

В.Г. МОРОЗОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, Е.С. МАЛОВА<sup>1</sup>, д.м.н., Л.М. ТОПОРНИНА<sup>1</sup>, Е.В. ЖАРКОВА<sup>1</sup>, А.А. РЫБКИНА<sup>1</sup>, Л.Н. ФИНЬКО<sup>2</sup>, к.м.н., А.М. КАЛЫШЕНКО<sup>3</sup>, П.Е. ТКАЧЕНКО<sup>4</sup>, А.А. ИШМУХАМЕТОВ<sup>4,5</sup>, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Медицинская компания «Гепатолог», Самара

<sup>2</sup> Медицинский университет «Реавиз», Самара

<sup>3</sup> Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

<sup>5</sup> Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва

# ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ С НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представлен клинический случай пациента с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью в исходе хронического гепатита С (ХГС), 1в генотип, который получил противовирусную терапию (ПВТ) в составе комбинированного препарата омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир (Викейра Пак) и рибавирина (Рибавирин-СЗ) в течение 12 недель с достижением устойчивого вирусологического ответа. Через 48 недель после окончания противовирусного лечения хронической инфекции у больного развился острый вирусный гепатит, вызванный генотипом 3а вируса гепатита С. На 18 день пребывания больного в стационаре на фоне высокой воспалительной активности был назначен курс ПВТ в составе софосбувира 400 мг/сут и даклатавира 60 мг/сут на 12 недель. Переносимость препаратов была хорошая, достигнут биохимический и устойчивый вирусологический ответ.

**Ключевые слова:** острый гепатит С, хронический гепатит С, цирроз печени, противовирусное лечение.

V.G. MOROZOV<sup>1</sup>, MD, Prof, E.S. MALOVA<sup>1</sup>, MD, L.M. TOPORNINA<sup>1</sup>, E.V. JARKOVA<sup>1</sup>, A.A. RIBKINA<sup>1</sup>, L.N. FINKO<sup>2</sup>, MD, A.M. KALISHENKO<sup>3</sup>, P.E. TKACHENKO<sup>4</sup>, A.A. ISHMUKHAMETOV<sup>4,5</sup>, MD, Prof, corresponding member of the RAS

<sup>1</sup> Medical Company Hepatolog, Samara

<sup>2</sup> Medical University Reaviz, Samara

<sup>3</sup> Samara Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

<sup>4</sup> First Moscow State Medical University named after I.M.Semashko, MoH RF

<sup>5</sup> Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow

## ACUTE HEPATITIS C ON THE BACKGROUND OF LIVER Cirrhosis IN THE OUTCOME OF CHRONIC HEPATITIS C: CLINICAL CASE

A patient with Child-Pugh B cirrhosis as the outcome of chronic hepatitis C (HCV), genotype 1b was treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (Viekira Pak) and ribavirin (Ribavirin-SZ) for 12 weeks with achievement of sustained virological response. 48 weeks after the end of the antiviral treatment the patient developed acute viral hepatitis with high level of liver aminotransferases caused by the hepatitis C virus genotype 3a. On day 18 of hospitalization antiviral therapy with sofosbuvir 400 mg per day and daclatasvir 60 mg per day for 12 weeks was administered. Drug tolerance was good, biochemical and sustained virological response was achieved.

**Keywords:** acute hepatitis C, chronic hepatitis C, liver cirrhosis, antiviral treatment.

**В** мире насчитывается около 180 млн лиц, у которых обнаруживаются антитела к вирусу гепатита С (ВГС), при этом хроническим гепатитом С (ХГС) страдают не менее 71 млн человек [1, 2]. Примерно 399 000 человек ежегодно умирают от последствий ХГС, в основном от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [3]. В то же время глобальная заболеваемость острым вирусным гепатитом С (ОГС), в результате которого у 55–85% больных и развивается хронический инфекционный процесс, остается неизвестной. По оценкам специалистов, в мире ежегодно число заболевших ОГС может достигать 6 400 000 человек [2, 4]. Во многих странах регистрация случаев ОГС осуществляется регулярно, хотя и не отражает истинную

заболеваемость. Так, в США в 2014 г., по данным официальной статистики, было зафиксировано 2 194 случая ОГС в 40 штатах (0,7 на 100 000), тогда как, по экспертным оценкам, это количество составляет не менее 30 500 случаев [5]. Подобная ситуация обусловлена стертым клиническим течением ОГС, в связи с чем большинство случаев острой инфекции остается нераспознанным. Официальная заболеваемость ОГС в РФ с 2011 по 2016 г. представлена на графике (рис. 1). Показатели колеблются от 1,24 до 1,55 на 100 000 населения, что составляет в абсолютном выражении 1 807–2 216 случаев в год (рис. 2) [6]. В Самарской области заболеваемость ОГС составляет 1,09–2,12 на 100 000 населения с регистрацией 35–68 случаев в год [7].

В связи с незначительным числом регистрируемых случаев ОГС в научной литературе практически отсутствует системный анализ особенностей течения инфекции в зависимости от возраста, пола, способов заражения, сопутствующих заболеваний и пр. Этим же объясняются разные подходы к лечению, в т. ч. к определению показаний, сроков и схем противовирусной терапии ОГС.

С трудностями определения тактики ведения ОГС нам пришлось столкнуться у больного, страдающего циррозом печени в исходе ХГС.

Больной С., 74 года. Впервые диагноз ХГС установлен в 1992 г. Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что пациент в 1970 г. вместе с другими донорами принимал участие в прямом переливании крови больному с острой кровопотерей. Спустя несколько месяцев (в пределах инкубационного периода) у пациента С. и нескольких доноров развилась симптоматика желтушной формы острого вирусного гепатита. Позже в крови пациента обнаружился маркер инфицирования вирусом гепатита В, а с начала 1990-х годов – антитела к вирусу гепатита С (ВГС) и РНК ВГС генотипа 1в.

Противовирусная терапия (ПВТ) проводилась трижды: Интроном А и Рибавирином в 1997 г. в течение 4 недель, ПегИнтроном и Ребетолом – в 2006 и 2011 гг. длительностью 5 и 10 недель соответственно. Во всех случаях курс терапии прерывался из-за нежелательных явлений (депрессия, нарушения ритма сердца и др.). Систематически пациент получал патогенетическую терапию.

Около 8 лет назад впервые диагностирован цирроз печени с портальной гипертензией и варикозным расширением вен пищевода (ВРВП) 1–2 ст. Кроме того, в анамнезе у пациента – пневмония, рак почки и нефрэктомия справа в 1997 г., ИБС, стабильная стенокардия напряжения, желудочковая экстрасистолия, ХСН IIA, гипертоническая болезнь 2 ст., облитерирующий атеросклероз БЦА, сахарный диабет 2 типа, артрозо-артрит коленных суставов, протезирование правого тазобедренного сустава, хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, фаза латентного воспаления, ХБП II, аденома предстательной железы, ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, хронический билиарнозависимый панкреатит с внутрисекреторной недостаточностью. Больной постоянно принимал инсулин, гипотензивные и антиаритмические препараты.

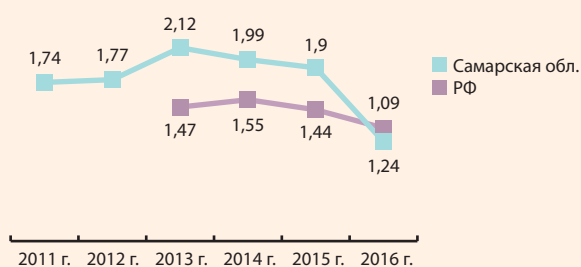
В марте 2015 г. пациент обратился в медицинскую компанию «Гепатолог» в связи со значительным ухудшением самочувствия, предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, тяжесть в правом подреберье, нарушение сна, тревожность.

**В мире насчитывается около 180 млн лиц, у которых обнаруживаются антитела к вирусу гепатита С, при этом хроническим гепатитом С страдают не менее 71 млн человек**

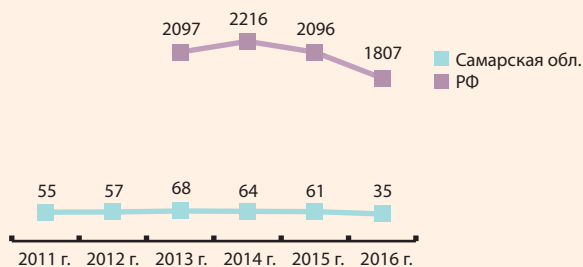
**Объективное обследование.** Общее состояние средней тяжести. ИМТ 33,6 кг/м<sup>2</sup>. Отмечены пальмарная эритема, телеангиоэктазии на коже груди, мелкий тремор пальцев рук, галитоз («печеночный» запах изо рта). Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет, АД 140 и 80 мм рт. ст., пульс 80 в минуту, единичные экстрасистолы. Печень 11–9–8 см по Курлову, край острый, плотный, пальпируется нижний полюс селезенки.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований позволили выявить анемию легкой степени (эритроциты –  $3,4 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 111 г/л), тромбоцитопению (тромбоциты –  $110 \times 10^9/л$ ), умеренную биохимическую активность воспалительного процесса в печени (АЛТ – 121 ед/л, АСТ – 195 ед/л, ГГТП – 91 ед/л), снижение синтетической (альбумин 27 г/л, МНО 1,27) и детоксикационной функции печени (аммиак 111 мкмоль/л при норме 18–72 мкмоль/л). Повышение аммиака крови в сочетании с тремором пальцев рук и галитозом было расценено как проявление 1 стадии печеночной энцефалопатии (ПЭ). Выделительная функция почек была сохранена (клиренс креатинина 91 мл/мин). Другие лабораторные показатели крови находились в пределах референсных значений: лейкоциты –  $6,89 \times 10^9/л$ , нейтрофилы –  $4,08 \times 10^9/л$ , общий билирубин – 10 мкмоль/л, связанный билирубин – 5 мкмоль/л, протромбиновое время (ПВ) 16,1 с (N 12,6–16,7 с). В крови обнаруживалась РНК ВГС 1в генотипа в количестве 3 834 517 МЕ/мл по данным ПЦР (тест-система производства АО «Вектор-Бест», чувствительность 5 МЕ/мл). По данным УЗИ свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Стадия фиброза печени по результатам эластометрии печени составила

**Рисунок 1. Заболеваемость острым гепатитом С в РФ и Самарской области на 100 000 населения**



**Рисунок 2. Острый гепатит С в РФ и Самарской области, абсолютные показатели**



F-4 (27 кПа) (FibroScan FS 402, Echosens, Франция), фибротеста – F3-F4 (0,82).

**Установлен основной клинический диагноз:** цирроз печени в исходе хронического гепатита С, репликация ВГС, РНК+, 1в генотип, умеренная активность, класс В по Чайлд – Пью (8 баллов). MELD 9 баллов. Портальная гипертензия: ВВП 1–2 ст., спленомегалия. **Осложнения:** печеночная энцефалопатия 1 ст. Анемия смешанного генеза, 1 ст. **Сопутствующие заболевания:** ИБС, стенокардия напряжения 2 ФК. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия. ХСН IIА. Гипертоническая болезнь 2 ст. Облитерирующий атеросклероз БЦА. Сахарный диабет 2 типа. Хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, ХБП II ст. Анемия смешанного генеза, 1 ст. Единственная левая почка (нефрэктомия по поводу опухоли правой почки в 1997 г.). Протез правого тазобедренного сустава. Артрозо-артрит коленных суставов, фаза латентного воспаления. ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. Хронический билиарнозависимый панкреатит с внутрисекреторной недостаточностью. Аденома предстательной железы.

**Согласно мнению ряда специалистов и рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, ПВТ целесообразно начинать с момента повышения АЛТ вне зависимости от выраженности клинической симптоматики для предотвращения развития ХГС**

С учетом анемии и низкого уровня альбумина в сыворотке крови больному назначен Сорбифер Дурулес по 1 таблетке 2 раза в день, 10%-ный раствор альбумина по 100 мл в вену капельно ежедневно №5. Через 8 недель состояние пациента улучшилось: общая слабость уменьшилась, явления анемии регрессировали (эритроциты –  $3,45 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 120 г/л), повысился уровень альбумина (29 г/л). Вместе с тем явления ПЭ сохранялись, продолжал ухудшаться ряд показателей: тромбоциты –  $78 \times 10^9/л$ , АЛТ – 123 ед, АСТ – 209 ед, ГГТП – 133 ед/мл, МНО – 1,39.

Принято решение о начале противовирусной терапии (ПВТ) в составе комбинированного препарата омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир (Викейра Пак, AbbVie Ireland NL B.V., Ирландия) и рибавирина (Рибавирин-СЗ, ЗАО «Северная Звезда», Россия) в течение 12 недель. Прием препарата Викейра Пак осуществлялся по 2 таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг 1 р/сут (утром) и по 1 таблетке дасабувира 250 мг 2 р/сут (утром и вечером). Рибавирин-СЗ 200 мг принимался по 3 таблетки утром и вечером (1200 мг/сут). Обращаем внимание, что, согласно инструкции к препарату Викейра Пак от 2015 г., препарат был рекомендован для противовирусной терапии у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС классов А и В по Чайлд – Пью с добавлением в схему рибавирина.

Наблюдение пациента в процессе ПВТ позволило отследить динамику состояния и лабораторных показате-

лей крови. Через 2 недели ПВТ сохранялась общая слабость, АД 115 и 70 мм рт. ст., пульс 82 в минуту, единичные экстрасистолы. В анализах крови: эритроциты –  $3,32 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 114 г/л, лейкоциты –  $4,66 \times 10^9/л$ , нейтрофилы –  $2,4 \times 10^9/л$ , тромбоциты –  $95 \times 10^9/л$ , АЛТ – 41 ед/л, АСТ – 66 ед/л, ГГТП – 73 ед/л, общий билирубин – 16,0 мкмоль/л, связанный билирубин – 7 мкмоль/л, альбумин – 29 г/л, ПВ – 16,3 с, МНО – 1,33, ПЦР РНК ВГС – 137 МЕ/мл. Уже на этом этапе было отмечено уменьшение активности воспалительного процесса в печени и значительное снижение вирусной нагрузки. Через 4 недели ПВТ нежелательных явлений не наблюдалось, в рутинных анализах крови – без существенной динамики, РНК ВГС в крови не обнаружена. На 12 неделе ПВТ общая слабость уменьшилась, пациент более активен. АД 110 и 70 мм рт. ст., пульс 78 в минуту, единичные экстрасистолы. В анализах крови: эритроциты –  $2,87 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 102 г/л, ретикулоциты – 5,2% (N 0,8–2,1%), лейкоциты –  $5,17 \times 10^9/л$ , нейтрофилы –  $2,94 \times 10^9/л$ , тромбоциты –  $152 \times 10^9/л$ , АЛТ – 22 ед/л, АСТ – 40 ед/л, ГГТП – 48 ед/л, общий билирубин – 12,0 мкмоль/л, связанный билирубин – 5 мкмоль/л, альбумин – 32 г/л, ПВ – 16,7 с, МНО – 1,37, РНК ВГС не обнаружена. Таким образом, усилилась анемия, в крови обнаруживались ретикулоциты, что, по-видимому, было обусловлено гемолизом эритроцитов вследствие действия рибавирина. Ввиду окончания терапии и завершения приема всех препаратов, коррекции дозы рибавирина не потребовалось.

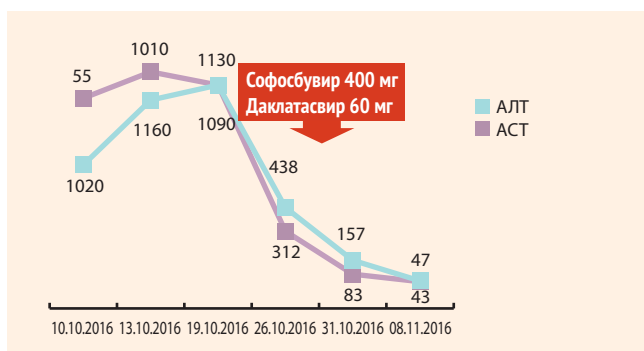
На 12 неделе наблюдения после завершения ПВТ сохранялась незначительная общая слабость, сон улучшился, тремор меньше, «печеночный» запах изо рта отсутствует, АД 125 и 80 мм рт. ст., пульс 80 в минуту, единичные экстрасистолы. В анализах крови: эритроциты –  $3,65 \times 10^{12}/л$ , гемоглобины – 114 г/л, лейкоциты –  $5,11 \times 10^9/л$ , нейтрофилы –  $2,54 \times 10^9/л$ , тромбоциты –  $79 \times 10^9/л$ , АЛТ – 35 ед/л, АСТ – 51 ед/л, ГГТП – 64 ед/л, общий билирубин – 13,7 мкмоль/л, связанный билирубин – 5,8 мкмоль/л, альбумин – 35 г/л, ПВ – 15,9 с, МНО – 1,29, РНК ВГС не обнаружена. Таким образом, впервые за все годы болезни у пациента С. достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО).

На 24 неделе наблюдения после завершения ПВТ отмечалась незначительная общая слабость, тремора нет, «печеночный» запах изо рта отсутствует, АД 130 и 80 мм рт. ст., пульс 82 в минуту, единичные экстрасистолы. Биохимические анализы крови в норме, РНК ВГС в сыворотке крови не обнаруживается.

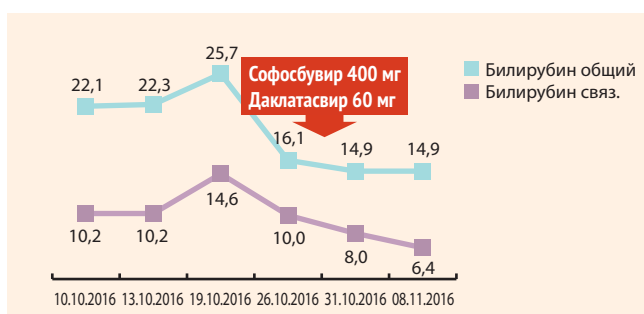
Интересной представлялась динамика показателей эластичности печеночной ткани. До начала лечения – 27,0 кПа, на 4 неделе лечения – 25,7 кПа, на 12 неделе после окончания лечения – 17,3 кПа.

Следующий визит пациента С. состоялся в октябре 2016 г., через год после окончания лечения. Больной жаловался на незначительную общую слабость. Общее состояние удовлетворительное, тремора не было, «печеночный» запах изо рта отсутствовал, АД 135 и 80 мм рт. ст., пульс 82 в минуту, единичные экстрасистолы сохранялись.

**Рисунок 3. Больной С. Динамика показателей АЛТ, АСТ**



**Рисунок 4. Больной С. Динамика показателей билирубина**



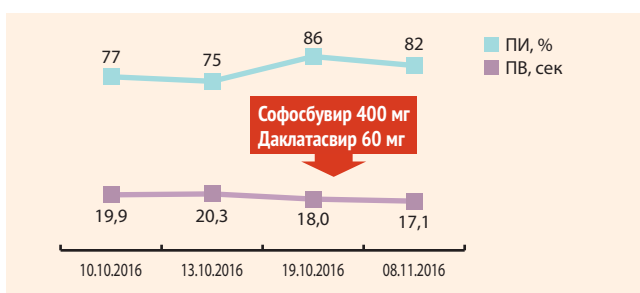
В крови эритроциты –  $3,78 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 108 г/л, лейкоциты –  $4,67 \times 10^9/л$ , нейтрофилы –  $2,62 \times 10^9/л$ , тромбоциты –  $97 \times 10^9/л$ , общий билирубин – 19,1 мкмоль/л, связанный билирубин – 10 мкмоль/л, альбумин – 32 г/л, МНО – 1,29. Неожиданным оказалось значительное, в несколько десятков раз, повышение показателей АЛТ – 789 ед/л и АСТ – 1070 ед/л. Была исключена возможность развития алкогольного, токсического или лекарственного поражения печени. При этом в крови с помощью ПЦР была обнаружена РНК ВГС в концентрации 7 231 614 МЕ/мл. Был заподозрен рецидив репликации ВГС, но после генотипирования вируса (генотип 3а) стало очевидным, что имеет место повторное заражение ВГС и развитие острого вирусного гепатита. Выяснилось, что за последние 6 месяцев больной проходил лечение у стоматолога, кроме того, выполнялась диагностическая пункция грудной железы. Таким образом, у больного С. диагностирован в качестве основного заболевания острый гепатит С, желтушная форма, РНК+, 3а генотип, средней тяжести, на фоне цирроза печени в исходе хронического гепатита С (ВГС 1в генотип), класса А по Чайлд – Пью (6 баллов) с портальной гипертензией, леченный омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром/дасабувиром и рибавирином с достижением УВО в 2015 г. Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия напряжения 2 ФК. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия. ХСН IIA. Гипертоническая болезнь 2 ст. Облитерирующий атеросклероз БЦА. Сахарный диабет 2 типа. Хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, ХБП II ст. Анемия смешанного генеза, 1 ст. Единственная левая почка (нефрэктомия по поводу опухоли правой

почки в 1997 г.). Протез правого тазобедренного сустава, артрозо-артрит коленных суставов, фаза латентного воспаления. ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. Хронический билиарнозависимый панкреатит с внутрисекреторной недостаточностью. Аденома предстательной железы.

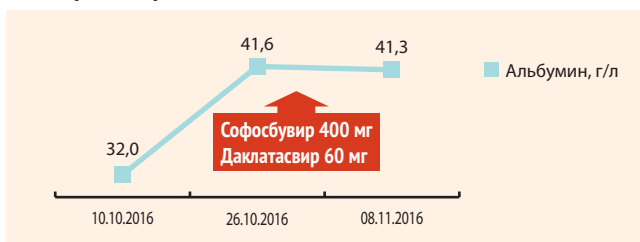
Больной госпитализирован. Ввиду того, что в литературе нет описания случаев развития ОГС на фоне цирроза печени в исходе ХГС и рекомендаций по ведению больных в подобных ситуациях, перед врачами встали вопросы по лечебной тактике ведения пациента. В первую очередь было не ясно, какова вероятность развития печеночной недостаточности, какими должны быть сроки начала противовирусной терапии и насколько побочные действия противовирусных препаратов могут усугубить состояние пациента с учетом наличия сопутствующего тяжелого поражения печени?

Находясь в стационаре, значительных жалоб больной не предъявлял. У пациента сохранялась общая слабость, отмечался плохой сон. Гемодинамика оставалась стабильной. Значения АЛТ и АСТ держались на высоких уровнях до 9–10 дня пребывания в стационаре, когда наметилась тенденция к снижению показателей (рис. 3). Уровень общего билирубина повышался до 25,7 мкмоль/л преимущественно за счет связанной фракции (рис. 4). Некоторые изменения показателей коагулограммы в сторону гипокоагуляции фиксировались к 3 дню пребывания в стационаре (рис. 5). С первого дня нахождения пациента в отделении проводилась патогенетическая терапия: внутривенно вводились физиологический раствор, Ремаксол, Гептрал, Октолипен, Рибоксин, витамины В6, В12. Уровень альбумина сыворотки крови повысился с момента госпитализации с 32 до 41,6 г/л к 16 дню пребывания больного в стационаре (рис. 6).

**Рисунок 5. Больной С. Динамика показателей ПИ, ПВ**



**Рисунок 6. Больной С. Динамика уровня альбумина в сыворотке крови**



Существуют два подхода при определении времени начала противовирусной терапии при ОГС. Согласно мнению ряда специалистов и рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, ПВТ целесообразно начинать с момента повышения АЛТ вне зависимости от выраженности клинической симптоматики для предотвращения развития ХГС [8–12]. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, ПВТ может быть отложена на 8–12 недель. Если спонтанное выздоровление не наступает, назначается ПВТ, но не позднее 12-й недели от начала заболевания [13]. При этом Европейская ассоциация по изучению печени рекомендует только безинтерфероновые схемы для лечения ОГС [12]. В Российских рекомендациях предполагается использовать также и двойные интерферон-содержащие схемы для лечения ОГС [13]. Реальная клиническая практика применения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) при ОГС весьма незначительная. В литературе существуют единичные публикации на эту тему. Сообщалось о лечении по схеме «софосбувир + ледипасвир» 20 больных с генотипом 1 в течение 6 недель с достижением УВО у 100% пациентов [14]. Существуют данные о применении схем «софосбувир + ледипасвир» и «софосбувир + симепревивир» у 14 больных ОГС, потребителей инъекционных наркотиков, с генотипом 1 в течение 4 недель. У 13 больных (93%) достигнут УВО [15]. Несколько ниже был вирусологический ответ у больных ОГС на фоне ВИЧ-инфекции с 1а и 4 генотипами, получавших терапию софосбувиром и ледипасвиром. Лечение проводилось 6 недель, УВО достигнут у 20 из 26 пациентов (77%) [16]. Таким образом, эксперты Европейской ассоциации по изучению печени в настоящее время рекомендуют следующие комбинации ПППД для лечения ОГС: софосбувир + ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6), софосбувир + велпатасвир (все генотипы), софосбувир + даклатасвир (все генотипы). Длительность ПВТ 8 недель без рибавирина (степень доказательности В1). При ОГС, возникшем на фоне ВИЧ-инфекции с уровнем ВГС РНК >1 миллиона МЕ/мл (6.0 log IU/ml), целесообразна ПВТ длительностью 12 недель (В2). УВО оценивается на 12 и 24 неделях (В2). Дозировки препаратов стандартные, такие же, как при лечении ХГС [12].

**Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, ПВТ может быть отложена на 8–12 недель**

У больного С. был проведен анализ на определение резистентности ВГС к ПППД. Анализ выполнен в Центре молекулярной диагностики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора (руководитель д.м.н. В.П. Чуланов). Обнаружена мутация M26V в регионе NS5A ВГС.

Противовирусная терапия была назначена на 18 день пребывания пациента в стационаре при показателях АЛТ

–438 ед/мл и АСТ 312 ед/мл с использованием ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B ВГС софосбувира 400 мг по 1 таблетке в день и ингибитора неструктурного белка NS5A ВГС даклатасвира 60 мг по 1 таблетке в день. Так как софосбувир имеет ограничение при назначении в зависимости от функции почек, у больного предварительно определялся клиренс креатинина (КК). По различным формулам значения КК составили: СКД-EP – 64 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, MDRD > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, Кокрофт – Голт – 76 мл/мин, т. е. были в пределах нормальных значений. С учетом наличия мутации резистентности к препарату из группы ингибиторов NS5A ВГС даклатасвир было принято решение пролонгировать ПВТ до 12 недель.

Переносимость противовирусных препаратов была удовлетворительной, нежелательных явлений не наблюдалось. Через 5 дней от начала приема софосбувира и даклатасвира показатель АЛТ снизился с 438 ед/л до 157 ед/л, АСТ – с 312 ед/л до 83 ед/л. Еще через неделю оба показателя пришли к нормальным значениям (рис. 3). Больной С. по собственному настоянию на 32 день пребывания в стационаре был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить прием ПППД амбулаторно.

**Реальная клиническая практика применения препаратов прямого противовирусного действия при ОГС весьма незначительная**

Пациент явился на осмотр 31 января 2017 г., через 3 недели после окончания ПВТ. Сохранялась незначительная общая слабость, беспокоили боли в коленных суставах. Общее состояние было удовлетворительным, желтуха, тремор отсутствовали, АД 145 и 90 мм рт. ст., пульс 76 в минуту, печень +2 см, плотная. В анализах крови эритроциты –  $3,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 94 г/л, лейкоциты –  $3,9 \times 10^9/л$ , нейтрофилы – 50%, лимфоциты – 34%, эозинофилы – 0%, тромбоциты –  $108 \times 10^9/л$ , СОЭ – 45 мм/ч, АЛТ – 16 ед/л, АСАТ – 18 ед/л, ГГТП – 168 ед/л, общий билирубин – 14,3 мкмоль/л, связанный билирубин – 6 мкмоль/л, альбумин – 42 г/л, ПВ – 19,9 с, МНО – 1,29, ПИ – 77%, РНК ВГС в крови не обнаруживалась. Продолжена патогенетическая терапия: Гепа-Мерц, Адеметионин, витамины группы В, Рибоксин, Дюфалак, препараты железа.

22 марта 2017 г. на 10 неделе после окончания ПВТ больной С. в плановом порядке был госпитализирован. Предъявлял жалобы на общую слабость, боли в коленных суставах. При осмотре состояние удовлетворительное, астенизация. АД 140 и 90 мм рт. ст., пульс 74 в минуту, единичные экстрасистолы, печень +2 см, плотная. В анализах крови: эритроциты –  $3,98 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 110 г/л, лейкоциты –  $5,26 \times 10^9/л$ , нейтрофилы – 47,3%, лимфоциты – 40,8%, эозинофилы – 1,7%, тромбоциты –  $126 \times 10^9/л$ , СОЭ – 27 мм/ч, АЛТ – 14,9 ед/л, АСТ – 28 ед/л, ГГТП – 45 ед/л, общий билирубин – 10,7 мкмоль/л, общий белок – 75,1 г/л, ПВ – 16,0 с, МНО – 1,1, ПИ – 90%, глюкоза – 6,47 ммоль/л, мочевины – 8,2 ммоль/л, креати-

нин – 88,3 мкмоль/л. На 12 неделе с момента окончания ПВТ была выполнена ПЦР для обнаружения РНК ВГС в сыворотке крови, результат был отрицательный. В стационаре больной получал Адеметионин, Эссенциале форте, Фосфоглив, Гепа-Мерц, Урсодезоксихолевую кислоту, Панкреатин, Дюфалак. Выписан через 17 дней пребывания в удовлетворительном состоянии.

**Эксперты Европейской ассоциации по изучению печени в настоящее время рекомендуют следующие комбинацииПППД для лечения ОГС: софосбувир + ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6), софосбувир + велпатасвир (все генотипы), софосбувир + даклатасвир (все генотипы)**

Последний визит пациента состоялся 22 августа 2017 г., через 24 недели после окончания ПВТ. Сохранялась астения, общее состояние удовлетворительное, АД 145 и 95 мм рт. ст., пульс 76 в минуту, единичные экстрасистолы, печень +2 см, плотная. В анализах крови: эритроциты –  $4,07 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 114 г/л, лейкоциты –  $4,3 \times 10^9/л$ , нейтрофилы – 62%, лимфоциты – 34%, эозинофилы – 2%, тромбоциты –  $121 \times 10^9/л$ , СОЭ – 24 мм/ч, АЛТ – 18 ед/л, АСТ – 21 ед/л, ГГТП – 27 ед/л, общий билирубин – 13,1 мкмоль/л, общий белок – 70 г/л, альбумин – 39,7 г/л, ПВ – 16,4 с, МНО – 1,14, ПИ – 85%, глюкоза – 5,5 ммоль/л, мочевины – 3,84 ммоль/л, креатинин – 74,9 мкмоль/л, РНК ВГС в сыворотке крови не обнаруживается. Выполнено ультразвуковое исследование и ЦДК сосудов брюшной полости: признаков портальной гипертензии не выявлено!

В сентябре 2017 г. больной С. в плановом порядке был госпитализирован в урологическое отделение, где ему 14.09.2017 была выполнена трансуретральная резекция аденомы предстательной железы. Выписан из урологического отделения через 3 недели в удовлетворительном состоянии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен случай развития острого гепатита С (генотип 3а ВГС) на фоне цирроза печени в исходе хронического гепатита С (генотип 1в ВГС).

После успешной противовирусной терапии ХГС (РНК+ 1в генотип) на стадии цирроза печени класса В по Чайлд – Пью с использованием 12-недельной схемы «омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир + рибавирин» у пациента на 48 неделе наблюдения после лечения был диагностирован острый вирусный гепатит С, вызванный другим генотипом ВГС. Сложности при определении тактики ведения пациента были обусловлены отсутствием в литературе рекомендаций по ведению пациентов в подобных ситуациях. Был назначен курс ПВТ по поводу ОГС на фоне высокой воспалительной активности с использованием препаратов софосбувир и даклатасвир длительностью 12 недель, который пациент перенес удовлетворительно с достижением биохимического и устойчивого вирусологического ответов. Данный клинический пример еще раз демонстрирует высокую эффективность и безопасность ПППД при лечении не только ХГС, но и ОГС, возникшего на фоне цирроза печени в исходе ХГС.



## ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Global alert and response (GAR). Hepatitis C. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2002. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.htm1>.
- World Gastroenterology Organisation Practice Guideline Diagnosis, Management and Prevention of Hepatitis C 2017 Update. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/hepatitis-c/hepatitis-c-english>.
- World Health Organization. Hepatitis C. [Internet]. World Health Organization; Updated October 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002 Nov, 36(5 Suppl 1): S35-46.
- Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Hepatitis C FAQs for Health Professionals [Page last reviewed: January 27, 2017]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#section1>.
- rosпотреbnadzor.ru [Интернет] Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Доступно с: <http://rosпотреbnadzor.ru/>.
- 63rosпотреbnadzor.ru [Интернет] Управление федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Самарской области; с 2006. Доступно с: <http://63.rosпотреbnadzor.ru/>.
- Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 1996, 41: 1248–1255.
- Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*, 2003, 125: 80–88.
- Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*, 2006, 13: 34–41.
- Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 1CD000369.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 2016 Sep 12, pii: S0168-8278(16)30489-5. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М., 2014. 75 с.
- Deterding K, Spinner C, Schott E, Welzel T, Gerken G, Klinker H, et al. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection: the HEPNET acute HCV IV study. *J Hepatol*, 2016, 64: S211.
- Base PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir vs. sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT (SLAM C study). *Hepatol Int*, 2016, 10: S14–S15.
- Rock Strohm JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Zheng W, Brainard D, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 22–25, Boston, Massachusetts.