

Противовирусная терапия хронического гепатита С: достижения и проблемы. Прогноз ее эффективности (обзор литературы)

Фрезе Е. Б., очный аспирант кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург

Хлынов И. Б., к.м.н., заведующий Городским Гепатологическим Центром, г. Екатеринбург

Лисовская Т.В., профессор кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург

Antiviral therapy of chronic hepatitis C: achievements and problems. Efficiency prognosis (literature review)

Freze E.B., Khlynov I. B., Lisovskaya T.V.

Резюме

Несмотря на отработанные в настоящее время стандарты ведения больных вирусными гепатитами, остается актуальной проблема эффективности ответа на противовирусную терапию (ПВТ). В обзоре отражены современные представления о ПВТ, применяющейся у больных хроническим вирусным гепатитом С. Представлен критический анализ различных схем ПВТ и данные о предикторах эффективности лечения у данной категории пациентов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, прогноз, предикторы эффективности.

Summary

Though there are well-tested treatment protocols available for patients with viral hepatitis, the problem of response efficiency to antiviral therapy (AVT) still remains urgent. Review contains current standard-of-care antiviral therapy used for patients with chronic hepatitis C. The critical key analysis of different treatment regimens and data from efficiency predictors in this patients category is presented.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, prognosis, efficiency predictors

Введение

Хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) является одной из ключевых проблем здравоохранения во всем мире в связи с широкой распространенностью и серьезными последствиями – циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).

По данным ВОЗ в настоящее время в мире насчитывается более 170 млн. больных ХВГ С, а количество инфицированных HCV-инфекцией достигает 500 млн. человек [1-3]. ХВГ С занимает лидирующее место среди гепатотропных инфекций в развитых странах, где инфицировано 1-3 % населения. В России официальная регистрация заболевания началась с 1994 г., и в настоящее время больных хроническими формами и носителей HCV не менее 2 млн. человек [4]. Проведенные в последние годы

в России исследования показали, что частота выявления лиц с наличием анти-HCV в крови в разных регионах РФ заметно варьирует (от 0,7-1,1 до 4,5%), по Уральскому округу она составляет 2,4-2,7% [4].

Важной особенностью HCV является его генетическая неоднородность. Выделяют по меньшей мере шесть основных генотипов вируса (1-6), более 90 субтипов HCV, которые делятся на изоляты и квазивиды, возникающие в результате мутаций в ходе репликации вируса в организме человека. Считается, что для целей клинической практики необходимо различать 1a, 1b, 2a, 2b и 3a генотипы HCV, которые получили наибольшее распространение. На территории России преобладают 1b и 3a генотипы [4, 5].

Среди достижений в современной гепатологии на первое место, вероятно, следует поставить успехи в лечении ХВГ С. Однако, несмотря на отработанные в настоящее время протоколы ведения больных вирусными гепатитами, проблема эффективности ответа на противовирусную терапию (ПВТ) остается актуальной. Недостаточная эффективность лечения, также как и «ускользание» вируса из-под иммунного контроля, связана, прежде всего, с высокой скоростью репликации вируса и способностью его к обра-зованию большого числа квазивидов.

Ответственный за ведение переписки -

Фрезе Елена Борисовна,
620131 г. Екатеринбург,
ул. Заводская 46а-40,
тел. 89122825500,
elenafreze@mail.ru

Остается достаточно многочисленной группа больных, не отвечающих на лечение или демонстрирующих рецидив заболевания в течение ближайшего времени после завершения ПВТ [3, 6-8], особенно это касается пациентов с 1b генотипом вируса. По данным регистрационных клинических исследований частота отсутствия ответа на современную ПВТ пегилированным интерфероном- $\alpha 2$ (Пег-ИФН- $\alpha 2$) и рибавирином составляет 31-66% в зависимости от вирусного генотипа, частота рецидивов спустя 24 недели после окончания лечения – 11-13% [2, 3, 9-12]. Согласно прогнозам к 2015 году число больных, не ответивших или продемонстрировавших рецидив после ПВТ, сравняется с числом первичных больных ХВГ С, ранее не получавших лечение [6].

Стандартные схемы лечения ХВГ С

Лечение больных ХВГ С, предусматривавшее преимущественно раз-личную по продолжительности монотерапию интерфероном- α (ИФН- α), уже давно не осуществляется, исключая больных, находящихся на гемодиализе. Комбинация ИФН- α и синтетического нуклеозидного аналога рибавирина – это современный лицензированный стандарт лечения ХВГ С [1, 13-16]. Терапия ХВГ С с использованием рибавирина и ИФН- α в настоящее время рекомендуется всем первичным пациентам. Согласно приказу Министерства здравоохранения и Социального Развития РФ №571 от 21.07.2006 [15] в стандартах медицинской помощи больным ХВГ С основными препаратами для ПВТ являются стандартный ИФН- α ($\alpha 2a$, $\alpha 2b$) либо пегилированный ИФН- α в комбинации с рибавирином. В то же время, европейские и американские стандарты ПВТ ХВГ С (EASL, AASLD) в настоящее время предусматривают использование лишь Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином [13, 14, 16]. Это сочетание является на сегодняшний день наиболее эффективной схемой ПВТ, при этом длительность лечения определяется генотипом вируса и составляет 48 нед. для 1, 4, 5 генотипа и 24 нед. для 2 и 3 генотипа. Активно дискутируется вопрос о возможном уменьшении или увеличении сроков лечения при условии быстрого или медленного ответа на него.

Согласно данным всех крупных исследований [9-12, 17-20] в схемах современной ПВТ не используется фиксированная доза рибавирина, а препарат дозируется исходя из массы тела пациента на момент начала ПВТ (13 ± 2 мг/кг/сут). Так, по данным исследования Fried et al. [9] стойкий вирусологический ответ (СВО) на ПВТ Пег-ИФН- $\alpha 2a$ и рибавирином в дозе 1000-1200 мг/сут составил для-всех генотипов 56%, со снижением до 46% при 1-м генотипе и с увеличением до 76% при других генотипах вируса. По данным Hadziyannis et al. [10] СВО после аналогичной схемы ПВТ составил для всех генотипов 63%, со снижением до 60% при 1-м генотипе и с увеличением до 87% при не первом. Во всех проведенных исследованиях СВО оценивался с учетом соблюдения правила 80/80/80 (получение $\geq 80\%$ от курсовой дозы Пег-ИФН- α и $\geq 80\%$ от курсовой дозы рибавирина на протяжении $\geq 80\%$ от предписанной продолжительности лечения).

Однако, в России остается актуальной, прежде всего из экономических соображений, и часто используемой схема ПВТ с применением короткодействующих (стандартных) ИФН- α . По данным исследования Manns et al. [11] эффективность комбинированной ПВТ ХВГ С с использованием стандартных ИФН- α у больных с 1-м генотипом HCV составила 33,2%. Для пациентов со 2-м и 3-м генотипом аналогичные результаты составили 78,8%. По данным Лопаткиной Т. Н. [6] при использовании стандартного ИФН- $\alpha 2$ в схеме ПВТ СВО составлял 57%, достигая 91% при 2 и 3 генотипе и 42% при 1b генотипе. Первый генотип вируса в сочетании с высокой вирусологической нагрузкой (ВВН) снижал СВО до 36%.

Прогноз эффективности противовирусной терапии

Пациенты без ответа на комбинированную стандартную ПВТ представляют собой разнородную популяцию с различным сочетанием неблагоприятных факторов прогноза ПВТ. Эти факторы можно разделить на три категории:

1. Факторы вируса: генетическая гетерогенность, ВВН, мутации NS5-гена HCV, 1 генотип HCV.
2. Факторы пациента: степень фиброза (F3-F4 по Metavir) и ЦП, расовая принадлежность (негроидная раса), возраст старше 50 лет, мужской пол, масса тела, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, стеатоз печени, алкогольная и наркотическая зависимость, внепеченочные проявления ХВГ С, HCV/HBV-коинфекция, HCV/HIV-коинфекция, психические заболевания, синдром перегрузки железом, низкий уровень АЛТ, длительное инфузирование.
3. Факторы лечения: предыдущая неоптимальная ПВТ, стратегия лечения, нежелательные явления, возникшие в ходе ПВТ, низкая приверженность к лечению.

Некоторые из этих факторов поддаются модификации перед проведением ПВТ, другие, такие как генотип вируса, уровень РНК HCV, выраженность фиброза, раса, возраст пациента являются неизменными. При оценке всех возможных факторов эффективности ПВТ (модифицируемых и немодифицируемых) можно увидеть, что резистентность к лечению чаще всего является вторичной, в то время как первичная резистентность к формированию СВО обусловлена, в основном, сочетанием таких факторов, как 1-й генотип HCV, ВВН, выраженный фиброз или ЦП. В том числе, по данным исследования IDEAL подтверждено, что к категории «сложных» больных ХВГ С относятся пациенты с набором немодифицируемых отрицательных прогностических предикторов успеха ПВТ: 1 генотип HCV, ВВН, выраженный фиброз или сформированный ЦП, негроидная раса.

В то же время целый ряд модифицируемых отрицательных факторов, также существенно влияющих на эффективность ПВТ (масса тела, ИР, алкогольная зависимость, стеатоз печени, низкая приверженность к лечению), позволяют обсуждать целесообразность коррекции данных изменений перед началом ПВТ для повышения шансов на формирование СВО.

В настоящее время с учетом известных прогностических факторов достижения СВО Университетской клиникой Саарланда разработан индивидуальный калькулятор шанса на выздоровление [21, 23]. Прогностическими факторами, определяющими процент успеха ПВТ ХВГ С, в нем являются: возраст, вирусный генотип, уровень вирусной нагрузки (ВН), уровень гаммаглутамилтранспептидазы, аланиновой трансферазы (АЛТ) и общего холестерина, степень фиброза (минимальный-умеренный фиброз либо тяжелый фиброз или ЦП) – определяемые до лечения, и концентрация HCV RNA на 4 и 12 неделе ПВТ.

Расчет степени вероятности терапевтического излечения в процентном соотношении был получен путем мультивариативной логической регрессии на основе данных пациентов, проходивших лечение Пег-ИФН- α и рибавирином. Но данная схема не может быть применена для прогнозирования эффективности ПВТ на основе стандартных ИФН- α , которые, вероятно, будут еще долго использоваться в России и в других странах мира.

В связи с чем остается актуальным вопрос выбора схемы ПВТ на основе математической модели прогноза до ее начала с учетом данных многофакторного анализа для каждого конкретного пациента, достигая еще большей приверженности их к лечению уже на предварительном этапе, и определения группы пациентов, которым любая схема ПВТ будет неэффективна.

Зависимость эффективности противовирусной терапии ХГВ С от факторов вируса

Одним из самых значимых предикторов эффективности ПВТ является такой немодифицируемый фактор как вирусный генотип. Главным механизмом («скользания») вируса из-под иммунного надзора является высокий уровень репликации (10¹¹-10¹² копий в сутки) и высокая изменчивость возбудителя, которая реализуется путем непрерывного обновления его антигенной структуры, прежде всего гипервариабельного участка 1 (HVR1) оболочечного белка E2, к чему не успевает приспособиться иммунная система. Сосуществование у одного больного множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов HCV получило наименование квазивидов. В результате сохраняются гипервариабельные штаммы, они становятся преобладающими и поддерживают активную репликацию. Причем скорость мутаций превышает скорость репликации, что и формирует присущую HCV многолетнюю персистенцию инфекции. Некоторые авторы считают, что наибольшая скорость мутаций присуща 1b генотипу HCV, что определяет более высокую частоту хронических форм и особые трудности ПВТ [5].

Генотип HCV имеет важное значение для оценки вероятности СВО и выбора схемы первоначальной ПВТ. Но, по мнению многих авторов, было бы неправильным сегодня говорить о том, что все больные с генотипами HCV 1 и 4 с трудом поддаются лечению, и наоборот, что все больные с генотипами 2 и 3 хорошо отвечают на ПВТ [5, 22].

Уже первые исследования показали большое значе-

ние такого фактора как исходная ВН: высокая вирусная нагрузка (>400 000 МЕ/мл или >2x10⁶ коп/мл) достоверно ассоциировалась с меньшей, а низкая вирусная нагрузка - с большей эффективностью лечения как при 1, так и при 2 и 3 генотипах вируса. По данным исследования Fried M. et al. [9] частота СВО при 1 генотипе и ВВН составляла 41%, а в сочетании с низкой вирусологической нагрузкой (НВН) – 56%. Комбинация 2 и 3 генотипа и ВВН приводила к формированию СВО в 74%, а сочетание 2 или 3 генотипа и НВН увеличивало частоту СВО до 81%. По данным исследования Hadziyannis et al. [10] наличие ВВН снижает частоту СВО при 1 генотипе с 52% до 47%, по данным Manns M. et al. – с 42% до 30% соответственно [11]. Таким образом, даже такой столь существенный фактор прогноза ПВТ как ВН изолированно не может считаться достаточно информативным.

После начала лечения быстрый вирусологический ответ (БВО) является самым важным и мощным предиктором СВО. Установлено, что независимо от генотипа вируса у больных с БВО, вероятность СВО на 24-недельную терапию Пег-ИФН α 2a и рибавирином составляет 90% [7, 24-26].

Исследование ACCELERATE подтверждает предсказательное значение БВО у больных с 2 и 3 генотипом HCV и указывает на возможное адекватное сокращение курса ПВТ с учетом наличия БВО, особенно у пациентов с НВН [25, 26]. Хотя 24-недельный курс ПВТ обеспечивал более высокую частоту СВО, чем 16-недельный (90% и 82% соответственно при достижении БВО, и 49% и 27% соответственно при его отсутствии) независимо от исходной ВН. У больных с БВО, НВН и 1-м генотипом HCV отмечается очень высокая вероятность СВО, поэтому они также могут быть кандидатами на сокращенный курс 24-недельный курс лечения. Пациенты с 1-м генотипом и полным РВО имеют высокую вероятность СВО (около 65%) на стандартный 48-недельный курс ПВТ. У пациентов с 1-м генотипом HCV и частичным ранним вирусологическим ответом (РВО) может быть полезным увеличение длительности ПВТ с 48 до 72 недель [3, 8].

В то же время, если РВО отсутствует, то на лечение отвечают всего 0-3% больных (отрицательный предсказательный индекс 97-100%) [3, 9].

Согласно международным рекомендациям при отсутствии формирования РВО или при отсутствии медленного вирусологического ответа (МВО) больных относят в группу не отвечающих на лечение, и ПВТ должна быть прекращена в связи с низкими шансами на достижение СВО, что позволяет экономить затраты и избежать развития нежелательных явлений. В процессе исследования IDEAL [17, 25, 26] показано, что выявление больных без ответа на ПВТ возможно уже через 4 недели лечения. При анализе вирусологических данных в указанные сроки выяснилось, что со снижением уровня ВН < 1 log₁₀ от исходной наблюдаются высокие показатели отрицательного предсказательного индекса (95-97%), что свидетельствует о низких шансах на излечение. В отличие от РВО, БВО позволяет выделить пациентов, у которых выше всего вероятность СВО. Это очевидно при ре-

троспективном анализе результатов исследований Manns et al., Fried et al. [11, 27].

Одной из важных причин отсутствия РВО является низкая или нулевая приверженность к ПВТ, особенно важная в первые 12 недель лечения, а также необходимость снижения доз противовирусных препаратов в связи с развитием побочных эффектов и прерывание ПВТ на ранних сроках. Частичный РВО на ПВТ демонстрируют 15-20% больных ХВГ С, инфицированных 1 генотипом HCV, и лишь 3% с 2 или 3 генотипом.

При объединении результатов двух крупных рандомизированных международных клинических исследований (Hadziyannis et al., 2004 и Fried M. et al., 2002 г) было показано, что частота СВО на 48-недельную терапию Пег-ИФН α 2а и рибавирином у больных с 1 и 4 генотипом составляет 87% при достижении БВО и 68% при достижении полного РВО. Результаты когортного исследования PROPHEUS [3, 28], вероятно, позволят добиться дальнейшей оптимизации ПВТ с учетом ответа на нее у больных как с 1, 4 так и с 2, 3 генотипами HCV.

Зависимость эффективности противовирусной терапии ХВГ С от сочетания факторов прогноза у пациента

Ситуация лечения ХВГ С существенно осложняется при наличии у пациента с ХВГ С другой патологии печени: коинфекции HВV, ВИЧ, болезни Вильсона, синдромом перегрузки железом, алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатита. В таких случаях особенно важен предварительный поиск всех прогностически значимых факторов, влияющих на противовирусный ответ, для выработки оптимальной тактики комплексной и этапной терапии.

У больных с избыточной массой тела повышена вероятность сопутствующего заболевания печени, связанного с ожирением (стеатоза или стеатогепатита), а также метаболического синдрома (МС), составляющие которого (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия) требуют дополнительной коррекции, что, в конечном итоге, ведет к полипрагмазии и снижает комплаентность больного [22]. Приблизительно с 1996 г. стеатоз стал рассматриваться как некий неблагоприятный фон ПВТ. Впоследствии данное предположение было подтверждено многочисленными клиническими и экспериментальными работами. Особенно ярко негативное влияние стеатоза на достижение СВО продемонстрировано у пациентов с не 3а генотипом HCV и проявлениями гиперинсулинемии. В этой группе пациентов были получены данные о наличии тесной, обратной корреляционной связи между частотой достижения СВО и результатами НОМА-теста [29, 30].

По данным различных исследований, жировая дистрофия гепатоцитов присутствует почти у 50% пациентов, инфицированных HCV [31, 32]. Достоверно установлено, что 3-й генотип HCV независимо ассоциирован со стеатозом печени у пациентов с ХВГ С. Более того, тяжесть стеатоза у этих больных напрямую связана с ВН [33, 34]. Известно, что частота ответа на стандартный ИФН- α в комбинации с рибавирином значительно снижа-

ется у больных с высоким ИМТ. В то же время в ряде исследований указано на эффективность даже стандартной схемы ПВТ у данной категории пациентов [29]. Таким образом, несмотря на то, что масса тела является изученным предиктором эффективности ПВТ, прогноз лечения у пациентов с избыточной массой тела затруднителен и не всегда достоверен.

Известно, что употребление алкоголя значительно снижает выживаемость больных вирусным ЦП: 5-летней выживаемости достигают лишь 43%. значительно отличаясь в группе ЦП Child A (66%), Child B (50%) и Child C (25%) [35]. Среди механизмов влияния алкоголя на прогрессирование HCV-инфекции отмечают активацию репликации HCV, рост разнообразия квазивидов и мутаций вируса, увеличение апоптоза гепатоцитов, подавление иммунного ответа хозяина и нарастание стеатоза, повышение уровня железа в печени. Все это провоцирует быстрое прогрессирование болезни, высокую частоту формирования ЦП и ГЦК, более выраженные гистологические изменения в печени.

По мнению ряда авторов, прием «опасных доз» алкоголя (40-80 г для мужчин и 20-40 г для женщин чистого этанола в день в течение 10 и более лет) значительно ухудшает прогноз ПВТ и даже при заблаговременном отказе от алкоголя СВО не достигает таких показателей как у лиц, не употреблявших алкоголь в прошлом [36]. Однако по другим данным эффективность комбинированной ПВТ достоверно не различалась среди «трезвенников» и лиц с отягощенным алкогольным анамнезом, а сравнительный анализ частоты возникновения нежелательных явлений ПВТ также не выявил достоверных отличий между этими двумя группами [35]. В то же время показано, что частота развития ИФН-индуцированной депрессии у злоупотребляющих алкоголем выше, вследствие более низкой комплаентности таких больных [22], а возврат к приему алкоголя по окончании ПВТ повышает риск обострения ХВГ С и рецидива виремии [37].

Степень фиброза печени — независимый фактор прогноза достижения СВО при ПВТ ХВГ С. У больных с тяжелым поражением печени лечение затрудняют серьезные побочные эффекты ПВТ. Доказана значительная редукция степени фиброза (вплоть до исчезновения ЦП) под воздействием ПВТ [38].

У пациентов, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса и имеющим F3-F4 стадию фиброза, вероятность развития СВО при лечении ИФН и рибавирином составляет 38%, в то время как у больных с F0-F2 — 75% [22, 38]. Снижение тяжести фиброза было наибольшим у пациентов, достигших СВО ($p < 0,0001$), но отмечено также при рецидиве ХВГ С ($p < 0,001$) и у больных с отсутствием ответа на лечение ($p < 0,07$) [38, 39]. Безусловно, фактор фиброза является одним из существенным предиктором прогноза эффективности ПВТ, однако он сопряжен с агрессивным диагностическим методом — пункционной биопсией печени, хотя в настоящее время в ряде случаев имеется возможность проведения анализа морфологического статуса печени методом фиброзластографии [40].

Использование активности АЛТ в качестве одного из критериев определения показаний к ПВТ позволяет выделить группу лиц с ХВГ С, у которых риск прогрессирования в ЦП выше, в то же время нормальные показатели активности АЛТ не исключают этот риск полностью [40, 41].

Согласно данным проспективных исследований, примерно у 30% пациентов с ХВГ С активность АЛТ сохраняется в пределах нормальных значений [40]. Доля пациентов среди инфицированных ХВГ С и имеющих нормальный уровень трансаминаз с выраженной степенью фиброза или переходом в ЦП составляет от 0,5% до 10%. Преобладающей степенью фиброза является легкая или умеренная.

На сегодняшний день определено, что нормальная активность АЛТ сама по себе не может служить фактором, снижающим эффективность ПВТ, а ухудшение прогноза лечения можно предполагать в сочетании нормального уровня АЛТ и высокой степени фиброза печени (3-4 балла), вирусного генотипа и ВН, возраста старше 45 лет и других неблагоприятных факторов прогноза ПВТ. Данные нескольких крупных исследований показывают, что эффективность современной ПВТ, включающей ИФН и рибавирин у больных с нормальным и повышенным уровнем АЛТ одинакова как в целом, так и с учетом генотипа HCV [41-43].

Биохимический мониторинг обязателен наряду с вирусологическим в процессе лечения. Биохимическим ответом в ходе лечения считается снижение сывороточной активности АЛТ до нормы во время ПВТ, если она была повышена до начала лечения. Однако в ряде случаев активность АЛТ продолжает сохраняться на фоне ПВТ и отмечается диссонанс биохимического и вирусологического ответа. В литературе не встречается данных о возможной связи быстрой нормализации АЛТ (к 4 неделе ПВТ) и прогнозом эффективности ПВТ (достижении ПВО и СВО).

Факторы проводимой противовирусной терапии, влияющие на ее эффективность

Приверженность больных к лечению – признанный фактор эффективности ПВТ [6, 20, 44, 45]. Известно, что выполнение больными ХВГ С правила 80/80/80, отражает высокую приверженность больных к лечению. И наоборот, при невыполнении этого правила вероятность развития СВО снижается на 30-50% [22, 46].

По данным исследования IDEAL [17, 18, 20] в группе больных, полу-чавших комбинированную ПВТ и приверженных к лечению, частота СВО составила от 37,2 до 66,7%. У пациентов, не выполнивших правило 80/80/80, частота СВО была низкой (от 15,5% до 28,9%), в том числе при наличии полного РВО и авиремии через 24 нед. лечения. В исследовании J.G. McHutchinson et al. [44] в группе больных, выполнивших правило 80/80/80, СВО наблюдался в 72%.

Кроме того, исследование IDEAL показало, что во всех исследуемых группах пациентов, получающих комбинированную ПВТ Пег-ИФН и рибавирином зареги-

стрированные нежелательные явления были традиционными, а их частота схожей. Очевидно, что снижение дозы ИФН или рибавирина, связанное с развитием побочных эффектов, может быть причиной низкой эффективности ПВТ. Более важной для достижения основной цели ПВТ - СВО - является доза рибавирина, а не доза ИФН- α 2: снижение дозы последнего уменьшает вероятность развития РВО у больных, инфицированных 1-м генотипом вируса, с 80 до 70%. Если же снижается доза обоих препаратов, вероятность развития РВО падает до 33% [17, 20].

Дополнительные предикторы эффективности противовирусной терапии

Синдром перегрузки железом (СПЖ). До сих пор противоречивы данные о влиянии СПЖ на результат ПВТ и естественное течение ХВГ С. Большинство зарубежных и отечественных авторов указывает на перегрузку железом как на фактор прогрессирования ХВГ С [35, 46, 49]. Железо как металл с переменной валентностью способно индуцировать образование активных форм кислорода, которые в свою очередь запускают реакции перекисного окисления липидов. Эти реакции, выступая в качестве универсального механизма повреждения клеточных мембран и индуктора апоптоза, обуславливают хроническое воспаление печеночной ткани с последующим каскадом реакций фиброгенеза.

Известно, что концентрация сывороточного железа – крайне ненадежный признак его избытка в организме. Существенно большую информацию несет уровень ферритина. Кроме того, ферритин – один из острофазовых показателей, в связи с чем его концентрация может повышаться при воспалении различной локализации. Однако, для ХВГ С, как и для других хронических гепатитов, острофазовый ответ не характерен, следовательно для выявления СПЖ у больных ХВГ С можно ориентироваться на уровень ферритина [47-49]. Все вышесказанное диктует необходимость определения наиболее значимых показателей обмена железа у пациентов до начала ПВТ.

Половой диморфизм. Мужской пол – известный отрицательный предиктор прогноза ПВТ ХВГ С. Обусловлено это тем, что наряду с возрастом пациента и длительностью инфицирования, он является независимым фактором ускорения процесса фиброгенеза. Каждые 10 лет, прожитые больным ХВГ С, снижают эффективность ПВТ примерно на 7% [50].

Экспериментальные данные показывают, что эстрогены (эстрадиол) обладают антифибротическим действием, вероятнее за счет ингибирования звездчатых клеток и антиоксидантного эффекта. При изучении течения ХВГ С во время беременности было выявлено, что повышение уровня тестостерона и эстрогенов снижает концентрацию циркулирующего вируса и понижает активность трансаминаз. Также некоторыми авторами было показано, что ЦП HCV-этиологии реже развивается у женщин, находящихся на заместительной гормональной терапии половыми гормонами. Поражение печеночной ткани при HCV-инфекции ведет к нарушению обмена липидов, синтеза альбуминов, затруднению переноса их в липопроте-

иды и эфиры холестерина, что в конечном итоге приводит к нарушению синтеза и инактивации эстрогенов в печени. Таким образом, имеющиеся изменения полового гормонального статуса как у мужчин, так и у женщин до начала лечения могут ухудшать прогноз при лечении ХВГ С. Однако, исследований, указывающих на особенности полового гормонального фона как предиктора эффективности ПВТ, до настоящего времени нет.

Выводы

Таким образом, анализ результатов применения раз-

личных схем ПВТ показывает, что у большого количества больных не развивается СВО. В этой связи, основной целью алгоритма отбора пациентов для ПВТ является определение тех из них, у которых СВО будет достигнут. Принимая решение о назначении терапии, необходимо критически оценить все возможные факторы прогноза лечения в совокупности. Поэтому одним из основных условий успешной ПВТ следует считать применение математического моделирования результатов ПВТ до начала и в процессе лечения с использованием всех предикторов ее эффективности. ■

Литература:

- Foster G, Mathurin P. Current treatment of hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2008; 13(Suppl 1): S3-8.
- Keefe EB. Chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3: S102-105.
- Marcellin P, Rizzetto M. Response-guided therapy: optimizing treatment now and in the future. *Antiviral Therapy* 2008; 13(Suppl 1):1-2.
- Шахтильдяй И.В., Михайлов М.И., Овсянченко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.-384 с.
- Lavillette D, Tarr AW, Voisset C et al. Characterization of host-range and cell entry properties of the major genotypes and subtypes of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2005 Jan 19;41(2):265-274.
- Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Нилкуляева Е.Н. Лечение больных хроническим гепатитом С без ответа на противовирусную терапию или с рецидивом после ее завершения. *Гепатологический форум*. 2007. 3. С. 3-10.
- Berg T, Carosi G. Optimizing outcomes in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 and 3. *Antiviral Therapy* 2008; 13(Suppl 1):17-22.
- Lee S, Ferenci P. Optimizing outcomes in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 and 4. *Antiviral Therapy* 2008; 13(Suppl 1):9-16.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Combination of peginterferon-alfa-2a (40kd) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
- Hadziyannis SJ, Sette HJr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon-alfa-2b plus ribavirin compared with interferon-alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
- Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43:250-257.
- National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C: June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1): S3-S20.
- Лечение гепатита С. Конференция-консенсус. Париж, Франция, 27-28 февраля 2002 г. Медицинская кафедра 2003; Т. 1. С.124-141.
- Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21.07.2006 г. №571 - Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим вирусным гепатитом С.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *AASLD/IDSA Practice Guidelines. Hepatology* 2004; 32:492-497.
- Sulkowski MS, Lavitz E, Shiffman ML, et al. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) phase IIIb study. *J Hepatol*. 2008; 48(2):991.
- McHutchinson JG, Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2008;15:475-481.
- Dusheiko G, Nelson D, Reddy K. Optimizing antiviral therapy of chronic hepatitis C – ribavirin role. *Antiviral Therapy* 2008; 13(Suppl 1):23-30.
- Бурневич Э.З. Уроки исследования IDEAL. *Врач. Специальный выпуск* 2008. С. 1-12.
- Бурневич Э.З. 42 конференция Европейского общества по изучению печени (часть I). *Гепатологический форум*. 2007. 3. С. 29-32.
- Зайцев И.А. Лечение больных хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию. *Сучасні інфекції*. 2007. №4. С. 41-50.
- www.uniklinikum-saarland.de/hcvresponserechner
- Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon-alfa-2a (40kd); ribavirin therapy. *Hepatology*. 2006; 43: 954-960.
- Shiffman ML, Suter F, Bacon B et al. Peginterferon-alfa-2a (Pegasys) plus ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with chronic hepatitis C genotype 2 or 3. The ACCELERATE investigators. *NEJM* 2007; 357(2):124-134.
- Shiffman ML, Pappas S, Bacon B et al. Utility of virological response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with peginterferon-alfa-2a plus ribavirin: findings from ACCELERATE. *Hepatology* 2006; 44 Suppl 1:316A-317A.
- Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon-alfa-2a and Ribavirin. *Hepatology* 2005; 43:425-433.
- Абдурахманов Д. Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С: пришло ли время менять существующие стандарты? *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колoproктологии*. 2009. №1. С.16-21.
- Никитин И. Г., Богомолов П.О. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? *Фарматека*. 2008. №2 (137). С.
- Poynard T, Ratzin V, McHutchinson J et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alpha-2b and ribavirin on steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C.

- Hepatology 2003; 38: 75-85.
31. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41.
 32. Delgado-Borrego A, Casson D, SC, Hoenefeld D et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 703-10.
 33. De Gottardi A, Paziienza V, Pugnale P et al. Peroxisome proliferators-activated receptor-alpha and-gamma mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 107-14.
 34. Poynard T, Shiff E, Terg R, et al Sustained virological response (SVR) in the EPIC3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon; ribavirin treatment failures receiving Pegintron/Rebetol (PR) weight based dosing (WBD) (abstr). *J Hepatol* 2005;42(Suppl 2):A96.
 35. Буеверов А.О. Хронический гепатит С и сочетанная патология печени; Буеверов А. О. Маевская М. В. Фарматека - 2008 - №13 - С.16-21.
 36. Маевская М.В. Хронический гепатит С и алкоголь. Фарматека. 2008. №9 (124) С.
 37. Cournot M, Glibert A, Castel F, et al Management of hepatitis C in active drugs users: experience of an addiction care Hepatology unit. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(6-7 Pt 1):533-39.
 38. Poynard T, McHutchinson J, Manns MP et al Impact of pegylated interferon-alfa-2b plus ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
 39. Everson GT. Лечение гепатита С у больных с декомпенсированным циррозом печени. *Clin Gastroenterology and Hepatology* 2005;3:S106-112.
 40. Исаков В. А. Хронический вирусный гепатит С с нормальным уровнем аминотрансфераз: лечить или не лечить? Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание. 2008. №1(1) С.20-23.
 41. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, et al Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterology and Hepatology* 2006 May; 4(5):645-52.
 42. Gill ML, Sattar S, Atiq M et al Treatment outcomes of chronic hepatitis C genotype 3 patients with normal versus elevated ALT level with peginterferon-alfa-2a and ribavirin therapy. *Gut* 2006; 55(Suppl V) A149.
 43. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al Использование пегинтерферона альфа-2а (40 кД) и рибавирина при хроническом гепатите С, протекающем без повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание. 2008. №1(1). С.39-47.
 44. McHutchinson JG, Manns MP, Patel K. et al Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.
 45. McHutchinson JG, Dev A, Patel K. A comparison of landmark trials for the current treatment of hepatitis C and the need for head-to head comparison. *Hepatol Rev* 2004; 1:49-56.
 46. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A. et al High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan 19;41(2):275-279.
 47. Герман Е.Н., Буеверов А. О., Маевская М.В. и др. Гиперферритинемия у больного с хроническим гепатитом С. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2009. №1. С.71-77.
 48. Мамаев С.Н., Лукьяна Е.А., Павлов Ч. С. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2003. №2. С.32-37.
 49. Silva AP, Carvalho J, et al Hepatic iron and chronic hepatitis C in a population of North Portugal. *Gut* 2006; 55(Suppl V) A151.
 50. Qasim A, Ingoldsby H, Norris S, et al Fibrosis progression in chronic hepatitis C is significantly associated with patient's age and presence of fatty change on index biopsy. *Gut* 2006; 55(Suppl V) A151.