

**Л.Р. Шостакович-Корецька<sup>1</sup>,  
О.П. Шевченко-Макаренко<sup>1</sup>,  
Л.В. Тимофєєва<sup>2</sup>,  
В.Д. Ткаченко<sup>2</sup>**

## **ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ЗА ДЕРЖАВНОЮ ПРОГРАМОЮ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»<sup>1</sup>

кафедра інфекційних хвороб

(зав. – д. мед. н., проф. Л.Р. Шостакович-Корецька)

вул. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна

КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» ДОР»<sup>2</sup>

вул. Канатна, 17, Дніпро, 49006, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»<sup>1</sup>

Department of Infectious Diseases

V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: dsmainfect@ukr.net

ME «Dnipropetrovsk municipal clinical hospital N 21»<sup>2</sup>

Kanatnaya str., 17, Dnipro, 49006, Ukraine

e-mail: hospital21\_zam@ukr.net

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, протівірусні препарати прямої дії, ефективність терапії

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, противовирусные препараты прямого действия, эффективность терапии

**Key words:** chronic viral hepatitis C, direct-acting antivirals, the effectiveness of therapy

**Реферат.** Проблемные вопросы эффективности лечения больных хроническим вирусным гепатитом С по Государственной программе и пути их решения. Шостакович-Корецкая Л.Р., Шевченко-Макаренко О.П., Тимофеева Л.В., Ткаченко В.Д. Авторами представлен опыт противовирусного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в рамках Государственной целевой социальной программы профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов на период до 2016 года и местной программы «Здоровье населения Днепропетровщины» на 2015-2019 годы. Рассмотрены схемы терапии, которые могут применяться у больных согласно последним рекомендациям ВОЗ и международных организаций по изучению печени (EASL, APASL и AASLD). Обсуждены проблемные вопросы эффективности лечения по схемам, содержащим интерферон и рибавирин, а также безинтерфероновых режимов терапии. На первом этапе работы был отмечен охват противовирусной терапией (ПВТ) больных ХВГС в Днепропетровском регионе с учетом наблюдаемых пациентов в Едином электронном реестре пациентов с хроническими вирусными гепатитами В, С и В + С взрослого возраста. В реестр занесены 3875 пациентов, 3334 имеют ХВГС, из них с вирусемией – 2795 больных. ПВТ получили 1038 больных хроническими вирусными гепатитами, в том числе с ХВГС – 912 пациентов. В 2017 году закончили ПВТ 725 человек с ХВГС, охват терапией составил 21,75% от общей потребности, из расчета количества больных в Реестре. В результате лечения 22 больных с 1-м генотипом HCV имели неудачу терапии по схемам, содержащим интерферон. Однако при детальном анализе было установлено, что в одном случае имела место реинфекция другим генотипом HCV. Рецидив был определен у 14 (63%) больных, частичный вирусологический ответ - у 3 (14%) больных и нулевой ответ - у 4 (23%) больных. На втором этапе работы были оценены схемы повторного лечения у больных с неудачей терапии после применения схем, содержащих PEG-IFN, при помощи безинтерфероновых режимов с применением противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), курсом 12 недель у 21 пациента со средним возрастом 42,4±2,89 года, с 1-м генотипом HCV, со средней продолжительностью болезни 6,52±1,05 года. Наблюдались 14 мужчин со средним возрастом 39,67±4,16 года и 9 женщин средним возрастом 46,22±4,01 года. По уровню фиброза: F1 - 8 человек, F2 - 7, F3 - 3 и F4 - 3. Для перелечивания использовался 3D режим терапии - Омбитасвир / Паритапиревир / Ритонавир + Дасабувир + рибавирин (3D+RBV) у 16 пациентов, причем 3 из них имели компенсированный цирроз печени. 5 больных с 1-м генотипом HCV без наличия цирроза печени получили схему: Ледипасвир + софосбувир + рибавирин (SOF+LDV+RBV). Все больные имели устойчивый вирусологический ответ (УВО-24) и эффективность ПВТ расценена как 100%. Также представлено два клинических случая лечения ХВГС у пациентов с неудачей ПВТ. Для дальнейшего внедрения стратегии ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов необходимо продолжать работу по формированию Реестра больных хроническими вирусными гепатитами для совершенствования оказания помощи пациентам этой категории. Требуют дальнейшего изучения вопросы персонализации противовирусной терапии и минимизации рисков, которые негативно влияют на ее результаты.

**Abstract. Problematic issues of the effectiveness of treatment of patients with chronic viral hepatitis C according to the State program and the ways of their solution. Shostakovych-Koretska L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Tymofeyeva L.V., Tkachenko V.D.** *The authors present the experience of antiviral treatment of patients with chronic viral hepatitis C (HVHC) within the framework of the State Target Social Program for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Viral Hepatitis until 2016 and the local program "Population Health of Dnipropetrovsk Region for 2015-2019". The authors reviewed the treatment regimens that can be used in patients according to the latest recommendations of WHO and international organizations on the study of the liver (EASL, APASL and AASLD). The authors discussed the problematic issues of the effectiveness of treatment regimens containing interferon and ribavirin, as well as interferon-free regimens of therapy. At the first stage of the work, the authors noted the coverage of with antiviral therapy of HVHC patients in the Dnipropetrovsk region, taking into account the patients followed up the Unified electronic registry of patients of adult age with chronic viral hepatitis B, C and B + C. 3875 patients are included in the register, 3334 have HVHC, of them – 2795 patients with viremia. Antiviral therapy was received by 1038 patients with chronic viral hepatitis, including those with HVHC – 912 patients. In 2017, 725 people with HVHC completed antiviral therapy, the coverage of treatment was 21.75% of the total need, based on the number of patients in the Registry. As a result of treatment, 22 patients with the 1st genotype of HCV, had failed therapy with interferon-containing regimens. However, in a detailed analysis, the authors found that in one case there was a reinfection with another HCV genotype. Relapse was determined in 14 (63%) patients, partial virological response in 3 (14%) patients and non-response in 4 (23%) patients. At the second stage of the work, the re-treatment regimen was evaluated in patients with treatment failure after the use of PEG-IFN regimens using interferon-free regimens containing direct-acting antiviral drugs (DAA) for 12 weeks in 21 patients with an average age of 42.4±2.89 years, with the 1st HCV genotype, with an average disease duration of 6.52±1.05 years. There were 14 men with a mean age of 39.67±4.16 years and 9 women with a mean age of 46.22±4.01 years. The level of fibrosis: F1 – 8 people, F2 – 7, F3 – 3 and F4 – 3. 3D treatment regimen was used for retreatment including the following: Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (3D+RBV) in 16 patients, moreover, 3 of them had compensated liver cirrhosis. 5 patients with HCV genotype 1 without the presence of liver cirrhosis were given the following scheme: Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin (SOF+LDV+RBV). All patients had a sustained virological response (SVR-24) and the effectiveness of the antiviral therapy was rated as 100%. Also two clinical cases of treatment of HVHC in patients with antiviral therapy failure are presented. For further implementation of the WHO strategy for the elimination of viral hepatitis, it is necessary to continue the work on the formation of the Registry of patients with chronic viral hepatitis in order to improve the provision of care to patients in this category. Further study of the issue of personalization of antiviral therapy and minimization of risks that adversely affect its results are required.*

Захворюваність на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) в Україні та Дніпропетровському регіоні лишається суттєвим тягарем для різних верств населення [2]. За прогнозними даними, на національному рівні в найближчі роки буде простежуватись чітка тенденція до збільшення рівня захворюваності на ХВГС, що потребує напруження зусиль для імплементації глобальної стратегії ВООЗ (Всесвітньої організації охорони здоров'я) з елімінації вірусних гепатитів [7]. З моменту відкриття вірусу гепатиту С (HCV) у 1989 році існували різні підходи щодо терапії хворих на гепатит С. Спочатку, вже з 1991 року, застосовували схеми противірусного лікування хворих з використанням простих інтерферонів  $\alpha$  (IFN), потім, з 2001 р., пегельованих інтерферонів  $\alpha$ -2a чи  $\alpha$ -2b (Pegylated interferon alpha-2a or -2b - PEG-IFN) у комбінації з рибавірином (RBV) терміном від 24 до 48 тижнів, залежно від генотипу HCV. Ефективність терапії коливалась від 50 до 75% [6, 10]. Щороку у світі видаються нові практичні та клінічні рекомендації авторитетних європейських, азіатських та американських організацій та асоціацій з досліджень захворювань печінки –

EASL (European Association for the Study of the Liver = Європейська Асоціація з вивчення печінки), APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver – Азіатсько-Тихоокеанська Асоціація з вивчення печінки) і AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases = Американська Асоціація з вивчення захворювань печінки) та ВООЗ, після чого вони адаптуються фахівцями в галузі інфектології та гепатології в різних країнах світу [8-11]. У 2014 році відбулись революційні зміни в гепатології - FDA (United States Food and Drug Administration) були схвалені противірусні препарати прямої дії (ПППД) для лікування хронічного вірусного гепатиту С, які поступово стали застосовуватись у світі, у тому числі в Україні [12]. Результати першого досвіду в оглядах цих досліджень американських вчених досить оптимістичні, з ефективністю терапії 95-98%, але експерти залишаються обережними у своїх прогнозах [5, 8, 9, 13].

Так, застосування інтерферонів зумовлювало декілька варіантів результатів терапії. Пацієнт мав можливість одужати в 50-75% випадків, виходячи з низки факторів, які включали генотип HCV, вік, стать пацієнта, поліморфізм гена IL-28 $\beta$

та ін. Для визначення критеріїв ефективності терапії у хворого враховувались різні варіанти вірусологічної відповіді: швидка вірусологічна відповідь (ШВВ), а саме те, що після 4 тижнів лікування в крові пацієнта вірус гепатиту С не виявлено; рання вірусологічна відповідь (РВВ) – якщо через 12 тижнів лікування вірусне навантаження (ВН) зменшилось на два логарифми від рівня, який був до початку лікування. Ураховували відповідь у кінці лікування (ВКЛ) – коли після закінчення лікування ХВГС вірусне навантаження HCV не визначається; стійку вірусологічну відповідь (СВВ) – коли ВН є невизначуваним під час лікування і залишається невизначуваним протягом 12 тижнів (СВВ-12) або 24 тижнів (СВВ-24) після закінчення лікування, що і є остаточною крапкою терапії, показником виліковування, тобто повного одужання пацієнта. Також як один з критеріїв прогнозування ефективності ПВТ відмічають клінічну, біохімічну та гістологічну відповідь. Коли одужання не відбулося, хворі мають різні варіанти наслідків терапії. Пацієнти, в яких був досвід лікування гепатиту С, мають низку причин невдалої терапії – вірусологічний прорив (хворий мав РВВ або ШВВ, ВН було невизначуваним, але пізніше ВН HCV знов стало визначатись); коли відбулась часткова вірусологічна відповідь (ЧВВ) або відмічалась відсутність вірусологічної відповіді, чи нульова відповідь (незначне зниження ВН HCV або відсутність зниження ВН під час лікування); рецидив (relapsers), коли хворий мав РВВ і ВКЛ, але після закінчення терміну лікування в крові визначається рівень HCV протягом 24 тижнів після закінчення лікування [8]. Пацієнти – “невідповідачі” (non-responders) на протівірусну терапію (ПВТ), тобто з нульовою відповіддю, і хворі з рецидивом ХВГС на теперішній час представляють досить велику популяцію в різних країнах [4, 6]. Тому для переліковування таких пацієнтів застосовують нові схеми лікування.

Виявлено, що СВВ >95% спостерігається при найбільш поширеному 1-му генотипі при застосуванні більшості комбінацій препаратів ПППД. Проте при другому за поширеністю генотипі 3 ефективні далеко не всі схеми лікування та від 1% до 15% пацієнтів зазнають невдачі. На сьогодні невідповідачі на протівірусну терапію - це гетерогенна група пацієнтів з різними попередніми схемами лікування, деякі з них мали досвід лікування декілька разів: IFN, PEG-IFN  $\alpha$ -2a+RBV та PEG-IFN  $\alpha$ -2b+RBV. Прийняття рішення про повторне лікування пацієнтів потребує ретельного вивчення історії

попереднього лікування та характеристики пацієнтів, оскільки дизайн і схеми досліджень можуть суттєво різнитись [3, 5, 9].

На підставі існуючих даних, вже в 2017 році лікарські засоби в наступних класах протівірусних препаратів прямої дії зареєстровані в Україні та більша частка з них додана в Національний перелік основних лікарських засобів в Україні, який базується на виданні Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) в якості основних лікарських засобів для лікування вірусного гепатиту С. У рекомендаціях 2017 року ВООЗ рекомендувала питому комбіновану терапію із застосуванням медикаментозних засобів з різних класів – Софосбувір (Sofosbuvir) (SOF) 400 мг, симепревір (Simeprevir) 150 мг, даклтасвір (Daclatasvir) – 30 мг (як гідрохлорид), дасабувір (Dasabuvir) 250 мг. З класу інших протівірусних засобів - рибавірин (Ribavirin) (RBV) 200 мг; 400 мг; 600 мг і як додатковий перелік – PEG-IFN+RBV у країнах з обмеженим доступом до терапії та в якості фіксованих чи альтернативних комбінацій препаратів прямої протівірусної дії серед лікарських засобів з різних фармакологічних груп – Ледіпасвір + Софосбувір (Ledipasvir + Sofosbuvir - SOF+LDV) 90 мг + 400 мг [11].

Сучасним можливостям вже з 2015 року у світі відповідає 3D терапія (Direct-acting antiviral=DAA) – це потрійний протівірусний режим терапії препаратами прямої дії в пацієнтів з HCV. Це комбінація лікарських засобів Вільвіо (Омбітасвір 12,5 мг / Парітапревір 75 мг, посилена Рітонавіром 50 мг) з Вірелакіром (Дасабувір 250 мг) – (Ombitasvir /Paritaprevir /Ritonavir + Dasabuvir = OBV/PTV/r + DSV = 3D) з фіксованою дозою дає високий рівень ефективності після 12 тижнів лікування в пацієнтів з 1 та 4 генотипом незалежно від наявності або відсутності компенсованого цирозу. Терапія не потребує призначення рибавірину для наївних пацієнтів (без досвіду попередньої терапії), включаючи пацієнтів з цирозом, та в схему додають рибавірін у хворих з попереднім досвідом ПВТ. Можливо застосування 3D у пацієнтів з ураженням нирок: не потребує корегування дози у хворих з нирковою недостатністю, включаючи пацієнтів на гемодіалізі [8, 11].

Станом на травень 2018 року FDA та ЕМА (European Medicines Agency) схвалили 13 ПППД чотирьох класів та кілька комбінацій фіксованих доз (FDC) для лікування пацієнтів з HCV-інфекцією. А саме: з класу інгібіторів протеаз

(NS3/4A) – Глекапревір (Glecaprevir =GLE), Паритапревір (Paritaprevir =PTV), Воксілапревір (Voxilaprevir =VOX), Гразопревір (Grazoprevir =GZR), Сімепревір (Simeprevir =SIM); з класу інгібіторів NS5A – Даклатасвір (Daclatasvir =DCV), Вілпатасвір (Velpatasvir =VEL), Ледіпасвір (Ledipasvir =LDV), Омбітасвір (Ombitasvir =OBV), Пібрентасвір (Pibrentasvir =PIB), Ельбасвір (Elbasvir =EBR); з класу нуклеотидних інгібіторів полімерази (NS5B) – Софосбувір (Sofosbuvir =SOF) та з нунуклеозидних інгібіторів полімерази (NS5B) – Дасабувір (Dasabuvir =DSV). Починаючи з травня 2018 року, ВООЗ рекомендує застосовувати нові пангенотипічні схеми з ПППД, у дорослих віком 18 років або старше [12]. Рекомендовані комбінації Софосбувір / Вілпатасвір (SOF / VEL), Софосбувір / Вілпатасвір / Воксілапревір (SOF / VEL / VOX), Глекапревір / Пібрентасвір (GLE / PIB), Софосбувір / Даклатасвір (SOF / DCV) та інші.

Таким чином, зовсім скоро ми будемо мати нові можливості та перспективи лікування хворих на ХВГС в Україні. Для лікування хворих уже буде непотрібне визначення генотипу вірусу перед початком лікування. Але ефективність схем терапії залежить від стадії фіброзу печінки, попереднього досвіду ПВТ. Також схеми і строки терапії відрізняються за наявності або відсутності цирозу печінки. Враховуючи стрімкі темпи розвитку гепатології, більшість з цих ПППД та жодна пангенотипічна схема ще не зареєстрована в Україні. Поки що в Україні застосовують схеми, які включають зареєстровані лікарські засоби [6]. У найновіших рекомендаціях ВООЗ та EASL (2018 року) з появою нових схем ще залишились схеми, при яких необхідно визначати генотип HCV – SOF / LDV – для 1, 4, 5, 6 генотипів та SOF / RBV – для 2 і 3 генотипів [11, 12]. Ці схеми доступні в Україні.

Іншою проблемою при лікуванні хворих на ХВГС є резистентність (RAVs). Амінокислотний поліморфізм вірусних білків NS3, NS5A і NS5B у різних генотипів і підтипів HCV, і навіть одних і тих штамів генотипів та підтипів, які зменшують ефективність ПППД, називають варіантами, пов'язаними з резистентністю (ВІР). Однак ПВТ зазнає невдачі, лише якщо ВІР поєднується з іншими факторами й особливостями організму хворого, зниженням чутливості до противірусної терапії або недостатньою тривалістю терапії [8, 9].

Також є проблеми лікування хворих з HBV / HCV ко-інфекцією. Рядом авторів зареєстровано не менше 20 випадків реактивації вірусу гепатиту В, тому всі хворі, які отримують ПВТ, повинні бути обстежені на гепатит В. Можливий

розвиток декомпенсованого порушення функції печінки під час або після успішної терапії хронічного вірусного гепатиту С [9]. Таким чином, необхідно ретельно спостерігати за функцією печінки та припинити терапію при виникненні жовтяниці, асцити або печінкової енцефалопатії.

Тому метою нашої роботи було вивчити проблемні питання ефективності лікування хворих на ХВГС, які отримують ПВТ за Державною програмою, на прикладі Дніпропетровського регіону та визначити основні шляхи їх вирішення.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

На першому етапі нашої роботи з 2010 року в Дніпропетровській області було створено Єдиний електронний реєстр пацієнтів на хронічні вірусні гепатити В, С та В+С дорослого віку, який постійно оновлюється [1]. На сьогодні до реєстру занесені 3875 хворих для визначення потреби в лікуванні ПВТ. На цей час хворі, що спостерігаються за допомогою реєстру, розподілені за етіологічним чинником гепатитів, з урахуванням різних каскадів послуг, схем лікування, маршрутів пацієнтів та диспансерного нагляду за такими хворими згідно з клінічними протоколами та настановами (Наказ МОЗ України від 18.07.2016 року № 729 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С" та Наказ МОЗ України від 21.06.2016 № 613 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті В"). Так, 3334 мають хронічний гепатит С, з них з віремією – 2795 хворих. Окремим блоком реєстру виступає розділ «Моніторинг противірусної терапії (ПВТ)». Хворі отримують ПВТ для лікування гепатитів згідно з програмами: «Державною цільовою соціальною програмою профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року», яка затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 29.04.2013 року № 637, та обласною програмою «Здоров'я населення Дніпропетровщини на 2015 – 2019 роки», яка затверджена Рішенням ДОР від 05 грудня 2014 року № 586-28/VI [2, 4, 6].

У Дніпропетровській області було призначено противірусну терапію 1038 хворим на ХВГ. У тому числі хворим на ХВГС – 912 хворим, 14 з них мають ко-інфекцію з ВІЛ / гепатит та 126 хворим на ХВГВ. Частина хворих уже завершила терапію та частка пацієнтів зараз знаходяться на терапії. Хворим на ХВГС було призначено різні

режими терапії. Починаючи з 2013 року це були схеми, що містять інтерферон (PEG-IFN+RBV). У 2016 році, з появою препаратів прямої дії в Україні, були застосовані схеми SOF+PEG-IFN+RBV. Починаючи з 2017 року, окрім зазначених вище схем, у хворих застосовувалась схема SOF+LDV+RBV або призначалась альтернативна схема - 3D режим. Безінтерферонові схеми терапії призначались як найвним пацієнтам (без попереднього досвіду ПВТ), хворим з реінфекцією HCV, так і хворим, що мали невдачі попередньої терапії [3].

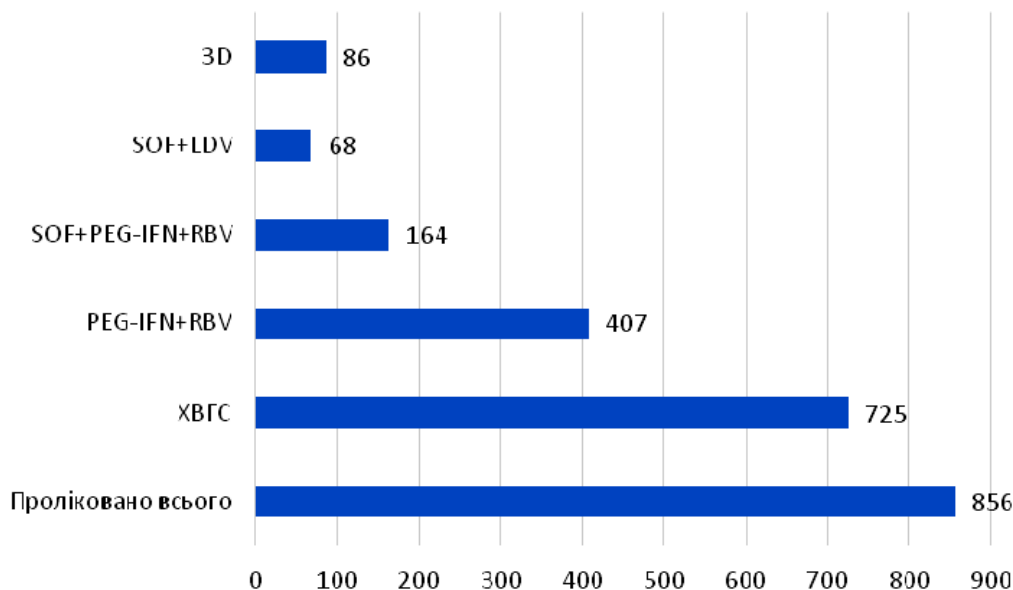
На другому етапі нами спостерігався 21 хворий, середнім віком  $42,4 \pm 2,89$  року з 1-м генотипом HCV. Усі пацієнти мали невдачу терапії гепатиту після застосування схем ПВТ, що містять інтерферон (прості інтерферони або PEG-IFN+RBV). Середня тривалість хвороби ХВГС у пацієнтів становила  $6,52 \pm 1,05$  року. За рівнем фіброзу хворі розподілились таким чином: F1 – 8 осіб, F2 – 7, F3 – 3 та F4 – 3 особи. Хворі отримували попередню терапію в рамках місцевої або державної програм чи власним

коштом. При гендерному аналізі було з'ясовано, що всього під спостереженням знаходилося 14 чоловіків середнім віком  $39,67 \pm 4,16$  року та 9 жінок середнім віком  $46,22 \pm 4,01$  року. Середня тривалість ХВГС у чоловіків становила  $6,58 \pm 1,31$  року, у жінок –  $6,44 \pm 1,88$  року.

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері шляхом експорту даних в електронну таблицю Microsoft Excel. Показники обстежених пацієнтів розраховували за допомогою пакета аналізу даних у системі Microsoft Excel. У роботі використовували методи дескриптивної статистики параметричними та непараметричними методами. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри (державний реєстраційний номер 0117U004785).

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Охоплення терапією хворих на хронічний вірусний гепатит С за 2013-2017 роки в Дніпропетровській області за різними схемами представлено на рисунку 1.



**Рис. 1. Кумулятивний показник охоплення терапією хворих на хронічний вірусний гепатит С за 2013-2017 роки в Дніпропетровській області, абс. Де – ХВГС - кількість хворих на хронічний вірусний гепатит С**

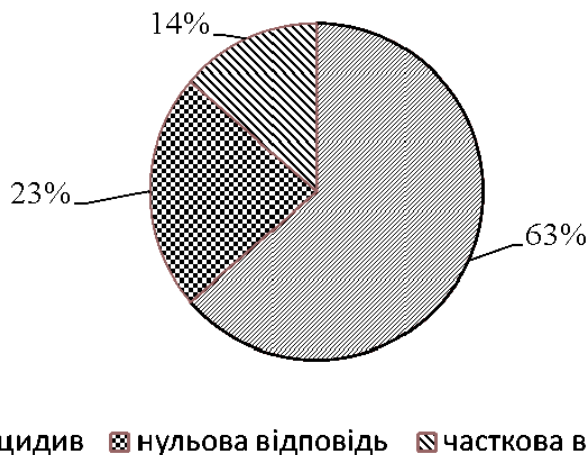
Як видно з рисунка 1, у 2017 році закінчили противірусну терапію 725 осіб з ХВГС, охоплення терапією становило 21,75% від загальної потреби, з розрахунку кількості хворих у Реєстрі. Однак цього все одно недостатньо, і з огляду на темпи приросту охоплення пацієнтів специфічним лікуванням, повне покриття ПВТ при інших

рівних умовах можливо не раніше, ніж через 4-5 років.

Після проведеного аналізу було визначено 22 хворих з 1-м генотипом HCV, які мали невдачу терапії за схемами, що містять інтерферон. При детальному аналізі хворих з невдачею терапії в Дніпропетровському регіоні було визначено три

основні причини – це часткова вірусологічна відповідь, нульова відповідь та формування пізніх рецидивів гепатиту більше, ніж через 24

тижні по закінченні ПВТ, а в одному випадку мала місце реінфекція HCV. Тому поглиблений аналіз було проведено в 21 хворого (рис. 2).



**Рис. 2.** Питома вага причин невідомої терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С з 1-м генотипом HCV за схемами, що містять інтерферон, у Дніпропетровській області, %

Як видно на рисунку 2, серед хворих з невідомою терапією в Дніпропетровському регіоні рецидив було визначено в 14 (63%) хворих, ЧВВ – у 3 (14%) хворих та нульова відповідь спостерігалась у 4 (23%) хворих. Причому 2 хворих отримували терапію більше 10 років тому за схемою, що містить простий інтерферон. Інші хворі отримували PEG-IFN+RBV, причому

6 хворих мали декілька повторних курсів лікування пегельованими інтерферонами  $\alpha$ -2a та  $\alpha$ -2b. Більшість хворих (17) отримували лікування в 2014-2015 роках.

Враховуючи міжнародні рекомендації, для повторного лікування хворих на ХВГС було запропоновано такі варіанти та схеми ПВТ у реаліях Державної програми в Україні (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Варіанти схем противірусної терапії наївних хворих на хронічний вірусний гепатит С та які мали невдачу терапії за попередніми схемами лікування**

Генотип HCV	ХВГС без цирозу печінки	ХВГС з компенсованим цирозом печінки
1	(1) 3D терапія 12 тижнів <sup>##</sup> (2) 3D+RBV терапія 12 тижнів <sup>##</sup> (1, 2) SOF+LDV 12 тижнів <sup>##</sup> (2) SOF+LDV+RBV 12 тижнів <sup>##</sup> (2) Після схеми PEG-IFN+RBV - застосування схеми: SOF+PEG-IFN+RBV 12 тижнів <sup>*</sup>	(1) 3D терапія 12 тижнів <sup>##</sup> (1) SOF+LDV 12 тижнів <sup>##</sup> (2) SOF+LDV+RBV 12 тижнів <sup>##</sup>
2	(1) SOF+RBV 12 тижнів <sup>*</sup>	(1) SOF+RBV 16 тижнів <sup>*</sup>
3	(1) SOF+RBV 24 тижнів <sup>*</sup>	(1) SOF+PEG-IFN+RBV 12 тижнів <sup>*</sup>

Примітка: Де (1) - наївні хворі на хронічний вірусний гепатит С; (2) - Рекомендації: клас I, рівень А, \*2016, \*2017, #2018.

Як видно з таблиці 1, для повторного лікування хворих з невдачою терапії ми маємо широкий спектр схем залежно від генотипу вірусу гепатиту С та наявності чи відсутності цирозу печінки. Симепревір, даклатасвір на цей

час не зареєстровані в Україні та не включені в закупки за Державною програмою лікування ХВГС.

Так, враховуючи рекомендації, 16 хворим, які мали невдачу терапії за попередніми схемами,

що містять інтерферон, був призначений 3D режим та 5 хворих отримали терапію за схемою SOF+LDV+ RBV (табл. 2).

Як представлено в таблиці 2, на сьогодні всі хворі, які переліковані за новими безінтерфероновими схемами, мають ШВВ, ВКЛ та СВВ-24. Спостереження тривають. Аналізуючи досвід ПВТ за схемами, що містять інтерферон, у

хворих на ХВГС, у деяких випадках ми спостерігали зворотній розвиток фіброзу печінки навіть з невдачею терапії, що потребує подальшого вивчення. Важливо пам'ятати, що досягнення СВВ не гарантує, що в пацієнта не виникнуть ускладнення, такі як гепатоцелюлярна карцинома. Тому сьогодні говорити про перемогу над гепатитом С поки передчасно.

Таблиця 2

**Ефективність схем противірусної терапії у хворих з 1-м генотипом HCV, які мали невдачу терапії за попередніми схемами лікування**

Наявність цирозу печінки у хворих на ХВГС	Схема ПВТ	Кількість пролікованих хворих, n	СВВ-24, кількість хворих, n	Ефективність ПВТ, %
без цирозу печінки	3D режим + RBV 12 тижнів	13	13	100
з компенсованим цирозом печінки	3D режим + RBV 12 тижнів	3	3	100
без цирозу печінки	SOF+LDV + RBV 12 тижнів	5	5	100

*Клінічний випадок 1.* Хвора С., 47 років, хворіє на ХВГС з 2000 року (17 років). У 2015 році отримала повний курс ПВТ за схемою PEG-IFN+RBV 24 тижні. Діагноз: ХВГС (aHCV-total (+), RNA-HCV (+), генотип HCV 3ab, виражений фіброз печінки (F3A2). Після проведеної терапії має СВВ-24. Але через рік – RNA-HCV (+), ступінь фіброзу має позитивну динаміку – F1-F2. Стан розцінюється як рецидив HCV-інфекції, хвора готується на переліковування за іншою схемою. Але при подальшому поглибленому обстеженні визначено 1b генотип HCV. Стан розцінено як реінфекція HCV іншим генотипом вірусу, призначена 3D терапія + RBV курсом 12 тижнів. Зараз хвора має СВВ-24.

*Клінічний випадок 2.* Хвора Г., 41 рік, хворіє на ХВГС з 2013 року (4 роки). Діагноз: ХВГС (aHCV-total (+), RNA-HCV (+), генотип HCV 1b, виражений фіброз печінки (F3A3). У 2014 році отримала повний курс ПВТ за схемою PEG-IFN+RBV 48 тижнів. Невідповідач. Після терапії спостерігалась у гепатоцентрі. Але за три роки, незважаючи на вірусологічну невдачу за попередньою схемою, у 2017 р. ми бачимо позитивну клінічну динаміку та регрес фіброзу до стадії F1. Призначена 3D терапія + RBV курсом 12 тижнів. СВВ-24.

**ВИСНОВКИ**

1. Результати, отримані з опублікованих джерел, вказують на те, що сучасні стратегії повторного лікування хворих на хронічний гепатит С у більшості випадків невдалої попередньої терапії дозволяють досягнути СВВ з використанням ПППД, включаючи ті режими, які мають асоційовані з резистентністю варіанти під час повторного лікування.

2. У Дніпропетровському регіоні 21 хворий на ХВГС у пацієнтів з 1-м генотипом HCV мав невдачу терапії за попередніми схемами, що містять інтерферон. Після призначеного повторного курсу ПВТ – 16 хворих отримували 3D терапію + RBV та 5 хворих – SOF+LDV+RBV, всі хворі досягли стійкої вірусологічної відповіді СВВ-24.

3. Для подальшого впровадження стратегії ВООЗ з елімінації вірусних гепатитів необхідно продовжувати роботу з формування Реєстру хворих на хронічні вірусні гепатити для удосконалення надання допомоги пацієнтам цієї категорії.

4. Потребують подальшого вивчення питання персоналізації противірусної терапії та мінімізації ризиків, які негативно впливають на її результати.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Досвід створення реєстру хворих на хронічні вірусні гепатити в Дніпропетровському регіоні для оптимізації реєстрації, спостереження і лікування хворих / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-



Макаренко, О.В. Шевельова, В.Д. Ткаченко // Медичні перспективи. – 2018. – Т. 23, № 1. – С.101-107. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124946>

2. Захворюваність на хронічний гепатит С у структурі інших хронічних вірусних гепатитів у Дніпропетровському регіоні та Україні / О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька, С.О. Величко [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 1. – С.156-160. DOI 10.11603/2415-8798.2018.1.8791

3. Каскад услуг пациентам с хроническим вирусным гепатитом С / Л.Р. Шостакович-Корецкая, О.П. Шевченко-Макаренко, В.Д. Ткаченко [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 107-117.

4. Моніторинг терапії в пацієнтів з коінфекцією ВІЛ / ВГС, які отримують протівірусну терапію гепатиту С та антиретровірусну терапію / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, І.В. Чуhalова [та ін.] // Актуальна інфектологія. – 2017. – Т. 5, № 6 (13). – С. 49-51. <http://dx.doi.org/10.22141/2312-413x.5.6.2017.122144>.

5. Пронюк К.Ю. Эффективность комбинации ледипасвир / софосбувир в лечении хронического гепатита С: анализ клинических исследований и собственный опыт / К.Ю. Пронюк, О.А. Голубовская, А.В. Шкурба // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 76-83.

6. Шевченко-Макаренко О.П. Моніторинг захворюваності та поширеності хронічних вірусних гепатитів, досвід виконання кроків державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів у Дніпропетровському регіоні / О.П. Шевченко-Макаренко // Гепатологія. – 2015. – № 3 (29). – С. 18-29.

7. Шевченко-Макаренко О.П. Прогноз розвитку епідемічного процесу гепатиту С на 2018–2020 роки в Дніпропетровському регіоні та Україні / О.П. Шев-

ченко-Макаренко // Інфекційні хвороби. – 2018. – № 2. – С. 28-35. doi: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9031>

8. AASLD/IDSA HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet] // American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). – 2018. – 265. [Last Updated: May 24, 2018]. Available from: [https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance\\_May\\_24\\_2018b.pdf](https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_May_24_2018b.pdf).

9. 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.G. Colombo, J.V. Enejosa [et al.] // Gastroenterol. – 2014. – Vol. 147, N 2. – P. 359-365. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.045

10. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 // J. Hepatol. – 2017 Jan. – Vol. 66, N 1. – P. 153-194. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001. [Epub 2016 Sep 22].

11. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // J. Hepatol. – 2018 Aug. – Vol. 69, N 2. – P. 461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026. [Epub 2018 Apr 9].

12. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection // WHO – 2018, July. – 108. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>

13. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial / E. Lawitz [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 383 (9916). – P. 515-523. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2

## REFERENCES

1. Shostakovych-Koretska LR, Shevchenko-Makarenko OP, Shevelova OV, Tkachenko VD. [Experience of creating register of patients with chronic viral hepatitis in the Dnipropetrovsk region to optimize registration, monitoring and treatment of patients]. *Medicini perspektivi*. 2018;23(1):101-7. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124946>. Ukrainian.

2. Shevchenko-Makarenko OP, Shostakovych-Koretska LR, Velychko SO, Shtepa OP, Rezvykh VH. [The incidence of chronic hepatitis C in the structure of other chronic viral hepatitis in the Dnipropetrovsk region and Ukraine]. *Visnyk naukovykh doslidzen*. 2018;1:156-160. doi: 10.11603/2415-8798.2018.1.8791. Ukrainian.

3. Shostakovich-Koretskaya LR, Shevchenko-Makarenko OP, Tkachenko VD, Shtepa AP, Bredikhina MA. [Cascade of services for patients with chronic viral hepatitis C]. *Klinicheskaya infektsiologiya i parazitologiya*. 2018;7(1):107-17. Russian.

4. Shostakovych-Koretska LR, Shevchenko-Makarenko OP, Chukhalova IV, Nosenko OV. [Monitoring of

therapy in HIV / HCV co-infected patients receiving antiviral therapy against hepatitis C and antiretroviral therapy]. *Aktualna infektsiologiya*. 2017;5(6-13):49-51. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2312-413x.5.6.2017.122144>. Ukrainian.

5. Pronyuk KYu, Golubovskaya OA, Shkurba AV. [Efficacy of the combination of lepidavir / somosbuvir in the management of chronic hepatitis C: clinical trial analysis and personal experience]. *Klinicheskaya infektsiologiya i parazitologiya*. 2018;1:76-83. Russian.

6. Shevchenko-Makarenko OP. [Monitoring of the incidence and prevalence of chronic viral hepatitis, experience in implementing the steps of the state target social program for the prevention, diagnosis and treatment of viral hepatitis in the Dnipropetrovsk region]. *Hepatolohiya*. 2015;3(29):18-29. Ukrainian.

7. Shevchenko-Makarenko OP. [Forecast of the epidemic process of hepatitis C for 2018-2020 in the Dnipropetrovsk region and Ukraine]. *Infektsiini khvoroby*.



2018;2:28-35. doi: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9031>. Ukrainian.

8. AASLD/IDSA HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet]. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2018;265. Available from: [https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance\\_May\\_24\\_2018b.pdf](https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_May_24_2018b.pdf).

9. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, et al. 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. *Gastroenterol.* 2014;147(2):359-65. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.045

10. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1):153-94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001. Epub 2016 Sep 22.

11. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026. Epub 2018 Apr 9.

12. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. WHO. 2018;108. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>

13. Lawitz E et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2014;383(9916):515-23. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2

Стаття надійшла до редакції  
27.09.2018



УДК 616.831.4-008.6-053.6

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3.147963>

**Т.С. Боровська-Стрюк**

## ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ ГІПОТАЛАМІЧНОМУ СИНДРОМІ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ В ДІВЧАТ

*КЗ «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром ДОР»  
вул. Космічна, 17, Дніпро, 49000, Україна  
CE «Dnipropetrovsk Regional Perinatal Center with In-Residence of the DRC»  
Kosmichna str., 17, Dnipro, 49000, Ukraine  
e-mail: TasyaBS@ukr.net*

**Ключові слова:** гіпоталамічний синдром, пубертатний період, менструальна функція, лікування  
**Ключевые слова:** гипоталамический синдром, пубертатный период, менструальная функция, лечение  
**Key words:** hypothalamic syndrome, puberty, menstrual function, treatment

**Реферат.** **Лечебная тактика при гипоталамическом синдроме пубертатного периода у девочек.** **Боровская-Стрюк Т.С.** *Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) – патологический симптомокомплекс, возникающий в результате дисфункции гипоталамуса, гипофиза и других эндокринных желез в период полового созревания. Цель исследования – усовершенствование лечебной тактики у пациенток с ГСПП на основе результатов исследования особенностей клинического течения заболевания, состояния нервной и эндокринной систем. В исследование включено 125 пациенток в возрасте 11-17 лет с ГСПП, разделенных на две клинические группы: 50 больных в возрасте 11-14 лет и 75 девушек в возрасте 15-17 лет. Обследование включало сбор анамнеза, антропометрическое, общеклиническое и гинекологическое обследование, исследование показателей гормонального профиля, липидного и углеводного обмена, инструментальные исследования, консультации невропатолога, эндокринолога. Установлено, что формирование и течение ГСПП у девушек в период полового созревания происходит на фоне перинатально-гипоксического поражения ЦНС, раннего ожирения, вирусных нагрузок, расстройств менструальной функции, повышенной*