

УДК [616.36-002.12:578.891]-085

## Нестандартные ситуации в лечении больных хроническим гепатитом С

А.В. Лапшин, А.О. Буеверов, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

*(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)*

### Atypical situations in treatment of chronic hepatitis C patients

A.V. Lapshin, A.O. Buyeverov, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

**Цель.** Обменяться опытом ведения пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С на разных стадиях повреждения печени.

**Особенности клинического случая.** Представлены 3 клинических наблюдения противовирусной терапии у «трудных» для лечения больных с различными формами HCV-инфекции. Рассмотрены пациенты: с 1-м генотипом HCV, двумя неудачными предшествующими попытками противовирусной терапии и успешным пролонгированным курсом; с декомпенсированным циррозом печени; с 1-м генотипом вируса и метаболическим синдромом. Продемонстрированы особенности ведения таких больных.

**Заключение.** Выбор оптимальной лечебной тактики должен основываться на вирусологической характеристике, стадии гепатита, наличии сопутствующей патологии, предшествующих курсах противовирусной терапии, а также на личностных особенностях пациента и его настрое на борьбу с болезнью. Нет сомнений, что индивидуальный подход позволяет во многих случаях существенно улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, цирроз, метаболический синдром, противовирусная терапия.

**The aim.** To share experience of patient management with persistent hepatitis C virus infection at different stages of liver damage.

**Clinical cases data.** 3 clinical cases of antiviral therapy at «difficult-to-treat» patients with various forms of HCV-infection are presented. Presented cases include: 1-st genotype HCV, two previous ineffective attempts of antiviral therapy and successful prolonged course; with decompensated liver cirrhosis; 1-st virus genotype and metabolic syndrome. Features of such patient management are demonstrated.

**Conclusion.** The choice of optimal medical tactics should base on virologic characteristic, stage of hepatitis, presence of concomitant diseases, efficacy of previous courses of antiviral therapy and on specific personal features of patient and his/her tuning on coping with disease. There is no doubt, that individual approach will allow to improve essentially treatment results in many cases.

**Key words:** chronic hepatitis C, cirrhosis, metabolic syndrome, antiviral therapy.

Можно с уверенностью констатировать, что наиболее значимые успехи, достигнутые современной гепатологией за последние два десятилетия, относятся к лечению хронических вирусных гепатитов. Вместе с тем HCV-инфекция остается одной из актуальнейших проблем здравоохранения в силу своей широкой распространенности, отсутствия возможности специфической профилактики, крайне высокой частоты хронизации и значительного риска формирования инвалидизирующих осложнений.

Лечение больных хроническим гепатитом С (ХГС) базируется на применении комбинации пегилированного интерферона- $\alpha$ -2a (ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2a) и синтетического нуклеозида рибавирин (РБВ). Использование пегилированных интерферонов позволило достичь впечатляющих результатов (до 90% и даже более при 2-м и 3-м генотипах HCV), однако высокая стоимость курсового лечения значительно ограничивает применение данных препаратов. В связи с этим, особенно у больных с «благоприятными» генотипами HCV, сохраняет

свое значение схема комбинированной терапии, основанная на использовании так называемых стандартных интерферонов, или интерферонов короткого действия.

В последние годы в клиническую практику были внедрены такие понятия, как быстрый, ранний и медленный вирусологический ответ на противовирусные препараты, режим LADR (Low Accelerating Dose Regimen), предварительная терапия инсулиновыми сенситайзерами, которые явились существенным шагом вперед на пути индивидуализации лечения больных ХГС.

В статье представлены 3 клинических наблюдения тактики ведения «трудных» больных с различными формами и стадиями HCV-инфекции.

### Наблюдение 1. Третий пролонгированный курс противовирусной терапии у пациента с 1-м генотипом HCV

Пациент Ш., 55 лет, страдающий хроническим гепатитом С, обратился для консультации в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова с жалобами на умеренную общую слабость, периодическое нарушение сна. Больной предоставил медицинскую документацию, согласно которой у него имелся 1b генотип HCV-инфекции. По результатам пункционной биопсии печени, выполненной 6 лет назад, имелись признаки гепатита С умеренной активности, фиброз F3, очаговая жировая дистрофия печени (рис. 1). Окраска препаратов печени на железо отрицательная.

Ультразвуковое исследование, проведенное 2 года назад, выявило незначительную гепато- и спленомегалию. В анамнезе у пациента были две неудачные попытки противовирусного лечения. Первоначально в 1995 г. проводилась монотерапия интерфероном- $\alpha$  3 MU 3 раза в неделю. В целом переносимость терапии была хорошей, однако она была досрочно прекращена через

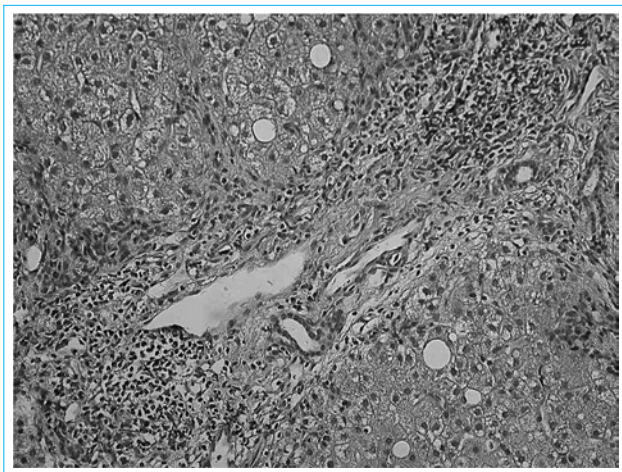


Рис. 1. Гистологическая картина печени у пациента Ш.

6 мес из-за сохраняющейся репликации вируса. Повторный курс проводился в 2003 г. ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2a (180 мкг в неделю) в сочетании с РБВ (1000 мг в день в течение 48 нед). Через 12 нед лечения было отмечено снижение уровня вирусной нагрузки на 2  $\log_{10}$ , однако к 24-й неделе HCV РНК в крови сохранялась. Тем не менее к моменту окончания терапии была зафиксирована элиминация вируса, но в течение 24 нед последующего периода наблюдения произошел рецидив инфекции. Ретроспективно больной признался, что за вторую половину лечения он пропустил прием одной трети доз РБВ.

Из анамнеза известно, что пациент женат, имеет 3 детей, работает служащим, иногда выпивает бокал вина за ужином, не курит, употребление наркотиков и психотропных препаратов отрицает. Симптомов депрессии не отмечает. При объективном обследовании обращало внимание наличие единичных телеангиэктазий на коже верхнего плечевого пояса. Рост 173 см. Масса тела 91 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 30,4 кг/м<sup>2</sup>. Данные лабораторных исследований приведены в табл. 1.

Принимая во внимание повышенный уровень  $\alpha$ -фетопroteина, для исключения гепатоцеллюлярной карциномы проведена компьютерная томография брюшной полости, выявившая начальные диффузные изменения печени по типу цирроза, признаки портальной гипертензии, умеренную спленомегалию. Данных за очаговые образования печени не получено. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) были обнаружены варикозно-рас-

Таблица 1

Показатели лабораторных исследований у пациента Ш.

Показатель	Результат
Гемоглобин, г/дл	15,5
Гематокрит, %	44,0
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,9
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	119,0
Аланинаминотрансфераза (АлАТ), МЕ/л	67,0
Аспаратаминотрансфераза (АсАТ), МЕ/л	58,0
Общий билирубин, мг/дл	0,8
Альбумин, г/дл	3,2
Креатинин, мг/дл	0,9
Международное нормализованное отношение	1,0
Протромбиновое время, с	11,1
$\alpha$ -фетопroteин, нг/мл	25,0
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	2,1
Антитела к ВИЧ, HbSAg	Отр.
Вирусная нагрузка HCV, МЕ/мл	2,6·10 <sup>6</sup>

ширенные вены нижней трети пищевода до 0,5 см без угрозы кровотечения.

Диагноз: цирроз печени вирусной этиологии (HCV РНК генотип 1b, высокая вирусная нагрузка), класс А по Child–Pugh (6 баллов). Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2-й степени.

Учитывая риск прогрессирования заболевания, был назначен повторный курс комбинированной противовирусной терапии ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2а 180 мкг/нед и рибавирином (триворин) в дозе 1200 мг/сут. Длительность терапии определялась динамикой вирусной нагрузки через 4, 12 и 24 нед. Такая тактика ведения пациента была избрана несмотря на рецидив HCV-инфекции после окончания курса подобной терапии. Однако веские доказательства резистентности к назначавшимся ранее препаратам отсутствовали, поскольку больной не полностью придерживался предписанных рекомендаций. Кроме того, продолжительность предыдущего курса могла быть недостаточной для пациента с 1-м генотипом HCV без элиминации вируса к 24-й неделе лечения. С больным проведена беседа о возможности пролонгированного курса противовирусной терапии до 72 нед, на что было получено его информированное согласие.

На 4-й неделе лечения зафиксировано снижение уровня вирусной нагрузки с  $2,6 \cdot 10^6$  до  $9 \cdot 10^5$  МЕ/мл. Уровень сывороточных трансаминаз снизился незначительно. За пациентом продолжалось динамическое наблюдение с ежемесячным контролем основных лабораторных показателей крови. Самочувствие его оставалось удовлетворительным, продолжал прием РБВ в предписанных дозах.

К 12-й неделе лечения уровень HCV РНК снизился до  $1,9 \cdot 10^3$  МЕ/мл. В клиническом анализе крови отмечено развитие рибавирин-индуцированной анемии (гемоглобин 10,6 г/дл). Это сопровождалось появлением жалоб на умеренную общую слабость, одышку при подъеме на 2-й этаж. Для сохранения максимально возможных шансов достижения устойчивого вирусологического ответа было решено не снижать дозу РБВ, а с целью коррекции анемии к терапии добавить эритропоэтин- $\alpha$  в дозе 40 000 Ед/нед подкожно. На 16-й неделе концентрация гемоглобина повысилась до 11,8 г/дл, хотя пациента продолжала беспокоить сниженная работоспособность. Тем не менее он был мотивирован на продолжение терапии.

На 24-й неделе количество сывороточной HCV РНК снизилось до неопределяемого уровня (т. е. зафиксирован медленный вирусологический ответ), в связи с чем принято решение продолжить курс лечения до 72 нед. На фоне проводимой терапии у больного сохранялись общая слабость, бессонница, снижение настроения, которые удавалось контролировать назначением факторов роста кроветворения, снотворных и антидепресс-

сантов. Пациент ежемесячно посещал «Школу для больных вирусным гепатитом С» на базе клиники с целью получения информационной и психологической поддержки. Это позволило ему полностью завершить предписанный курс лечения. Эритропоэтин был отменен сразу после завершения приема РБВ. Побочные эффекты, имевшие место в процессе лечения, подверглись обратному полному развитию в течение 3 мес после его прекращения. Через 24 нед наблюдения был зафиксирован устойчивый вирусологический ответ, подтвержденный неоднократными отрицательными результатами полимеразной цепной реакции. В настоящее время пациент социально адаптирован, работает. Вирус в крови не определяется 1,5 года.

Решение о назначении третьего курса терапии у данного больного было непростым. Наличие у него таких признаков, как спленомегалия, телеангиоэктазии, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, повышенный уровень  $\alpha$ -фетопротеина убедительно указывало на развитие цирроза печени. Поэтому выжидательная тактика в этом случае привела бы к дальнейшему прогрессированию заболевания в ближайшем будущем. Более того пациент находился в стабильной социальной обстановке, имел постоянную работу, поддержку в коллективе и в семье, повышающие его приверженность к лечению. Однако, с другой стороны, назначение общепринятых схем противовирусной терапии было ограничено недостаточной их эффективностью в предыдущих попытках лечения.

Пегилированный интерферон и РБВ приняты как стандарт противовирусной терапии у пациентов с 1-м генотипом HCV-инфекции с 2002 г. Несмотря на регламентированный срок лечения — 48 нед, исследования последних лет дали возможность оценивать вирусологический ответ в процессе наблюдения как самостоятельный фактор, определяющий окончательные сроки противовирусной терапии. В частности, продолжается изучение сокращения длительности терапии до 24 нед у пациентов с 1-м генотипом, у которых HCV РНК элиминировалась спустя 4 нед лечения (быстрый вирусологический ответ). В ряде работ среди нелеченных ранее больных ХГС, которым назначалась 24-недельная терапия пегилированным интерфероном и РБВ с учетом массы тела при условии элиминации вируса через 4 нед, частота устойчивого ответа была сопоставимой с таковой у лиц, получавших аналогичное лечение в течение 48 нед (88 и 91% соответственно).

В других исследованиях доказана оправданность увеличения сроков терапии с 48 до 72 нед у тех пациентов, которые медленно отвечают на терапию (снижение сывороточной HCV РНК на 12-й неделе лечения на  $2 \log_{10}$  и элиминация к 24-й неделе). При удлинении терапии наибольшее преимущество отдается больным с низким уров-

нем вирусемии (менее 6000 МЕ/мл) на 12-й неделе лечения.

Учитывая пролонгацию противовирусной терапии, очень важным становится вопрос сохранения терапевтических доз препаратов и высокой приверженности пациента назначаемой терапии. С этой точки зрения анемия, развивающаяся вследствие приема РБВ, может быть успешно контролируется применением эритропоэтина при сохранении полной терапевтической дозы РБВ. Такой подход позволяет достигать желаемых результатов и улучшает в целом качество жизни пациентов, получающих комбинированное лечение.

### Наблюдение 2. Трудности ведения больной с декомпенсированным циррозом печени

Пациентка Д., 55 лет, обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова в сентябре 2005 г. с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, кровоточивость десен и слизистой оболочки носа. Из анамнеза известно, что с 50 лет у нее появился астенический синдром. По данным амбулаторного обследования выявлены увеличение печени, признаки цирроза, но этиология последнего не уточнялась. В 51 год присоединился асцит, в связи с чем пациентка была госпитализирована в городскую больницу по месту жительства, где обнаружены анти-НСV. Проводилась симптоматическая терапия с временным улучшением самочувствия. Из сопутствующих заболеваний отмечен псориаз в течение 15 лет. Наследственность по линии отца отягощена наличием сахарного диабета 2-го типа.

При объективном обследовании состояние средней тяжести. Сознание ясное. Время выполнения теста связи чисел — 45 с. ИМТ 28 кг/м<sup>2</sup>. На локтях — псориазические бляшки. Сосудистые звездочки, пальмарная эритема. Периферических отеков нет. Системы дыхания и кровообращения без отклонений от нормы. Живот увеличен в размерах за счет подкожно-жирового слоя и напряженного асцита. Гепатомегалия. Спленомегалия. Данные лабораторных исследований приведены в табл. 2.

При УЗИ брюшной полости выявлены признаки портальной гипертензии, гепатоспленомегалия, небольшой асцит, при ЭГДС — варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, портальная гастропатия.

Диагноз: цирроз печени вирусной этиологии, класс В по Child–Pugh (7 баллов). Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, асцит. Латентная печеночная энцефалопатия. Панцитопения. Псориаз.

С учетом показаний к этиотропному лечению и высокой мотивации пациентки на профилактику прогрессирования цирроза печени после

Таблица 2

Показатели лабораторных исследований у пациентки Д.

Показатель	Результат
Гемоглобин, г/дл	7,3
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	2,9
Цветовой показатель	0,7
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,9
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	69,0
АлАТ, МЕ/л	98,0
АсАТ, МЕ/л	331,0
Общий билирубин, мг/дл	1,0
Альбумин, г/дл	3,7
Глюкоза, мг/дл	107,0
Протромбиновый индекс, %	84,0
$\alpha$ -фетопроtein, нг/мл	12,0
ANA, ASMA, AMA*	Отр.
Антитела к ВИЧ, HBsAg	Отр.
НСV РНК	Генотип 1b

\* ANA — антиядерные антитела; ASMA — антигладкомышечные антитела; AMA — антимитохондриальные антитела.

минимизации асцита ей была назначена терапия ИФН- $\alpha$ 2-b по 1,5 МУ 3 раза в неделю и РБВ (триворин) в дозе 600 мг/сут. На фоне лечения отмечалось углубление тромбоцитопении до 30 тыс. в 1 мкл, но без развития геморрагического синдрома. К январю 2006 г. через 3 мес лечения получен клинический, биохимический и вирусологический ответ. Однако спустя 6 мес у больной появились полидипсия, полиурия, общая слабость без нарастания печеночной энцефалопатии, ангулярный стоматит, генерализация псориаза, похудела на 7 кг. Была зарегистрирована манифестация сахарного диабета с относительной резистентностью к инсулину. После отмены противовирусной терапии отмечена самостоятельная компенсация сахарного диабета.

Несмотря на сохранявшийся негативный НCV-статус, через 3 мес после отмены противовирусных препаратов произошло кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, которое было остановлено консервативно. После кровотечения развилась декомпенсация цирроза в виде резкого усиления печеночной энцефалопатии вплоть до комы, разрешившейся внутривенным введением орнитин-аспартата. В дальнейшем присоединился отечно-асцитический синдром, по поводу чего проводились повторные парацентезы общим объемом 17 л, заместительная терапия альбумином, назначены мочегонные препараты. Учитывая сохраняющийся риск повторного кровотечения, пациентке было рекомендовано эндоскопическое

лигирование вен пищевода, от которого она воздержалась. Принимая во внимание неблагоприятное течение цирроза и сомнительный жизненный прогноз, пациентка поставлена в «Лист ожидания» трансплантации печени. За больной продолжается динамическое наблюдение.

Ведение HCV-инфицированных пациентов на стадии декомпенсированного цирроза печени представляет большие трудности для практикующего врача. Вопрос о назначении противовирусной терапии должен решаться согласованно с больным при тщательном анализе возможной пользы и негативных последствий проводимого лечения. К целям этиотропной терапии у пациентов с декомпенсированным вирусным циррозом печени относятся:

- предотвращение прогрессирования цирроза;
- профилактика его осложнений;
- уменьшение клинической симптоматики;
- улучшение синтетической и других функций печени (нормализация биохимических показателей крови);
- улучшение качества жизни, уменьшение класса тяжести цирроза;
- снижение риска развития гепатита С в трансплантате при планирующейся трансплантации органа;
- снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Для осуществления адекватной лечебной тактики у данной группы пациентов целесообразно применение режима LADR, подразумевающего ступенчатый подход при назначении компонентов противовирусной терапии, начиная с дозы ИФН- $\alpha$  1,5 МУ 3 раза в неделю и РБВ 600 мг/сут.

Такая лечебная тактика позволяет с минимальными осложнениями вести контроль за активностью процесса, обусловленного HCV-инфекцией, и улучшить жизненный прогноз у пациентов с вирусным циррозом печени.

### Наблюдение 3. Ведение пациента с метаболическим синдромом и 1-м генотипом HCV

Пациент М., 41 года, обратился для консультации в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова с жалобами на чувство дискомфорта в правом подреберье. В 2003 г. при обследовании по поводу остеохондроза позвоночника были выявлены антитела к вирусу гепатита С, HCV РНК с генотипом 1b. В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности АлАТ в 3,5 раза. Возможный путь инфицирования — эпизодическое употребление «внутривенных наркотиков» около 20 лет назад. С февраля по апрель 2004 г. проводилась терапия пегилированным интерфероном и рибавирином. На фоне лечения показатели АлАТ

нормализовались, но терапия была прекращена из-за отсутствия раннего вирусологического ответа через 12 нед лечения. Из анамнеза известно, что с 30 лет стала прогрессивно нарастать масса тела (за 10 лет на 19 кг), с 35 лет присоединилась артериальная гипертензия, но последние 2 года пациент успешно контролирует ее приемом бета-адреноблокаторов.

При объективном обследовании обращало внимание наличие абдоминального ожирения (окружность талии 104 см). Рост 183 см. Масса тела 102 кг. ИМТ 30,5 кг/м<sup>2</sup>. АД 125/80 мм рт. ст. Умеренная гепатомегалия (печень выступала на 3 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии). Результаты лабораторных исследований приведены в табл. 3.

Клинико-лабораторные данные свидетельствовали о наличии у пациента метаболического

Таблица 3

#### Показатели лабораторных исследований у пациента М.

Показатель	Результат
Общий холестерин, мг/дл	219,0
Триглицериды, мг/дл	220,0
Липопротеиды высокой плотности, мг/дл	32,0
Глюкоза, мг/дл	127,0
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c), %	7,6
АлАТ, МЕ/л	73,0
АсАТ, МЕ/л	95,0
Общий билирубин, мг/дл	0,7
Щелочная фосфатаза, ед/л	42,0
Альбумин, г/дл	4,3
Антитела к ВИЧ, HBsAg	Отр.
HCV РНК	Генотип 1b
Вирусная нагрузка HCV, МЕ/мл	1,6·10 <sup>6</sup>

Таблица 4

#### Упрощенные диагностические критерии метаболического синдрома (Национальный институт здоровья США, 2001 г.)

Показатель	Величина
Абдоминальное ожирение:	
окружность талии у мужчин, см	Более 102
окружность талии у женщин, см	Более 88
Триглицериды крови, мг/дл	Более 150
Холестерин ЛПВП, мг/дл:	
у мужчин	Менее 40
у женщин	Менее 50
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥130/85
Глюкоза крови натощак, мг/дл	≥110

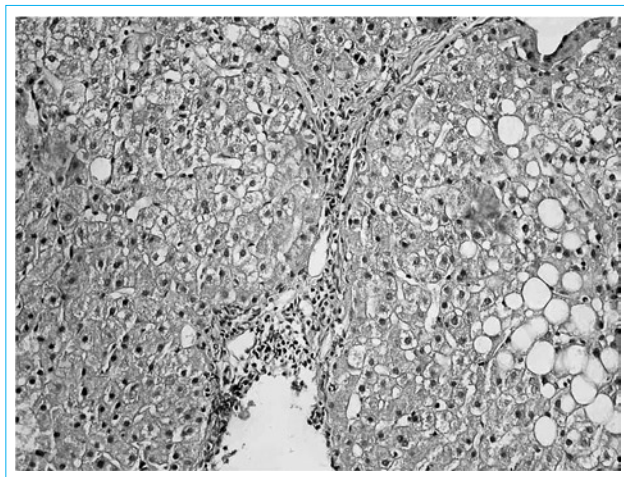


Рис. 2. Морфологические изменения ткани печени у пациента М.

синдрома с развитием начальных проявлений сахарного диабета (табл. 4).

Для принятия решения о дальнейшей лечебной тактике выполнена биопсия печени, исследована кровь на инсулин. При биопсии выявлен хронический гепатит смешанной этиологии (вирусный С + стеатогепатит), умеренной активности, перидентальный фиброз (рис. 2).

Показатели лабораторного исследования подтвердили наличие у больного гиперинсулинемии (инсулин крови натощак 34,28 мкМЕ/мл при норме до 27 мкМЕ/мл); тканевая инсулинорезистентность подтверждена результатами НОМА- и QUICKI-тестов. С пациентом проведена беседа о необходимости снижения массы тела как минимум на 10% для повышения чувствительности тканей к инсулину и эффективности планируемой противовирусной терапии.

Наличие инсулинорезистентности и стеатогепатита на фоне избыточной массы тела часто ассоциируется с плохим ответом на лечение HCV-инфекции, поэтому для коррекции этих изменений больному был назначен пиоглитазон 15 мг в день перед началом противовирусного курса. Через 3 мес отмечено снижение массы тела на 7 кг (ИМТ 28,5 кг/м<sup>2</sup>), что сопровождалось нормализацией глюкозы крови натощак до 96 мг/дл, гликозилированного гемоглобина до 5,7%. После этого была присоединена терапия ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2а 180 мкг/нед и РБВ (триворин) в дозе 1200 мг/день. Запланированная длительность лечения — 48 нед. Прием пиоглитазона был продолжен для предотвращения рецидива инсулинорезистентности и повышения шансов на ответ на противовирусную терапию. С пациентом обсуждена важность продолжения мероприятий, направленных на снижение массы тела (диета, физические упражнения) в течение всего периода лечения.

Через 12 нед зафиксирован ранний вирусологический ответ. В биохимическом анализе крови снизилась активность ферментов цитолиза (АлАТ 47 МЕ/л, АсАТ 60 МЕ/л), сохранился нормальный уровень глюкозы крови (98 мг/дл). Пациент оставался HCV-негативным через 24 и 48 нед лечения, затем был зафиксирован устойчивый вирусологический ответ. К концу терапии масса тела больного дополнительно снизилась на 8 кг. В процессе лечения не отмечалось развития побочных эффектов, которые потребовали бы уменьшения доз препаратов.

Хроническая HCV-инфекция, по последним данным, ассоциирована с увеличением частоты развития сахарного диабета 2-го типа и инсулинорезистентности. Так, у инфицированных пациентов сахарный диабет встречается в 3 раза чаще, чем у неинфицированных. Это обусловлено как прямым действием белков вирусной природы, так и опосредованным влиянием воспаления, вызванного HCV-инфекцией, что приводит к выработке таких медиаторов инсулинорезистентности, как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Продемонстрировано, что белки 1-го и 3-го генотипов HCV взаимодействуют с инсулиновыми рецепторами, определяя прямое влияние вируса С на развитие инсулинорезистентности.

Нежелательные последствия инсулинорезистентности и стеатоза при гепатите С включают в себя повышенное прогрессирование фиброза печени и ухудшение ответа на терапию. С учетом этого важно исходно оценивать у пациентов наличие инсулинорезистентности и при ее наличии своевременно проводить соответствующую коррекцию. Несмотря на небольшое количество работ, посвященных взаимосвязи между терапией инсулинсенситайзерами (метформин, глитазоны) и эффективностью противовирусной терапии гепатита С, результаты их обнадеживающие.

## Заключение

Каждое из 3 приведенных клинических наблюдений представляет собой хотя и относительно нередкую, но в то же время нетипичную ситуацию, не вписывающуюся в общепринятые каноны ведения больного хроническим гепатитом С. Выбор оптимальной тактики должен основываться на вирусологической характеристике, стадии гепатита, наличии сопутствующей патологии, предшествующих курсах противовирусной терапии, а также на личностных особенностях пациента и его настрое на борьбу с болезнью. Нет сомнений, что индивидуальный подход позволяет во многих случаях существенно улучшить результаты лечения.

## Список литературы

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами хронического гепатита С // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 28–32.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 115–151.
3. Afdhal N.H., Dieterich D.T., Poockros P.J. et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 1302–1311.
4. Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2297–2307.
5. Jensen D.M., Morgan T.R., Marcellin P. et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 954–960.
6. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 6756–6765.
7. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002 // NIH Consens. State Sci. Statements. — 2002. — Vol. 19. — P. 1–46.
8. Paziienza V., Clement S., Pugnale P. et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms // Hepatology. — 2007. — Vol. 45. — P. 1164–1171.
9. Pearlman B., Ehleben C., Saifee S. Improved virologic response rates with treatment extension to 72 weeks of peginterferon alfa-2b plus weight-based ribavirin in a difficult-to-treat population of genotype 1-infected slow responders // Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 27–31, 2006. — Boston, Massachusetts [Abstract 343].
10. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — P. 97–103.