

УДК 616.36-002.12:578.891(063)

Обсуждение проблемы хронического гепатита С в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007)

А.А. Шептулин, Ю.В. Дуболазова

(Кафедра преподавания внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Discussion of chronic hepatitis C problem in reports of the 15-th United European Gastroenterology Week (Paris, 2007)

A.A. Sheptulin, Yu.V. Dubolazova

Цель обзора. Обсуждение докладов 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (15.ОЕНГ), посвященных хроническому гепатиту С.

Последние данные литературы. В докладах, представленных на 15.ОЕНГ, основное внимание уделялось изучению факторов, влияющих на эффективность противовирусной терапии, разработке методов, позволяющих прогнозировать эффективность лечения в ранние сроки, поиску путей, направленных на улучшение его результатов.

Заключение. Как следует из большинства докладов, современные схемы противовирусной терапии достаточно эффективны, а имеющиеся методы дают возможность рано прогнозировать вирусологический ответ на лечение.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, вирусологический ответ на лечение.

The aim of review. Discussion of the 15-th United European Gastroenterology Week reports (15-UEGW), devoted to chronic hepatitis C.

Recent literature data. In the reports submitted to 15-th UEGW, the basic attention was given to study of factors affecting efficacy of antiviral therapy, to development of methods, predicting treatment response in early terms, to search of the routes of improvement of its results.

Conclusion. According to the majority of reports, up-to-date modes of antiviral therapy are quite effective, and available methods allow to predict the virologic response to treatment.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, virologic response to treatment.

Более 170 миллионов людей во всем мире инфицировано *вирусом гепатита С* (HCV), который в большинстве развитых стран является одной из наиболее частых причин развития *хронического гепатита С* (ХГС), цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы. Этим объясняется то большое внимание, которое было уделено указанной проблеме в ходе 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, проходившей с 27 по 31 октября 2007 г. в Париже.

С. DeSouza и соавт. (Великобритания), учитывая большое число в стране больных хроническим

гепатитом С — от 200 000 до 400 000 человек, провели анализ уровня знаний о ХГС практикующих врачей. Знания врачей оценивались до и после проведения обучающих программ с помощью опросников из 12 пунктов. Несмотря на то, что подобная кампания проводилась уже вторично, были выявлены значительные пробелы в знаниях, касающихся ХГС (особенно в отношении путей передачи вируса гепатита С, скрининга в группах риска, интерпретации данных лабораторных исследований, лечения). Проведение обучающих семинаров способствовало некоторому повышению

уровня знаний, но посещаемость этих семинаров оказалась низкой.

Доклад N. Antaki и соавт. (Сирия) был посвящен эпидемиологическим аспектам инфекции HCV. Проведя исследование с участием 636 больных, авторы показали, что, как и в большинстве стран Среднего Востока и Северной Африки, в Сирии наиболее часто (59%) выявлялся 4-й генотип HCV. В то же время с высокой частотой обнаруживался 5-й генотип HCV (10%), который характерен для стран Южной Африки и редко встречается в других регионах. При этом 83% пациентов с данным генотипом проживали в северных провинциях страны, на границе с Турцией. По мнению авторов, указанный эпидемиологический феномен пока не находит объяснений и требует дальнейших исследований.

Ряд докладов затрагивал вопросы клиники, диагностики и течения ХГС. O.R. Kosseva и соавт. (Болгария) изучали целесообразность использования показателя APRI (соотношение активности АсАТ и уровня тромбоцитов) для косвенной оценки выраженности фиброза у таких больных. На основании результатов обследования 124 пациентов, имевших нормальную активность АсАТ или ее значения, не превышающие 1,5 нормы, и путем сопоставления показателя APRI с данными гистологической оценки фиброза печени по шкале Metavir был сделан вывод, что анализ APRI не позволяет дифференцировать стадии фиброза F1–F2 и стадии F3–F4, в связи с чем авторы не рекомендуют использовать этот показатель в качестве неинвазивного метода оценки фиброза у пациентов с ХГС, имеющих нормальный или незначительно повышенный (менее 1,5 нормы) уровень АсАТ.

T. Csak и соавт. (Болгария) поставили задачу оценить состояние автономной кардиовегетативной функции у больных с HCV-инфекцией и проанализировать взаимосвязь этой функции с функцией сенсорных нервов и криоглобулинемией. У 41 пациента с HCV РНК, не получавших противовирусного лечения, и 38 здоровых лиц контрольной группы определялись индексы спонтанной *барорефлекторной чувствительности* (БРЧ) и *вариабельности сердечного ритма* (ВСР). Функция периферических сенсорных нервов (срединного и малоберцового) оценивалась с помощью нейроселективного диагностического стимулятора. Авторы обнаружили у больных с HCV-инфекцией снижение временных и частотных показателей индексов БРЧ и ВСР по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p < 0,05$). Это снижение коррелировало с нарушением функции периферических сенсорных нервов и не коррелировало с уровнем криоглобулинов в крови. Авторы пришли к заключению, что автономная нейропатия, наблюдающаяся у больных ХГС, развивается с участием криоглобулин-независимого механизма.

В докладе E. Ishibashi и соавт. (Япония) рассматривалась взаимосвязь между HCV-инфекцией и *инсулинорезистентностью* (ИР), обусловленной висцеральным ожирением. У 1005 пациентов с HCV-инфекцией и измененными функциональными пробами печени, имевших признаки умеренного фиброза (F2) по данным биопсии печени, проведенной с помощью компьютерной томографии, определялась *площадь висцерального жира* (ПВЖ) на уровне пупка (см^2). Контрольную группу составили больные с *неалкогольной жировой болезнью печени* (НАЖБП). Кроме того, изучался уровень адипонектина и растворимых TNF-рецепторов 1 и 2 в сыворотке крови. Наличие ИР было выявлено у пациентов с HCV-инфекцией, имевших показатели ПВЖ более 100 см^2 . Кроме того, ИР, оцененная с помощью тестов HOMA-IR, QUICKI, WBISI, у пациентов с висцеральным ожирением и HCV-инфекцией была более выраженной, чем при НАЖБП. Уровень растворимых TNF-рецепторов 1 и 2 у больных с HCV-инфекцией также был выше. Авторы сделали вывод, что HCV-инфекция у больных с висцеральным ожирением является фактором риска развития ИР, реализующим свое действие путем изменения уровня воспалительных цитокинов.

Известно, что сахарный диабет относится к факторам риска развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) у больных ХГС. T. Komura и соавт. (Япония) показали, что сопутствующий сахарный диабет способствует рецидивированию ХГС-ассоциированной ГЦК после хирургического лечения. Продолжительность жизни таких пациентов оказалась значительно меньше, чем у лиц, не страдающих сахарным диабетом ($p = 0,005$).

L. Leite и соавт. (Португалии) оценивали частоту спонтанного исчезновения HCV у 122 больных, прибегающих к внутривенному введению наркотиков, и влияние на нее злоупотребления алкоголем (более 40 г в сутки), коинфекции *вирусом гепатита В* (HBV), показателей метаболизма железа (уровня трансферрина и ферритина). Спонтанная элиминация HCV в течение 9 лет у этих больных отмечена в 16,4% случаев. При этом частота элиминации коррелировала с наличием коинфекции HBV ($p < 0,001$) и низким уровнем ферритина ($p = 0,009$) и не коррелировала с уровнем трансферрина и избыточным употреблением алкоголя.

Значительное число докладов было посвящено изучению эффективности противовирусной терапии и влияния на нее модифицируемых и немодифицируемых факторов, а также критериям отбора пациентов, нуждающихся в лечении.

S.J. Barker и соавт. (Великобритания) представили результаты исследования, которое было выполнено с целью установить, какая часть больных ХГС получала противовирусную терапию после морфологического подтверждения диагноза,

и выявить причины отказа в проведении данной терапии. В течение 3 лет авторами наблюдались 347 пациентов с ХГС. Лишь 59% из них после морфологической верификации диагноза получали комбинированную противовирусную терапию рибавирином и *интерфероном-α* (ИФН-α), причем во всех случаях был достигнут устойчивый вирусологический ответ. В группе тех, кому лечение не назначалось, были выявлены следующие причины отказа от него: благоприятное течение заболевания (21%), различные сопутствующие заболевания (18%), невозможность динамического наблюдения за больными (18%), отказ пациента (14%), активное злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами (11%), психические нарушения (6%). По мнению авторов, некоторые из критериев отказа от противовирусной терапии подлежат пересмотру (включая благоприятное течение гепатита), тогда как другие, например сопутствующие заболевания, будут сохранять свое значение до тех пор, пока не появятся новые способы лечения ХГС. Авторы приходят к заключению, что проведение противовирусной терапии у большего числа больных ХГС приведет к снижению частоты осложнений данного заболевания.

О влиянии комбинированной противовирусной терапии ИФН-α и рибавирином на минеральную плотность костной ткани у больных ХГС говорится в докладе J.L. Gonzalez-Calvin и соавт. (Испания). Установлено, что у таких пациентов отмечается снижение этого показателя и повышение уровня экскреции деоксиридинолина с мочой. Через 48 нед лечения наблюдалось значительное уменьшение экскреции деоксиридинолина и повышение минеральной плотности костной ткани, что, как полагают авторы, свидетельствует о благоприятном влиянии терапии ИФН-α и рибавирином на обмен в костной ткани.

K. Scherzer и соавт. (Австрия) изучали эффективность комбинированной противовирусной терапии ИФН-α и рибавирином в случаях сочетания ХГС с болезнью Крона, которое встречается сравнительно часто, учитывая большое число операций и гемотрансфузий, проводимых при болезни Крона. Было показано, что противовирусное лечение у больных с такой сочетанной патологией достаточно эффективно и хорошо переносится, что, по мнению авторов, делает целесообразным проведение комбинированной противовирусной терапии у пациентов с неактивной формой болезни Крона.

Результаты противовирусной терапии и показатели летальности у больных с нередко встречающейся коинфекцией HCV и ВИЧ представили M. Latounerie и соавт. (Франция). Эффективность противовирусной терапии у этих больных была существенно ниже, чем у пациентов с моноинфекцией HCV (соответственно 25,1 и 57,1%; $p=0,004$), а показатели летальности за

период наблюдения (9 лет) — значительно выше (соответственно 24,2 и 5,7%; $p<0,001$). Авторы сделали вывод, что повышение эффективности противовирусной терапии у больных с коинфекцией HCV и ВИЧ возможно лишь при улучшении междисциплинарного сотрудничества.

На целесообразность исследования у больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса, динамики уровня HCV в первые 2 нед противовирусной терапии *пегилированным интерфероном-α* (ПЕГ-ИФН-α) и рибавирином и в раннюю фазу исчезновения HCV РНК указали в своем сообщении Н. Tanimoto и соавт. (Япония). При этом вирусная нагрузка в сыворотке крови определялась исходно, через 24 ч и через 1 и 2 нед после начала лечения. Качественное определение HCV РНК проводилось спустя 4, 12, 24, 48 и 72 нед. Авторы показали, что таким образом можно выделить группу пациентов, нуждающихся в продлении лечения до 48 или 72 нед. Это может улучшить результаты лечения больных ХГС, имеющих 1-й генотип HCV.

E. Romagnoli и соавт. (Италия) у 60 больных с гистологически подтвержденным ХГС изучали экскрецию *копропорфиринов* (КП) с мочой и соотношение их изомеров (КП I/КП III), отражающее экспрессию транспортера MRP2. Определение КП проводилось до начала лечения, через 3 мес после начала противовирусной терапии и после ее окончания. Отмечено, что у больных ХГС повышается уровень экскреции КП с мочой и изменяется нормальное соотношение КП I/КП III, отражающее, по мнению авторов, влияние хронической инфекции на экспрессию транспортера MRP2. У пациентов, отвечающих на противовирусную терапию, наблюдалось снижение мочевого экскреции КП, сопровождающееся тенденцией к нормализации соотношения КП I/КП III. У больных, у которых противовирусная терапия была неэффективной, положительная динамика в уровне мочевого экскреции КП отсутствовала. Определение уровня экскреции КП с мочой с анализом соотношения КП I/КП III, на взгляд авторов, может служить простым и дешевым методом, позволяющим у больных ХГС (особенно при малой выраженности холестаза) прогнозировать эффективность противовирусной терапии уже на ранних этапах лечения.

Сравнительную оценку динамики уровня различных цитокинов в сыворотке крови у больных ХГС через 1 мес и спустя 6 мес после начала противовирусной терапии ПЕГ-ИФН-α и рибавирином провели R. Alex и соавт. (США). Они показали, что через 6 мес у больных, ответивших на лечение, наблюдалось достоверное ($p<0,05$) снижение содержания 7 цитокинов (IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-2, IL-12, MIP-1α, MIP-1β), тогда как у не ответивших на него изменений не произошло. Уровень IL-12 повысился у пациентов, не

ответивших на терапию, и снизился у больных, у которых лечение было эффективным. Уровень МСР-1 постепенно возрастал у ответивших на лечение и не изменялся, когда терапия была неэффективной. По мнению авторов, определение уровня перечисленных цитокинов у больных ХГС может играть роль при оценке прогноза эффективности противовирусного лечения.

В ряде докладов изучались причины устойчивости вируса гепатита С к комбинированной противовирусной терапии интерфероном и рибавирином.

Проанализировав результаты лечения 300 больных ХГС, М.Л. Gill и соавт. (Пакистан) показали, что факторами, препятствующими достижению раннего вирусологического ответа на комбинированную противовирусную терапию ИФН- α и рибавирином, являются: высокий уровень HCV РНК (вирусная нагрузка более 800 000 копий/мл), повышенная масса тела (более 80 кг), возраст старше 55 лет, выраженные гистологические изменения (наличие цирроза печени).

С.У. Dai и соавт. (Тайвань) оценивали связь между аллелями человеческого лейкоцитарного антигена классов I и II (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и ответом на противовирусную терапию ПЕГ-ИФН- α и рибавирином. У больных, у которых был достигнут устойчивый вирусологический ответ, аллель A24 встречался достоверно чаще, а аллель B40 — достоверно реже, чем у пациентов, у которых устойчивого вирусологического ответа получить не удалось. Таким образом, достижение устойчивого вирусологического ответа может коррелировать с наличием аллелей A24 и B49. Кроме того, в аллеле A24 был выявлен ген, определяющий дозозависимый эффект противовирусной терапии.

Исследованиями W.L. Chuang и соавт. (Тайвань) установлено, что у пациентов не имеющих Т аллель в гене *трансформирующего фактора роста* (TGF- β 1), частота достижения устойчивого вирусологического ответа была достоверно ниже, чем у пациентов, имеющих Т аллель этого гена ($p=0,042$). Авторы полагают, что, возможно, наследование полиморфизма гена TGF- β 1 играет роль в достижении у больных ХГС устойчивого вирусологического ответа на комбинированную терапию ИФН- α и рибавирином.

В некоторых докладах оценивались перспективы использования для лечения ХГС новых лекар-

ственных препаратов. К. Inoue и соавт. (Япония) представили результаты применения для лечения 70 больных ХГС циклоспорина А в комбинации с ИФН- α и рибавирином. Вирусологический ответ к моменту окончания терапии отмечался у 83% пациентов, устойчивый вирусологический ответ — у 63%, устойчивый биохимический ответ — у 80,4%. Рецидив заболевания наблюдался у 15% больных. Все побочные эффекты терапии были полностью обратимы. Переносимость лечения оказалась хорошей.

М.Л. Gill и соавт. (Пакистан) изучали возможность проведения адъювантной терапии эритропоэтином и *гранулоцитарным колониестимулирующим фактором* — ГКСФ (GCSF — Granulocyte Colony-Stimulating Factor) в тех случаях, когда из-за побочных эффектов (снижение уровня гемоглобина и лейкоцитов) у больных ХГС возникала необходимость уменьшения дозы интерферона и рибавирина. Авторы разделили 100 больных ХГС с 3-м генотипом вируса, нуждавшихся в снижении дозы противовирусных препаратов, на 2 группы. В конце лечения пациентам 1-й группы к терапии был добавлен эритропоэтин и ГКСФ, что привело к исчезновению необходимости уменьшения дозы ИФН- α и рибавирина. Устойчивый вирусологический ответ в этой группе был достигнут у 82% пациентов. В группе больных, которые не получали адъювантную терапию и вынуждены были снизить дозу ИФН- α и рибавирина, он зарегистрирован у 70% ($p=0,01$). По мнению авторов, адъювантная терапия эритропоэтином и ГКСФ у больных ХГС, у которых возникли побочные эффекты, является лучшей альтернативой, чем снижение дозы противовирусных препаратов.

Заключение

Анализ докладов 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, посвященных проблеме хронического вирусного гепатита С, показывает, что в настоящее время усилия ученых сосредоточены на изучении факторов, влияющих на эффективность противовирусной терапии (в том числе генетических особенностей организма), разработке методов, позволяющих прогнозировать эффективность лечения в ранние сроки, поиске путей, направленных на улучшение его результатов.