

3. Barbarash O.L., Voevoda M.I., Shestakova M.V. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnosis and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications // Russian Journal of Cardiology. – 2019. – № 24 (4). – P. 83-91. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.

4. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Obesity in the Russian population – prevalence and association with risk factors for chronic noncommunicable diseases // Russian Journal of Cardiology. – 2018. – № 23 (6): 123-130. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.

5. Efstifeeva S.E., Shalnova S.A., Deev A.D., Belova O.A. Diabetes risk and its association with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population: ESSE-RF Research data // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – № 9 (149). – P. 13-20. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-13-20.

6. Mustafina S.V., Rymar O.D., Sazonova O.V. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia // Diabetes Mellitus. – 2016. – № 19 (2):113-118. DOI: 10.14341/DM200418-10.

Координаты для связи с авторами: Турова Мария Михайловна – соискатель кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: mashaturova3248@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2125-139X; Петрова Марина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: stk99@yandex.ru, ORCID:0000-0002-8493-0058; Каскаева Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: dashakas.ru@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0794-2530.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-2-14-17>

УДК 615.281.8:616.36-002.2

А.А. Стефанова, Н.В. Казакевич

АНАЛИЗ ОТДАЛЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Проведена оценка отдаленной эффективности противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) у 44 больных хроническим вирусным гепатитом С, получавших терапию на базах Хабаровского и Камчатского «Центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в период с 2015 по 2018 гг. Данные оценивались посредством ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов и лабораторного контроля в виде качественного выявления вирусной РНК высокочувствительным методом ПЦР. По результатам анализа у 41 пациента из 44 (93,18 %) удалось добиться устойчивого вирусологического ответа (УВО 24), который сохраняется и в настоящее время ($p < 0,05$). У трех исследуемых установлен рецидив заболевания, связанный с некорректностью схем терапии и наличием когенотипов. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности ПППД в терапии хронического вирусного гепатита С на территории Хабаровского и Камчатского краев.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусные препараты прямого действия, эффективность лечения.

A.A. Stefanova, N.V. Kazakevich

ANALYSIS OF THE LONG-TERM EFFECTIVENESS OF DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUGS IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

Long-term efficacy of direct-acting antiviral drugs (DAAD) was evaluated in 44 patients with chronic viral hepatitis C who had been receiving therapy at the Khabarovsk and Kamchatka centers for the prevention and control of AIDS and infectious diseases from 2015 to 2018. The data were evaluated through a retrospective analysis of ambulatory patient records and control in the form of a qualitative detection of viral RNA by a highly sensitive PCR method. According to the results of the analysis, 41 out of 44 patients (93,18 %) managed to achieve a stable virological response (SVR 24), which

remains stable at present ($p<0,05$). Three of the studied patients had a relapse, probably associated with incorrect treatment regimens and the presence of cogenotypes. The data obtained indicate a high efficiency of DAAD in the treatment of chronic viral hepatitis C in the Khabarovsk and Kamchatka territories.

Key words: chronic viral hepatitis C, direct-acting antivirals, treatment effectiveness.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) имеет широкое распространение на территории РФ – по состоянию на 1 января 2017 г. на диспансерном учете состояло 591 830 пациентов с ХГС (405 на 100 тыс. населения) [2]. Однако установить реальное количество больных невозможно ввиду того, что единый федеральный регистр больных вирусным гепатитом С ведется не во всех субъектах РФ [6]. Опасность ХВГС связана с высоким риском развития тяжелых осложнений, таких как цирроз печени (20-30 %) и гепатоцеллюлярная карцинома (1-4 %) [6], которые нередко приводят к инвалидизации и летальному исходу, что с учетом преобладания данного заболевания среди лиц трудоспособного возраста наносит непоправимый экономический и медико-социальный ущерб.

В РФ с 2008 года золотым стандартом терапии ХВГС являлась комбинация препаратов пегилированного интерферона- α и рибавирина. Однако у данной комбинации имеется ряд недостатков: невысокая эффективность – у больных с генотипами 2,3 УВО 24 получен лишь в 85-90 % случаев, у больных с генотипом 1 УВО 24 получен в 45-50 % случаев [1]; риск развития нежелательных явлений в виде гемолитической анемии, тромбоцитопении и др. [3].

Материалы и методы

Произведен ретроспективный анализ 44 амбулаторных карт пациентов, получивших терапиюПППД на базах Хабаровского и Камчатского «Центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в период с 2015 по 2018 гг. 40,9 % (18 пациентов с генотипом 1b) получали лечение по схеме Дасабувир/Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир (OBV/PTV/r+DSV), 34,1 % (8 пациентов с генотипом 3, 5 пациентов с генотипом 1b, 2 пациента с генотипом 2) – Софосбувир+Даклатасвир (SOF/DAC), 11,35 % (1 пациент с генотипом 1a и 4 пациента с генотипом 1b) – Софосбувир+Симепревир (SOF/SIM), 11,35 % (5 пациентов с генотипом 1b) – Асунапревир+Даклатасвир (ASU/DAC), и 2,3 % (1 пациент с генотипом 1b) – Софосбувир+Ледипасвир (SOF/LDV). Настоящие схемы назначались в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С Международной ассо-

В 2013 году учеными I.M. Jacobson и E. Lawitz были представлены первые данные клинических испытаний новой группы препаратов для лечения ХВГС – противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), эффективность которых может достигать 100 % даже при циррозе печени [7]. В РФПППД начали регистрироваться с 2014 года.

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С проведение противовирусной терапии (ПВТ) ХВГС показано всем пациентам с компенсированным и декомпенсированным хроническим заболеванием печени, этиологически связанным с ВГС, ранее получавшим или не получавшим терапию, вне зависимости от исходной биохимической активности, готовым получать ее и не имеющим противопоказаний [4].

В настоящее время препараты прямого противовирусного действия применяются и на территории Хабаровского и Камчатского краев, однако не установлена отдаленная эффективность терапии данными препаратами.

Цель исследования – установить отдаленную эффективность противовирусных препаратов прямого действия в терапии хронического вирусного гепатита С в Хабаровском и Камчатском краях.

циации специалистов в области инфекций (МАСОИ) [4], а также в соответствии с Клиническими рекомендациями «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых» (утвержденные Минздравом РФ) и Рекомендациями Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) [9].

Оценка эффективности терапии осуществлялась посредством качественного выявления вирусной РНК высокочувствительным методом ПЦР (15 МЕ/мл) на 12, 24 неделях после начала терапии и на $42,8\pm 3,6$ неделе. Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программы BioStat, пакета MS Excel 2016. Для всех данных определялись среднее арифметическое значение ($\bar{X}$), ошибка среднего арифметического ($\bar{x}$). Оценка достоверности полученных данных проводилась с использованием параметрических методов статистического анализа – расчет доверительной вероятности.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил $50,6\pm 1,75$ (максимум – 75, минимум – 21 год). Средний срок наблюдения за больными составил $42,8\pm 3,6$ недель. Среднее время достижения вирусологического ответа (ВО) составило $7,7\pm 0,6$ недель. У 40,9 % пациентов наблюдался быстрый ВО (БВО) на 4-й неделе лечения независимо от исходной вирусной нагрузки, применяемой схемы лечения, степени фиброза печени, возраста и пола. У 93,18 % пациентов удалось добиться устойчивого ВО (УВО 24), который сохраняется и в настоящее время ($p<0,05$).

Отдельно следует рассмотреть случаи, в которых не удалось добиться УВО 24 ($n=3$). Так, в первом случае УВО 24 не достигнут в связи с вирусологическим прорывом (ВП) на 8-й неделе лечения. Данному пациенту (генотип 1b) была назначена схема лечения SOF/SIM в течение 12 недель. Для установления возможных причин вирусологического прорыва была проведена онлайн-консультация с РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Установлено, что наиболее вероятной причиной ВП является неверно подобранная схема лечения.

Во втором случае у пациента (генотип 1b) менее чем через 24 недели после окончания ПВТ возник рецидив заболевания (РЗ). Данный пациент получал схему OBV/PTV/r+DSV в течение 12 недель. Данная схема представляет собой комбинацию из 3 препаратов с непересекающимся профилем резистентности для лечения исключительно генотипа 1b ВГС. В связи с этим данному пациенту рекомендовалось провести повторный анализ на генотипирование, по результатам которого была выявлена межгенотипная инфекция ВГС (генотипы 1b+3) [5].

В третьем случае у пациента (генотип 3), получавшего ПВТ по схеме SOF/DAC в течение 12 недель менее чем через 24 недели после окончания ПВТ возник РЗ. В настоящее время изучены механизмы мутации резистентности ВГС, в том числе установлен про-

филь резистентности штаммов к ингибиторам NS5A, к которым относится Даклатасвир [8], что можно расценивать как одну из причин развития рецидива у данного пациента.

Следует отметить также одного из пациентов с УВО, который ранее получал ПВТ по схеме SOF/DAC в течение 12 недель в 2015 году. УВО не сохранен, произошёл рецидив в марте 2016 года. Больной включен в научную программу КДЦ Центрального НИИ Эпидемиологии «Гепатиты, устойчивость к противовирусным препаратам», выявлено 2 ключевых мутации в NS5A (31, 93) и 1 в NS5B (к Даклатасвиру), в связи с чем рекомендовано включить в терапию Симепревидин и Рибавирин. Эти данные могут подтверждать предположения о причинах рецидива у вышеупомянутого пациента.

Выводы

1. У 41 из 44 пациентов (93,1 %) удалось добиться УВО 24 и более, что подтверждает высокую отдаленную эффективность терапии ПППД, проводимой на территории Хабаровского и Камчатского краев.

2. Схемы лечения, использующиеся в данных регионах, назначаются в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ, МАСОИ и EASL, и на практике подтверждают свою эффективность. Так, для терапии ХВГС 1b генотипа чаще других используется комбинация OBV/PTV/r+DSV, второй по частоте применения и наиболее

универсальной в отношении генотипов ВГС является схема SOF/DAC. Иные варианты безинтерфероновых схем, рассмотренных в рамках настоящего исследования, не уступают вышеописанным, однако также должны назначаться с учетом строгого следования рекомендациям.

3. Данные о неудачном опыте лечения являются скорее исключением и не соответствуют общей положительной тенденции в лечении ВГС в Хабаровском и Камчатском краях.

Литература

1. Орлова С.Н., Машин С.А., Копышева Е.Н., Басханова М.В. Противовирусная терапия у больных хроническим гепатитом С и предикторы ее эффективности // Вестник ИвГМА. – 2017. – № 1.

2. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции // Инфекционные болезни. – 2018. – № 16 (3). – С. 37-45.

3. Пritуллина Ю.Г., Астапченко Д.С., Саломакхин Г.Г. Изучение побочных эффектов комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С // ВНМТ. – 2013. – № 2.

4. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. – 2017. – С. 28.

5. Чуб Е.В., Сиволобова Г.Ф., Нетесов С.В., Кочнева Г.В. Рекомбинантные варианты вируса гепатита С

в Сибири // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2019. – № 37 (2). – С. 64-75.

6. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра // Тер. архив. – 2015. – № 11. – С. 5-10.

7. Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч., Усанова А.А., Павлов Ч.С. Лечение HCV-инфекции комбинацией софосбувира и даклатасвира // МС. – 2017. – № 4.

8. Cento V., Chevaliez S., Perno CF. Resistance to direct-acting antiviral agents: clinical utility and significance // Curr Opin HIV AIDS. – 2015 Sep. – № 10 (5). – P. 381-389.

9. The European Association for the Study of the Liver (EASL). 11. Recommendations on treatment of hepatitis C 2015 // J. of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 199-236.

Literature

1. Orlova S.N., Mashin S.A., Kopysheva E.N., Baskhanova M.V. Antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and predictors of its effectiveness // Bulletin of ISMA. – 2017. – № 1.

2. Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of the morbidity, prevalence and mortality before starting the infection elimination program // Infectious Diseases. – 2018. – № 16 (3). – № 37-45.

3. Pritulina Yu.G., Astapchenko D.S., Salomakhin G.G. The study of side effects of combined antiviral therapy of chronic hepatitis C // Bulletin of New Medical Technologies. – 2013. – № 2.

4. Recommendations on diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C / Ed. by V.T. Ivashkin, N.D. Yushchuk. – 2017. – P. 28.

5. Chub E.V., Sivolobova G.F., Netesov S.V., Kochneva G.V. Recombinant variants of hepatitis C virus in Siberia. Molecular Genetics, Microbiology and Virology. – 2019. – № 37 (2). – P. 64-75.

6. Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamonova N.A., Sagalova O.I., Shestakova I.V., Pokrovsky V.I. Chronic hepatitis C as a public health problem in Russia today and tomorrow // Therapeutic Archive. – 2015. – № 11. – P. 5-10.

7. Shupelkova Yu.O., Shupelkova N.V., Semeni-staya M.Ch., Usanova A.A., Pavlov Ch.S. Treatment of HCV-infection with a combination of sofosbuvir and da-clatasvir: MC. – 2017. – № 4.

8. Cento V., Chevaliez S., Perno C.F. Resistance to direct-acting antiviral agents: clinical utility and significance // Curr Opin HIV AIDS. – 2015. – Sep. – № 10 (5). – P. 381-389.

9. The European Association for the Study of the Liver (EASL). 11. Recommendations on treatment of hepatitis C – 2015 // J. of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 199-236.

Координаты для связи с авторами: Стефанова Анастасия Александровна – студентка 6-го курса педиатрического факультета ДВГМУ, тел. +7-962-220-87-86, e-mail: p1ne42ple@gmail.com; Казакевич Наталья Васильевна – канд. мед. наук, зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ДВГМУ.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-2-17-23>

УДК 616.441-008.63-07-08-084:618.3-06

Л.Г. Витько, Н.Ю. Витько

ИЗМЕНЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,
680009, ул. Краснодарская, 9, тел./факс 8-(4212)-72-87-15, e-mail: rec@ipkszh.khv.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В статье обсуждается изменение работы щитовидной железы в процессе физиологически протекающей беременности, а также влияние манифестных и субклинических вариантов нарушения функции щитовидной железы на фертильность и неблагоприятные исходы беременности. Рассматриваются вопросы оценки функции щитовидной железы при планировании и во время беременности.

Ключевые слова: щитовидная железа, беременность, тиреоидные гормоны, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

L.G. Vitko, N.Yu. Vitko

CHANGES IN THYROID STATUS AND ASSESSMENT OF THYROID FUNCTION IN A NORMAL PREGNANCY

Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk

Summary

The article discusses the change in the functioning of the thyroid gland during physiological changes in pregnancy, as well as the effect of manifest and subclinical thyroid dysfunction on fertility and adverse pregnancy outcomes. Thyroid function assessment questions are considered during planning and pregnancy.

Key words: thyroid gland, pregnancy, thyroid hormones, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Патология щитовидной железы (ЩЖ) во время беременности является сложной клинической проблемой. Йодный дефицит, тиреотоксикоз, гипотиреоз оказывают негативное влияние на репродуктивную систему женщины, приводя к бесплодию, неблагоприятному течению беременности и снижению здоровья будущего ребенка. Учитывая актуальность проблемы, данная публикация открывает цикл лекций по диагностике, профилактике и лечению патологии ЩЖ при планировании и во время беременности, в послеродо-

вый период. Настоящая статья посвящена изменениям тиреоидного статуса при нормально протекающей беременности и оценке функции щитовидной железы.

Тиреоидные гормоны участвуют в осуществлении тканевого дыхания и клеточного роста большинства тканей, влияют на обмен белков, жиров и углеводов. В период внутриутробного развития под их влиянием происходит дифференцировка большинства тканей. Без гормонов ЩЖ абсолютно невозможна нормальная закладка центральной нервной системы, так как