

2. Garsia-Tsao, G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis / G. Garsia-Tsao // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42. — P. 85–92.

3. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club / F. Wong [et. al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 718–725.

4. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia / M. Falguera [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2009. — Vol. 49. — P. 409–416.

5. Thoracic complications of liver cirrhosis: radiologic findings / Y. K. Kim [et. al.] // RadioGraphics. — 2009. — Vol. 29. — P. 825–837.

6. Cardenas, A. Management of ascites and hepatic hydrothorax / A. Cardenas, V. Arroyo // Best Pract Res Clin Gastroenterol. — 2007. — Vol. 21. — P. 55–75.

Поступила 29.02.2012

УДК 616.36–002–037–085.281:578.247:576.31

РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Е. Л. Красавцев

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: определить прогностическое значение морфологических изменений печени для оценки эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с различными генотипами вируса.

Материал и методы. Нами проведено сравнение эффективности терапии препаратами интерферонов (ИФН) (применялись различные схемы лечения — как монотерапия в разных режимах, так и комбинированная с рибавирином, из-за разнообразия схем лечения оценка их эффективности у больных с различными гистологическими изменениями не проводилась) у 88 больных ХГС, которым была проведена пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Оценка результатов биопсии проводилась по методу В. В. Серова и Л. О. Севергиной, с определением гистологического индекса степени активности (ГИСА) и гистологического индекса стадии хронизации (ГИСХ). Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение. Среди больных ХГС с умеренной степенью гистологической активности первичный биохимический ответ был у 68,8 %, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью (37,5 %, $\chi^2 = 4,49$, $p = 0,034$). У больных ХГС с 1b генотипом HCV с умеренной степенью гистологической активности первичный вирусологический ответ был у 71,4 %, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью (27,8 %, $\chi^2 = 4,00$, $p = 0,046$). Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с другими генотипами HCV с различной гистологической активностью в разные сроки лечения выявлено не было.

Ранний биохимический ответ у больных с тяжелым фиброзом или циррозом регистрировался у 25 %, что статистически значимо реже, чем у больных с умеренным фиброзом ($p = 0,037$, 73,3 %). Первичный биохимический ответ наблюдался у 12,5 % больных с тяжелым фиброзом или циррозом, что статистически значимо реже, чем у больных со слабым фиброзом ($p = 0,0242$, 60 %). Ни у одного пациента с тяжелым фиброзом или циррозом не было устойчивого или длительного вирусологического ответа, что статистически значимо реже, чем у больных с отсутствием фиброза ($p = 0,024$, 50 %) и умеренным фиброзом ($p = 0,02$, 55,5 %).

Заключение. Наличие умеренной гистологической активности является прогностически значимым фактором у больных ХГС с 1b генотипом HCV для оценки первичного вирусологического ответа на противовирусную терапию.

Ни у одного пациента с тяжелым фиброзом или циррозом не было устойчивого или длительного вирусологического ответа.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, интерферонотерапия, генотип вируса, морфологические изменения.

THE ROLE OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF LIVER IN THE PROGNOSTIFICATION OF INTERFERON THERAPY EFFECTIVENESS FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS TYPE C

E. L. Krasavtsev

Gomel State Medical University

Objective: to determine the prognostic significance of morphological changes of liver to assess the effectiveness of interferon therapy in HCV patients with different viral genotypes.

Subjects and methods. We compared the effectiveness of interferon therapy (IFN) (using different regimens — both monotherapy in different modes, and combined with ribavirin, due to a variety of treatment schemes the evaluation of its effectiveness for patients with various histological changes was not carried out) in 88 patients with HCV who had underwent liver biopsy, followed by morphological examination of biopsy specimens.

The evaluation of the biopsy results was performed in accordance with V. Serov and L. Severgin's methods, with the detection of the degree of histological activity index (HAI) and histological stage of chronicity index (GSCI). The diagnosis of all the patients was verified by the detection of HCV RNA by polymerase chain reaction (PCR).

Results and Discussion. Of the HCV patients with moderate histological activity, 68,8 % detected primary biochemical response, which was observed statistically significantly oftener than in the patients with low activity (37,5 %, $\chi^2 = 4,49$, $p = 0,034$).

Of the patients with 1b genotype HCV and moderate histological activity, 71,4 % detected the primary biochemical response, which was observed statistically significantly oftener than in the patients with low activity (27,8 %, $\chi^2 = 4,00$, $p = 0,046$).

No statistically significant differences in the effectiveness of interferon therapy in HCV patients with other HCV genotypes with different histological activity in different periods of treatment were revealed.

The early biochemical response in the patients with severe fibrosis or cirrhosis was recorded in 25 %, which was statistically significantly less frequent than in the patients with moderate fibrosis ($p = 0,037$, 73,3 %).

The primary biochemical response was observed in 12,5 % of the patients with severe fibrosis or cirrhosis, which was statistically significantly less frequent than in the patients with mild fibrosis ($p = 0,024$, 60%).

None of the patients with severe fibrosis or cirrhosis detected a stable or long-term virological response, which was statistically significant less frequent than that of the patients without fibrosis ($p = 0,024$, 50 %) and moderate fibrosis ($p = 0,02$, 55,5 %).

Conclusion. The presence of moderate histological activity in the patients with HCV with HCV genotype 1b is a significant prognostic factor to assess the primary viral response to antiviral therapy.

None of the patients with severe fibrosis or cirrhosis revealed a stable or long-term viral response.

Key words: chronic viral hepatitis C, interferon therapy, viral genotype, morphological changes.

По рекомендациям экспертов Американского консенсуса 2002 г., противовирусная терапия может проводиться при хроническом гепатите С (ХГС) при наличии морфологической (гистологической) активности и выявленного фиброза, при клинических параметрах активности, а также с согласия больного [9]. В последнее время были унифицированы критерии оценки эффективности с выделением биохимического (нормализация АЛТ) и вирусологического ответа (элиминация РНК или снижение титра РНК ВГС на 2 порядка и более). При этом выделяют следующие варианты [2, 3, 7]:

1. Ранний ответ — спустя 12 недель от начала терапии.
2. Первичный ответ — на момент завершения лечения.
3. Устойчивый ответ — через 6 месяцев после окончания терапии.
4. Длительный ответ — через 12 месяцев.
5. Не-ответ.
6. Частичный ответ — только биохимический.

Поскольку при ХГС частота достижения как первичной, так и стабильной длительной ремиссии на фоне лечения интерфероном низка, идет активный поиск подходов, которые помогли бы выявить больных с наиболее высокой вероятностью ремиссии [4].

Цель работы

Определить прогностическое значение морфологических изменений печени для оценки эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с различными генотипами вируса.

Материал и методы

Нами проведено сравнение эффективности терапии препаратами интерферонов (ИФН) (применялись различные схемы лечения — как монотерапия в разных режимах, так и комбинированная с рибавирином, из-за разнообразия схем лечения оценка их эффективности у больных с различными гистологическими изменениями не проводилась) у 88 больных ХГС, которым была проведена пункционная

биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Среди этих пациентов было 55 мужчин и 33 женщины в возрасте от 14 до 62 лет (средний возраст $31,27 \pm 1,1$ года). Оценка результатов биопсии проводилась по методу В. В. Серова и Л. О. Севергиной, с определением гистологического индекса степени активности (ГИСА) и гистологического индекса стадии хронизации (ГИСХ) [6]. Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение

Результаты эффективности интерферонотерапии больных ХГС с различной гистологической активностью терапии представлены в таблице 1.

Среди пациентов (4 человека), у которых при морфологическом исследовании не выявлено признаков гистологической активности, не было зарегистрировано ни одного раннего биохимического ответа, у 2 больных выявлялся ранний вирусологический ответ, другим больным в эти сроки вирусологическое исследование не проводилось. Одному пациенту лечение было прекращено в связи с его отказом после 3 месяцев лечения. Первичный вирусологический (ВО) и биохимический ответ (БО) наблюдался также у одного из двух пациентов. У этого же больного выявлен устойчивый биохимический ответ и еще у 1 были повышенные показатели АЛТ в эти сроки. У 3 пациентов РНК HCV была обнаружена через год после окончания лечения, другим пациентам такие исследования в эти сроки не проводились.

Среди пациентов, при морфологическом исследовании которых выявлялась слабая степень активности (59 человек), ранний вирусологический ответ регистрировался у 35 (59,1 %) человек, которым проводилось вирусологическое исследование, а ранний биохимический ответ — у 27 из 51 (52,9 %). Первичный вирусологический ответ выявлялся у 21 из 46 (45,6 %), а

биохимический — у 15 из 40 (37,5 %). 34 больным определялась РНК HCV через 6–12 месяцев после окончания лечения. Устойчи-

вый или длительный вирусологический ответ был у 10 из них (29,4 %), биохимический — у 14 из 30 (46,7 %).

Таблица 1 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с различной гистологической активностью

Гистологическая активность	Ответ на интерферонотерапию					
	ранний		первичный		устойчивый или длительный	
	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %
Отсутствие гистологической активности, n = 4	100 2/2	0 0/4	50 1/2	50 1/2	0 0/3	50 1/2
Слабая, n = 59	59,1 ± 6,4 35/59	52,9 ± 7,0 27/51	45,6 ± 7,3 21/46	37,5 ± 7,7 15/40	29,4 ± 7,8 10/34	46,7 ± 9,3 14/30
Умеренная, n = 25	72,0 ± 9,2 18/25	65,2 ± 10,2 15/23	69,6 ± 9,8 16/23	68,8 ± 12,0* 11/16	35,3 ± 12,0 6/17	46,2 ± 14,0 6/13

* Различия статистически значимы ($p = 0,034$, $\chi^2 = 4,49$) при сравнении с больными со слабой активностью.

Среди пациентов с умеренной степенью активности (25 человек) ранний вирусологический ответ определялся у 18 (72,0 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование на 3 месяце лечения, а ранний биохимический ответ — у 15 из 23 (69,6 %). Первичный биохимический ответ был у 11 из 16 (68,8 %) пациентов, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью ($\chi^2 = 4,49$, $p = 0,034$). Первичный вирусологический ответ наблюдался у 16 из 23 (69,6 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 6 из 17 больных, которым РНК HCV исследовалась после окончания лечения (35,3 %), а биохимический ответ — у 6 из 13 (46,2 %).

У единственного больного с выраженной степенью активности отмечался ранний вирусологический и биохимический ответ. РНК HCV у него не выявлялась ни к окончанию лечения, ни через 6 месяцев после его окончания. В эти сроки был зарегистрирован и биохимический ответ.

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV [1, 2, 3, 8], нами проведено сравнение эффективности интерферонотерапии у больным ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблицы 2 и 3) при различной гистологической активности.

Таблица 2 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с 1b генотипом HCV с различной гистологической активностью

Гистологическая активность	Ответ на интерферонотерапию					
	ранний		первичный		устойчивый или длительный	
	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %
Слабая, n = 24	37,5 ± 10,3 9/24	33,3 ± 10,5 7/21	27,8 ± 10,9 5/18	40,0 ± 12,0 6/15	15,4 ± 10,4 2/13	36,4 ± 15,2 4/11
Умеренная, n = 8	75,0 ± 16,4 6/8	62,5 ± 18,3 5/8	71,4 ± 18,5* 5/7	50,0 ± 22,4 3/6	50,0 ± 18,9 4/8	42,9 ± 20,2 3/7

* Различия статистически значимы ($p = 0,046$, точный критерий Фишера) при сравнении с больными со слабой активностью.

Таблица 3 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с другими генотипами HCV с различной гистологической активностью

Гистологическая активность	Ответ на интерферонотерапию					
	ранний		первичный		устойчивый или длительный	
	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %
Слабая, n = 10	70,0 ± 15,3 7/10	85,7 ± 14,3 6/7	50,0 ± 16,7 5/10	50,0 ± 22,4 3/6	50,0 ± 22,4 3/6	40,0 ± 24,5 2/5
Умеренная, n = 10	60,0 ± 16,3 6/10	77,8 ± 14,7 7/9	80,0 ± 13,3 8/10	85,8 ± 14,3 6/7	40,0 ± 24,5 2/5	50,0 ± 28,9 2/4

Среди больных ХГС с 1b генотипом HCV, при морфологическом исследовании которых выявлялась слабая степень активности (24 человека), ранний вирусологический ответ регистрировался у 9 (37,5 %) пациентов, которым проводилось вирусологическое исследование, а ранний биохимический ответ — у 7 из 21 (33,3 %). Первичный вирусологический ответ выявлялся у 5 из 18 (27,8 %), а биохимический — у 6 из 15 (40,0 %) больных. 13 пациентам определялась РНК HCV через 6–12 месяцев после окончания лечения. Устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 2 из них (15,4 %), биохимический — у 4 из 11 (36,4 %).

Среди пациентов с умеренной степенью активности (8 человек) ранний вирусологический ответ определялся у 6 (75,0 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование на 3 месяце лечения, а ранний биохимический ответ — у 5 из 8 (62,5 %). Первичный вирусологический ответ был у 5 из 7 пациентов (71,4 %), что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью ($p = 0,046$). Первичный биохимический ответ наблюдался у 3 из 6 (50,0 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 4 из 8 больных, которым РНК HCV исследовалась после окончания лечения (50,0 %), а биохимический ответ — у 3 из 7 (42,9 %).

Среди пациентов с ХГС с другими генотипами HCV, при морфологическом исследовании которых выявлялась слабая степень ак-

тивности (10 человек), ранний вирусологический ответ регистрировался у 7 (70,0 %), которым проводилось вирусологическое исследование, а ранний биохимический ответ — у 6 из 7 (85,7 %). Первичный вирусологический ответ выявлялся у 5 из 10 (50,0 %), а биохимический — у 3 из 6 (50,0 %) таких больных. 6 пациентам определялась РНК HCV через 6–12 месяцев после окончания лечения. Устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 3 из них (50,0 %), биохимический — у 2 из 5 (40,0 %).

Среди пациентов с умеренной степенью активности (10 человек) ранний вирусологический ответ определялся у 6 (60,0 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование на 3 месяце лечения, а ранний биохимический ответ — у 7 из 9 (77,8 %). Первичный биохимический ответ был у 6 из 7 пациентов (85,8 %), первичный вирусологический — у 8 из 10 (80,0 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 2 из 5 больных, которым РНК HCV исследовалась после окончания лечения (40,0 %), а биохимический — у 2 из 4 (50,0 %).

Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с другими генотипами HCV с различной гистологической активностью в разные сроки лечения выявлено не было.

Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с различными степенями фиброза представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с различными степенями фиброза

Степень фиброза	Ответ на интерферонотерапию					
	ранний		первичный		устойчивый или длительный	
	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %
Отсутствие фиброза, n = 20	70,0 ± 10,5 14/20	66,7 ± 11,4 12/18	42,9 ± 13,7 6/14	50,0 ± 15,1 6/12	50,0 ± 15,1* 6/12	44,4 ± 17,6 4/9
Слабый, n = 41	58,5 ± 7,7 24/41	56,8 ± 8,1 21/37	46,9 ± 8,8 15/32	60,0 ± 10,0* 15/25	27,3 ± 9,7 6/16	50,0 ± 12,1 9/18
Умеренный, n = 16	68,8 ± 12 11/16	73,3 ± 11,8* 11/15	66,7 ± 12,6 10/15	38,5 ± 14,0 5/13	55,5 ± 17,6* 5/9	71,4 ± 18,5 5/7
Тяжелый фиброз или цирроз, n = 9	44,4 ± 17,6 4/9	25 ± 16,4 2/8	44,4 ± 17,6 4/9	12,5 ± 12,5 1/8	0 0/8	25,0 ± 16,4 2/8

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с группой больных с циррозом (точный критерий Фишера).

Среди пациентов (20 человек), у которых не обнаруживалось признаков фиброза, ранний (на 3 месяце лечения) вирусологический ответ был лишь у 14 (70,0 %) больных, которым вирусологическое исследование проводилось в эти сроки. Биохимический ответ на 3 месяце лечения был зарегистрирован у 12 из 18 (66,7 %) таких больных. Первичный вирусологический ответ был у 6 из 14 (42,9 %) больных, а первичный биохимический — у 6

из 12 (50,0 %). РНК HCV обнаруживалась через 6 месяцев и более после окончания лечения у 6 пациентов из 12 (50 %), а биохимический ответ в эти сроки был у 4 больных из 9 (44,4 %).

Среди больных со слабым фиброзом (41 человек) ранний вирусологический ответ наблюдался у 24 (58,5 %), а биохимический — у 21 из 37 (56,8 %) больных. Первичный вирусологический ответ выявлялся у 15 из 32 (46,9 %) больных, которым проводилось вирусологиче-

ское исследование, а первичный биохимический ответ — только у 15 из 25 (60,0 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у 6 из 16 (27,3 %) больных, которым удалось провести это исследование. Биохимический ответ в эти сроки регистрировался у 9 пациентов из 18 (50,0 %).

Среди 16 больных с умеренной степенью фиброза ранний вирусологический ответ наблюдался у 11 (68,8 %), которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки. Ранний биохимический ответ регистрировался у 11 из 15 (73,3 %) таких больных. Первичный вирусологический ответ был у 10 из 15 пациентов (66,7 %), а первичный биохимический — у 5 из 13 (38,5 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 5 из 9 (55,5 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование через 6 или 12 месяцев после окончания лечения. Биохимический ответ в эти сроки определялся у 5 из 7 больных (71,4 %).

Терапия препаратами интерферонов была назначена 9 пациентам, у которых при гистологическом исследовании биоптата печени обнаруживался тяжелый фиброз или цирроз. Ранний вирусологический ответ зарегистриро-

ван у 4 из 9 (44,4 %), а биохимический — у 2 из 8 (25 %) таких пациентов, что статистически значимо реже, чем у больных с умеренным фиброзом ($p = 0,037$, точный критерий Фишера). Первичный вирусологический ответ наблюдался у 4 больных из 9 (44,4 %), а первичный биохимический ответ — у 1 из 8 (12,5 %), что статистически значимо реже, чем у больных со слабым фиброзом ($p = 0,024$, точный критерий Фишера). 8 пациентам РНК HCV определялась после окончания лечения через 6 или 12 месяцев и ни у одного из них не было устойчивого или длительного вирусологического ответа, что статистически значимо реже, чем у больных с отсутствием фиброза ($p = 0,024$, точный критерий Фишера) и умеренным фиброзом ($p = 0,020$, точный критерий Фишера). Биохимический длительный или устойчивый ответ наблюдался у 2 больных из 8 (25,0 %).

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV [1], нами проведено сравнение эффективности интерферонотерапии у больным ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблицы 5 и 6) при различных степенях фиброза.

Таблица 5 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с 1b генотипом HCV с различными степенями фиброза

Степень фиброза	Ответ на интерферонотерапию					
	ранний		первичный		устойчивый или длительный	
	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %
Отсутствие фиброза, n = 11	63,6 ± 15,2 7/11	37,5 ± 18,3 3/8	50,0 ± 18,9 4/8	40,0 ± 24,5 2/5	50,0 ± 28,9 2/4	40,0 ± 24,5 2/5
Слабый, n = 14	28,6 ± 12,5 4/14	53,9 ± 14,4 7/13	30,0 ± 15,3 3/10	50,0 ± 16,7 5/10	42,9 ± 20,2 3/7	60,0 ± 24,5 3/5
Умеренный, n = 3	33,3 ± 33,3 1/3	66,7 ± 33,3 2/3	66,7 ± 33,3 2/3	66,7 ± 33,3 2/3	33,3 ± 33,3 1/3	66,7 ± 33,3 2/3
Тяжелый фиброз или цирроз, n = 4	66,7 ± 33,3 2/3	25,0 ± 25,0 1/4	66,7 ± 33,3 2/3	0 0/4	0 0/4	0 0/4

Таблица 6 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с другими генотипами HCV с различными степенями фиброза

Степень фиброза	Ответ на интерферонотерапию					
	ранний		первичный		устойчивый или длительный	
	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %	ВО, %	БО, %
Отсутствие фиброза, n = 6	83,3 ± 9,0 5/6	100 5/5	66,7 ± 21,1 4/6	50,0 ± 28,9 2/4	75,0 ± 25,0 3/4	50,0 ± 50,0 1/2
Слабый, n = 12	54,5 ± 15,8 6/11	55,5 ± 17,6 5/9	50,0 ± 15,1 6/12	71,4 ± 18,5 5/7	25,0 ± 20, 1/4	40,0 ± 24,5 2/5
Умеренный, n = 3	66,7 ± 33,3 2/3	100 3/3	100 3/3	50 ± 50,0 1/2	100 2/2	100 1/1
Тяжелый фиброз или цирроз, n = 3	33,3 ± 33,3 1/3	50 ± 50,0 1/2	33,3 ± 33,3 1/3	50 ± 50,0 1/2	0 0/2	0 0/2

Среди больных ХГС с 1b генотипом HCV (11 человек), у которых не обнаруживалось признаков фиброза, ранний (на 3 месяце лече-

ния) вирусологический ответ был у 7 (63,6 %), которым вирусологическое исследование проводилось в эти сроки. Биохимический ответ на

3 месяце лечения был зарегистрирован у 3 из 8 (37,5 %). Первичный вирусологический ответ наблюдался у 4 больных из 8 (50,0 %), а первичный биохимический ответ — у 2 из 5 (40,0 %), РНК HCV обнаруживалась через 6 месяцев и более после окончания лечения у 2 из 4 пациентов (50,0 %), а биохимический ответ в эти сроки был у 2 больных из 5 (40 %).

Среди больных со слабым фиброзом (14 человек) ранний вирусологический ответ наблюдался у 4 (28,6 %), а биохимический — у 7 из 13 (53,9 %). Первичный вирусологический ответ выявлялся у 3 из 10 (30,0 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование, а первичный биохимический ответ — только у 5 из 10 (50,0 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у 3 из 7 (42,9 %) больных, которым удалось провести это исследование. Биохимический ответ в эти сроки регистрировался у 2 пациентов из 5 (40,0 %).

Среди 3 больных с умеренной степенью фиброза ранний вирусологический ответ наблюдался у 1 (33,3%) из тех, которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки. Ранний биохимический ответ регистрировался у 2 больных (66,7 %). Первичный вирусологический ответ наблюдался у 2 таких пациентов (66,7 %), первичный биохимический ответ — также у 2 (66,7 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 1 из 3 (33,3 %) пациентов, которым проводилось вирусологическое исследование через 6 или 12 месяцев после окончания лечения. Биохимический ответ в эти сроки определялся у 2.

Терапия препаратами интерферонов была назначена 4 пациентам, у которых при гистологическом исследовании биоптата печени обнаруживался тяжелый фиброз или цирроз. Ранний вирусологический ответ зарегистрирован был у 2 из 3 (66,7 %), а биохимический — у 1 из 4 (25 %) пациентов. У 2 больных из 3 был достигнут первичный вирусологический ответ. Первичный биохимический, а также устойчивый или вирусологический и биохимический ответ ни у одного пациента не наблюдался.

Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом с HCV с различными степенями фиброза в разные сроки лечения выявлено не было.

Среди пациентов ХГС с другими генотипами HCV (6 человек), у которых не обнаруживалось признаков фиброза, ранний (на 3 месяце лечения) вирусологический ответ был лишь у 5 (83,3 %), которым вирусологическое исследование проводилось в эти сроки. Биохимический ответ на 3 месяце лечения был зарегистрирован у всех 5 больных, которым

проводилось обследование в эти сроки лечения. Первичный вирусологический ответ наблюдался у 4 пациентов из 6 (66,7 %), а первичный биохимический ответ — у 2 из 4 (50,0 %), РНК HCV обнаруживалась через 6 месяцев и более после окончания лечения у 3 из 4 пациентов (75,0 %), а биохимический ответ в эти сроки был у 1 больного из 2.

Среди больных со слабым фиброзом (12 человек) ранний вирусологический ответ наблюдался у 6 из 11 (54,5 %), а биохимический — у 5 из 9 (55,5 %). Первичный вирусологический ответ выявлялся у 6 из 12 (50,0 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование, а первичный биохимический ответ — у 5 из 7 (71,4 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у 1 из 4 (25,0 %) больных, которым удалось провести это исследование. Биохимический ответ в эти сроки регистрировался у 2 пациентов из 5 (40,0 %).

Среди 3 больных с умеренной степенью фиброза ранний вирусологический ответ наблюдался у 2 пациентов (66,7 %), которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки. Ранний биохимический ответ регистрировался у всех 3 больных, первичный вирусологический — также у всех 3 больных, а первичный биохимический ответ — у 1 из 2. Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 2 пациентов, которым проводилось вирусологическое исследование через 6 или 12 месяцев после окончания лечения. Биохимический ответ в эти сроки определялся у 1 больного, у которого удалось провести это исследование в эти сроки.

Терапия препаратами интерферонов была назначена 3 пациентам, у которых при гистологическом исследовании биоптата печени обнаруживался тяжелый фиброз или цирроз. Ранний вирусологический ответ был зарегистрирован у 1 пациента, биохимический — также у 1 из 2, проводивших исследование в эти сроки лечения. Первичный вирусологический ответ наблюдался у 1 больного из 3 (33,3 %), а первичный биохимический ответ — у 1 из 2. 2 пациентам РНК HCV определялась после окончания лечения через 6 или 12 месяцев и ни у одного из них не было устойчивого или длительного вирусологического и биохимического ответа.

Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с другими генотипами HCV с различными степенями фиброза в разные сроки лечения выявлено не было.

Среди пациентов с устойчивым или длительным вирусологическим ответом (17 человек, 7 женщин, 10 мужчин) больных со слабой активностью в биоптате печени было 10 (58,8 ± 11,9 %), умеренной — 6 (35,3 ± 11,6 %), выра-

женной — 1 (5,9 ± 5,7 %). Примерно таким же было распределение по гистологической активности у больных ХГС, у которых не произошло исчезновение РНК HCV через 6 и более месяцев после окончания терапии (66,7 ± 8,2 % больных со слабой активностью и 33,3 ± 8,2 % с умеренной активностью, всего было 33 пациента, 12 женщин, 21 мужчина). При сравнении по степени фиброза среди больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом и с его отсутствием пациенты с тяжелым фиброзом были только среди неответивших (8 больных, 24,2 ± 7,5 %), $p = 0,0268$, $\chi^2 = 4,91$). Но среди ответивших на лечение исчезновением РНК HCV после проведенной терапии было больше пациентов с умеренным фиброзом (35,3 ± 11,6,3 %), чем у неответивших (15,2 ± 6,25 %). Среди пациентов с устойчивым или длительным вирусологическим ответом генотип 1b HCV выявлялся у 5 человек, 3a — также у 5, 2a — у 1. У остальных пациентов генотип HCV не был определен. У больных ХГС, у которых не произошло исчезновение РНК HCV через 6 и более месяцев после окончания терапии, генотип 1b HCV регистрировался у 14 человек, 3a — у 4, 2a — у 1. У остальных пациентов генотип HCV не был определен.

Среди ответивших на лечение нормализацией активности АЛТ через 6 месяцев и более после проведенной терапии препаратами интерферона (20 пациентов, 10 женщин и 10 мужчин) было меньше больных с тяжелым фиброзом или циррозом (2 больных, 10,0 ± 6,9 %), чем среди неответивших (6 больных, 26,1 ± 9,4 %). Больных без признаков фиброза регистрировалось 20,0 ± 9,2 %, со слабым фиброзом — 45,0 ± 11,4 % и умеренным фиброзом — 25,0 ± 9,9 %. Среди неответивших (23 больных, 5 женщин, 18 мужчин) оставшиеся больные были без признаков фиброза — 21,7 ± 8,8 %, слабым фиброзом — 39,1 ± 10,4 % и умеренным — 13,1 ± 7,2 %. Пациентов со слабой степенью активности среди ответивших на лечение нормализацией АЛТ было 70,0 ± 10,5 %, среди неответивших — 65,2 ± 10,2 %. Среди неответивших нормализацией АЛТ в эти сроки регистрировалось пациентов с умеренной активностью 30,0 ± 10,5 %, у ответивших — 34,8 ± 10,2 %.

Среди пациентов с устойчивым или длительным биохимическим ответом генотип 1b HCV выявлялся у 11 человек, 3a — у 5, 2a — у 1. У остальных пациентов генотип HCV не был определен. У больных ХГС, у которых не произошла нормализация АЛТ через 6 и более месяцев после окончания терапии, генотип 1b HCV регистрировался у 6 человек, 3a — у 3. У остальных пациентов генотип HCV не был определен.

Заключение

Среди больных ХГС с умеренной степенью гистологической активности первичный биохимический ответ был у 68,8 %, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью (37,5 %, $\chi^2 = 4,49$, $p = 0,034$). У больных ХГС с 1b генотипом HCV с умеренной степенью гистологической активности первичный вирусологический ответ был у 71,4 %, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью (27,8 %, $\chi^2 = 4,00$, $p = 0,046$). Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с другими генотипами HCV с различной гистологической активностью в разные сроки лечения выявлено не было. Наличие умеренной гистологической активности является прогностически значимым фактором у больных ХГС с 1b генотипом HCV для оценки первичного вирусологического ответа на противовирусную терапию.

Ранний биохимический ответ у больных с тяжелым фиброзом или циррозом регистрировался у 25 %, что статистически значимо реже, чем у больных с умеренным фиброзом ($p = 0,037$, 73,3 %). Первичный биохимический ответ наблюдался у 12,5 % больных с тяжелым фиброзом или циррозом, что статистически значимо реже, чем у больных со слабым фиброзом ($p = 0,0242$, 60,0 %). Ни у одного пациента с тяжелым фиброзом или циррозом не было устойчивого или длительного вирусологического ответа, что статистически значимо реже, чем у больных с отсутствием фиброза ($p = 0,024$, 50,0 %) и умеренным фиброзом ($p = 0,020$, 55,5 %).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Карпов, В. В. Хронический гепатит С / В. В. Карпов // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 2. — С. 55–74.
2. Ключарева, А. А. Современные препараты и схемы противовирусной терапии хронического гепатита С / А. А. Ключарева // Медицинская панорама. — 2003. — № 6. — С. 3–7.
3. Лечение вирусных гепатитов / А. А. Ключарева [и др.]; под ред. А. А. Ключаревой. — Минск: ДокторДизайн, 2003. — 216 с.
4. Майер, К. П. Гепатит, последствия гепатита / К. П. Майер; пер. с нем. А. А. Шептулина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 159 с.
5. Соринсон, С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. — 2-е изд. — СПб., 1997. — 280 с.
6. Серов, В. В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С / В. В. Серов, Л. О. Севергина // Архив патологии. — 1996. — № 4. — С. 61–64.
7. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30, № 2. — P. 956–961.
8. Hoomagle, J. H. The treatment of chronic viral hepatitis / J. H. Hoomagle, A. M. Di Bisceglie // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336, № 5. — P. 347–356.
9. National Institute of Health USA Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 5 (Suppl. 1). — P. 2–20.