

На правах рукописи

ГАНЧЕНКО

Роман Анатольевич

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО СИНДРОМА  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

3.1.22 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Эсауленко Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор.

**Официальные оппоненты:**

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней Казанской государственной медицинской академии-филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Козлов Константин Вадимович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры и клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » 2022 г. в 13 часов 15 минут на заседании диссертационного Совета 21.2.050.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, корп. 44, зал заседаний Ученого Совета, ауд.12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8 и на сайте <http://www.lspbgmu.ru/ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.050.02

доктор медицинских наук, профессор

**Александров Альберт Леонидович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническим гепатитом С (ХГС) в мире страдает 58 млн. человек, что составляет 1,1% населения Земли и позволяет отнести заболевание к одному из наиболее распространенных [WHO. Key facts., 2021]. ХГС является одной из самых острых проблем и для здравоохранения Российской Федерации (РФ), особенно на протяжении последнего десятилетия [Жданов К.В., Козлов К.В., 2016; Эсауленко Е.В., и др., 2018].

В 2019 г. от гепатита С в мире умерло 290 000 человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время известно, что вирус гепатита С (ВГС) может играть триггерную роль в развитии аутоиммунных нарушений печени и других органов [Boleto G. et al., 2020]. Персистенция вируса, как в гепатоцитах, так и в лимфоидных клетках организма пациента, приводит к нарушениям функционирования иммунной системы. Возможным проявлением является выработка органонеспецифических и неорганоспецифических аутоантител (НОСА) в сыворотке крови, что в ряде случаев сопровождается аутоиммунным поражением печени и других органов [Shahini E et al., 2018].

Таким образом, ВГС является возбудителем, инфицирование которым приводит к хроническому гепатиту с мультисистемным поражением и в ряде случаев сопровождается аутоиммунным синдромом [Flores-Chávez A., et al., 2017].

Назначение препаратов интерферона (ИФН) нередко способствует ослаблению аутоиммунных реакций параллельно со снижением уровня вирусемии. Данный факт является еще одним доказательством, что вирус может быть этиологическим агентом аутоиммунных заболеваний. Однако, терапия ХГС с использованием препаратов ИФН у пациентов даже без аутоиммунного компонента, может привести к развитию разнообразных аутоиммунных симптомов и синдромов. Их выраженность варьирует от бессимптомного образования аутоантител до развернутой клинической картины классического аутоиммунного заболевания [Фазылов В.Х. и др., 2009]. Следовательно, до начала терапии требуется определение исходного спектра аутоантител и их концентрации из-за необходимости особого подхода к лечению данной категории пациентов. ИФН-содержащие схемы по-прежнему сохраняют актуальность. В последнее время при их использовании у пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа (Гт), включают ингибитор протеазы, что повышает эффективность. Многие врачи считают, что данные схемы достаточно эффективны, а главное, экономичны. В 2015г. в РФ зарегистрированы препараты с прямым противовирусным действием (ППВД), использование

которых у пациентов с ХГС и сопутствующим аутоиммунным синдромом наиболее перспективно, но требует фармакоэкономического подтверждения.

### **Степень разработанности темы**

В 2016г. РФ вместе с другими странами – членами ВОЗ подписала Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусным гепатитам, главная цель которой – элиминация вирусных гепатитов к 2030 г. [Resolution WHA 69.22. Global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, for the period 2016–2021, 2016].

Достичь значительного снижения заболеваемости, кумулятивного числа больных и смертности, связанной с ХГС возможно только при расширении охватом терапией и использовании высокоэффективных противовирусных препаратов [Ющук Н.Д. и др., 2020; Михайлов М.И. и др., 2019].

В условиях изменившейся парадигмы ПВТ – использование ПППД у пациентов с ХГС, инфицированных вирусом 1Гт на фоне аутоиммунного синдрома позволит снизить количество побочных реакций и повысить шанс на выздоровление. Увеличить охват терапией пациентов и минимизировать затраты возможно при использовании отечественных препаратов с высокой эффективностью и безопасностью. В РФ в 2016 г. зарегистрирован ингибитор протеазы NS3 – нарлапревир (НРВ), который может быть использован в различных сочетаниях – как с интерфероном, так и без него [Маевская М.В. и др., 2017; Климова Е.А. и др., 2019; Гусев Д.А., и др., 2020; Климова Е.А. и др., 2020]. Проведение фармакоэкономических сравнительных исследований различных схем ПВТ позволит установить наиболее оптимальную из них, в том числе для НОСА-положительных пациентов. Всё вышеизложенное предопределило цель и задачи настоящей работы.

### **Цель исследования**

Оценить клиническую значимость проявлений аутоиммунного синдрома при ХГС и обосновать оптимальную тактику терапии на основании результатов фармакоэкономического исследования.

### **Задачи исследования**

1. На основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального анализа установить наиболее типичный профиль пациентов с ХГС с учетом стадии заболевания и молекулярно-генетической характеристики вируса.
2. Оценить встречаемость НОСА, их клиническую значимость и потенциал, как фактора риска развития тяжелого течения заболевания.

3. Изучить возможность использования ИФН – содержащих схем ПВТ, в том числе с включением препарата нарлапревир, при ХГС у НОСА – положительных пациентов с определением частоты развития нежелательных явлений.

4. Провести оценку фармакоэкономической эффективности схем ПВТ, направленных на излечение «типичного» пациента с ХГС, при включении препарата нарлапревир в ИФН-содержащие и безинтерфероновые режимы.

### **Научная новизна**

На основании клинико-информационной базы, созданной в процессе обследования пациентов с хроническими вирусными гепатитами, впервые установлены наиболее часто встречаемые характеристики пациентов с ХГС, проживающих в Санкт-Петербурге: инфицирование ВГС 1Гт, отсутствие цирроза печени и ПВТ в анамнезе.

В ходе проведенного анализа результатов, полученных при сравнении клинического течения ХГС в зависимости от наличия/отсутствия НОСА получены дополнительные данные, подтверждающие более тяжелое течение заболевания у НОСА-положительных пациентов и возможность использования при их лечении препаратов ИФН.

Впервые при использовании метода фармакоэкономического анализа схем комбинированной ПВТ, с включением отечественного препарата НРВ (ингибитор протеазы) в комбинации с ИФН и без него, установлена наиболее оптимальная схема для пациентов с ХГС, составляющих большинство в когорте обследованных.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о клиническом течении ХГС у взрослых.

Определена современная клиническая характеристика типичного случая ХГС. Доказано негативное влияние маркеров аутоиммунного синдрома на течение заболевания и ассоциацию НОСА с выраженностью фиброза печени и уровнем вирусной нагрузки.

Разработан дифференцированный подход в назначении схем ПВТ с включением препарата нарлапревир пациентам с типичным течением ХГС, который основан на результатах фармакоэкономического анализа.

### **Методология и методы исследования**

Решение поставленных в работе задач осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследований в рамках сравнительного, логического и статистического

анализов, а также графической интерпретации информации. Применены методы клинического, лабораторного и инструментального определения степени состояния больного.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с ХГС, проходивших углубленное обследование в инфекционном стационаре Санкт-Петербурга в рамках дневного режима пребывания, заболевание характеризовалось: в 74% случаев отсутствием или маловыраженным фиброзом печени; в 53,5% случаев инфицированием пациентов ВГС 1 Гг; во всех случаях – без проведения этиотропной терапии в анамнезе.

2. Нарушение белково-синтетической функции печени с гипергаммаглобулинемией и тромбоцитопенией, коррелирующие с высокой вирусной нагрузкой (ВН), выраженным фиброзом печени и наличием внепеченочных проявлений (30% случаев) у НОСА – положительных пациентов с ХГС, позволяет предположить значимость аутоантител как фактора риска развития более тяжелого клинического течения заболевания.

3. Комбинированная ПВТ, в том числе с нарлапревиром, характеризовалась удовлетворительным профилем безопасности у пациентов вне зависимости от наличия НОСА. В ходе проведения фармакоэкономического анализа различных схем ПВТ с включением нарлапревира установлена наиболее оптимальная, как с точки зрения эффективности, так и экономической составляющей для типичных пациентов дневного стационара.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила актуальность для практики лечения ХГС, что является весьма значимым ввиду высокой распространенности данного заболевания. Степень обоснованности и достоверности результатов проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, анализом полученных данных, наблюдением и использованием современных методов исследования с применением статистических методов.

Основные положения работы представлены на IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 2017г.); V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания (Сочи, 2018); X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 2018 г.).

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 4 в журналах (3 – Scopus), входящих в перечень рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор совместно с научным руководителем определил тему исследования, цель и задачи, самостоятельно разработал дизайн исследования, осуществил клиническое обследование и наблюдение пациентов, провел ретроспективный анализ историй болезни, осуществил поиск литературных источников для обзора литературы. Автор полностью сформировал базу данных по результатам обследования пациентов, выполнил статистическую обработку материала, обобщил полученные результаты.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты научной работы внедрены в практическую работу врачей инфекционистов СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17» и используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованной литературы, включающего 143 источника, в том числе 41 отечественный и 102 иностранных. Работа содержит 26 таблиц и 7 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено в период 2015–2019 гг. на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, клинической базе кафедры – СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина».

Проведено «углубленное» обследование 708 пациентов с клинико-лабораторными проявлениями хронического вирусного гепатита, направленных врачом-инфекционистом

поликлиники по месту жительства. Для проведения дальнейшего анализа выделено 555 пациентов с ХГС, в том числе с циррозом печени (ЦП), в возрасте 19 – 79 лет ( $45,0 \pm 12,3$ ), 60,7% (n=337) женщин и 39,3% (n=218), (p=0,1803) мужчин, не получавших ранее этиотропную терапию.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование пациентов включало сбор жалоб и анамнез заболевания, клинический осмотр по органам и системам, выполнение клинического и биохимического анализа крови. Степень нарушения функций печени у пациентов с циррозом определяли с использованием классификации Child-Tutcotte-Pugh.

РНК ВГС в плазме крови (качественно и количественно) проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем пациентам с РНК ВГС+ определен генотип вируса.

При определении титра аутоантител использован метод непрямой реакции иммунофлюоресценции (н-РИФ) на тройном субстрате, с определением 6 типов свечения, включающем ткани печени, почек, желудка крысы и Нер 2 клеточную линию человека.

При наличии показаний пациентам проводили инструментальное обследование: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, фиброгастродуоденоскопия. Степень выраженности фиброза печени определяли методом непрямой транзитной ультразвуковой эластометрия печени при помощи аппарата FibroScan (Echosens, Франция) по стандартной методике. Оценка результатов проводилась по баллам от 0 до 4 баллов (по Метавир) и соответствовало стадии поражения печени: 0 — отсутствие фиброза, 4 — цирроз печени.

ПВТ проведена с использованием пролонгированных ИФН: пег-ИФН-альфа-2а и пег-ИФН-альфа-2b в сочетании с рибавирином (РИБ). Пациентам с ВГС 1b генотипом и компенсированным поражением печени назначали комплексную терапию пег-ИФН, НРВ, бустированным ритонавиром в сочетании с РИБ. Схема терапии включала приём препаратов в стандартных дозировках в соответствии с инструкциями фирмы-производителя.

Для оценки эффективности различных тактик терапии ХГС в схемах с препаратом НРВ нами использован метод фармакоэкономического анализа – «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis). В качестве критерия оценки экономической эффективности лекарственной терапии принята стоимость одного излеченного пациента, рассчитанная по формуле: стоимость одного излеченного пациента = стоимость курса ПВТ / эффективность режима ПВТ.

Определение рекомендуемой длительности ПВТ и оценка эффективности проводилась путем анализа результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований, а также их использования в реальной клинической практике.



Оценка эффективности ПВТ произведена на основании определения концентрации ВГС в плазме крови спустя 12 недель после завершения приема лекарственного препарата (УВО12) для безинтерферонового режима ПВТ или спустя 24 недели после завершения приема лекарственного препарата (УВО24) для ИФН-содержащего режима.

Стоимость лекарственных препаратов рассчитывали, исходя из цен заключенных контрактов, размещенных на едином портале государственных закупок на 20.09.2020г. (<http://zakupki.gov.ru>).

При оценке затрат на проведение ПВТ не учитывали стоимость сопроводительной терапии, а также затрат на лабораторный мониторинг.

При статистической обработке данных использовали программы Statistica и SPSS 22.0. Количественные статистические показатели представляли среднеквадратическими и средними величинами ( $M \pm SD$ ), а также медианами ( $Me$ ; 25/75), рассчитывали относительный риск с 95% достоверным интервалом (ДИ). Достоверный критический показатель нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Протокол исследования и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Установлено, что у включенных в исследование 708 пациентов, обратившихся за специализированной медицинской помощью в дневной стационар для углубленного обследования, в 78,4% ( $n=568$ ) случаев подтвержден диагноз ХГС, в 14,4% ( $n=102$ ) – хронический гепатит В (ХГВ). В 5,5% ( $n=39$ ) случаев имел место хронический гепатит В + С, в 1,7% ( $n=11$ ) – различные варианты микст-инфекции. У 2,4% ( $n=13$ ) пациентов РНК ВГС в плазме крови не было обнаружено и диагноз ХГС отменен. Таким образом, доля пациентов с ХГС составила 76% ( $n=555$ ).

При первичном осмотре, из 555 пациентов с ХГС, обратившихся в инфекционный стационар, большинство (61,6%) пациентов жалоб не предъявляли, причиной обращения за медицинской помощью послужило случайное выявление антител к ВГС.

Среди выявленной сопутствующей патологии у пациентов преобладали болезни желчевыводящих путей и поджелудочной железы (52%), также регистрировались болезни системы кровообращения (27%) и признаки печёночной энцефалопатии (29%). В 16% случаев диагностированы болезни органов кроветворения (анемия, тромбоцитопения), в 17% – болезни органов пищеварения, в 12% – заболевания почек (гломерулонефрит), 6% – аутоиммунный тиреоидит.

По результатам клинического анализа крови у пациентов с ХГС, установлены эритропения – 14% случаев (n=77), тромбоцитопения – у 18,7% (n=104), анемия – у 16% (n=89). Лейкопения выявлена у 7% (n=39) пациентов, лейкоцитоз – у 2,5% (n=14). У 4,1% (n=23) пациентов отмечена нейтропения.

Проанализированы показатели, полученные в ходе биохимического исследования пациентов с ХГС. До начала ПВТ отмечалось незначительное повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ,  $75,2 \pm 12,3$ ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ,  $54,4 \pm 12,6$ ) и уровня общего билирубина ( $25,9 \pm 3,9$ ).

Всем пациентам проводили определение РНК ВГС в плазме крови (качественный и количественный тест). У большинства пациентов (97,6%) уровень ВН находился в пределах  $1,52 \times 10^3 - 2,74 \times 10^8$  МЕ/мл. У 2% пациентов не удалось определить ВН, а у 0,4% – она составляла  $<150$  МЕ/мл.

Средний возраст пациентов с ЦП составлял  $47,3 \pm 7,5$  лет, с F0-F3 –  $38,9 \pm 10,6$  лет. Данные различия были статистически значимы ( $p=0,0001$ ).

При оценке выраженности фиброза печени установлено, что у большинства обследованных степень фиброза минимальна или вовсе отсутствует: F0 – 53% (n=294) пациентов, F1–F2 – 21% (n=116). Доля F3–F4 составила 26% (n=145).

При определении генотипа ВГС у 555 пациентов, как с ЦП, так и с фиброзом F0-F3, доминировал ВГС 1 Гт, что составляло 53,5%. ВГС 2 Гт выявлен у 11% пациентов (n=61), из них 5% (n=5) в стадии ЦП и 12,3% (n=56) с фиброзом F0-F3 ( $p=0,024$ ). ВГС 3 Гт определен у 197 человек, что составляло 35,4% (рис. 1).

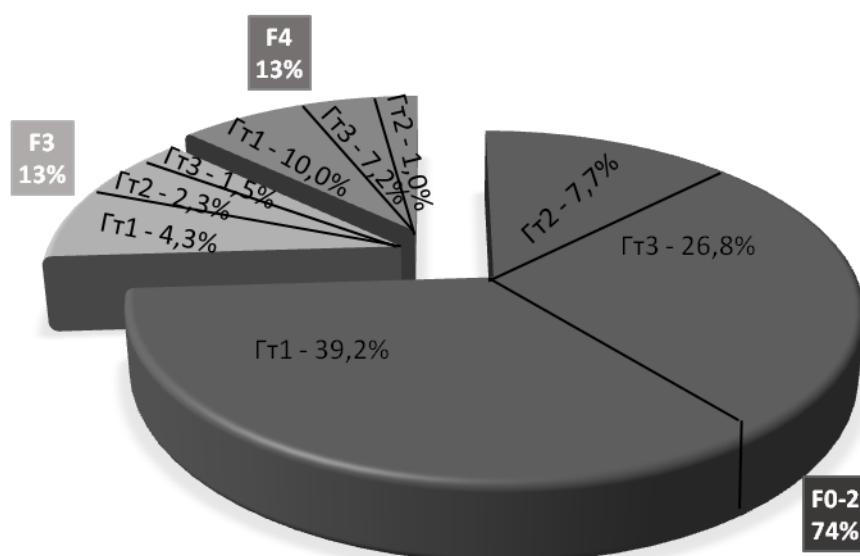


Рисунок 1 – Структура распределения пациентов с ХГС в зависимости от молекулярно-генетической характеристики вируса и степени фиброза печени (METAVIR), %. (n=555)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в общей структуре ХВГ у пациентов, обратившихся в дневной стационар для углубленного обследования, в большинстве случаев (74%) определена степень фиброза печени F0-F2.

Практически половина пациентов с ХГС в возрасте от 19 до 74 лет ( $45,0 \pm 12,3$  лет) были инфицированы ВГС 1 Гт – 53,5% (n=297). Доля пациентов, инфицированных ВГС 1 Гт и фиброзом печени F0-F2 составила 39,2% – наиболее часто встречаемые пациенты – «типичный профиль пациента с ХГС».

Течение заболевания характеризовалось цитолитической активностью и гипербилирубинемией. В клиническом анализе крови наиболее часто выявлялись тромбоцитопения и изменения в процентном соотношении лимфоцитов и нейтрофилов.

Для дальнейшего проведения ПВТ, у 98 пациентов с ХГС в сыворотке крови определяли неорганоспецифические аутоантитела (НОСА).

В исследовании частота антинуклеарных антител (ANA) в общей популяции составляла 32,7%. На втором месте по встречаемости были антитела к гладкой мускулатуре (ASMA) – 7,1% и антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (Anti-LKM-1) – 6,1%, антимитохондриальные антитела (AMA) определены только в 1% случаев.

В данной выборке пациентов (n=98), аутоантитела чаще выявлялись у женщин (59%) чем у мужчин (41%), ( $p > 0,05$ ). Частота выявления ANA (64,1%) была наиболее высокой в общей структуре аутоантител, что влияло на стадию заболевания и скорость прогрессирования фиброза печени, а также определяла эффективность ПВТ.

В результате проведенного сравнительного анализа пациентов с циррозом печени (n=29) и без него (n=69), НОСА встречались в два раза чаще при F4 изолированно или в сочетании с другими аутоантителами – 58,6% пациентов с циррозом и у 31,8% – с фиброзом печени F0-F3 ( $p = 0,0009$ ). Число мужчин в данной выборке (n=98) составляло 44,0%, женщин – 56% ( $p > 0,05$ ).

Для определения возможных особенностей клинического течения заболевания и результатов лабораторного исследования были сформированы две группы: 1 группа – пациенты с наличием в сыворотке крови аутоантител (n=39); 2 группа – пациенты, в сыворотке крови которых аутоантитела не обнаружены (n=59).

При анализе частоты печеночных аутоантител (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM-1) в зависимости от гендерной принадлежности, было выявлено, что в группе с наличием НОСА, число женщин превышало число мужчин, что составляло 59% (n=23), число мужчин составляло 41% (n=16), данные различия являлись статистически значимыми ( $p = 0,01$ ).

В клиническом анализе крови выявлено достоверное снижение количества тромбоцитов у НОСА-положительных (Ме 129,0 (102,0/174,0)) относительно НОСА-отрицательных (Ме 154,0 (121,0/205)) пациентов ( $p=0,0001$ ). Показатели гемоглобина в сравниваемых группах статистически не различались (Ме 124,0 (104,0/130,0)) и 129,0 (106,0/142,0), ( $p>0,05$ ).

В группе пациентов без наличия аутоантител, активность АлАТ превышала в два раза показатель НОСА-положительных пациентов (Ме 98,0 (56,7/114,7) и 52,4 (40,0/72,0) Ед/л, ( $p=0,01$ ).

Уровень общего белка у НОСА-положительных пациентов соответствовал Ме 53,0 (50,0/57,0), у НОСА-отрицательных 63,0 (57,0/75,0), ( $p=0,001$ ). Медиана альбумина у пациентов с наличием аутоантител была Ме 50,7 (52,3/59,3), а в группе без них – Ме 58,2 (41,0/62,0), ( $p=0,01$ ), показатель гамма-глобулина - Ме 26,6 (19,8/31,7) и Ме 20,3 (18,4/22,8), ( $p=0,04$ ) соответственно.

При статистическом анализе расчета относительного риска (RR) с 95% доверительным интервалом (ДИ), у пациентов с наличием аутоантител ( $n=39$ ) и без них ( $n=59$ ), до старта ПВТ, установлено, что степень выраженности фиброза печени у пациентов с наличием аутоантител выше в три раза по сравнению с пациентами без них (RR 3,0 (1,6–5,7)). Отмечено, что ВН у пациентов с наличием НОСА, была в 2,6 раза выше (RR 2,6 (1,4–5,0)). Число женщин превышало число мужчин в 1,4 раза, что являлось статистически значимо. Показатели фиброза печени и ВН являлись статистически достоверными, что вероятно связано с присутствием аутоантител в сыворотке крови.

Пациенты с наличием неорганоспецифическими аутоантителами чаще жаловались на постоянную слабость (56%), кожный зуд и артралгию.

У НОСА-положительных пациентов течение заболевания характеризовалось значимым нарушением белково-синтетической функции печени с гипергаммаглобулинемией и тромбоцитопенией, и коррелировало с высокой ВН и степенью фиброза печени. При сравнительном анализе биохимических показателей выявлено, что у пациентов с наличием НОСА определена недостаточность белково-синтетической функции печени, которая проявлялась гипопротеинемией и гипоальбуминемией.

Пациентам с ХГС наличием/отсутствием аутоантител была проведена ПВТ, в схему которой включали ПИФН. У 33% пациентов, инфицированных ВГС Гт1, использовали препарат НРВ, бустированный РТВ, что могло увеличить эффективность терапии без дополнительных нежелательных явлений. Доля ответивших на ПВТ с использованием ПИФН вне зависимости от генотипа ВГС и наличия НОСА, определена эффективность, составившая 81,6%. ВН в данный срок наблюдения в группе пациентов НОСА-положительных была положительной в 28,2% случаев, а у НОСА-отрицательных – в 11,8% случаев.

В конце проведенного лечения (24 недели) в группе пациентов с наличием НОСА, установлена эффективность ПВТ, которая составила 71,8%. В данной группе пациентов на ПВТ не ответили 11 человек (28,2%), восемь из которых были инфицированы ВГС Гт3 и цирротической стадией заболевания и трое – ВГС Гт1 и фиброзом печени F0- F2.

У ответивших на ПВТ пациентов из группы с наличием аутоантител (n=28) активность АлАТ достоверно снизилась. До и после лечения, в клиническом анализе крови выявлена статистическая разница по уровню тромбоцитов, Me 129,0 ×10<sup>9</sup>/л (102,0/174,0) и Me 158,0 ×10<sup>9</sup>/л (102,0/184,0) соответственно, p=0,0001. А также прослеживалась положительная динамика в нормализации белково-синтетической функции печени.

В конце проведенного лечения (24/48 недель) в группе пациентов без аутоантител эффективность ПВТ составила 88,1%. В данной группе семь пациентов не ответили на ПВТ, что составило 11,9%.

После проведенного лечения у 52 пациентов также отмечалось снижение активности АлАТ Me 98,0 Ед/л (56,7/114,7) и Me 54,5 Ед/л (48,0/84,0), p=0,0001 и рост уровня тромбоцитов Me 154,0 ×10<sup>9</sup>/л (121,0/205) и Me 181,0 ×10<sup>9</sup>/л (106,0/208,0) соответственно, p=0,0001. В обеих группах установлено статистически значимое снижение активности АлАТ и повышение уровня тромбоцитов. Активность АлАТ до ПВТ составляла Me 98,0 Ед/л (56,7/114,7), а после лечения – Me 54,5 Ед/л (48,0/84,0), p=0,0001. В клиническом анализе крови показатель тромбоцитов до и на фоне проведенного лечения достоверно увеличился с Me 154,0 ×10<sup>9</sup>/л (121,0/205) до Me 181,0 ×10<sup>9</sup>/л (106,0/208,0) соответственно, p=0,0001.

Отмечено, что у двух пациентов с наличием ANA на старте ПВТ, после проведенного лечения печеночные антитела не определялись. Титры AMA, ASMA, Anti-LKM-1 до и на фоне ПВТ оставались без изменений.

В обеих группах установлено статистически значимое снижение активности АлАТ и повышение уровня тромбоцитов. У двух пациентов с наличием аутоантител (с ЦП и без цирроза) после ПВТ выявило снижение титра ANA в сыворотке крови ниже диагностического значения. Следует отметить, что в трех случаях титр ANA увеличился в восемь раз (у одного пациента с ЦП не ответившего на терапию, у двух – ответивших на ПВТ с F1). В одном наблюдении у пациента с F2 зафиксировано снижение титра ANA в четыре раза. Так же на фоне ПВТ и УВО выявлено снижение ASMA в два раза у одного пациента. Нарастание уровня титров anti-LKM-1 в восемь раз и УВО на 24 неделе лечения выявили у одного пациента. У пациентов без печеночных аутоантител на фоне ПВТ в нашем исследовании не зарегистрировано появление аутоантител ни в одном случае.

Таким образом, эффективность ПВТ с использованием ИФН вне зависимости от генотипа ВГС и наличия НОСА составила 81,6%.

Эффективность ПВТ с использованием ИФН составила 71,8 % (ДИ 69,08-74,26) у НОСА-положительных и 88,1% (ДИ 85,28-92,16) у НОСА-отрицательных пациентов.

Снижение заболеваемости и смертности, связанных с ХГС, может быть возможным только при увеличении охвата населения высокоэффективной и доступной ПВТ.

В настоящее время в РФ широко используется отечественный препарат НРВ как в сочетании с интерфероном, так и без него: ИФН-содержащая схема – НРВ/ритонавир (РТВ)+ПИФН в сочетании с РИБ; Безинтерфероновая схема – НРВ/РТВ в сочетании с даклтасвиром (ДТВ) либо с софосбувиром (СОФ). Обе схемы зарегистрированы в настоящее время МЗ РФ и разрешены к применению на территории РФ.

Применение при ХГС ПППД в безинтерфероновых схемах позволяет значительно увеличить терапевтическую эффективность. Схемы с включением НРВ вне зависимости от наличия ИФН предназначены для пациентов с ХГС, инфицированных ВГС Гt1 без ЦП. Эффективность зависит от характеристики заболевания пациентов – фиброза печени, а также по получению противовирусных средств в анамнезе (первично леченные пациенты или ранее леченные).

Схема НРВ/РТВ + ДТВ в течение 12 недель была эффективна у 89,5% [82,0–94,7] с F0-F2. Клиническое исследование применения данной схемы было проведено с включением 105 пациентов [Климова Е.А. и др., 2019].

Эффективность схемы НРВ/РТВ + СОФ применяемой в течение 12 недель у 60 пациентов составила 100% [94,0–100,0%], а в течение 8 недель у 25 пациентов – 96,0% [79,6%–99,9%].

Клиническое исследование проведено у 60 и 25 пациентов соответственно [Климова Е.А., и др., 2020; Гусев Д.А. и др., 2020]. ИФН-содержащий режим ПВТ, с включением НРВ бустированного РТВ остается наиболее длительным и составляет 24 недели.

Для расчета затрат на противовирусные препараты использовали сведения о средних ценах на основании заключенных контрактов, размещенных в единой информационной системе в сфере закупок – МНН: нарлапревир, софосбувир, даклтасвир.

Стоимость курсов ПВТ с учетом рекомендуемой длительности лечения приведена на рисунке 2.

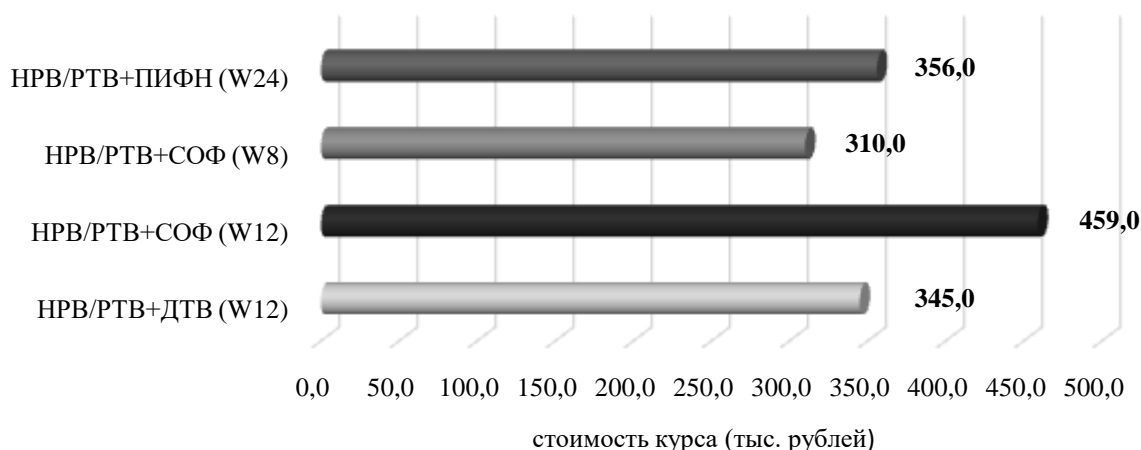


Рисунок 2 — Стоимость курсов ПВТ с включением препарата НРП на одного излеченного пациента

Обращает на себя внимание незначительная разница в стоимости одного курса ПВТ для режимов, содержащих и не содержащих интерфероны (356 000 против 345 000 и 459 000 рублей соответственно).

ИФН-содержащий режим ПВТ с использованием НРВ у пациентов с ХГС с выраженным фиброзом печени и ранее леченых пациентов, которые развили в последствие рецидив использовать экономически не обосновано.

Проведение ПВТ с использованием НРВ/РТВ в сочетании с ПИФН и РИБ является низкоэффективной и высокочатной по сравнению с безинтерфероновыми схемами. Пациенты с ХГС, инфицированные ВГС Гт1, ранее не леченные и с выраженным фиброзом (F3–F4) в настоящее время составляют 40% в общей структуре пациентов с ХГС и подлежат ПВТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ. ПВТ данной категории пациентов позволит снизить, прежде всего, летальность от данного заболевания и потребность в трансплантации печени.

Схема НРВ/РТВ + ДТВ является оптимальным вариантом, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения экономической составляющей при длительности лечения 12 недель. Также может быть использована схема НРВ/РТВ + СОФ при длительности терапии 8 недель минимальна по стоимости и максимальна по эффективности.

Пациенты с ХГС, инфицированные ВГС Гт1, ранее не леченные и без выраженного фиброза (F0–F2) в настоящее время составляют 40% в общей структуре пациентов с ХГС и подлежат ПВТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Комбинации НРП с ДТС и СОФ наиболее актуальны для данной группы пациентов и обоснованы фармакоэкономически. ПВТ данной категории пациентов позволит снизить, прежде всего, заболеваемость и обеспечат профилактику прогрессирования фиброза печени.

## ВЫВОДЫ

1. В ходе клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с ХГС выявлено преобладание инфицированных ВГС 1 Гт (53,5%), без выраженного фиброза/цирроза печени (74%) и проведения противовирусной терапии в анамнезе (100%). Установлен клинический профиль типичных пациентов с ХГС, доля которых в общей структуре обследованных составили 40,3%: инфицированные ВГС 1 Гт, F0-F2 и без ПВТ в анамнезе.

2. Встречаемость НОСА у пациентов с ХГС составляла 39,8%, с преобладанием ANA – 32,7% случаев.

3. При ХГС у пациентов с наличием маркеров аутоиммунного синдрома заболевание характеризуется более тяжелым течением, а НОСА являются фактором, ассоциированным с выраженностью фиброза печени уровнем вирусной нагрузки, а также развитием внепеченочных проявлений (аутоиммунный тиреодит – 28%, артралгии – 49%, гломерулонефрит – 23%, тромбоцитопения – 31%).

4. Установлено, что наличие НОСА у пациентов с ХГС в низких, но диагностических титрах, не оказывает влияния на эффективность этиотропной терапии с использованием ИФН-содержащих схем.

5. В ходе фармакоэкономического анализа определено, что ИФН-содержащая схема с включением нарлапревира (НРВ/РТВ+ПИФН/РИБ) является низкочестной, но только для пациентов, инфицированных ВГС 1 Гт, первично леченным при степени фиброза F0-F2.

6. Доказано, что схемой ПВТ с включением нарлапревира, позволяющей максимально снизить стоимость при высокой эффективности (96%) и минимальной длительности (W8), можно рассматривать безинтерфероновую комбинацию с софосбувиром.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оптимизации тактики ведения пациентов с ХГС, а также для повышения безопасности ПВТ, необходимо обследование всех пациентов на наличие НОСА как до старта терапии, так и после ее завершения, при условии назначения ИФН-содержащих схем.

Выбор схемы противовирусной терапии при ХГС должен быть обоснован фармакоэкономическим анализом, позволяющим определить наиболее эффективную и наименее материально затратную из них. Данный подход позволит снизить затраты на проводимое лечение, расширить обеспечение лекарственными препаратами с прямым противовирусным действием, что приведет к излечению конкретного пациента, а в перспективе, к снижению заболеваемости и элиминации вирусного гепатита С.



## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Внедрение программ скрининга вирусных гепатитов, в частности гепатита С, позволит выявлять пациентов на ранних сроках болезни, а своевременное проведение этиотропной терапии может значительно снизить риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также уменьшить вероятность распространения инфекции.

Дальнейшего изучения требуют вопросы ведения пациентов после проведения ПВТ с использованием без ИФН-содержащих режимов, особенно пациентов с внепеченочными проявлениями и с маркерами аутоиммунного синдрома.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дунаева Н.В., Шелестова А.П., Заблоцкая Ю.Н., Ефименко А.А., Ганченко Р.А., Эсауленко Е.В., Мазинг А.В., Лапин С.В. Распространённость аутоантител у больных вирусными гепатитами. Материалы XVIII Российского конгресса «Гепатология сегодня». Москва 25–27 марта 2013. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. Т. 23, № 1, Прил. 40. – С. 30.
2. Дунаева Н.В., Никитина О.Е., Ганченко Р.А. Частота встречаемости аутоантител у больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С. Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва 25 –27 марта 2013. Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, Прил. 1. – С.134.
3. Заблоцкая Ю.Н., Ефименко А.А., Ганченко Р.А. Аутоантитела у больных хроническим гепатитом С. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины. Тезисы LXXIV научно-практической конференции. – Санкт-Петербург: Издательство СПбГМУ– 2013. – С. 32.
4. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Ганченко Р.А. Оценка эффективности затрат на противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С (1 генотип) у пациентов с циррозом печени. **Инфекционные болезни.** – 2017. Т. 15, №1 – С. 55 –60.
5. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Ганченко Р.А. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном Федеральном округе. **ВИЧ - инфекция и иммуносупрессии.** – 2017. Т. 9, № 2 – С.74–81.
6. Стуков Б.В., Ганченко Р.А., Сухорук А.А., Басина В.В. Результаты мониторинга органоспецифических аутоантител при хроническом гепатите С на фоне противовирусной терапии. Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва 27 – 29 марта 2017. Т. 15, №1 – С. 269.
7. Сухорук А.А., Ганченко Р.А. Верификация диагноза хронического гепатита С в Северо-Западном федеральном округе. Материалы V Всероссийской междисциплинарной научно-

практической конференции с международным участием. Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Сочи 30 октября – 2 ноября 2018. – С. 220 – 221.

8. Сухорук А.А., Ганченко Р.А., Эсауленко Е.В. Некоторые аспекты противовирусной терапии хронического гепатита С у «трудных» пациентов. Материалы X Ежегодного Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Москва 26 – 28 февраля 2018. – С. 219.

9. Ганченко Р.А. Эффективность и безопасность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с циррозом печени. Материалы XI научно-практической конференции, посвященной 115-летию ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России. Краснодар, 31 мая – 1 июня 2018. – С. 46.

10. Ганченко Р.А., Стуков Б.В., Новак К.Е., Тюренкова Н.В., Эсауленко Е.В. Клиническая значимость органонеспецифической аутоиммунизации при хроническом гепатите С. Лечение и профилактика. – 2018. Т. 8, № 4 – С. 11–16.

11. Басина В.В., Калач С.Е., Тюренкова Н.В., Семенова М.Е., Юшина Е.Ю., Гордиевская Е.Г., Ганченко Р.А., Эсауленко Е.В. Эффективность и безопасность препарата нарлапревир при хроническом гепатите С в реальной клинической практике. Журнал инфектологии. – 2019. Т. 11, № 4 – С. 65–71.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АсАТ	– аспартатаминотрансфераза
ВГ	– вирусный гепатит
ВГВ	– вирусный гепатит В
ВГС	– вирусный гепатит С
ВН	– вирусная нагрузка
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
Гт	– генотип
ИФН	– интерферон
НРВ	– нарлапревир
Н-РИФ	– непрямая реакция иммунофлюоресценции
НОСА	– неорганоспецифические аутоантитела
ПВТ	– противовирусная терапия
ПИФН	– пегилированный интерферон
ПППД	– препараты прямого противовирусного действия

ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РИБ	– рибавирин
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РТВ	– ритонавир
УВО	– устойчивый вирусологический ответ
ХГВ	– хронический вирусный гепатит В
ХГС	– хронический вирусный гепатит С
ЦП	– цирроз печени
АМА	- антимитохондриальные антитела
АНА	- антинуклеарные антитела
Anti-LKM	– антитела к микросомам печени и почек 1-го типа
ASMA	– антитела к гладкой мускулатуре
RR	– относительный риск