

© Колектив авторів, 2019
 УДК 616.36-002-022.6-085.281.8
 DOI 10.11603/1681-2727.2019.2.10321

К.В. Калашник¹, О.В. Рябокони¹, О.В. Царьова², Ю.Ю. Рябокони¹, Г.В. Ялова¹

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ІНФІКОВАНИХ 1-М ГЕНОТИПОМ ВІРУСУ

¹Запорізький державний медичний університет,

²Комунальна установа «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради»

Мета роботи – проаналізувати ефективність різних схем противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С (ХГС), інфікованих 1-м генотипом вірусу за результатами виконання Державної цільової програми в Запорізькій області.

Матеріали і методи – досліджено 113 хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу, які лікувалися за різними схемами противірусної терапії (ПВТ) із застосуванням противірусних препаратів з прямим механізмом дії.

Результати досліджень та їх обговорення.

Було встановлено формування стійкої вірусологічної відповіді після 12-тижневого лікування (СВВ 12) у більшості пацієнтів: у 86,5 % осіб після лікування пегільованим інтерфероном (рег IFN) + рибавірином (RBV) + софосбувіром (SOF) та у 93,4 % після терапії омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром + дасабувіром (OBV/PTV/r+DSV) ± RBV, при цьому частота досягнення СВВ 12 не залежала від ступеня фіброзу печінки. Встановлено, що динаміка активності АлАТ мала певні особливості залежно від схеми лікування. Застосування 3D-режиму приводило до нормалізації АлАТ на момент завершення лікування у 91,8 % пацієнтів, після чого цей показник залишався незмінним. Лікування хворих за схемою рег-IFN+SOF+RBV обумовлює нормалізацію активності АлАТ на момент завершення ПВТ тільки у 65,4 % хворих, що нижче ($p < 0,0001$), ніж при застосуванні 3D-режиму. Проте в подальшій 24 тиж після ПВТ за інтерферонвмісною схемою активність АлАТ продовжувала знижуватись, порівняно із завершенням ПВТ ($p < 0,01$), та в кінцевому періоді спостереження статистично не відрізнялася у пацієнтів обох груп ($p > 0,05$). ПВТ за схемою рег-IFN+SOF+RBV, порівняно із 3D-режимом, частіше супроводжувалася розвитком небажаних побічних явищ (76,9 % проти 42,6 %, $p = 0,0002$) за рахунок інтерфероніндукованих грипopodobного синдрому (65,4 %) та нейтропенії (53,8 %), рибавіриніндукованої анемії (46,2 %). Частота

розвитку тромбоцитопенії (44,2 % та 37,7 %) та свербіжну шкіри (9,6 % та 3,3 %) статистично не відрізнялася у пацієнтів досліджуваних груп ($p > 0,05$). Після завершення лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV+RBV в окремих хворих з фіброзом печінки F4, на тлі стійкої негативації HCV-RNA у крові зафіксовано появу асцити.

Ключові слова: хронічний гепатит С, противірусне лікування, софосбувір, омбітасвір, паритапревір, дасабувір.

Хронічний гепатит С залишається актуальною проблемою інфектології, що обумовлено значним поширенням захворювання, відсутністю специфічної профілактики, високим ризиком формування цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [1, 2]. За даними ВООЗ, на ХГС страждає біля 150 млн осіб, а 350 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки вірусом гепатиту С. Глобальною стратегією ВООЗ є елімінація вірусних гепатитів як загрози здоров'ю суспільства до 2030 р. В Україні з 2013 р. затверджено Державну цільову програму профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів.

В останні роки принципи противірусної терапії істотно змінюються, що пов'язано з появою препаратів з прямим механізмом противірусної дії, включенням їх до інтерферонвмісних режимів лікування та подальшою можливістю використання безінтерферонових схем ПВТ [3]. Поява нових режимів лікування хворих на ХГС, які інфіковані 1-м генотипом вірусу, дозволила підвищити ефективність лікування з 40-50 % до більш ніж 90 % [4, 5]. В Україні для лікування хворих на ХГС, які інфіковані 1-м генотипом вірусу, можуть бути застосовані як інтерферонвмісні, так й безінтерферонові режими лікування [6]. З числа інтерферонвмісних режимів ПВТ в рамках виконання Державної цільової програми продовжується застосування комбінованої схеми рег IFN + RBV + SOF. Препарат прямої дії SOF, який є пангено-

типним, є потужним інгібітором HCV NS5B полімерази з високим генетичним бар'єром резистентності та сприятливим профілем безпеки [3, 6-8]. Серед безінтерферонових схем лікування є так званий 3-D режим, який може бути застосований лише для лікування хворих, інфікованих 1-м генотипом HCV. 3-D режим є багатокомпонентним безінтерфероновим режимом терапії з комбінацією трьох препаратів з прямою дією: фіксована доза інгібітора протеази NS3-4A паритапревіру, бустированого ритонавіром, та інгібітора NS5A омбітасвіру в одній таблетці і нуклеозидний інгібітор полімерази NS5B дасабувір у поєднанні з або без рибавірину [9, 10]. Враховуючи, що в Україні завдяки наявності Державної цільової програми з'явилася можливість набуття власного досвіду застосування сучасних схем ПБТ при лікуванні хворих на ХГС, на наш погляд, актуальним є аналіз застосування цих схем лікування в клінічній практиці.

Мета роботи – проаналізувати ефективність різних схем противірусного лікування хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу за результатами виконання Державної цільової програми в Запорізькій області.

Пацієнти і методи

У дослідження увійшло 113 хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу (112 – інфіковані 1b субтипом, 1 – 1a субтипом), які отримували ПБТ в рамках виконання Державної цільової програми в гепатологічному центрі КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня ЗОР». Чоловіків було 56, жінок – 57. Вік пацієнтів коливався від 24 до 77 років, у середньому склав 51 (41; 59) рік. Залежно від проведеної ПБТ, хворі на ХГС були розділені на групи: 52 пацієнти отримували лікування за схемою peg-IFN+SOF+RBV протягом 12 тиж незалежно від ступеня фіброзу печінки та

субтипу 1 генотипу вірусу; 61 хворий отримав лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV±RBV, при цьому RBV був включений до схеми лікування за умов F 3-4 або наявності інфікування 1a субтипом вірусу. Всі хворі отримували ПБТ в рамках виконання Державної цільової програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів, та були обстежені в динаміці лікування згідно з Уніфікованим протоколом [6]. Всі хворі були включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою згодою.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням сформованої бази даних пацієнтів у програмі «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5), застосовуючи непараметричні методи.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що ПБТ із застосуванням противірусних препаратів прямої дії у хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу, приводило до формування СВВ 12 у більшості пацієнтів, а частота досягнення цієї відповіді не мала статистично значущих розбіжностей між групами хворих, які лікувалися peg-IFN+SOF+RBV та OBV/PTV/r+DSV±RBV (86,5 % та 93,4 % відповідно, $p>0,05$). Проведений аналіз ефективності різних схем ПБТ у хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу, залежно від ступеня фіброзу печінки показав відсутність статистично значущих відмінностей у частоті досягнення СВВ 12 між досліджуваними групами пацієнтів ($p>0,05$). Привертає увагу лише тенденція до нижчої частоти досягнення СВВ 12 у хворих зі ступенем фіброзу печінки F 3-4 після лікування за інтерферонвмісною схемою, порівняно з пацієнтами, які лікувалися із застосуванням 3D-режиму (81,0 % проти 95,1 %, $p>0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота вірусологічної відповіді на різні схеми ПБТ у хворих на ХГС з урахуванням ступеня фіброзу печінки, абс. (%)

Період спостереження	Лікування			
	peg-IFN+SOF+RBV (n=52)		OBV/PTV/r+DSV±RBV (n=61)	
Через 4 тиж ПБТ	49 (94,2)		55 (90,1)	
При завершенні ПБТ	47 (90,4)		57 (93,4)	
СВВ 12	45 (86,5)		57 (93,4)	
Вірусологічна відповідь на ПБТ залежно від ступеня фіброзу печінки				
	F 0-2 (n=31)	F 3-4 (n=21)	F 0-2 (n=20)	F 3-4 (n=41)
Через 4 тиж ПБТ	29 (93,5)	20 (95,2)	17 (85,0 %)	38 (92,7)
При завершенні ПБТ	28 (90,3)	19 (90,5)	18 (90,0 %)	39 (95,1)
СВВ 12	28 (90,3)	17 (81,0)	18 (90,0 %)	39 (95,1)

Аналіз динаміки цитолітичного синдрому у зазначених хворих на тлі ПВТ із застосуванням препаратів з прямим механізмом дії показав, що до початку лікування групи не відрізнялися за активністю АлАТ в сироватці крові та за кількістю пацієнтів з нормальним рівнем цього ферменту. Протягом перших 4 тиж ПВТ відзначена статистично значуща динаміка щодо відновлення активності АлАТ у пацієнтів обох груп, порівняно з показником до лікування. Як при лікуванні за схемою рег-IFN+SOF+RBV, так і при застосуванні OBV/PTV/r+DSV±RBV активність АлАТ знизилася ($p < 0,001$), а частка хворих з нормальною активністю АлАТ в сироватці крові збільшилася та склала відповідно 61,5 % та 67,2 % й не мала статистичних розбіжностей між групами пацієнтів ($p > 0,05$). При подальшому спостереженні

відзначено, що на момент завершення лікування частка хворих, у яких відбулася нормалізація активності АлАТ при проведенні 3D-режиму лікування збільшилася, порівняно з 4 тиж ПВТ ($\chi^2=11,3$, $p < 0,001$), на відміну від групи хворих, які отримували лікування за схемою рег-IFN+SOF+RBV ($p > 0,05$). Це підтверджували й статистично значущі відмінності середнього рівня активності АлАТ у пацієнтів різних груп на момент завершення ПВТ ($p < 0,01$). Проте після завершення ПВТ за схемою рег-IFN+SOF+RBV активність АлАТ продовжувала знижуватися та середній її рівень виявився статистично значущо нижчим ($p < 0,01$), ніж на момент завершення ПВТ. На відміну від хворих після інтерферонвмісної ПВТ, у пацієнтів після 3D-режиму лікування, аналогічної динаміки активності АлАТ не було встановлено (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка активності АлАТ у хворих на ХГС при ПВТ за різними схемами

Період спостереження	Лікування	
	рег-IFN+SOF+RBV (n=52)	OBV/PTV/r+DSV±RBV (n=61)
Кількість осіб з нормальною активністю АлАТ, абс. (%)		
До початку ПВТ	10 (19,2)	9 (14,8)
Через 4 тиж ПВТ	32 (61,5) ¹	41 (67,2) ¹
На момент завершення ПВТ	34 (65,4) ¹	56 (91,8) ^{1,2,4}
Через 12 тиж після ПВТ	81,8 % (36 із 44) ¹	90 % (45 із 50) ^{1,2}
Активність АлАТ в сироватці крові, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], ммоль/год×л		
До початку ПВТ	1,29 [0,8; 2,13]	1,49 [0,94; 2,06]
Через 4 тиж ПВТ	0,56 [0,4; 1,03] ¹	0,46 [0,28; 0,66] ^{1,4}
На момент завершення ПВТ	0,53 [0,33; 0,87] ¹	0,35 [0,21; 0,5] ^{1,2,4}
Через 12 тиж після ПВТ	0,43 [0,26; 0,63] ^{1,2,3}	0,34 [0,22; 0,54] ¹

Примітки: 1 – різниця достовірна порівняно з хворими відповідної групи до початку ПВТ ($p < 0,05$); 2 – порівняно з хворими відповідної групи на через 4 тиж лікування ($p < 0,05$); 3 – порівняно з хворими відповідної групи на момент завершення ПВТ ($p < 0,05$); 4 – порівняно з хворими, які отримували інтерферонвмісну ПВТ у відповідний термін спостереження ($p < 0,05$).

При подальшому аналізі було здійснено спробу визначити можливі фактори, які б могли вплинути на ефективність ПВТ із застосуванням препаратів прямої дії. В таблиці 3 наведено порівняння частоти факторів, які могли б розглядатися як предиктори формування вірусологічної відповіді на лікування. При застосуванні ПВТ за схемою рег-IFN+SOF+RBV не було встановлено статистично значущих відмінностей параметрів, які аналізували, залежно від формування СВВ 12 ($p > 0,05$). Привертає увагу лише тенденція ($p > 0,05$) до нижчої частоти досягнення вірусологічної відповіді у пацієнтів

старше 44 років та за умов високого вірусного навантаження. При застосуванні безінтерферонового 3D-режиму лікування аналіз таких факторів як стать, високе вірусне навантаження та попередній досвід ПВТ не мали значення як предиктори відповіді на ПВТ. Проте всі чотири пацієнти, які не відповіли на лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV±RBV були середнього віку, що було достовірно вище, ніж серед хворих, які відповіли на зазначене лікування (100 % проти 49,1 %, $\chi^2=3,88$, $p=0,049$) (мал. 1).

Порівняння частоти виявлення можливих прогностичних чинників формування СВВ 12 у хворих на ХГС залежно від схеми ПБТ, абс., (%)

Критерій	ПБТ			
	peg-IFN+SOF+RBV (n=52)		OBV/PTV/r+DSV±RBV (n=61)	
	відповіли СВВ 12 (n=45)	не відповіли СВВ 12 (n=7)	відповіли СВВ 12 (n=57)	не відповіли СВВ 12 (n=4)
Вік <44 років	24 (53,3)	5 (71,4)	41 (71,4)	4 (100,0)
Вік 44-64 роки	24 (53,3)	5 (71,4)	28 (49,1)	4 (100,0)*
Чоловіча стать	27 (60,0)	4 (57,1)	23 (40,4)	2 (50,0)
Високе вірусне навантаження	24 (53,3)	6 (71,4)	27 (47,4)	2 (50,0)
Раніше отримували ПБТ	13 (28,9)	3 (42,9)	17 (29,8)	-

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з хворими, у яких сформувалася СВВ 12.

Аналіз частоти та спектру розвитку небажаних побічних явищ при застосуванні різних схем ПБТ показав найчастішу їх появу при лікуванні за схемою peg-IFN+SOF+RBV, порівняно із 3D-режимом (40 – 76,9 % проти 26 – 42,6 %, $\chi^2=13,59$, $p=0,0002$), що пояснювалося закономірною появою інтерфероніндукованих небажаних явищ у вигляді грипоподібного синдрому (34 – 65,4 %) та нейтропенії (28 – 53,8 %), рибавіриніндукованої анемії (24 – 46,2 %). При застосуванні обох схем ПБТ частота таких небажаних явищ як тромбоцитопенія (23 – 44,2 % та 23 – 37,7 %) та свербіж шкіри (5 – 9,6 % та 2 – 3,3 %) статистично не відрізнялася у пацієнтів досліджуваних груп ($p>0,05$). Після завершення лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV+RBV у 2 (3,6 %) хворих на ХГС, які мали фіброз печінки F3 та F4, на тлі стійкої негативації HCV-RNA у крові було зафіксовано появу асцити.

За період виконання Державної цільової програми з'являються публікації, які демонструють високу ефективність в клінічній практиці схем ПБТ із включенням препаратів з прямим механізмом дії. За даними авторів [11], при лікуванні хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу, ефективність терапії peg-IFN+SOF+RBV становила 93,3 %. За даними інших дослідників [12], СВВ 12 після безінтерферонової ПБТ була досягнута у 98,5 % пацієнтів, які інфіковані саме 1-м генотипом вірусу, при цьому частота досягнення СВВ не залежала від ступеня фіброзу печінки та індексу маси тіла. Отримані в ході нашого дослідження дані також демонструють високу ефективність лікування хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу, проте частота досягнення СВВ 12 була незначно нижча, ніж за результатами зазначених досліджень, а саме після лікування за схемою peg-IFN+SOF+RBV становила 86,5 %, а після лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV±RBV становила 93,4 %.

Проте слід зазначити, що за результатами наших досліджень, також не встановлено прогностичної значущості щодо формування СВВ таких параметрів як стать, початкове вірусне навантаження, ступінь фіброзу печінки на момент початку лікування. Особливу увагу привертає оцінка ефективності в клінічній практиці 3D-режиму з урахуванням незначно меншої ефективності при інфікуванні пацієнтів 1a субтипом вірусу (96,0 %), порівняно з інфікованими 1b генотипом HCV (96,7 %) [13-15]. У нашому дослідженні інфікування 1a генотипом було лише в одного пацієнта зі ступенем фіброзу печінки F 4, при цьому лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV+RBV протягом 24 тиж виявилось ефективним в досягненні СВВ 12. Дані сучасної літератури свідчать, що 3D-режим розглядається як один з найбільш перспективних, оскільки має невелику кількість незначних побічних небажаних явищ при його застосуванні [15, 16] та може бути призначений при лікуванні особливих категорій хворих на ХГС, зокрема за наявності онкопатології [17] або за наявності хронічної ниркової недостатності, в тому числі й на гемодіалізі [18].

Висновки

1. ПБТ із застосуванням противірусних препаратів прямої дії у хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу, приводило до формування СВВ 12 у більшості пацієнтів: у 86,5 % осіб після лікування peg-IFN+SOF+RBV та у 93,4 % – після терапії OBV/PTV/r+DSV±RBV та не залежало від ступеня фіброзу печінки.

2. При проведенні різних режимів ПБТ із застосуванням препаратів прямої дії хворим на ХГС, інфікованим 1-м генотипом вірусу, динаміка активності АлАТ мала певні особливості залежно від схеми лікування. Застосування 3D-режиму приводило до нормалізації АлАТ на момент завершення лікування у 91,8 % пацієнтів, а після завершення лікування цей показник залишався

незмінним. Лікування хворих за схемою рег-IFN+SOF+RBV обумовлювало нормалізацію активності АлАТ на момент завершення ПВТ тільки у 65,4 % хворих, що нижче ($\chi^2=72,7$, $p<0,0001$), ніж при застосуванні 3D-режиму. Проте в подальші 24 тиж після ПВТ за інтерферонвмісною схемою активність АлАТ продовжувала знижуватися, порівняно із завершенням ПВТ ($p<0,01$), та в кінцевому періоді спостереження статистично не відрізнялася у пацієнтів обох груп ($p>0,05$).

3. При застосуванні інтерферонвмісної схеми ПВТ із включенням SOF не встановлено статистично значущих предикторів формування СВВ 12 ($p>0,05$). При застосуванні безінтерферонового 3D-режиму лікування всі пацієнти, які не відповідали на ПВТ, були середнього

віку, що було вище, ніж серед хворих, які відповідали формуванням СВВ 12 (100 % проти 49,1 %, $\chi^2=3,88$, $p=0,049$).

4. ПВТ за схемою рег-IFN+SOF+RBV, порівняно із 3D-режимом, частіше супроводжувалася розвитком небажаних побічних явищ (76,9 % проти 42,6 %, $p=0,0002$) за рахунок інтерфероніндукованих грипоподібного синдрому (65,4 %) та нейтропенії (53,8 %), рибавіриніндукованої анемії (46,2 %). Частота розвитку тромбоцитопенії (44,2 % та 37,7 %) та свербіжну шкіри (9,6 % та 3,3 %) не відрізнялися у пацієнтів досліджуваних груп ($p>0,05$). Після завершення лікування за схемою OBV/PTV/r+DSV+RBV в окремих хворих з фіброзом печінки F4, на тлі стійкої негативації HCV-RNA в крові зафіксовано появу асцити.

Література

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C / D. Lavanchy // *Liver International*. – 2009. – Vol. 29. – P. 74-81. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x
2. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower, C. Estes, S. Blach [et al.] // *Journal Of Hepatology*. – 2014. – Vol. 61(1). – S45-S57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
3. Голубовская О.А. Применение комбинаций лекарственных средств для лечения пациентов с хроническим гепатитом С: обзор клинических исследований и особенности национальных стандартов терапии / О.А. Голубовская // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2016. – № 3. – С. 46-54.
4. Пришляк О.Я. Эффективность лечения пациентов с хроническим гепатитом С с использованием пегелированных интерферонов, рибавирина и софосбувира / О.Я. Пришляк // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2016. – № 3. – С. 62-67.
5. Effectiveness of dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus in clinical practice: A population-based observational study / Leventer-Roberts, M., Hammerman, A., Brufman, I. [et al.] // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12(7). – P. e0176858. doi: 10.1371/journal.pone.0176858
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.07.2016 № 729 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит С у дорослих.
7. Koff R.S. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection / R.S. Koff // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 39. – P. 478-487.
8. Рябоконт Ю.Ю. Вплив поліморфізму гену інтерлейкіну-6 на ефективність противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С / Ю.Ю. Рябоконт, К.В. Калашник, О.В. Рябоконт // *Запорозький медичинський журнал*. – 2019. – Т. 21 (1). – С. 84-89.
9. Nakamoto S. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations / S. Nakamoto // *World Journal Of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20 (11). – P. 2902. doi: 10.3748/wjg.v20.i11.2902
10. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis / H. Kumada, K. Chayama, L. Rodrigues [et al.] // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 62(4). – P. 1037-1046. doi: 10.1002/hep.27972
11. Ефективність різних схем противірусної терапії хронічного гепатиту С у Тернопільській області (за Державною програмою) / Н.А. Васильєва, О.Л. Івахів, Н.Ю. Вишнеvsька [та ін.] // *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»*. – 5-6 жовтня, 2017 р., м. Житомир (Тернопіль ТДМУ, Укрмедкнига) – С. 21-23.
12. Досвід застосування безінтерферонових схем лікування хронічного гепатиту С / Л.В. Мороз, Ю. Алхазов, Н. Абдуллаєва, О.С. Андросова // *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»*. – 5-6 жовтня, 2017 р., м. Житомир (Тернопіль ТДМУ, Укрмедкнига) – С. 97-99.
13. Suk-Fong Lok A. HCV NS5A Inhibitors in Development / A. Suk-Fong Lok // *Clinics In Liver Disease*. – 2013. – Vol. 17(1). – P. 111-121. doi: 10.1016/j.cld.2012.09.006
14. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97 % and 100 % Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection / P. Andreone, M. Colombo, J. Enejosa [et al.] // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 147(2). – P. 359-365.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.045
15. Efficacy and safety of combined directly acting antivirals for treatment of Chinese chronic hepatitis C patients in a real-world setting / J. Chen, Z. Zeng, X. Zhang [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23(22). – P. 4072. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.4072
16. Real-world efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis / C. Preda, C. Popescu, C. Baicus [et al.] // *Liver International*. – 2017. – Vol. 38(4). – P. 602-610. doi: 10.1111/liv.13550
17. Первый в России опыт применения 3D-терапии OBV/PTV/r + DSV у пациента с HCV генотипа 1b, циррозом печени класса А по Чайлду-Пью и множественной миеломой G каппа (клинический случай) / Д.Л. Сулима, Д.А. Лиознов, В.А. Ларионов [и др.] //

Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 133–139. doi: 10.24411/2305-3496-2018-12017.

18. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis

C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience / R. Muñoz-Gómez, D. Rincón, A. Ahumada [et al.] // Journal Of Viral Hepatitis. – 2017. – Vol. 24(6). – P. 464-471. doi: 10.1111/jvh.12664

References

1. Lavanchy, D. (2009). The global burden of hepatitis C. *Liver International*, 29, 74-81. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x
2. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 61(1), S45-S57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
3. Golubovskaya, O.A. (2016). Primenenie kombinatsiy lekarstvennykh sredstv pri lechenii patsiyentov s khronicheskim gepatitom C: obzor klinicheskikh issledovaniy i osobennosti natsionalnykh standartov terapii [The use of combinations of drugs in the treatment of patients with chronic hepatitis C: a review of clinical trials and features of national standards of therapy]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya – Clinical Infectology and Parasitology*, 5 (3), 46-54 [in Russian]
4. Pryshlyak, O.Ya. (2016). Effektivnost lecheniya patsiyentov s khronicheskim gepatitom C s ispolzovaniem pegelirovannykh interferonov, ribavirina i sofosbuvira [Effectiveness of treatment of patients with chronic hepatitis C using pegylated interferons, ribavirin and sofosbuvir]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya – Clinical Infectology and Parasitology*, 5 (3), 62-67 [in Russian].
5. Leventer-Roberts, M., Hammerman, A., Brufman, I., Hoshen, M., Braun, M., & Ashur, Y. (2017). Effectiveness of dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus in clinical practice: A population-based observational study. *PLOS ONE*, 12 (7), e0176858. doi: 10.1371/journal.pone.0176858
6. Nakaz MOZ Ukrainy №729 vid 18.07.2016 r. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Virusnyi hepatyt C u doroslykh» [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 07/18/2016 No. 729 Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical aid viral hepatitis C in adults] [in Ukrainian].
7. Koff, R.S. (2014). Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 39, 478-487.
8. Riabokon, Yu., Kalashnyk, K., & Riabokon, O. (2019). Vplyv polimorfizmu henu interleukinu-6 na efektyvnist protyvirusnoho likuvannia na khronichniy hepatyt C [Influence of interleukin-6 gene polymorphism on the efficacy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C]. *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal – Zaporizhzhia Medical Journal*, 21 (1). doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155826 [in Ukrainian].
9. Nakamoto, S. (2014). Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *World Journal of Gastroenterology*, 20 (11), 2902. doi: 10.3748/wjg.v20.i11.2902
10. Kumada, H., Chayama, K., Rodrigues, L., Suzuki, F., Ikeda, K., & Toyoda, H. et al. (2015). Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology*, 62 (4), 1037-1046. doi: 10.1002/hep.27972
11. Vasylieva, N.A., Ivakhiv, O.L., Vyshnevskaya, N.Yu., Yosyk, Ya.I., Herasymenko, O.A. (2017). Efektyvnist riznykh skhem protyvirusnoi terapii khronichnoho hepatytu C u Ternopil'skii oblasti (za Derzhavnoiu terapiamoiu) [Efficiency of different schemes of antiviral therapy of chronic hepatitis C in Ternopil region]. *Epidemiolohichni ta klinichni uskladnennia infektsiinykh i parazytarnykh khvorob u suchasnykh umovakh: Materialy Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii i plenumu HO «Vseukrainska asotsiatsiia infektsionistiv»*. Zhytomyr (pp. 21-23) [in Ukrainian].
12. Moroz, L.V., Alkhazov, Yu., Abdullaeva, N., & Androsova, O.S. (2017). Dosvid zastosuvannia bezinterferonovykh skhem likuvannia khronichnoho hepatytu C [Experience of non-interferon treatment regimens for chronic hepatitis C]. *Epidemiolohichni ta klinichni uskladnennia infektsiinykh i parazytarnykh khvorob u suchasnykh umovakh: Materialy Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii i plenumu HO «Vseukrainska asotsiatsiia infektsionistiv»*. Zhytomyr, (pp. 97-99) [in Ukrainian].
13. Suk-Fong Lok, A. (2013). HCV NS5A Inhibitors in development. *Clinics in Liver Disease*, 17(1), 111-121. doi: 10.1016/j.cld.2012.09.006
14. Andreone, P., Colombo, M., Enejosa, J., Koxsal, I., Ferenci, P., & Maieron, A. et al. (2014). ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir achieves 97 % and 100 % sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*, 147 (2), 359-365.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.045
15. Chen, J., Zeng, Z., Zhang, X., Zhang, Y., Zhang, R., & Wang, S. (2017). Efficacy and safety of combined directly acting antivirals for treatment of Chinese chronic hepatitis C patients in a real-world setting. *World Journal of Gastroenterology*, 23 (22), 4072. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.4072
16. Preda, C., Popescu, C., Baicus, C., Voiosu, T., Manuc, M., & Pop, C. (2017). Real-world efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis. *Liver International*, 38 (4), 602-610. doi: 10.1111/liv.13550
17. Sulima, D.L., Lioznov, D.A., Larionov, V.A., Gavrilenko, A.N., Mikhailov, A.M., Gorchakova, O.V., & Mikitenko, E.V. (2018). Pervyy v Rossii opyt primeneniya 3D-terapii OBV/PVT/r + DSV u patsiyenta s HCV genotipa 1b, tcirozom pecheni klassa A po Chaildu–Piu i mnozhestvennoy mielomoy G kappa (klinicheskiy sluchay) [First experience of using 3D-therapy OBV/PVT/r + DSV in treating a patient with HCV 1b, liver cirrhosis Child-Pugh A and multiple myeloma in Russia (case report)]. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie – Infectious Diseases: News. Opinions. Education*, 7 (2 (25)), 133-139. doi: 10.24411/2305-3496-2018-12017. [in Russian]
18. Muñoz-Gómez, R., Rincón, D., Ahumada, A., Hernández, E., Devesa, M., & Izquierdo, S. (2017). Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience. *Journal of Viral Hepatitis*, 24 (6), 464-471. doi: 10.1111/jvh.12664

EFFICIENCY VARIOUS SCHEMES OF ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTED WITH VIRUS GENOTYPE 1

K.V. Kalashnyk¹, O.V. Riabokon¹, O.V. Tsarova², Yu.Yu. Riabokon¹, H.V. Yalova¹

¹Zaporizhzhia State Medical University,

²Communal Institution «Regional Infectious Clinical Hospital of Zaporizhzhia Rіgional Council»

SUMMARY. The aim of the work – to analyze the effectiveness of various schemes of antiviral treatment of patients with CHC infected with genotype 1 of HCV virus by the results of the implementation of the State Target Program in Zaporizhzhia Region.

Materials and methods. 113 patients with CHC infected with genotype 1 of the virus were studied, who were treated according to different regimens of AVT using antiviral drugs with a direct mechanism of action.

Results and discussion. The formation of a SVR 12 was found in most patients: in 86.5 % of patients after treatment with peg-IFN+SOF+RBV and 93.4 % after treatment with OBV/PTV/r+DSV±RBV, thus the frequency of achieving a SVR 12 did not depend on the degree of expressiveness of the fibrosis of the liver. It was established that the dynamics of ALT activity had certain features depending on the treatment scheme. The use of 3D regimen resulted in the normalization of ALT at the time of treatment completion in 91.8 % of patients, after which this figure remained unchanged. Treatment of patients with the peg-IFN+SOF+RBV scheme results in the normalization of ALT activity at the time of AVT completion in only 65.4 % of patients, which is lower ($p < 0.0001$) than with the application of the 3D regimen. However, after 24 weeks after peg-IFN+SOF+RBV antiviral therapy, the ALT activity continued to decrease compared with the completion of antiviral therapy ($p < 0.01$), and in the end period of observation, there was no statistically significant difference between patients in both groups ($p > 0,05$). AVT according to the peg-IFN+SOF+RBV scheme compared with the 3D regimen was more often accompanied by the development of side effects (76.9 % vs. 42.6 %, $p = 0.0002$) due to interferon-induced flu-like syndrome (65.4 %) and neutropenia (53.8 %), ribavirin-induced anemia (46.2 %). The incidence of

thrombocytopenia (44.2 % and 37.7 %) and itchy skin (9.6 % and 3.3 %) did not differ statistically between patients in the studied groups ($p > 0.05$). After the completion of treatment with the OBV/PTV/r+DSV+RBV regimen in some patients with F4 liver fibrosis, after the stable negativization of HCV-RNA in the blood, the appearance of ascites was recorded.

Key words: chronic hepatitis C; antiviral treatment; sofosbuvir; ombitasvir; paritaprevir; dasabuvir.

Відомості про авторів:

Калашник Кирило Вадимович – асистент кафедри інфекційних хвороб ЗДМУ, e-mail: anopheles@ukr.net

Рябокоть Олена Вячеславівна – д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб ЗДМУ, e-mail: ryabokonksmu@ukr.net

Царьова Олена Вікторівна – к. мед. н., завідувач центру «Гепатоцентр» КУ «Запорізької обласної інфекційної лікарні», e-mail: hepatocenter@ukr.net

Рябокоть Юрій Юрійович – д. мед. н., доцент, декан факультету післядипломної освіти ЗДМУ, e-mail: ryabokonksmu@gmail.com

Ялова Галина Василівна – студентка 6-го курсу ЗДМУ, e-mail: galunyayalova@gmail.com

Information about authors:

Kalashnyk K. V. – Assistant of the Infectious Diseases Department, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: anopheles@ukr.net

Riabokon O. V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Infectious Diseases Department, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: ryabokonksmu@ukr.net

Tsarova O. V. – Candidate of Medical Sciences, head of the department «Hepatocentre» of Utility company «Regional Infectious Clinical Hospital of Zaporizhzhia Regional Council».

Riabokon Yu. Yu – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Dean of the Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: ryabokonksmu@gmail.com

Yalova H. V. – six year student, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: galunyayalova@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 18.04.2019 р.