



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А.
Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

Антимикробные препараты

- 21 Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С.
Доксициклин в современной клинической практике
- 30 Багин В.А., Руднов В.А., Астафьева М.Н.
Применение хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А., Беккер Г.Г., Варганова А.Н., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кириллова Г.Ш., Кречикова О.И., Лазарева А.В., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Наговицина С.Г., Петрова Т.А., Рахманова О.А., Сало Е.А., Чернявская Ю.Л., Яранцева Н.З.
- 40 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- 47 Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией
- Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В.
- 53 Опыт использования онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий

Опыт работы

- Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., Вербицкая Е.В., Касимова А.Р., Королёва Е.М.
- 60 Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики
- Кузнецова М.В., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Гаврилов В.А., Самарцев В.А.
- 67 Влияние хирургического гемостатического препарата «Гемоблок»™ на бактериальную колонизацию *in vitro*
- Лукашик С.П., Карпов И.А., Синявская М.В., Даниленко Н.Г., Анисько Л.А., Давыденко О.Г., Красько О.В.
- 71 Оценка эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и полиморфизмом UGT1A1*28

Оценка эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и полиморфизмом UGT1A1*28

Лукашик С.П.¹, Карпов И.А.¹, Синявская М.В.², Даниленко Н.Г.², Анисько Л.А.¹, Давыденко О.Г.², Красько О.В.³

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

² Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Светлана Петровна Лукашик
Эл. почта: Svetlanalukashik@mail.ru

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм UGT1A1*28, препараты прямого противовирусного действия, эффективность, нежелательные явления.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Соответствие принципам этики: все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Цель. Определить эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), и полиморфизмом UGT1A1*28.

Материалы и методы. Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование эффективности и безопасности ПППД у пациентов (n = 143) с хроническим гепатитом С (ХГС) и циррозом печени (ВГС-ЦП) и полиморфизмом UGT1A1*28. В анализ эффективности (отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР) по устойчивому вирусологическому ответу на 12-й неделе (УВО12) включено 139 пациентов.

Результаты. Частота УВО12 у пациентов с ХГС составила 92,5%, у пациентов с ВГС-ЦП – 87,9% (p = 0,508) (независимо от наличия полиморфизма UGT1A1*28). Частота УВО12 у больных с хронической ВГС-инфекцией и генотипом (ТА)7/(ТА)7 была равна 84,8%, с (ТА)6/(ТА)7 – 92,2%, при этом у пациентов с генотипом (ТА)6/(ТА)6 она составила 90,5% (p = 0,518). Частота УВО12 у больных ХГС с генотипами (ТА)7/(ТА)7 и (ТА)6/(ТА)7 была равна 80% и 95% соответственно, с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 95,2%. Частота УВО12 у пациентов с ВГС-ЦП и генотипами (ТА)7/(ТА)7 и (ТА)6/(ТА)7 составила 92,3% и 87,5% соответственно, с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 85,7% (p = 0,845). Частота УВО12 при 12-недельном лечении была равна 88,2%, при лечении в течение 24 недель – 96,6% (p = 0,30). Пациенты, которые ранее получали противовирусное лечение, включавшее интерферон и рибавирин, достигали УВО12 в 96,2% случаев; больные, ранее не принимавшие противовирусные препараты, – в 88,5% (p = 0,486). Нежелательные явления (НЯ) 1-й степени наблюдались у 24% больных; у 2 пациенток развились НЯ 4-й степени.

Выводы. Лечение ПППД пациентов с хроническим гепатитом С и полиморфизмом UGT1A1*28 является эффективным и безопасным.

Original Article

The efficacy and safety of direct-acting antiviral agents in patients with chronic HCV infection and UGT1A1*28 polymorphism

Lukashyk S.P.¹, Karpov I.A.¹, Siniuskaya M.G.², Danilenko N.G.², Anisko L.A.¹, Davydenko O.G.³, Krasko O.V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems, Minsk, Belarus

Contacts:

Svyatlana P. Lukashyk
E-mail: Svetlanalukashik@mail.ru

Key words: HCV infection, UGT1A1*28, direct-acting antiviral agents, efficacy, adverse events.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Ethical compliance: all study participants signed an informed consent form. The study has been approved by the local ethics committee.

Objective. To determine the efficacy and safety of direct-acting antiviral agents (DAA) in patients with chronic HCV infection and UGT1A1*28 polymorphism.

Materials and methods. An open-label, non-randomized, observational study to assess efficacy and safety of DAA in patients (n = 143) with chronic hepatitis C (CHC) and liver cirrhosis and UGT1A1*28 polymorphism was performed. A total of 139 patients with chronic HCV infection were included in the efficacy analysis (absence of HCV RNA in blood by PCR) by the rate of sustained virologic response at week 12 (SVR12).

Results. The SVR12 rate in patients with CHC and HCV-CP was 92.5% and 87.9%, respectively (p = 0.508), regardless of the presence of UGT1A1*28 polymorphism. The SVR12 rate in patients with chronic HCV infection and (ТА)7/(ТА)7 was 84.8%, with (ТА)6/(ТА)7 – 92.2% compared with (ТА)6/(ТА)6 – 90.5% (p = 0.518). The rate of SVR12 in patients with CHC and (ТА)7/(ТА)7 or (ТА)6/(ТА)7 was 80% and 95%, respectively, with (ТА)6/(ТА)6 – 95.2%. The rate of SVR12 in patients with liver cirrhosis and (ТА)7/(ТА)7 or (ТА)6/(ТА)7 was 92.3% and 87.5%, respectively, with (ТА)6/(ТА)6 – 85.7%. The rate of SVR12 in patients with 12- and 24-week treatment duration was 88.2% and 96.6%, respectively (p = 0.30). As many as 96.2% of patients with the previous treatment with interferon and ribavirin had SVR12 compared to 88.5% of patients who have not previously taken antiviral drugs (p = 0.486). Grade 1 adverse events (AE) occurred in 24% of patients with chronic HCV infection treated with DAA; two patients developed Grade 4 AE.

Conclusions. The treatment with DAA was shown to be effective and safe in patients with chronic HCV infection and UGT1A1*28 polymorphism.

Введение

В мире насчитывается около 150 млн лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), из них 71 млн проживают в странах Европы и Восточного Средиземноморья [1, 2]. Естественное течение хронического гепатита С (ХГС) характеризуется прогрессированием с формированием цирроза печени (ВГС-ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы, обуславливающих высокий процент смертности [1]. Улучшить исходы заболевания позволило внедрение в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), при назначении которых достигается устойчивый вирусологический ответ (УВО). В медицинской литературе широко публикуются результаты применения различных схем противовирусного лечения [3–5]. Однако пострегистрационные исследования, уточняющие профиль безопасности и эффективность ПППД в отдельных группах, немногочисленны. К таким группам относятся пациенты с ХГС и ВГС-ЦП, которые имеют мутантный аллель UGT1A1*28, обуславливающий развитие синдрома Жильбера (СЖ). Тем не менее рекомендации о фармакогенетическом тестировании, предваряющем назначение лекарственных препаратов, включено в рекомендации международных и национальных профессиональных организаций, определяя персонализированный подход к лечению. В связи с этим сохраняется необходимость проведения исследований в условиях реальной клинической практики, которые позволили бы уточнить профиль и частоту развития ранее не установленных нежелательных явлений (НЯ) [6, 7].

СЖ широко распространен в мире. Вариант UGT1A1*28 найден у 16% европейцев [8, 9], 12% индийцев [10], 8% египтян [9], 23% афроамериканцев [11]. В Китае и Японии частота гомозиготного носительства ниже [12].

Генетической основой СЖ является дополнительная инсерция (ТА) в ТАТАА регионе UGT1A1 (2q37), что приводит к связыванию транскрипционного фактора IID и снижению экспрессии UGT1A1. В результате уменьшается функциональная активность фермента уридин-5-дифосфатглюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТА1), и увеличивается фракция непрямого билирубина в крови. При наличии мутантного аллеля UGT1A1*28 в гомозиготном состоянии наблюдается снижение активности фермента на 30% и уменьшение глюкуронизации билирубина в гепатоцитах на 80% по сравнению с нормой. Кроме того, развитию СЖ способствуют структурные модификации УДФ-ГТА1. Установлено, что биохимическая активность фермента направлена на конъюгацию билирубина и небольших липофильных молекул (стероиды, гормоны, нейротрансмиттеры, лекарственные препараты, канцерогены и другие ксенобиотики) в гидрофильные формы с целью их последующего выведения [13, 14]. Некоторые пациенты с СЖ дополнительно демонстрируют нарушение транспорта органических анионов. У части из них определяется изменение поглотительной способности гепатоцитов, у половины страдает экскреторная функция печеночных клеток. Механизмы этого явления неизвестны, но доказано, что уменьшение клиренса органических анионов не связано со снижением активности УДФ-ГТА1, что дает основание предполагать наличие

других нарушений [15–17]. Описанные механизмы обуславливают снижение детоксикационных свойств печени в отношении различных эндогенных и экзогенных веществ, в том числе лекарственных препаратов, и могут приводить к гепатотоксичности. В литературе имеются сообщения о тяжелых НЯ при применении противоопухолевых и противовирусных препаратов [18, 19]. Мы исследовали ПППД, которые не являются субстратами для УДФ-ГТА1 [20–24] и которые назначались пациентам с ХГС и ВГС-ЦП и полиморфизмом UGT1A1*28.

Цель данного исследования — определение эффективности и безопасности ПППД у пациентов с ВГС-инфекцией и полиморфизмом UGT1A1*28.

Материалы и методы

Соблюдение этических норм

Исследование было одобрено комиссией по этике научных исследований у человека и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, а также с принципами Надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации. Перед включением в исследование пациенту предоставляли информацию о целях и методах исследования, а также о связанных с участием рисках. У каждого пациента получали письменное информированное согласие на участие. Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществлялась в соответствии с принципами конфиденциальности информации о пациентах.

Дизайн и участники исследования

Было проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование. Набор пациентов проводился на базе городской инфекционной клинической больницы и городского центра инфекционной гепатологии г. Минска с 01.10.2016 г. (дата включения первого пациента) по 31.12.2018 г. (дата включения последнего пациента).

В исследование включались пациенты женского и мужского пола в возрасте от 18 до 82 лет с ХГС и ВГС-ЦП, в крови у которых были выявлены антитела к ВГС и РНК ВГС (независимо от генотипа вируса), уровень билирубина превышал 17 ммоль/л по данным анализа медицинской документации. Все больные должны были пройти генетическое исследование полиморфного участка rs8175347 гена UGT1A1. Пациенты впервые начинали лечение или ранее у них наблюдалась неэффективность противовирусного лечения, включавшего интерферон (ИФН) и рибавирин.

Критериями исключения были следующие: сопутствующая ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В, а также другие заболевания печени, в частности аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз. В исследование не включались больные после трансплантации печени и почек; получавшие другие ПППД; не прошедшие генетическое тестирование.

Процедуры исследования

Включение в исследование было последовательным, на визитах пациентов. Собирались демографические,

клинические (включая стадию фиброза и анамнез предыдущего лечения), лабораторные (включая уровень билирубина по данным медицинских документов), биологические данные, проводилось генетическое исследование. Стадия фиброза печени устанавливалась с помощью ультразвуковой эластографии. На всех пациентов заполнялась база данных. Проводилось определение наличия антител к ВГС с использованием набора «Бест анти-ВГС» (комплект 3) («Вектор Бест», Россия) и уровня РНК ВГС с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием набора «РеалБест РНК ВГС», чувствительность 15 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия). Генотип ВГС определялся с помощью ПЦР с генотип-специфическими праймерами с использованием набора «РеалБест РНК ВГС- 1/ 2/ 3», чувствительность не менее 400 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия).

До назначения ПППД все пациенты опрашивались на предмет регулярного приема препаратов, используемых для лечения сопутствующей патологии. В случае обнаружения потенциальных лекарственных взаимодействий проводилась коррекция лечения сопутствующего заболевания.

Затем назначалось лечение ПППД: софосбувир/ледипасвир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир в комбинации с даклатасвиром. Поскольку исследование не было рандомизированным, выбор комбинации препаратов и продолжительности лечения (12 или 24 недели) осуществлялся врачами в соответствии с современными рекомендациями и характеристиками пациентов. Лечение проводилось в амбулаторных условиях. После назначения ПППД пациенты должны были посещать клинику каждые 2 недели в течение первого месяца, каждые 4 недели до завершения лечения, а также через 12 недель, 24 недели и 48 недель после завершения приема последнего препарата (Рисунок 1). В контрольных точках выполнялись ПЦР, клинический и биохимический анализы крови. Сведения регистрировались при систематических контрольных визитах.

Анализируемая популяция пациентов

Пациенты с ХГС и ВГС-ЦП, которые прошли генетическое исследование полиморфного участка rs8175347 гена UGT1A1, имели мутантный аллель UGT1A1*28 (гомозиготный (ТА)7/(ТА)7 или гетерозиготный (ТА)6/(ТА)7 генотипы) или «дикий» (ТА)6/(ТА)6 генотип и которым было назначено лечение ПППД.

Оценка эффективности

В анализ эффективности включали пациентов, полностью прошедших назначенный курс лечения. Эффективность оценивали по доле пациентов, достигших отсутствия определяемой РНК ВГС в сыворотке

крови через 12 недель после приема последнего ПППД, то есть УВО12. Недостающие данные по УВО12 дополнялись с помощью оценки УВО24 (отсутствие определяемой РНК ВГС в сыворотке крови через 24 недели после приема последнего ПППД) и УВО48 (отсутствие определяемой РНК ВГС в сыворотке крови через 48 недель после приема последнего ПППД), если они были доступны. Если дополнить данные по УВО12 не представлялось возможным, то таких больных считали «не достигшими ответа на терапию».

Супрессией вируса считалась неопределяемая РНК ВГС в сыворотке крови. Ответом в конце лечения (непосредственный вирусологический ответ – НВО) считали неопределяемую РНК ВГС в сыворотке крови на момент завершения лечения. Рецидивом считали, когда РНК ВГС была неопределяемой в конце лечения, но стала определяться в период между завершением лечения и 24-й неделей наблюдения; прорывом – когда уровень РНК ВГС вновь становился определяемым после супрессии во время лечения; отсутствием ответа – когда уровень РНК ВГС в период лечения увеличивался после первоначального снижения.

Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, достигших УВО12. В исследовании также оценивали вторичную конечную точку эффективности – отсутствие определяемой РНК HCV в сыворотке крови в конце лечения (НВО).

Оценка безопасности

Безопасность оценивали у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу ПППД. Оценка безопасности включала оценку НЯ с момента назначения ПППД и до приема последней дозы или завершения участия в исследовании, изменение показателей жизненно важных функций, результаты клинических лабораторных анализов.

При анализе безопасности, связанном с уровнем билирубина во время лечения, из указанных контрольных точек выбиралось максимальное значение показателя и соотносилось с уровнем до начала лечения согласно классификации СТСАЕ v5.0.

Статистический анализ

На первоначальном этапе проводился анализ ответственности вида распределения количественных показателей закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Если данные подчинялись закону нормального распределения, то они представлялись в виде среднего и стандартного отклонения ($m \pm CO$). Количественные показатели, которые отклонялись от закона нормального распределения, представлены медианой и квартилями в виде $Me (Q25; Q75)$. Сравнение количественных показателей проводи-



Рисунок 1. Схема (контрольные точки) наблюдения пациентов

лось с помощью критерия Крускала – Уоллиса для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения. В случае обнаружения общих различий для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения, проводились апостериорные попарные сравнения по непараметрическому аналогу критерия Тьюки с попарным ранжированием [27].

Для нормально распределенных величин использовался и однофакторный дисперсионный анализ при сравнении групп с различными генотипами. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат; в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера. При выявлении неоднородности таблиц сопряженности проводился апостериорный анализ на основании стандартизованных отклонений от ожидаемых значений в соответствующих ячейках. Стандартизованное отклонение ± 2 и более считалось статистически значимым [28], и в случае положительного значения принималась гипотеза о превышении наблюдаемых частот над ожидаемыми в исследуемой ячейке. При необходимости проводили парные сравнения групп (2 x с таблицы) с поправкой Холма на множественные сравнения. Для переменных исследования «генотип» и «степень повышения билирубина» дополнительно использован критерий линейно-линейной ассоциации [29, 30].

При проверке статистических гипотез вероятность ошибки I рода (α) была принята равной 0,05. Нулевая гипотеза отвергалась в пользу альтернативной при $p < \alpha$.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.6 [29].

Результаты

Распределение пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 143 пациента с хронической ВГС-инфекцией (Рисунок 2). Из них при генетическом тестировании у 42 (29,4%) определен нормальный генотип (ТА)6/(ТА)6 гена UGT1A1; у 101 (70,6%) выявлен мутантный аллель UGT1A1*28 (у 34 (33,6%) – гомозиготный генотип (ТА)7/(ТА)7, у 67 (66,4%) – гетерозиготный генотип (ТА)6/(ТА)7).

Характеристика пациентов на момент включения в исследование

По исходным демографическим и клиническим показателям группы не различались (Таблица 1). Все пациенты были европеоидной расы; средний возраст – 53 года.

Различия между группами наблюдались по показателю предшествующего лечения ($p = 0,019$), а также по общему билирубину ($p < 0,001$) и непрямому билирубину ($p = 0,021$). Ни у кого из пациентов на момент включения в исследование и анамнестически (по данным медицинской документации) не было выявлено клинически значимого гемолиза.

Преобладающим генотипом ВГС во всех в группах был 1-й, реже встречались 3-й и 2-й. Медиана вирусной нагрузки у пациентов с генотипом (ТА)7/(ТА)7 была 1200000 МЕ/мл, с генотипом (ТА)6/(ТА)7 – 678500 МЕ/мл, с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 1735000 МЕ/мл. Статистически значимых различий между группами по генотипам вируса и вирусной нагрузке выявлено не было.

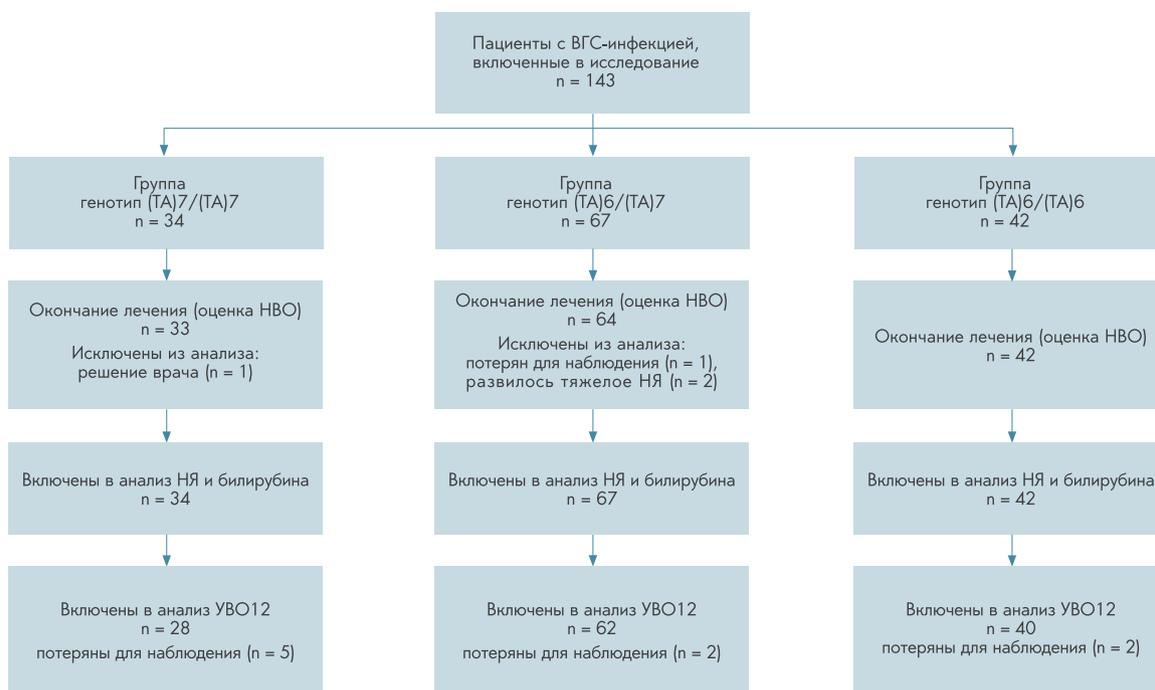


Рисунок 2. Распределение пациентов, включенных в исследование

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатель	TA7/TA7 (n = 34)	TA6/TA7 (n = 67)	TA6/TA6 (n = 42)	P
Возраст, лет, среднее ± CO	53 ± 13	53 ± 14	53 ± 14	0,98
Пол				0,154
мужской	20 (58,8)	26 (38,8)	18 (42,9)	
женский	14 (41,2)	41 (61,2)	24 (57,1)	
ИМТ, кг/м ² , среднее ± CO	27,3 ± 5,8	27,5 ± 5,6	28,3 ± 6,6	0,729
Предшествующее лечение (на основе ИФН), n (%)	10 (29,4)	6 (9)	10 (23,8)	0,022***
Клинический диагноз				0,506
Цирроз печени	14 (41,2)	26 (38,8)	21 (50)	
ХГС	20 (58,8)	41 (61,2)	21 (50)	
ХГС (n = 82)				
ХГС, стадия фиброза				0,158
F 0-1	6 (30)	15 (37,5)	10 (47,6)	
F 2	8 (40)	7 (17,5)	2 (9,5)	
F 3-4	6 (30)	18 (45)	9 (42,9)	
ВГС-ЦП (n = 61)				
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд – Пью				0,865
Класс А	9 (64,3)	18 (69,2)	13 (61,9)	
Класс В и С	5 (35,7)	8 (30,8)	8 (38,1)	
MELD-На, среднее ± CO	9 ± 2	10 ± 4	8 ± 3	0,269
Генотип				
1	27 (81,8)	54 (81,8)	38 (90,5)	0,432
2	2 (6,1)	3 (4,6)	2 (4,8)	0,95
3	5 (15,2)	9 (13,8)	2 (4,8)	0,273
Вирусная нагрузка, МЕ/мл, медиана (Q25; Q75)	1200000 (722286; 2175000)	678500 (182500; 2475000)	1735000 (313000; 4450000)	0,162
Лабораторные показатели				
Эритроциты, ×10 ¹² /л, среднее ± CO	4,6 ± 0,6	4,7 ± 0,7	4,5 ± 0,5	0,261
Гемоглобин, г/л, среднее ± CO	143 ± 17	141 ± 21	134 ± 18	0,064
Гемоглобин (< 120 г/л у женщин или < 130 г/л у мужчин), n (%)	5 (14,7)	9 (14,1)	8 (19)	0,775
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, среднее ± CO	174 ± 97	153 ± 71	159 ± 81	0,467
Тромбоциты (< 90×10 ⁹ /л), n (%)	7 (20,6)	12 (18,8)	9 (22,5)	0,897
Билирубин общий, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	23,1 (18,6;34,5)	18,1 (13,2;22,6)	15,3 (12,0;19,3)	< 0,001***
Билирубин прямой, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	11,0 (6,3;18,2)	7,2 (4,9; 11,5)	8,6 (4,9;13,9)	0,221
Билирубин непрямой, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	17 (11,7;22,4)	10,7 (8,4;14,1)	10,7 (8,4;17,2)	0,021*
АЛТ, МЕ/л, медиана (Q25; Q75)	66,8 (34,6; 88,1)	64,5 (39,3; 96,3)	62,6 (38,9;98,7)	0,996
АСТ, МЕ/л, медиана (Q25; Q75)	46 (32,9;72,1)	58,6 (35,2;90,6)	71,4 (40,6;97,7)	0,139
Мочевина, среднее ± CO	5,3 ± 1,9	5,4 ± 2,4	5,2 ± 1,8	0,931
Креатинин, среднее ± CO	82 ± 15	89 ± 22	84 ± 17	0,143
Альбумин, г/л, среднее ± CO	45 ± 5	44 ± 6	42 ± 6	0,223
Альбумин (< 35 г/л), n (%)	0	2 (5)	1 (4,8)	0,803
Протромбиновый индекс, среднее ± CO	0,92 ± 0,1	0,89 ± 0,13	0,89 ± 0,1	0,421
МНО, среднее ± CO	1,16 ± 0,22	1,23 ± 0,32	1,18 ± 0,18	0,590

MELD-На – модель терминальной стадии болезни печени; ИМТ – индекс массы тела; ИФН – интерферон; ХГС – хронический гепатит С; ВГС-ЦП – цирроз печени, вызванный вирусом гепатита С; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение.

* Статистически значимые различия между группами генотипа TA6/TA7 и TA7/TA7 по критерию Тьюки.

** Статистически значимые различия между группами генотипа TA6/TA6 и TA7/TA7 по критерию Тьюки.

*** Парных различий не выявлено, наблюдалось генеральное отличие группы генотипа TA6/TA7 от остальных, p < 0,05.

Эффективность лечения

Первичная конечная точка эффективности

На момент оценки УВО12 из исследования выбыли 9 пациентов: 3 пациента с генотипом (ТА)7/(ТА)7 завершили лечение с НВО, но не достигли точки УВО12; 2 пациента с генотипом (ТА)6/(ТА)7 и 2 пациента с генотипом (ТА)6/(ТА)6 для осмотра и контроля лабораторных показателей не явились. Десять пациентов, которые не выполнили ПЦР на неделе 12, продолжали наблюдаться и имели отрицательный результат ПЦР на неделе 24 (УВО24) и/или неделе 48 (УВО48) после завершения лечения, были включены в анализ УВО12. Шесть пациентов с ХГС, у которых на момент завершения лечения в крови продолжала определяться РНК ВГС, к 12-й неделе после его завершения достигли вирусологического ответа: 2 – с генотипом (ТА)6/(ТА)7; 3 – с генотипом (ТА)6/(ТА)6. У 1 пациента с ХГС наблюдался рецидив заболевания: на момент завершения лечения был достигнут НВО, но к 12-й неделе после завершения лечения РНК ВГС в крови стала определяемой. До включения в исследование он имел высокую стадию фиброза (F4 по данным эластографии) без признаков цирроза и портальной гипертензии по данным УЗИ органов брюшной полости, клиническим и лабораторным показателям, 1b генотип, получал лечение схемой софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель. Ранее противовирусной терапии не получал.

Всего в анализ УВО12 было включено 139 пациентов. УВО12 у пациентов с хронической ВГС-инфекцией оценивался в зависимости от полиморфизма UGT1A1*28, тяжести поражения печени, длительности приема ПППД и предшествующего противовирусного лечения, включавшего ИФН и рибавирин (Таблица 2).

Доля пациентов с ХГС, которые достигли УВО12, составила 92,5%; пациентов с ВГС-ЦП – 87,9% ($p = 0,508$) (без учета полиморфизма UGT1A1*28).

Частота достижения УВО12 у пациентов с ХГС и генотипом (ТА)7/(ТА)7 составила 84,8%, с генотипом (ТА)6/(ТА)7 – 92,2%, с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 90,5% ($p = 0,518$). Частота УВО12 при 12-недельном лечении была равна 88,2%, при 24-недельном лечении – 96,6%

Таблица 2. Частота достижения УВО12 (с коррекцией по УВО24 и УВО48) у пациентов с хронической ВГС-инфекцией

	УВО12 + 24 + 48 n (%)	p
Клинический диагноз		0,508
ВГС-ЦП	51/58 (87,9)	
ХГС	74/81 (92,5)	
Генотипы UGT1A1		0,518
(ТА)6/(ТА)6	38/42 (90,5)	
(ТА)6/(ТА)7	59/64 (92,2)	
(ТА)7/(ТА)7	28/33 (84,8)	
Длительность лечения		0,30
12 недель	97/110 (88,2)	
24 недели	28/29 (96,6)	
Предшествующее лечение		0,486
нет	100/113 (88,5)	
да	25/26 (96,2)	

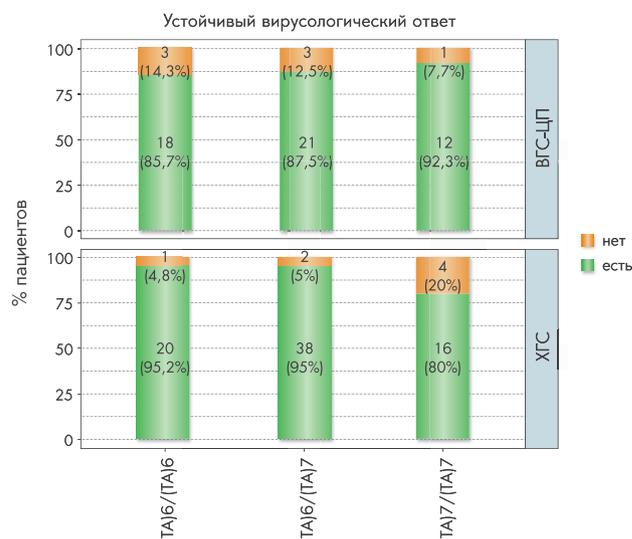


Рисунок 3. Частота достижения УВО12 (с коррекцией по УВО24 и УВО48) у пациентов с хронической ВГС-инфекцией

($p = 0,30$). Пациенты, которые ранее получали противовирусное лечение, включавшее ИФН и рибавирин, достигали УВО12 в 96,2% случаев; пациенты, ранее не принимавшие противовирусные препараты, – в 88,5% ($p = 0,486$).

При оценке УВО12 у пациентов с ХГС и мутантными генотипами (ТА)7/(ТА)7 или (ТА)6/(ТА)7 он был достигнут у 80% и 95% больных соответственно; при генотипе (ТА)6/(ТА)6 – у 95,2% (Рисунок 3). Статистически значимых различий между группами генотипа при ХГС не выявлено ($p = 0,114$). У пациентов с ВГС-ЦП (ТА)7/(ТА)7 или (ТА)6/(ТА)7 генотипами УВО12 составил 92,3% и 87,5% соответственно, с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 85,7%. Статистически значимых различий между группами генотипа при ВГС-ЦП не выявлено ($p = 0,845$).

Вторичная конечная точка эффективности

На этапе завершения лечения из анализа были исключены 4 пациента: 1 из них с генотипом (ТА)7/(ТА)7 по причине проведенной трансплантации печени (на момент включения в исследование находился в листе ожидания); 3 пациента с генотипом (ТА)6/(ТА)7 в связи с развившимися осложнениями (частые гипертонические кризы, не поддающиеся коррекции антигипертензивными препаратами; острое нарушение мозгового кровообращения) и потерей для наблюдения.

Всего в анализ НВО было включено 139 пациентов. НВО у пациентов с хронической ВГС-инфекцией оценивался в зависимости от полиморфизма UGT1A1*28, тяжести поражения печени, длительности приема ПППД и предшествующего противовирусного лечения, включавшего ИФН и рибавирин (Таблица 3).

НВО был зарегистрирован у 92,6% пациентов с ХГС и 89,7% – с ВГС-ЦП ($p = 0,543$). Частота НВО у пациентов с ХГС при наличии мутантных генотипов (ТА)7/(ТА)7 или (ТА)6/(ТА)7 составила 93,8% и 92,2% соответственно; у пациентов с «диким» генотипом (ТА)6/(ТА)6 –

Таблица 3. Частота достижения НВО у пациентов с хронической ВГС-инфекцией

	НВО n (%)	P
Клинический диагноз		0,543
ВГС-ЦП	52/58 (89,7)	
ХГС	75/81 (92,6)	
Генотипы UGT1A1		0,637
(ТА)6/(ТА)6	37/42 (88,1)	
(ТА)6/(ТА)7	59/64 (92,2)	
(ТА)7/(ТА)7	31/33 (93,8)	
Длительность лечения		0,712
12 недель	101/110 (91,8)	
24 недели	26/29 (89,7)	
Предшествующее лечение		0,850
нет	103/113 (91,2)	
да	24/26 (92,3)	

88,1%. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,637$).

Большинство включенных в исследование пациентов завершили лечение на 12-й неделе; доля достигших НВО составила 91,8%. Остальные принимали ПППД в течение 24 недель и достигли НВО в 89,7% случаев ($p = 0,712$). Доля пациентов, которые ранее получали противовирусное лечение, включавшее ИФН и рибавирин, и достигли НВО, составила 92,3%; у больных, ранее не принимавших противовирусные препараты, – 91,2% ($p = 0,850$).

У пациентов с ХГС, которые имели мутантные генотипы (ТА)7/(ТА)7 или (ТА)6/(ТА)7, частота НВО составила 100% и 95% соответственно, у пациентов с «диким» генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 81%. У пациентов с ВГС-ЦП и генотипами (ТА)7/(ТА)7 или (ТА)6/(ТА)7 НВО наблюдался в 84,6% и 87,5% случаев соответственно; с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – в 95,2%. Статистически значи-

мых различий между группами не выявлено (Рисунок 4) ни при ВГС-ЦП ($p = 0,554$), ни при ХГС ($p = 0,069$).

Случаев вирусологического прорыва при проведении лечения ПППД зарегистрировано не было.

Безопасность

Анализ безопасности лечения проводился по уровню билирубина и наличию других развившихся НЯ. В него включено 143 пациента: 23% ($n = 34$) – с генотипом (ТА)7/(ТА)7; 47% ($n = 67$) – с генотипом (ТА)6/(ТА)7; 30% ($n = 42$) – с генотипом (ТА)6/(ТА)6.

Оценка уровня билирубина

При проведении анализа степени НЯ по уровню билирубина 2-я и 3-я степени были объединены в связи с небольшим количеством пациентов, имеющих 3-ю степень ($n = 3$). Данные представлены в Таблице 4.

В представленных группах значения уровня билирубина при лечении ПППД были вариабельными. У 54,3% пациентов с ХГС билирубин не повышался, у 33,3% повышался до 1-й степени, у 12,3% – до 2-й и 3-й степени. У больных с ВГС-ЦП показатель не повышался в 46,7% случаев, у 40% пациентов степень повышения билирубина соответствовала 1-й степени, у 13,3% – 2-й и 3-й степени. Статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,655$).

При анализе пациентов с хронической ВГС-инфекцией в зависимости от генотипа UGT1A1 значения уровня билирубина различались. При наличии «дикого» генотипа (ТА)6/(ТА)6 билирубин соответствовал норме у 69% пациентов, повышение 1-й степени наблюдалось у 28,6%, 2-й степени – у 2,4%. При генотипе (ТА)6/(ТА)7 значения билирубина были нормальными у 55,4% больных, 1-я степень повышения выявлена у 30,8%, 2-я ($n = 5$) и 3-я ($n = 2$) степени – у 13,8%. Два пациента с повышением билирубина 3-й степени имели диагноз ВГС-ЦП, первые получали лечение софосбувиром/ледипасвиром и софосбувиром в комбинации с даклатасвиром в течение 12 недель. При генотипе (ТА)7/(ТА)7 значения билирубина соответствовали нормальным у 20,6% пациентов, повышение 1-й степени – у 55,9%, 2-й ($n = 7$) и 3-й ($n = 1$) степени – у 23,5%. Один пациент с повышением билирубина 3-й степени имел диагноз ВГС-ЦП, получал лечение софосбувиром/ледипасвиром в течение 24 недель и имел в анамнезе указание на предшествующее противовирусное лечение, включавшее ИФН и рибавирин.

При анализе линейно-линейной ассоциации между генотипом как порядковой переменной с уровнями «отсутствие мутации», «одна мутация», «две мутации» и порядковой переменной степени тяжести НЯ была выявлена статистически значимая взаимосвязь ($p < 0,001$) с положительной статистикой критерия, что свидетельствует о статистической связи степени тяжести НЯ по уровню билирубина и мутацией в гене UGT1A1*28. В то же время с клинической точки зрения повышение билирубина до 2-й степени не требовало отмены ПППД.

У пациентов, которые получали лечение ПППД в течение 12 недель, нормальные значения билирубина сохранились в 58,6% случаев; повышение билирубина 1-й степени наблюдалось у 31,5% больных; 2-й степени – у 9,9%. При 24-недельном лечении ПППД уровень били-

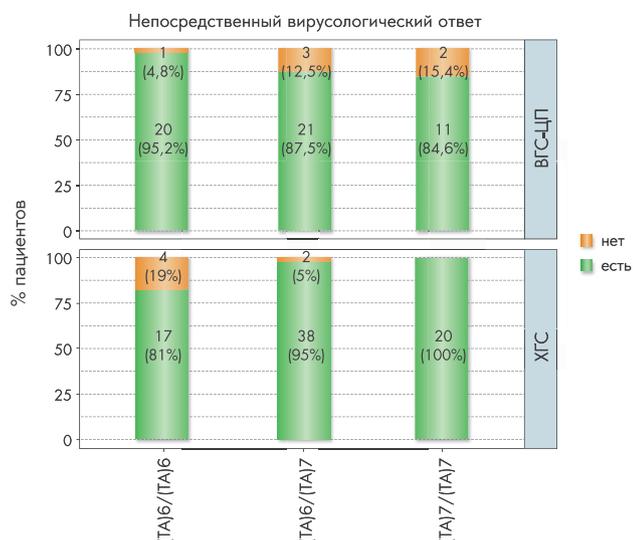


Рисунок 4. Частота достижения НВО у пациентов с хронической ВГС-инфекцией

Таблица 4. Максимальная степень НЯ по уровню билирубина у пациентов с хронической ВГС-инфекцией во время лечения ПППД (n = 141)*

	Повышение билирубина отсутствует (n = 72), n (%)	Повышение билирубина 1-й ст. (n = 51), n (%)	Повышение билирубина 2-й ст. (n = 15) и 3-й ст. (n = 3), n (%)	p
Клинический диагноз				0,655
ВГС-ЦП	28 (46,7)	24 (40,0)	8 (13,3)	
ХГС	44 (54,3)	27 (33,3)	10 (12,3)	
Генотипы UGT1A1				< 0,001**
(ТА)6/(ТА)6	29 (69)	12 (28,6)	1 (2,4)	
(ТА)6/(ТА)7	36 (55,4)	20 (30,8)	9 (13,8)	
(ТА)7/(ТА)7	7 (20,6)	19 (55,9)	8 (23,5)	
Длительность лечения				0,002
12 недель	65 (58,6)	35 (31,5)	11 (9,9)	
24 недели	7 (23,3)	16 (53,3)	7 (23,3)	
Предшествующее лечение				0,033
нет	63 (54,8)	41 (35,7)	11 (9,6)	
да	9 (36)	9 (36)	7 (28)	

* У 1 пациента не измерен начальный уровень билирубина, но показатель не превышал норму (до 17 мкмоль/л) в течение периода наблюдения; 1 пациент выбыл до 2-й недели лечения и не имел измерений уровня билирубина во время лечения.

** Статистически значимые парные различия между группами генотипа ТА7/ТА7 и ТА6/ТА6, а также ТА7/ТА7 и ТА6/ТА6.

рубина соответствовал норме у 23,3% пациентов, повышение 1-й степени наблюдалось у 53,3%, 2-й степени – у 23,3% (p = 0,002).

При наличии у пациентов в анамнезе указаний на предшествующее противовирусное лечение, включавшее ИФН и рибавирин, нормальные значения билирубина сохранились у 36% больных; повышение билирубина 1-й степени наблюдалось у 36% пациентов, 2-й степени – у 28%. У пациентов, которые получали противовирусное лечение впервые, нормальные значения билирубина наблюдались в 54,8% случаев, повышение 1-й

степени – в 35,7%, 2-й степени – в 9,6% (p = 0,033). В то же время повышение билирубина не достигало критического уровня, при котором требовалась бы отмена ПППД.

У пациентов с хронической ВГС-инфекцией в 24% случаев развивались НЯ 1-й степени, которые не требовали отмены препаратов и самостоятельно разрешались на фоне проводимого лечения. Влияния полиморфизма UGT1A1*28 у больных с хронической ВГС-инфекцией на риск развития НЯ не наблюдалось (p > 0,05) (Таблица 5).

У 2 пациенток с диагнозом ХГС и ВГС-ЦП во время

Таблица 5. НЯ у пациентов с хронической ВГС-инфекцией во время лечения ПППД

	(ТА)7/(ТА)7 (n = 34) n (%)	(ТА)6/(ТА)7 (n = 67) n (%)	(ТА)6/(ТА)6 (n = 42) n (%)	p
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				0,256
1-я степень	1 (2,9)	8 (11,9)	2 (4,8)	
Полиорганные нарушения				0,923
1-я степень	3 (8,8)	6 (8,9)	2 (4,8)	
Инфекционные заболевания				> 0,99
1-я степень	0	1 (1,5)	1 (2,4)	
Нарушения со стороны нервной системы				0,498
1-я степень	0	2 (3)	0	
Психические нарушения				0,281
1-я степень	1 (2,9)	0	1 (2,4)	
Нарушения со стороны дыхательной системы				> 0,99
1-я степень	0	1 (1,5)	1 (2,4)	
Нарушения со стороны кожи				0,191
1-я степень	0	1 (1,5)	3 (7,1)	
Нарушения со стороны сосудов				0,936
1-я степень	0	1 (1,5)	0	
4-я степень	0	2 (3)*	0	

* Лечение отменено.

приема ПППД развились НЯ 4-й степени, из-за которых противовирусное лечение было отменено. Одна пациентка с ХГС прекратила лечение самостоятельно из-за возникновения частых гипертонических кризов, которые не купировались назначением антигипертензивных препаратов. У одной пациентки с ВГС-ЦП на фоне приема ПППД развилось острое нарушение мозгового кровообращения; противовирусное лечение было отменено неврологом.

Выводы

У пациентов с хронической ВГС-инфекцией наличие UGT1A1*28 не влияет на клиническую эффективность ПППД (софосбувир/ледипасвир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир в комбинации с даклатасвиром).

Доля пациентов, достигших УВО12, составила 90%: с генотипом (ТА)7/(ТА)7 – 84,8%, с генотипом (ТА)6/(ТА)7 – 92,2%, с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 90,5%, с ХГС – 92,5%, с ВГС-ЦП – 87,9%. Частота достижения УВО12 не связана с наличием у больных генотипов (ТА)7/(ТА)7, (ТА)6/(ТА)7 или (ТА)6/(ТА)6 ($p = 0,518$), тяжестью поражения печени (ХГС или ВГС-ЦП) ($p = 0,508$), длительностью лечения ПППД (12 недель или 24 недели

($p = 0,30$) и предшествующим противовирусным лечением, включавшим ИФН и рибавирин ($p = 0,468$).

Доля пациентов, достигших НВО, составила 91,4%: с генотипом (ТА)7/(ТА)7 – 93,8%, с генотипом (ТА)6/(ТА)7 – 92,2%, с генотипом (ТА)6/(ТА)6 – 88,1%, с ХГС – 92,6%, с ВГС-ЦП – 89,7%. Частота достижения НВО не связана с наличием у больных генотипов (ТА)7/(ТА)7, (ТА)6/(ТА)7 или (ТА)6/(ТА)6 ($p = 0,637$), тяжестью поражения печени (ХГС или ВГС-ЦП) ($p = 0,543$), длительностью лечения ПППД (12 недель или 24 недели) ($p = 0,712$) и предшествующим противовирусным лечением, включавшим ИФН и рибавирин ($p = 0,850$).

Наиболее частым НЯ, регистрировавшимся во время лечения ПППД (софосбувир/ледипасвир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир в комбинации с даклатасвиром) у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и полиморфизмом UGT1A1*28, было повышение уровня общего билирубина. Повышение общего билирубина до 2-й и 3-й степени было связано с генотипами (ТА)7/(ТА)7 (23,5%), (ТА)6/(ТА)7 (13,8%), (ТА)6/(ТА)6 (2,4%) ($p < 0,001$); с длительностью лечения ПППД (24 недели – 23,3%; 12 недель – 9,9%) ($p = 0,002$); с предшествующим противовирусным лечением, включавшим ИФН и рибавирин (при наличии – 28%; при отсутствии – 9,6%) ($p = 0,033$).

Литература

- Petruzzello A., Loquercio G., Sabatino R., Vasile D., Najeeb B., Khan U., et al. Prevalence of Hepatitis C virus genotypes in nine selected European countries: A systematic review. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(5):e22876. DOI: 10.1002/jcla.22876
- Hanafiah K.M., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57(4):1333-1342. DOI: 10.1002/hep.26141
- Leroy V., Dumortier J., Coilly A., Sebahg M., Fougereou-Leurent C., Radenne S., et al. Efficacy of sofosbuvir and daclatasvir in patients with fibrosing cholestatic hepatitis c after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(11):1993-2001.e1-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.030
- Reddy K.R., Bourliere M., Sulkowski M., Omata M., Zeuzem S., Feld J.J., et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology.* 2015;62(1):79-86. DOI: 10.1002/hep.27826
- Saxena V., Koraishy F.M., Sise M.E., Lim J.K., Schmidt M., Chung R.T., et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36(6):807-816. DOI: 10.1111/liv.13102.
- Caudle K.E., Klein T.E., Hoffman J.M., Muller D.J., Whirl-Carrillo M., Gong L., et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab.* 2014;15(2):209-217. DOI: 10.2174/1389200215666140130124910
- Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Pharmacogenetics: From Bench to Byte – An Update of Guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(5):662-673. DOI: 10.1038/clpt.2011.34
- Torres A .K., Escartín N., Monzó C., Guzmán C., Ferrer I., González-Muñoz C. et al. Genetic susceptibility to Gilbert's syndrome in a valencian population; efficacy of the fasting test. *Rev Clin Esp.* 2017;217(1):1-6. DOI: 10.1016/j.rce.2016.10.001
- Köhle C., Möhrle B., Münzel P.A., Schwab M., Wernet D., Badary O.A. Frequent co-occurrence of the TATA box mutation associated with Gilbert's syndrome (UGT1A1*28) with other polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase-1 locus (UGT1A6*2 and UGT1A7*3) in Caucasians and Egyptians. *Biochem. Pharmacol.* 2003;65(9):1521-1527. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00074-1
- Balam C., Sabapathy K., Fei G., Khoo K.S., Lee E.J. Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase in Asians: UGT1A1*28 is a common allele in Indians. *Pharmacogenetics.* 2002;12(1):81-83. DOI: 10.1097/00008571-200201000-00012
- Beutler E., Gelbart T., Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(14):8170-8174. DOI: 10.1073/pnas.95.14.8170
- Ando Y., Chida M., Nakayama K., Saka H., Kamataki T. The UGT1A1*28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics.* 1998;8(4):357-360. DOI: 10.1097/00008571-199808000-00010
- Bosma P.J., Chowdhury J.R., Bakker C., Gantla S., de Boer A., Oostra B.A., et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333(18):1171-1175. DOI: 10.1056/NEJM199511023331802
- Melnikova L.I., Ilchenko L.Yu., Dunaeva E.A., Kozitsyna M.V., Dribnokhodova O.P., Mironov K.O. Diagnosis of gilbert's syndrome via pyrosequencing in clinical practice. *Arhiv*

- vnutrennej mediciny. 2019;9(6):475-482. Russian. (Мельникова Л.И., Ильченко Л.Ю., Дунаева Е.А., Козицына М.В., Дрибноходова О.П., Миронов К.О. Выявление синдрома Жильбера методом пироксевенирования у пациентов в реальной клинической практике. Архив внутренней медицины. 2019;9(6):475-482.) DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-475-482
15. Il'chenko L.J., Drozdov V.N., Shuljar'ev I.S., Petrakov A.V., Karabinov A.V. Sindrom Gilbert's syndrome: a clinical genetic study. *Terapevticheskij arhiv*. 2006;78(2):48-52. Russian. (Ильченко Л.Ю., Дроздов В.И., Шулятьев И.С., Петраков А.В., Карабинов А.В. Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование. *Терапевтический архив*. 2006;78(2):48-52.)
 16. Nambu M., Namihisa T. Hepatic transport of serum bilirubin, bromsulphophthalein, and indocyanine green in patients with congenital non-hemolytic hyperbilirubinemia and patients with constitutional indocyanine green excretory defect. *J Gastroenterol*. 1996;31(2):228-236. DOI: 10.1007/bf02389522
 17. Martin J.F., Vierling J.M., Wolkoff A.W., Scharschmidt B.F., Vergalla J., Waggoner J.G., et al. Abnormal hepatic transport of indocyanine green in Gilbert's syndrome. *Gastroenterology*. 1976;70(3):385-391.
 18. Ha V.H., Jupp J., Tsang R.Y. Oncology drug dosing in gilbert syndrome associated with ugt1a1: A summary of the literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37(8):956-972. DOI: 10.1002/phar.1946
 19. Lankisch T.O., Vogel A., Eilermann S., Fiebeler A., Krone B., Barut A., et al. Identification and characterization of a functional TATA box polymorphism of the UDP glucuronosyltransferase 1A7 gene. *Mol Pharmacol*. 2005;67(5):1732-1739. DOI: 10.1124/mol.104.007146
 20. Kirby B.J., Symonds W.T., Kearney B.P., Mathias A.A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the Hepatitis C Virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(7):677-690. DOI: 10.1007/s40262-015-0261-7
 21. Garimella T., You X., Wang R., Huang S.-P., Kandoussi H., Bifano M., et al. A review of daclatasvir drug-drug interaction. *Adv Ther*. 2016;33(11):1867-1884. DOI: 10.1007/s12325-016-0407-5
 22. Mogalian E., Stamm L.M., Osinusi A., Brainard D.M., Shen G., Ling K.H., et al. Drug-drug interaction studies between hepatitis C virus antivirals sofosbuvir/velpatasvir and boosted and unboosted human immunodeficiency virus antiretroviral regimens in healthy volunteers. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):934-940. DOI: 10.1093/cid/ciy201.
 23. German P., Mathias A., Brainard D.M., Kearney B.P. Drug-drug interaction profile of the fixed-dose combination tablet regimen ledipasvir/sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(11):1369-1383. DOI: 10.1007/s40262-018-0654-5
 24. Garrison K.L., German P., Mogalian E., Mathias A. The drug-drug interaction potential of antiviral agents for the treatment of chronic Hepatitis C infection. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(8):1212-1225. DOI: 10.1124/dmd.117.079038
 25. Stroup W.W. *Generalized Linear Mixed Models: Modern Concepts, Methods and Applications*. CRC Press; 2012. 547 p.
 26. Jiang J. *Linear and Generalized Linear Mixed Models and Their Applications*. Springer Science & Business Media. 2007. 257 p.
 27. Konietzschke F., Brunner E., Hothorn L.A. *Nonparametric Relative Contrast Effects: Asymptotic Theory and Small Sample Approximations*; 2008. Available at: <https://rdrr.io/cran/nparcomp/man/nparcomp.html>.
 28. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York. 2002, 320-332. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/0471249688>
 29. Jonckheere A.R. A distribution-free k-sample test again ordered alternatives. *Biometrika*. 1954;41:133-145. DOI: 10.2307/2333011
 30. Terpstra T.J. The asymptotic normality and consistency of Kendall's test against trend, when ties are present in one ranking. *Indagationes Mathematicae*. 1952;14:327-333.
 31. R Core Team. *The R Project for Statistical Computing*. Available at: www.r-project.org/. Accessed 09.02.2020.