациентов ХГС.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов с ХГС в возрасте от 18 до 68 лет без цирроза печени (n=18 - генотип 1b HCV, n=12 - генотипы 2 и 3 HCV; rs12979860 гена ИЛ-28В: n=12 генотип СС, n=13 генотип СТ, n=5 генотип ТТ). Длительность ПВТ (пегилированный ИФН + рибавирин) у пациентов, инфицированных генотипом 1b HCV, составляла 48 недель, а генотипами 2 и 3 HCV - 24 недели. Динамический контроль эффективности и безопасности ПВТ проводился с помощью биохимического и клинического анализов крови (2 и 4 недели, далее - ежемесячно), определением уровня РНК HCV в крови (4, 12, 24 и 48 недели ПВТ) количественным методом ПЦР (чувствительность – 15 МЕ/мл). В качестве генетически детерминированного предиктора эффективности ПВТ были исследованы варианты полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В методом генотипирования, представляющего собой модифицированный метод «примыкающих проб», позволяющий выявлять однонуклеотидные замены в генах.

Результаты. Среди 30 пациентов, включенных в исследование, в 77% случаев ПВТ была закончена согласно назначенной схеме. Лечение досрочно было завершено у 7 (23,3%) пациентов: в 57,1% (4/7) случаев в связи с развитием серьёзных нежелательных явлений (из них в 50% (2/4) случаев они зарегистрированы в первые 12 недель терапии) и в 42,9% (3/7) случаев из-за отсутствия раннего вирусологического ответа (РВО). У пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3 HCV, в 100% случаев зарегистрированы быстрый вирусологический ответ (БВО) и РВО, а также достоверно чаще по сравнению с пациентами с ХГС, инфицированных генотипом 1b, выявлен БВО (100% и 33,3%, $p=0,0003$). В целом, БВО и РВО зарегистрированы в 60% (18/30) и в 89,3% (25/28) случаев, соответственно.

У пациентов с ХГС на фоне ПВТ регистрировались изменения в общем и биохимическом анализах крови, снижение массы тела и депрессивное расстройство. В большинстве случаев развивались такие НЯ, как лейкопения (100%), нейтропения (85,7%), анемия (90%), тромбоцитопения (66,7%), а также потеря веса (63,3%).

Основным нежелательным явлением на фоне ПВТ была лейкопения, которая в большинстве случаев была 2 и 3 степени ($WBC < 3,0 \cdot 10^9/\text{л}$). У троих пациентов, инфицированных генотипом 1b HCV, лейкопения I степени регистрировалась еще до начала лечения. Связи варианта полиморфизма гена ИЛ-28В с развитием лейкопении не выявлено. Лейкопения в 62% и нейтропения в 67% случаев выявлялась при генотипе 1b HCV и в 79,2% случаях у пациентов с наличием неблагоприятной Т аллели (генотипы ТТ и СТ) rs 12979860 гена ИЛ-28В. Лейкопения 2-3 степени также чаще ассоциировалась с возрастом пациентов старше 40 лет, а нейтропения - с индексом массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$. Пациентам с развитием лейкопении и нейтропении 3 степени снижалась доза ПЕГ-ИФН и применялся стимулятор лейкопоза.

Вторым по частоте выявления НЯ регистрировалась анемия. В 67% случаев анемия была первой степени, что не требовало коррекции доз ПВТ. Развитие анемии 2-3 степени ($\text{Hb} < 100 \text{ г/л}$), требующей коррекции доз препаратов или их отмены, чаще регистрировалось у пациентов, инфицированных 1 генотипом HCV, в возрасте старше 40 лет, женского пола, с $\text{ИМТ} \leq 25 \text{ кг/м}^2$ и исходно высоким уровнем виремии HCV ($> 8 \cdot 10^5 \text{ МЕ/мл}$). В 75% случаев анемия обнаружена у пациентов с наличием неблагоприятной Т аллели (генотипы ТТ и СТ) rs12979860 гена ИЛ-28В. Пациентам со 2-й степенью анемии была снижена доза рибавирина.

ПВТ также оказала влияние и на тромбоцитарный росток крови, что было обнаружено в 66,7% случаев, из них 70% - тромбоцитопения 1 степени. Снижение количества тромбоцитов, также как и нейтропения, преимущественно (78,9%) выявлялось при инфицировании генотипом 1b HCV. Не выявлено связи варианта полиморфизма гена ИЛ-28В с развитием тромбоцитопении.

Анализ связи НЯ с генотипом вируса гепатита С и вариантом полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В показал, что неблагоприятная аллель Т исследуемого полиморфизма так же, как нейтропения и анемия, превалировала и среди пациентов с повышением общего билирубина и снижением уровня глюкозы, что составило 71,4% и 85,7%, соответственно. С генотипом вируса гепатита С аналогичной корреляции не обнаружено.

В исследуемой группе в 63,3% случаев произошло снижение массы тела более 5% на фоне ПВТ, при этом у 73,7% пациентов потеря веса не превышала 10% от исходной, а у трети (26,3%) была более 10%. Снижение массы тела на фоне ПВТ не коррелировало с генотипом вируса и вариантом полиморфизма гена ИЛ-28В, в то же время снижение веса более 10% регистрировалось в 80% случаев у пациентов, инфицированных

генотипом 1b HCV. При генотипе 1b HCV в 75% случаев снижение массы тела наступало в первые 12 недель ПБТ, при 2 и 3 генотипах HCV - в 57,2% случаев после 12 недели ПБТ.

Среди пациентов, получавших ПБТ, в 17% случаев выявлено депрессивное расстройство, и только легкой степени, оцениваемое по шкале Бека. Депрессия, в отличие от других НЯ, регистрировалась только у пациентов, инфицированных 2 и 3 генотипами HCV, и в 60% случаев с наличием благоприятного генотипа CC rs 12979860 гена ИЛ-28В.

Анализируя эффективность проводимой ПБТ, было выявлено, что на фоне ПБТ после нормализации АлАТ в крови в последующем регистрировалось повышение её активности у трети пациентов, которые в большинстве случаев были инфицированы генотипом 1b HCV (87,5%) и с наличием неблагоприятной аллели T rs 12979860 гена ИЛ-28В (71,4%).

Заключение. Анализ нежелательных явлений ПБТ показал, что они в большинстве случаев регистрировались у носителей неблагоприятной аллели T rs 12979860 гена ИЛ-28В и при инфицировании генотипом 1b HCV, т.е. при наличии тех факторов, которые являются неблагоприятными предикторами эффективности ПБТ.

Dudina K.R., Znoyko O.O., Kozina A.N., Filina L.D.

**PREDICTORS OF EFFECTIVE ANTIVIRAL THERAPY AND
ADVERSE EVENTS ANALYSIS IN GROUP OF PATIENTS WITH
CHRONIC HEPATITIS C**

*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after
AI Evdokimov, Moscow, Russia*

Analysis of adverse events (leukopenia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia, weight loss) of chronic hepatitis C antiviral therapy has shown that in most cases they were recorded in carriers of the unfavorable T allele rs12979860 IL-28B gene and genotype 1b HCV – predictors for unfavorable antiviral therapy results.

Дудук Н.И., Зиматкин С.М.

**СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
В ПЕЧЕНИ ПОТОМСТВА БЕЛЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОБТУРАЦИОННОГО ХОЛЕСТАЗА
МАТЕРИ**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. В развитии холестатических заболеваний у беременных участвуют генетические и гормональные факторы. Полагают,