

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Е. Л. КРАСАВЦЕВ**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С И ИХ РОЛЬ  
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ**

**Монография**

**Гомель  
ГомГМУ  
2012**

УДК 616.36-002.2-097-037:615.373

**Красавцев, Е. Л.** Иммунологические и морфологические изменения при хроническом гепатите С и их роль в прогнозировании эффективности интерферонотерапии: монография / Е. Л. Красавцев. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2012. — 164 с.: ил. — ISBN 978-985-506-404-7

Монография посвящена актуальной проблеме — борьбе с хроническим гепатитом С. Освещено современное состояние проблемы лечения хронического гепатита С.

В монографии дана характеристика естественного течения этого заболевания, проанализирована структура больных, состоящих на диспансерном учете в поликлиниках.

Обращено внимание на прогрессирование заболевания у некоторых пациентов при длительном наблюдении. Подробно рассмотрены морфологические изменения при хроническом гепатите С.

Показана необходимость поиска прогностических факторов эффективности при назначении лечения препаратами интерферонов при лечении больных хроническим гепатитом С.

Предложены некоторые иммунологические и морфологические показатели для прогнозирования эффективности интерферонотерапии при хроническом гепатите С.

Монография иллюстрирована рисунками, таблицами.

Утверждена и рекомендована к изданию  
Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
28 декабря 2011 г., протокол № 12.

**Рецензенты:**

доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1  
Гомельского государственного медицинского университета **А. Л. Калинин**;  
кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом эндокринологии  
Гомельского государственного медицинского университета **Э. Н. Платошкин**

ISBN 978-985-506-404-7

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2012

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ — аланиновая трансаминаза  
ВДН — высокодозное начало  
ВО — вирусологический ответ  
ГИС — гистологический индекс склероза  
ГИСА — гистологический индекс степени активности  
ГИСХ — гистологический индекс стадии хронизации  
ГФТ — гуанозин трифосфат  
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома  
ДИ — доверительный интервал  
ЖП — желчные (желчевыводящие) пути  
ИЛ — интерлейкин  
ИГА — индекс гистологической активности  
ИРИ — иммунорегуляторный индекс  
ИФА — иммуноферментный анализ  
ИФН — интерферон  
КИЗ — кабинет инфекционных заболеваний  
ККП — кровяно-клеточный показатель  
КТ — комбинированная терапия  
ЛИ — лимфоцитарный индекс  
ЛИИ — лимфоцитарный индекс интоксикации  
ОГС — острый гепатит С  
ПВТ — противовирусная терапия  
ППК — площади под кривой  
ПТИ — протромбиновый индекс  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
Сп — специфичность  
ТФР — теофиллинрезистентные (лимфоциты)  
ТФЧ — теофиллинчувствительные (лимфоциты)  
УВО — устойчивый вирусологический ответ  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ХВГ НЭ — хронический вирусный гепатит не уточненной этиологии  
ХВГС — хронический вирусный гепатит С  
ХВГ СЭ — хронический вирусный гепатит С смешанной этиологии  
ХВГЭ — хронический вирусный гепатит Б  
ХГС — хронический гепатит С  
ЦТЛ — цитотоксические лимфоциты  
Чв — чувствительность  
HLA — human leukocyte antigen — человеческий лейкоцитарный антиген  
HCV — hepatitis C virus — вирус гепатита С  
HVR — hypervariable region — гипервариабельный регион  
NTP — nucleosid triphosphate — нуклеотид трифосфат  
PK — protein kinase — протеинкиназа  
PKR — protein kinase R — рецептор протеинкиназы

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ГЛАВА 1. ВИРУС ГЕПАТИТА С, ЕГО СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА .....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 2. ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С.....</b>	<b>13</b>
2.1 Естественное течение инфекции вируса гепатита С .....	13
2.2 Структура больных хроническими вирусными поражениями печени и лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учете .....	22
2.3 Структура больных хроническими вирусными поражениями печени, длительно находящихся на диспансерном наблюдении .....	25
2.4 Клиническая характеристика госпитализированных больных различными формами инфекции вируса гепатита С .....	27
2.5 Сопутствующие изменения желчевыводящих путей и поджелудочной железы при хроническом гепатите С (по данным сонографического исследования) .....	38
Литература.....	46
<b>ГЛАВА 3. КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С .....</b>	<b>51</b>
3.1 Особенности клеточного иммунного ответа при хроническом гепатите С.....	51
3.2 Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа при хроническом гепатите С.....	54
3.3 Показатели клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С.....	58
3.4 Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С с различными гистологическими индексами степени активности и стадии хронизации .....	62
Литература.....	64
<b>ГЛАВА 4. ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С.....</b>	<b>69</b>
4.1 Особенности гуморального иммунного ответа при хроническом гепатите С .....	69
4.2 Спектр антител к разным антигенам вируса гепатита С у больных хроническим гепатитом С .....	71
4.3 Показатели цитокиновой регуляции у больных хроническим гепатитом С с различным спектром антител к вирусу гепатита С .....	76
4.4. Клинико-диагностическое значение определения антител к условно-патогенной флоре у больных хроническим гепатитом С .....	79
Литература .....	85

<b>ГЛАВА 5. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С.....</b>	<b>88</b>
5.1 Морфологические изменения печени при хроническом гепатите С .....	88
5.2 Морфологические изменения печени при хроническом гепатите С у больных различного возраста .....	90
5.3 Морфологические проявления хронического гепатита С у больных различного возраста .....	91
5.4 Распространенность и выраженность гистологических изменений печени у больных хроническим гепатитом С с различной биохимической активностью .....	94
5.5 Распространенность и выраженность фиброза печени у больных хроническим гепатитом С .....	96
5.6 Сравнительный анализ результатов биопсии и ультразвуковой диагностики при хронических вирусных гепатитах С .....	98
Литература .....	105
<b>ГЛАВА 6. ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКО ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С.....</b>	<b>107</b>
6.1 Противовирусная терапия инфекции вируса гепатита С.....	107
6.2 Анализ эффективности лечения хронического гепатита С у больных с различной биохимической активностью .....	117
6.3 Эффективность лечения хронического гепатита С у больных с различными морфологическими изменениями в печени .....	121
6.4 Анализ эффективности лечения хронического гепатита С у больных с различной вирусной нагрузкой вируса гепатита С .....	129
6.5 Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С при различных схемах лечения .....	131
6.6 Применение анализа «затраты-эффективность» для оценки экономической эффективности различных схем терапии хронического гепатита С .....	135
6.7 Оценка вирусологического ответа после терапии препаратами интерферонов хронического гепатита С .....	138
6.8 Прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С .....	142
Литература.....	155

# ГЛАВА 1

## ВИРУС ГЕПАТИТА С, ЕГО СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА

Вирус гепатита С идентифицирован в 1989 г. группой американских исследователей под руководством М. Houghton [20]. HCV явился первым вирусом, который удалось идентифицировать на основании расшифровки последовательности нуклеотидов задолго до его выделения и электронно-микроскопической визуализации [13].

Вирус гепатита С представляет собой небольшой вирус сферической формы, размером около 50 нм, покрытый липидной оболочкой, содержащий одноцепочечную РНК. HCV обладает низкой устойчивостью во внешней среде. Он легко инактивируется формалином, ультрафиолетовым излучением, а также нагреванием (при температуре +60 °С в течение 30 мин, при + 100 °С в течение 2 мин), что наряду с низким уровнем виремии обуславливает его невысокую инфекциозность [8, 10].

Геном HCV представлен однонитевой линейной молекулой РНК положительной полярности протяженностью около 9600 нуклеотидов. Результаты клонирования и полного секвенирования РНК, а также физико-химические характеристики вируса позволили определить таксономическую принадлежность HCV к семейству *Flaviviridae* [5].

В результате исследований строения генома HCV, строения и свойств белков HCV установлено, что геном вируса кодирует один полипротеин-предшественник, содержащий около 3000 аминокислот [3, 13, 18]. В цитоплазме или эндоплазматическом ретикулуме клетки хозяина полипептид подвергается процессингу (разрезанию), который происходит с участием протеаз хозяина и вируса и ведет к образованию, по крайней мере, 10 белков. После протеолитического расщепления возникают 3 структурных протеина: протеин Core (ядерный), E1 и E2 (протеины оболочки), а также 6 неструктурных белков (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) и небольшой белок с неизвестной функцией (p7), представляющих собой ферменты и регуляторные пептиды, участвующие в сборке вириона и не входящие в состав вирусной частицы [3, 28] (рисунок 1).

Core	E1	E2	P7	NS2	NS3	NS4a	NS4b	NS5a	NS5b
Структурный регион				Неструктурный регион					

Рисунок 1 — Строение генома вируса гепатита С

Core-протеин — основной вирусный структурный белок, обладающий РНК-связывающей активностью, формирует нуклеокапсид вируса. Область Core часто обозначается как p22 [29]. Core-белки расположены внутри конверта и охватывают РНК вирусной частицы. Core-белок может со-

держат РНК связывающий домен [14]. По мере накопления концентрации С-белков, РНК-связывающий домен позволяет С-белкам связывать позитивную РНК для упаковки. Также предлагается, что Core-белки HCV имеют ДНК-связывающий и димеризующий домен, который, как предполагается, играет регулируемую роль [14]. Р16 Core-белок был выделен, аналогично N-концу р22, однако, имеется единичная замена аминокислоты. Р16 был идентифицирован в ядре. Домен ядерной локализации был бы необходим для транспортировки С-белка из цитоплазмы в ядро [14]. Ученые ищут домен ядерной локализации в N-конце Core-белка. Это объяснило бы ДНК-регулирующую функцию С-белка [14]. Именно с Core-протеином связывают выраженность прямого цитопатического эффекта HCV. В ряде исследовательских работ [25, 27] показано, что наличие специфических иммуноглобулинов М (IgM) к белку core HCV можно считать маркером острого процесса.

Core-белки и 2 белка оболочки отщепляются от полипептида ферментами хозяина во время трансляции вирусной РНК. Е1 и Е2 белки являются основными гликопротеинами вирусной оболочки. Эти белки высоковариабельны. С-концевые части белков оболочки вируса гидрофобны и могут принимать участие во взаимодействии с клеточной мембраной. После разделения Е1 и Е2 белки гликозилируются перед достижением поверхности. На поверхности эти 2 белка, вероятно, образуют димер, который может формировать потенциал действия. Потенциал действия ответственен за первоначальное прикрепление вируса к клетке-хозяину, разрешение входа вируса через опосредуемый рецептором эндоцитоз. На 3' конце Е2 белка имеется другой маленький домен неизвестной функции, р7. Этот белок отщепляется от Е2 после того, как С, Е1, и Е2-р7 предшественник были отделены друг от друга [14]. Представляет интерес идентификация на поверхности некоторых типов клеток, включая лимфоциты и гепатоциты, клеточного протеина (CD81), который может связывать Е2 [12]. Полагают, что этот белок является рецептором или корецептором для HCV.

После р7 области, геном HCV кодирует 6 неструктурных белков (NS): NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Первый белок, NS2, обозначается как р21 [14]. Он содержит протеазу, которая считается цинк-зависимой металлопротеазой, осуществляющей разрезание NS2/NS3 [29].

Неструктурный белок NS3 многофункционален и содержит 3 различных фермента. Первый — это серин протеиназа, которая отвечает за процессинг других неструктурных белков. Эта протеиназа отщепляет сначала NS3 и NS4A, и затем отделяет NS5A и NS5B в их переходе. Затем, NS4A отщепляется от NS4B. Наконец, NS4B отщепляется от NS5A. Вторая активность фермента NS3 белка — АТФ-зависимая нуклеотид трифосфатаза. Этот фермент удаляет группы фосфатов от АТФ, чтобы обеспечить энергию для вирусных процессов, описанных выше. NTP разрывают водородные связи, которые удерживают двойную спираль копирующей РНК вместе [29].

Третий тип активности фермента, кодируемого NS3, — геликазная активность. Геликаза раскручивает положительные и отрицательные цепи РНК, позволяющие транскрипцию. NS4 область разделена на NS4A и NS4B. NS4A — 6 kDa, и NS4B — 26 kDa. После того, как NS4A белок отделяется от полипептида, он прикрепляется к NS3 белку. NS4A функционирует как кофактор для серин-протеиназной активности NS3. Эксперименты показали, что NS3 является более устойчивым и поэтому более эффективным, когда NS4A прикреплен к нему [29]. Функции белка NS4B не изучены.

NS5 регион также имеет 2 белковых области. Оба — фосфорилированы после трансляции. NS5A фосфопротеин (p56) — 58 kDa (p56) и NS5B фосфопротеин (p66) — 66 kDa [14]. Исследователи подозревают несколько функций p56 белка, но ни одна не была подтверждена экспериментальными данными. Некоторые ученые полагают, что p56 вовлечен в резистентность HCV к интерферонотерапии. Имеется свидетельство, что NS5A может быть ингибитором PKR. Это предотвратило бы апоптотический сигнал клетки в ответ на  $\alpha$ -ИФН [29]. Хотя функции белка NS5A в вирусной репликации неизвестны, имеется ряд доказательств, что этот белок играет роль в резистентности к интерферону- $\alpha$ . В NS5A выделен регион, который участвует в ингибировании индуцируемой ИФН- $\alpha$  протеинкиназы. Он был назван регионом, определяющим чувствительность к ИФН- $\alpha$  («*interferon sensitivity determining region*»). Показана различная чувствительность к ИФН- $\alpha$  в зависимости от мутаций в этом регионе [16, 28]. NS5B является РНК-зависимой РНК-полимеразой — ферментом, необходимым для репликации HCV, осуществляющим синтез вирусной РНК. Изучение генов, обуславливающих резистентность HCV к ИФН (предполагается наличие других, помимо NS5A, генов), может помочь в повышении эффективности лечения интерфероном [21]. NS5B фосфопротеин (p66) — РНК полимеразы [14, 29]. РНК полимеразы ответственна за удлинение рождающейся цепочки РНК. Было определено, что p66 требует РНК или ДНК-праймера, чтобы начать синтез новой цепочки. Происхождение этого праймера нуждается в определении [29].

Расшифровка строения и дальнейшее изучение функций вирусных белков имеет большое значение как для понимания патогенеза инфекции, так и для разработки подходов к ее лечению [4].

Известно, что HCV не продуцирует ДНК-промежуточных форм и геном его не способен к интеграции в геном клетки хозяина. Репликация осуществляется через синтез комплементарных промежуточных форм — цепей РНК с негативной полярностью, на основании которых синтезируются новые цепи РНК с позитивной полярностью [3, 5]. Точные механизмы репликации HCV и участия в этом процессе РНК-зависимой РНК-полимеразы, а также других ферментов продолжают изучаться. Тем не менее, с помощью разработанных в последние годы обладающих высокой специфичностью модификаций полимеразной цепной реакции, а также *in situ* гибридизации и методов обнаружения антигенов вируса в клетках до-



казана возможность репликации HCV не только в гепатоцитах, но и в периферических мононуклеарных клетках крови, в нейтрофилах, эритроцитах, тромбоцитах, в клетках костного мозга, селезенки и лимфатических узлов [9, 22, 24]. Частота выявления РНК HCV в лимфоцитах периферической крови у больных ХГС составляет 64 % [3]. Получены также данные, не исключающие возможность репликации HCV в других органах и тканях [1, 3, 6]. Репликация HCV не коррелирует с активностью ХГС, оцениваемой по уровню повышения АЛТ и индексу гистологической активности, что свидетельствует о том, что вирус может реплицироваться, не вызывая серьезных повреждений в ткани печени [3, 11, 15]. Преимущественно невысокий уровень АЛТ при ХГС объясняется тем, что АЛТ является внутриклеточным ферментом, и увеличение его показателей отражает цитолиз гепатоцитов, т. е. гибель клетки путем колликативного некроза. При ХГС крайне редко развиваются некрозы такого типа, более типична апоптотическая трансформация или дегенеративные изменения, не сопровождающиеся длительным временем разрушением цитолеммы [11].

Наиболее важной характеристикой HCV является его выраженная гетерогенность, по степени которой HCV напоминает вирус иммунодефицита человека. Гетерогенность HCV, как и других РНК-содержащих вирусов, обусловлена особенностями репликации вирусной РНК, которая не сопровождается коррекцией ошибок, а также высоким уровнем репродукции HCV. Показано, что скорость продукции вирусных частиц составляет  $10^{11}$ – $10^{12}$  в сутки с очень коротким периодом полужизни вирусных частиц (2,7–7,2 ч) [18]. Варибельность, т. е. подверженность мутациям, различных участков генома различна: наиболее варибельными являются E1 и E2 участки. У 5'-конца гена E2 находится самый гетерогенный участок, который был назван HVR1. Установлено, что этот регион кодирует HVR1 участок белка оболочки вируса, содержащий основные эпитопы-мишени для нейтрализующих антител [23].

Изучение гетерогенности нуклеотидных последовательностей регионов Core, E1 и NS5 различных изолятов HCV, полученных в разных регионах мира, легло в основу генотипической классификации HCV. Согласно принятой в настоящее время номенклатуре, выделяют, по крайней мере, 6 больших групп (генотипов), степень гомологии последовательностей между которыми не превышает 70 %. Внутри генотипов выделяют подтипы (описано более 100), характеризующиеся степенью гомологии от 70 до 85 % [18, 23]. Генотипы HCV были пронумерованы от 1 до 6 в порядке их открытия, тогда как субтипам присвоили прописные латинские буквы (a, b, c и т. д.), согласно алфавиту и порядку их открытия.

Генотипы HCV с различной частотой встречаются в разных регионах мира [5, 10]. Основные генотипы — 1, 2, 3 (особенно их подтипы 1a, 1b, 2a, 2b, 3a) — широко распространены в мире, преимущественно, в Америке, Западной Европе, на Дальнем Востоке (с преобладанием 1a в Северной

Америке и на севере Европы, в то время как 1b — в Японии, на юге и востоке Европы). Генотип 4 распространен в Центральной Африке и Среднем Востоке (является основным генотипом в Заире, Египте). Генотип 5 преобладает на юге Африки, генотип 6 с его множеством вариантов — в Юго-Восточной Азии [5]. В Беларуси и России преобладает генотип 1b, который составлял в различных регионах от 50 до 83 % всех изолятов [2, 7].

Генотипы вируса, по-видимому, различаются по иммуногенности и влияют на течение HCV-инфекции и результаты лечения. При генотипах 1a и, в особенности, 1b, преобладающих в нашей республике, отмечается преимущественная резистентность к интерферону [8, 10]. Кроме того, при ХГС, обусловленном HCV генотипа 1b, зачастую концентрация РНК HCV в крови больных выше, что также способствует неэффективности интерферонотерапии [9].

Наличие в сыворотке крови больного вирионов, относящихся к 2-м или более генотипам HCV, наблюдается редко. Показано, что HCV присутствует в организме хозяина в виде гетерогенной популяции близких генетически вирионов — квазивидов [3, 17], степень гомологии между последовательностями основных консервативных регионов которых достигает 98–100 %, но существуют различия, обусловленные точечными мутациями, преимущественно, в HVR1 генома [23]. Среди квазивидов обычно определяется доминирующий и различное количество подчиненных. На протяжении хронической инфекции происходят быстрые мутации, ведущие к смене доминирующего квазивида, избеганию иммунного ответа [8, 17, 18]. Предполагается роль HVR1 и в качестве антагониста Т-клеточных рецепторов HCV-специфических CD4+ клеток [19].

Биологические особенности HCV способствуют ускользанию от иммунного ответа, а преобладание в Беларуси генотипа 1, резистентного к интерферонотерапии, делает актуальным поиск подходов, направленных на повышение эффективности этиотропной терапии ХГС.

## Литература

1. Закономерности персистенции HCV в плазме и лейкоцитах при хронической HCV-инфекции / Н. Д. Ющук [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 4. — С. 59–63.
2. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ / Д. К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 1997. — № 4. — С. 157–161.
3. Лакина, Е. И. РНК вируса гепатита С в организме больных хроническим гепатитом С / Е. И. Лакина, А. А. Куц // Вопросы вирусологии. — 2002. — № 2. — С. 4–11.
4. Львов, Д. К. Вирусные гепатиты С и G (Hepacivirus, Flaviviridae): этиотропная терапия / Д. К. Львов // Вопр. вирусол. — 1998. — № 2. — С. 54–58.

5. *Майер, К.-П.* Гепатиты и последствия гепатита (в помощь практическому врачу) / К.-П. Майер. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 432 с.

6. *Оленина, Л. В.* Тканевой тропизм вируса гепатита С / Л. В. Оленина, Б. Н. Соболев // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Инф. бюл. — 1999. — № 1. — С. 11–17.

7. Распространение вирусного гепатита С среди различных групп населения в Республике Беларусь / А. Л. Калинин [и др.] // Здоровоохранение. — 1998. — № 12. — С. 25–28.

8. *Соринсон, С. Н.* Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. — СПб.: Теза, 1998. — 325 с.

9. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.

10. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей: практ. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 864 с.

11. Является ли репликация вируса гепатита С маркером степени активности инфекционного процесса? По данным полимеразной цепной реакции и морфологического анализа биопсий печени / Г. И. Непомнящих [и др.] // Бюллетень эксперимент. биологии и медицины. — 2003. — Т. 135, № 3. — С. 343–348.

12. Binding of hepatitis C virus to CD81 / P. Pileri [et al.] // Science. — 1998. — Vol. 282. — P. 938–941.

13. *Booth, J. C.* Chronic hepatitis C: the virus, its discovery and the natural history of the disease / J. C. Booth // J. Vir. Hepat. — 1998. — № 5. — P. 213–222.

14. *Brechot, C.* Hepatitis C Virus: Molecular Biology and Genetic Variability / C. Brechot // Digestive Diseases and Sciences. — 1996. — Vol. 41, suppl. 12. — P. 6–21.

15. Do serum ALAT values reflect the inflammatory activity in the liver of patients with chronic viral hepatitis? / D. L. Cahen [et al.] // Liver. — 1996. — Vol. 16, № 2. — P. 105–109.

16. Evidence of subtype-specific antibodies to antigenic epitopes in the NS5 region of hepatitis C virus in the circulation of patients with chronic hepatitis C / J. A. Quiroga [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 1994. — Vol. 1, № 5. — P. 545–551.

17. *Farci, P.* The quasispecies of hepatitis C virus and the host immune response / P. Farci, J. Bukh, R. Purcell // Springer Semin. Immunopatol. — 1997. — № 19. — P. 5–26.

18. *Hoofnagle, J. H.* Course and outcome of hepatitis C / J. H. Hoofnagle // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 21–29.

19. Hypervariable region 1 variants act as TCR antagonists for hepatitis C virus-specific CD4+ T cells / L. Frasca [et al.] // J. Immunol. — 1999. — Vol. 163, № 2. — P. 650–658.

20. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne viral hepatitis genome / Q.-L. Choo [et al.] // *Science*. — 1989. — Vol. 244. — P. 359–362.
21. *McHutchison, J. G.* Future therapy of hepatitis C / J. G. McHutchison, K. Patel // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 245–252.
22. *Negro, F.* Does the hepatitis C virus replicate in cells of the haematopoietic lineage? / F. Negro, M. Levrero // *Hepatology*. — 1998. — № 28. — P. 261–264.
23. *Pawlotsky, J.-M.* Hepatitis C virus infection: virus/host interactions / J.-M. Pawlotsky // *J. Viral Hepat.* — 1998. — Vol. 5, suppl. 1. — P. 3–8.
24. Peripheral blood leukocytes as a possible extrahepatic site for hepatitis C virus replication / H. M. Muller [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 1993. — № 74. — P. 669–676.
25. Serum IgM antibodies to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C. S. Brillanti [et al.] // *Arch. Virol.* — 1993. — Suppl. 8. — P. 213–218.
26. Significance of IgG and IgM HCV antibody secretion in vitro in patients with chronic hepatitis C: correlation with disease activity and response to interferon-alpha / H. F. Lohr [et al.] // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 20, № 6. — P. 1383–1389.
27. Significance of IgM anti-HCV core level in chronic hepatitis C / G. V. Papatheodoridis [et al.] // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 27, № 1. — P. 36–41.
28. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody / A. M. Courouce [et al.] // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343. — P. 853.
29. The Nonstructural Proteins of the Hepatitis C Virus: Structure and Functions / P. Neddermann [et al.] // *Biological Chemistry*. — 1997. — Vol. 378, № 6. — P. 469–476.

## ГЛАВА 2

# ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

### 2.1 Естественное течение инфекции вируса гепатита С

Естественное течение хронической HCV-инфекции за прошедшие после идентификации вируса более 20 лет изучено недостаточно, что обусловлено рядом объективных причин:

1) латентностью острой фазы, что делает невозможным точное установление начала заболевания и обуславливает преимущественное изучение инфекции у больных, перенесших желтушную форму острого вирусного гепатита и (или) получавших гемотрансфузии, в то время как основная масса инфицированных остается вне поля зрения врачей;

2) как правило, значительной длительностью и латентностью течения хронической HCV-инфекции (десятилетия), что усложняет проведение проспективных и контролируемых исследований;

3) изменением эпидемиологической характеристики HCV-инфекции в последние годы;

4) применением у значительного числа больных препаратов интерферона, что ведет к резкому сокращению наблюдений нелеченых больных с активными формами заболевания [2].

Проведенные к настоящему времени исследования, результаты которых обобщены в обзорах [9, 10], свидетельствуют о широком спектре вариантов течения и исходов инфицирования HCV. Установлено, что в ряде случаев при инфицировании минимальным количеством инфекционного материала возможна скрытая саморазрешающаяся инфекция без сероконверсии (т. е. в отсутствие обнаруживаемых anti-HCV), но с развитием протективного Т-клеточного иммунного ответа. Частота такой скрытой саморазрешающейся инфекции неизвестна. Острый гепатит С, характеризующийся сероконверсией, повышением активности сывороточных аминотрансфераз, протекает у 70–80 % больных клинически латентно; фульминантные формы в отсутствие кофакторов или коинфекции другими гепатотропными вирусами наблюдаются крайне редко. Острый гепатит завершается выздоровлением в 10–50 % (в среднем 15 %), хронизацией инфекции — в 85 % наблюдений [9, 32]. По другим данным острый гепатит С обычно протекает бессимптомно и примерно в 50–80 % случаев переходит в хроническую форму [28].

Хронический гепатит С характеризуется, как правило, малосимптомным и прогрессивным течением на протяжении длительного времени. В течение 20 лет у 4–20 % больных развивается цирроз печени и значительно повышается риск развития ГЦК. В последние годы в различных западных странах наблюдается увеличение частоты ГЦК и смертности от ГЦК, что, в

первую очередь, связывается с распространением хронического гепатита С [30]. По другим данным индекс хронизации гепатита С значительно варьирует (от 40–50 до 90–100 %) и зависит от возраста, в котором произошло инфицирование, пола пациента, пути заражения.

Естественное течение хронического гепатита С изучалось в нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях. При этом в зависимости от обследованного контингента течение заболевания в одних работах [30, 62] было заметно более благоприятным, чем в других [52, 57]. К факторам, способствующим более частому и более быстрому развитию цирроза печени, относятся: более старший возраст к моменту инфицирования, мужской пол, употребление алкоголя, коинфицирование вирусом гепатита В, вирусом иммунодефицита человека, шистосоматозом, а также перегрузка железом и «неалкогольная жировая дистрофия печени» [16, 37, 55, 67]. В рамках хронического гепатита С могут отмечаться различные внепеченочные проявления, прежде всего смешанная криоглобулинемия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, плоский лишай и неходжкинская лимфома [18].

Особенно высока хронизация у лиц с иммунодефицитом (агаммаглобулинемией и т. д.). Имеют значение и генетические факторы [1, 2, 3]. Характер течения острого процесса также влияет на исход гепатита С. При более выраженной клинике (желтуха, симптомы интоксикации) выздоровление встречается чаще. Предиктором выздоровления может являться монофазный профиль АЛТ, а предиктором хронизации — волнообразное изменение показателей АЛТ.

Хроническая HCV-инфекция имеет различные исходы. Часто единственным признаком поражения печени является повышение активности aminотрансфераз. Однако, нередко уровень ферментов остается нормальным. Важно отметить, что уровень aminотрансфераз не всегда отражает истинную активность печеночного процесса. Поэтому наиболее точной оценкой активности хронического гепатита является морфологическое исследование ткани печени. Среди HCV-инфицированных выделяют значительную группу пациентов с низкой активностью хронического гепатита С, составляющую 78–79 % [11, 24]. Такое выделение обусловлено, прежде всего, особенностями течения заболевания, определяющими тактику ведения таких больных. Считается, что прогрессирование ХГС низкой активности характеризуется более медленным темпом и отмечается лишь у части больных [24, 32, 21, 59, 60]. Учитывая также применение более интенсивных схем лечения ХГС низкой степени активности, что сопряжено с большим количеством побочных эффектов, часть исследователей считают проведение противовирусного лечения нецелесообразным. Однако результаты исследований не позволяют пока окончательно судить о течении этой формы ХГС, прежде всего из-за непродолжительного срока наблюдения естественного течения заболевания, что, очевидно, требует более тщатель-

ного изучения клинической характеристики и особенностей течения ХГС низкой степени активности, в т. ч. частоты и прогностической значимости системных поражений. У значительной части больных (10–40 %), главным образом, имеющих стойко нормальные уровни сывороточных аминотрансфераз, в отсутствие кофакторов наблюдаются минимальные изменения в печени, низкие темпы развития фиброза и отсутствие риска развития цирроза печени при жизни. Иногда у таких больных наблюдается реактивация печеночного процесса. У 20–30 % больных с хронической HCV-инфекцией развивается цирроз печени и 20 % из числа больных циррозом печени имеют риск развития ГЦК. Наиболее прогностически значимым исходом ХГС является формирование цирроза печени и ГЦК. По данным разных исследований [9, 33, 44, 55], цирроз печени развивается в 10–44 % случаев ХГС через 5–40 лет от момента инфицирования. У 15–20 % больных циррозом печени через 5 лет происходит декомпенсация функции печени. ГЦК развивается у 2–5 % HCV-инфицированных и у 10–20 % больных циррозом печени в исходе ХГС [9, 33, 55]. Показано, что ГЦК у HCV-инфицированных, практически всегда развивается на фоне цирроза печени и наиболее часто у лиц пожилого возраста [14, 45]. При этом предполагают, что у мужчин риск развития ГЦК в 4 раза выше, чем у женщин [21]. У части больных развиваются внепеченочные поражения (связанные, преимущественно, со смешанной криоглобулинемией), которые также могут стать причиной смерти [9].

Течение гепатита низкой степени активности характеризуется более медленным темпом прогрессирования. Так, M. Wali и соавт. [63] при проведении повторной биопсии печени 46 больным с низкой активностью печеночного процесса показали, что темп прогрессирования фиброза в этой группе составлял 0,09 ед. в год, при этом средний темп прогрессирования фиброза у всех больных ХГС, которым проводили повторную биопсию печени, составлял 0,15 ед. в год. Говоря о вероятности усиления фиброза в ткани печени у больных мягким гепатитом, следует отметить исследование P. Marcellin и соавт. [21], в котором 110 нелеченным больным проводили повторную биопсию печени в среднем через 3 года. Прогрессирование печеночного процесса отмечено у 32 % пациентов. L. Serfaty и соавт. [59] обследовали 113 больных ХГС низкой степени активности (из них 30 нелеченных и 83 с отсутствием ответа на противовирусную терапию) и выявили усиление фиброза в 34 % случаев. При этом интервал между биопсиями печени составил в среднем почти 5 лет. H. Fontaine и соавт. [24], проводя повторную биопсию печени 76 больным (из них 66 с низкой активностью гепатита, средний интервал между биопсиями печени 3 года), установили, что прогрессирование имело место у 13,3 % пациентов с мягким гепатитом и у 43,8 % — с умеренной и высокой активностью печеночного процесса. S. Shev и соавт. [60] обследовали 20 нелеченных больных ХГС низкой степени активности, которым проводилась повторная биопсия печени в сред-

нем через 12 лет. У 14 (70 %) из 20 пациентов выявлено усиление фиброза. В особую группу выделяют больных ХГС с постоянно нормальным уровнем аминотрансфераз. Они составляют примерно 25 % (10–44%) среди всех HCV-инфицированных [32, 43, 47], при этом большая их часть приходится на женский пол — 58–90 % [43]. С. Puoti и соавт. [27] в крупном мультицентровом исследовании показали, что группа больных ХГС с постоянно нормальным уровнем аминотрансфераз не является однородной при оценке морфологической картины ткани печени. У 117 из 691-го больного, которым проводилась биопсия печени, при морфологическом исследовании не выявлено поражения органа, у 539 больных был выявлен гепатит с низкой или минимальной активностью процесса, у 28 — гепатит умеренной и высокой степени активности и у 7 больных диагностирован цирроз печени.

В большинстве случаев хронической HCV-инфекции проспективное исследование течения процесса возможно лишь после установления диагноза хронического заболевания печени на различных этапах его прогрессирования, и суждение о длительности течения инфекции производится ретроспективно на основании изучения факторов риска инфицирования в анамнезе. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о позднем распознавании ХГС, обусловленном в основном возможностью длительного латентного течения заболевания [22, 42 и др.]. Так, по результатам исследований, проведенных в различных гепатологических центрах мира, при 1-м обследовании обращающихся за медицинской помощью HCV-инфицированных выявляется хроническое заболевание печени на различных этапах его прогрессирования, в т. ч. на стадии цирроза печени — у 17–46 % больных, гепатоцеллюлярной карциномы — у 4–19 % [22, 42, 52].

Течение хронической HCV-инфекции характеризуется, как правило, значительной длительностью и вариабельностью. Результаты ряда первых проспективных исследований хронического гепатита, развившегося в исходе посттрансфузионного ни А, ни В гепатита и позднее идентифицированного как ХГС [38], показали относительно быстрые темпы прогрессирования заболевания у больных данной категории с формированием цирроза печени у 8–50 % (в среднем примерно у 1/4) больных за период прослеживания — 8–14 лет после инфицирования. Данные о значительных темпах прогрессирования HCV-инфекции получены также в ретроспективных и ретроспективно-проспективных исследованиях больных, наблюдавшихся в гепатологических центрах с момента установления диагноза. На различных стадиях заболевания в течение 4–12 лет наблюдения примерно у 1/4 больных хроническим гепатитом формируется цирроз печени, 5 % больных умирают от заболевания печени [38]. Включение в эти исследования больных, обращающихся в связи с наличием клинических признаков заболевания, существенно влияет на результаты исследований, т. к. значительная часть HCV-инфицированных с бессимптомным и более благоприятным течением инфекции не изучается.



В когортных проспективных исследованиях получены результаты, свидетельствующие о более медленных темпах прогрессирования HCV-инфекции. Так, при изучении течения ХГС в гомогенных группах больных (у молодых женщин из одной и той же этнической группы, имевших один и тот же источник и путь инфицирования, один и тот же 1b генотип вируса и объем инфицированного материала при введении контаминированного HCV иммуноглобулина) установлено, что через 17 лет после инфицирования персистирующая HCV-инфекция была выявлена у 390 (55 %) из 704 инфицированных, морфологически фиброз — у 51 % и цирроз печени — лишь у 2 % из 363 обследованных женщин [30]. В другом исследовании через 20 лет после инфицирования среди 917 таких женщин персистирующая инфекция имела место также у 55 % и лишь у 4 (0,4 %) наблюдалось развитие цирроза печени [64]. Результаты этих работ свидетельствуют, что частота хронизации HCV-инфекции может быть ниже, а темпы прогрессирования до цирроза печени существенно медленнее, чем представлялось на основании более ранних исследований.

Суждение о темпах прогрессирования ХГС наиболее достоверно в исследованиях, использующих полуколичественную оценку степени выраженности и локализации фиброза, сохранности долькового строения печени. Так, в исследованиях 2235 больных ХГС с различными путями и установленным моментом инфицирования индекс ежегодного прогрессирования фиброза рассчитывался на основании гистологического индекса фиброза при однократном морфологическом исследовании, соотнесенного с длительностью течения инфекции. На основании расчетов, предполагающих, что темпы прогрессирования фиброза не изменяются во времени, было показано, что средняя длительность течения гепатита до развития цирроза печени составляет 30 лет с колебаниями от 13 (у мужчин инфицированных в возрасте после 40 лет) до 42 лет (у женщин, инфицированных в возрасте до 40 лет; при этом около 1/3 больных имеют риск формирования цирроза печени в течение менее 20 лет, тогда как у 1/3 больных риск его развития при жизни, по оценке авторов, полностью отсутствовал) [40]. Показано, что темпы прогрессирования фиброза значительно ниже у больных ХГС, протекающем со стойко нормальными сывороточными аминотрансферазами, чем у больных с повышенным уровнем аминотрансфераз [49]. На основании чего считают клинически важным для оценки прогноза выделять эти 2 подгруппы больных. Необходимы дальнейшие исследования прогрессирования фиброза у больных ХГС, особенно с применением повторных морфологических исследований, т. к. темпы прогрессирования могут изменяться по времени.

Несмотря на медленные в целом темпы прогрессирования хронической HCV-инфекции и развитие цирроза печени примерно у 1/3 больных из-за распространенности HCV-инфекции, которая, по данным Европейской ассоциации по изучению болезней печени (1999), является причиной

в 40 % случаев далеко зашедшего цирроза печени и 60 % случаев ГЦК в мире. Цирроз печени в исходе ХГС в США и странах Европы вышел на 1-е место среди показаний к трансплантации печени.

Разнообразие темпов прогрессирования ХГС связывают с наличием множества влияющих на его течение факторов, среди которых, рассматриваются факторы вируса, хозяина и кофакторы, в т. ч. факторы внешней среды. Т. Rouvard и соавт. [44] в крупном мультицентровом исследовании (обследовано 2313 больных ХГС) показали, что прогрессирование заболевания зависит в основном от возраста в момент инфицирования, длительности наличия инфекции, принадлежности больного к мужскому полу и употребления алкоголя, подчеркивая, что наибольший темп прогрессирования фиброза наблюдается в возрасте старше 50 лет. При этом достаточно сомнительным оказалось влияние на усиление фиброза таких факторов, как генотип вируса, уровень виремии и путь инфицирования. М. Wright и соавт. [66], обследовав 917 больных ХГС, 137 из которых была сделана повторная биопсия печени, также показали, что факторами, определяющими прогрессирование ХГС, являются, прежде всего, возраст больного в момент инфицирования и мужской пол, однако указали также на влияние генотипа вируса и уровня виремии на усиление фиброза, что отмечают и ряд других авторов [48, 55, 61].

К факторам вируса относят его генотип, степень гетерогенности популяции вируса (квазивиды), объем инфицированного материала. Несмотря на значительное количество исследований, изучавших влияние генотипа HCV на течение и прогноз ХГС, полученные результаты противоречивы. В связи с установленной связью генотипов HCV с различными путями передачи (преимущественное распространение 1b при гемотрансфузиях, 1a и 2a и 3 — среди наркоманов), предполагается, что показанное в ряде работ более тяжелое течение ХГС, вызванное инфекцией HCV-1b, может быть обусловлено влиянием дополнительных факторов — инфицированием при гемотрансфузиях (большой объем инфицировавшего материала) и в более пожилом возрасте, большей длительностью инфекции. В последние годы, более выраженные прямые цитопатические эффекты вируса с развитием более значимого стеатоза печени (и более быстрым прогрессированием фиброза), связывают с генотипом 3 [25]. В целом же на основании обобщения разноречивых результатов проведенных исследований считается, что зависимость тяжести течения ХГС от генотипа вируса окончательно не доказана [19, 35]. Пока накоплено недостаточно данных в отношении возможного влияния степени гетерогенности популяции HCV (квазивидов) на течение инфекции. Результаты имеющихся исследований противоречивы [19]. Предполагается, что объем инфицировавшего материала определяет тяжесть инициального поражения печени и последующего течения HCV-инфекции. Объем инфицировавшего материала зависит от пути передачи инфекции. В 2-х исследованиях с проведением многофакторного анализа, в

т. ч. изучении значительного числа больных (6664 больных ХГС), показано, что ХГС, развившийся в результате гемотрансфузии, имеет более тяжелое течение, чем ХГС у наркоманов и лиц с невыясненным источником инфицирования, и что путь инфицирования имеет независимое (от возраста, длительности инфекции) влияния на течение ХГС [22, 46].

Среди факторов хозяина убедительно доказано влияние на течение ХГС возраста в момент инфицирования. Установлено, что у больных старших возрастных групп поражение печени более тяжелое, чем у молодых больных, при одинаковой длительности течения инфекции показано более медленное прогрессирование заболевания при инфицировании HCV в детском возрасте. В исследованиях с проведением многофакторного анализа возраст в момент инфицирования был независимым фактором, определяющим темп прогрессирования заболевания [40]. В некоторых исследованиях установлено, что мужской пол является независимым фактором, определяющим темпы прогрессирования HCV-инфекции [4, 40]. В работах, проведенных в Японии, установлено, что у мужчин риск развития ГЦК в 4 раза выше, чем у женщин [45]. В то же время, по данным других авторов, пол не является независимым фактором риска прогрессирования поражения печени при HCV-инфекции [46].

Считается, что в некоторых этнических группах (в Японии, а также Италии, Испании) ХГС протекает тяжелее, с большей частотой развития ГЦК, чем в Америке и на севере Европы. Предполагалось, что это может быть связано с факторами вируса (более широкое распространение генотипа 1b), хотя их роль до настоящего времени нельзя считать окончательно установленной. Кроме того, более высокая частота хронизации HCV-инфекции отмечена у чернокожих американцев, чем среди лиц белой расы, проживающих в одном и том же регионе. Вероятно, значение генетических факторов (определяющих иммунный ответ хозяина), на что указывают результаты ряда исследований распределения HLA-генов у больных с различным течением ХГС. Однако результаты этих исследований (касающиеся роли различных генов HLA II класса), значительно варьируют в зависимости от изучаемой популяции (географического региона, этнической группы), а также от степени учета влияния других факторов вируса и хозяина. Результаты исследования влияния генетических факторов на течение HCV-инфекции в гомогенной группе больных (у молодых женщин из одной и той же этнической группы в популяции Ирландии, имевших один и тот же источник и путь инфицирования, один и тот же 1b генотип вируса и объем инфицировавшего материала при введении контаминированного HCV иммуноглобулина) показали повышение частоты HLA DRD 1×0701 и снижение DQB 1×0501 у женщин с хронизировавшейся по сравнению с частотой этих аллелей у женщин с саморазрешившейся HCV-инфекцией [53]. Представляет интерес изучение генетических факторов, возможно, определяющих темпы фиброгенеза, в частности, полиморфизма генов, от-

ветственных за продукцию фиброгенного цитокина — трансформирующего фактора роста  $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ -1), а также фактора, повышающего продукцию TGF- $\beta$ -1, -ангиотензиногена II [29].

Среди генетических факторов изучается влияние на темпы прогрессирования ХГС гетерозиготности по гену гемохроматоза (HFE). В ряде работ установлено, что частота гетерозиготного носительства C282Y и H63D мутаций среди больных ХГС не превышает частоту в популяции, но у большинства больных (преимущественно у мужчин) наличие мутации HFE сопровождается избыточным отложением железа в печени и значимо более выраженной степенью фиброза [23]. В то же время показано, что наличие гетерозиготного носительства HFE не всегда сочетается с гемосидерозом, который у больных ХГС не может быть полностью объяснен мутациями HFE [31].

Гетерозиготность по гену дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина (фенотип Pi MZ) рассматриваются как один из возможных факторов, влияющих на прогрессирование ХГС, хотя имеющиеся к настоящему времени результаты исследований неполны и противоречивы [58].

Среди кофакторов наиболее хорошо доказано влияние на течение HCV-инфекции этанола. Первым доказательством взаимодействия этанолового и вирусного факторов явилась высокая частота обнаружения HCV-инфекции среди лиц, злоупотребляющих алкоголем (в 7 раз выше, чем в популяции). Этанол, являющийся одним из основных этиологических факторов хронических заболеваний печени, оказывает при ХГС не только самостоятельное (дополняющее), но и потенцирующее вирусный эффект действие. Усиление эффектов HCV связывают с обусловленными этанолом снижением факторов клеточного и гуморального иммунитета и избыточным накоплением железа [15, 17]. У больных ХГС, злоупотребляющих алкоголем, обнаруживается более высокий уровень виремии, который, как было показано, находится в прямой зависимости от доз регулярного употребления этанола и снижается в период абстиненции. Высокий уровень виремии объясняют как инфицированием значительного числа клеток и активизацией репликации, так и замедлением элиминации вирусных частиц, обусловленной снижением функций макрофагов [17]. В некоторых работах выявлена прямая корреляция показателей активности сывороточных аминотрансфераз и (или) гистологического индекса активности (в т. ч. параллельно нарастанию уровня виремии) с употреблением этанола и его дозами. Также установлена зависимость степени фиброза в печени от доз этанола у больных ХГС [17]. Результаты большого числа исследований, в том числе с применением многофакторного анализа, установили, что этанол является основным и независимым фактором, индуцирующим быстрое прогрессирование ХГС до цирроза печени [15, 17, 40, 65].

Предполагается, что гемосидероз является фактором, ускоряющим темпы прогрессирования поражения печени и повышающим риск развития ГЦК. В основе повреждающего действия избытка железа лежит оксидативный стресс. Кроме того, предполагается, что избыток железа способст-

вует активизации вирусной репликации (хотя четкой корреляции между степенью гемосидероза и уровнем вирусемии не установлено), а также нарушает специфический иммунный ответ хозяина [12]. Вместе с тем, обсуждается и обратная связь, т. е. роль активной HCV-инфекции и повреждения гепатоцитов (а именно роль высвобождения железа и ферритина при некрозах гепатоцитов, а также опосредованное цитокинами нарушение захвата и депозиции железа) в результате гемосидероза. В пользу такого предположения свидетельствует частота развития гемосидероза, который обнаруживается при ХГС и в отсутствии генетического (гетерозиготности по гену HFE), этанолового и других (таких как повторные гемотрансфузии, гемолиз) факторов [12, 23].

Показано, что стеатоз печени, нередко наблюдающийся при ХГС, коррелирует с выраженностью фиброза и может рассматриваться как фактор более быстрого прогрессирования поражения печени [4,51]. А. Alberti и соавт. [34], обследовав 108 больных ХГС низкой степени активности, которым проводили повторную биопсию печени в среднем через 8,3 года, показали отчетливую корреляцию между усилением фиброза и стеатозом печени, указывая на такие факторы, как избыточная масса тела, гиперлипидемия и сахарный диабет типа 2. Результаты, полученные L. Castera и соавт. [54] при обследовании 558 больных ХГС (96 больным проводилась повторная биопсия в среднем через 4 года), также свидетельствуют о влиянии жировой дистрофии печени на прогрессирование гепатита, что подтверждают данные ряда других исследований [26, 50].

Стеатоз, так же как и гемосидероз, имеет сложный многофакторный генез. Его развитие связывают с прямыми цитопатическими эффектами вируса (главным образом, генотипа 3), усилением перекисного окисления липидов под влиянием избытка свободных радикалов железа, а также с факторами хозяина (нарушением липидного обмена, сахарный диабет). Установлена значимая корреляция между индексом массы тела и выраженностью стеатоза и фиброза печени у больных ХГС [20]. Говоря о неинвазивных методах определения степени воспалительных и фибротических изменений в ткани печени, необходимо отметить результаты исследования, проведенного во Франции. N. Neuman и соавт. [41], наблюдая 67 больных ХГС с минимальным фиброзом в течение 4-х лет, предположили, что предикторами прогрессирования заболевания являются фактор некроза опухоли и трансформирующий фактор роста. При этом, как считают авторы, уровень фактора некроза опухоли в сыворотке крови отражает степень воспалительной активности в ткани печени, тогда как уровень трансформирующего фактора роста позволяет судить о выраженности фиброза.

В прогрессировании поражения печени при HCV-инфекции широко обсуждается также роль факторов окружающей среды, национальных особенностей питания (роль афлотоксина), курения табака [36], которые могут оказывать канцерогенное действие и объяснять более частое развитие ГЦК в некоторых регионах мира.

Прогноз HCV-инфекции, ее влияние на выживаемость и летальность изучены недостаточно. В контролируемом проспективном исследовании 568 больных, инфицированных HCV при гемотрансфузии во время хирургических вмешательств, и контрольной группы, состоящей из 984 неинфицированных больных того же возраста, подвергавшимся таким же вмешательствам, в среднем за 18 лет наблюдения не выявлено различий в показателях общей летальности, хотя у инфицированных больных отмечено не большое, но статистически значимое увеличение летальности, связанное с хроническими заболеваниями печени [56]. В исследовании, изучавшем прогноз у 838 больных ХГС, показано, что при установлении диагноза ХГС в молодом возрасте (до 50 лет), больные имеют более высокую смертность, чем в популяции; если в возрасте до 50 лет устанавливается диагноз цирроза печени, смертность увеличивается более чем в 20 раз, в то же время диагноз ХГС в возрасте старше 50 лет не влияет на прогноз. Таким образом, возраст и степень выраженности фиброза в момент установления диагноза имеют большое значение в оценке прогноза у конкретного больного [42].

Таким образом, течение хронической HCV-инфекции характеризуется, как правило, значительной длительностью и вариабельностью. Существует большое количество факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания, значение многих еще недостаточно изучено. Вариабельность течения и наличие множества факторов, влияющих на него, затрудняют оценку прогноза риска смерти от заболевания печени в каждом конкретном случае. Тем не менее, необходимо тщательное выявление всех известных факторов, способных определять темпы прогрессирования заболевания.

## **2.2 Структура больных хроническими вирусными поражениями печени и лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учете**

Как известно, парентеральные вирусные гепатиты характеризуются возможностью развития хронических форм. Согласно существующим нормативным документам, лица с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов и хроническими вирусными поражениями печени должны состоять на диспансерном учете в кабинетах инфекционных заболеваний поликлиник с целью уточнения диагноза и предупреждения прогрессирования заболевания. Однако, тактика наблюдения остается несовершенной из-за отсутствия четких и доступных прогностических критериев прогрессирования заболевания и нерегулярности обследования социально неблагополучных слоев населения и лиц с выявленными маркерами, считающих себя «здоровыми». В основном на диспансерном учете состоят пациенты, заинтересованные в обследовании и лечении. В Республике Беларусь в структуре путей инфицирования вирусным гепатитом С и микст-гепатитами наибольший удельный вес занимает инъекционная наркомания, но наркоманы обычно не состоят на диспансерном учете в поликлиниках, так

как многие из них попадают в пенитенциарную систему, а остающиеся на свободе достаточно редко обращаются за медицинской помощью.

Нами проанализированы карты диспансерного наблюдения 2137 лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов (1173) и хроническими поражениями печени (964). Мужчин зарегистрировано  $57,9 \pm 1,07 \%$ , женщин —  $42,1 \pm 1,07 \%$ . Почти половину ( $47,1 \pm 1,08 \%$ ) составили люди в возрасте 30–49 лет, неработающих было  $35,2 \pm 1,03 \%$ , выявленных при донорстве —  $25 \pm 0,94 \%$ , медицинских работников —  $7 \pm 0,55 \%$ , наркоманов —  $2,3 \pm 0,32 \%$ . Только  $36 \pm 1,04 \%$  направлялись на стационарное обследование и лечение, несмотря на обязательное обследование в стационаре при выявлении. Большая часть наблюдалась по поводу обнаружения антител к вирусу гепатита С (aHCV) и HBsAg ( $28,9 \pm 0,98 \%$  и  $25,9 \pm 0,9 \%$  соответственно). Больных ХВГВ было  $16,1 \pm 0,8 \%$ , ХВГС —  $19,7 \pm 0,86 \%$ , ХВГ СЭ (В + С, В + Д) —  $3,7 \pm 0,41 \%$ , вирусными циррозами печени —  $0,9 \pm 0,2 \%$ , ХВГ НЭ —  $4,9 \pm 0,47 \%$ .

Наибольшая доля женщин зарегистрирована среди носителей HBsAg ( $46,6 \pm 2,2 \%$ ), мужчин — среди больных хроническими гепатитами смешанной этиологии ( $78,1 \pm 4,7\%$ ) (рисунок 2), в этой группе также был наибольший удельный вес молодых (15–29 лет) —  $57,1 \pm 5,6 \%$  (рисунок 3) и неработающих —  $68,6 \pm 5,26 \%$ .

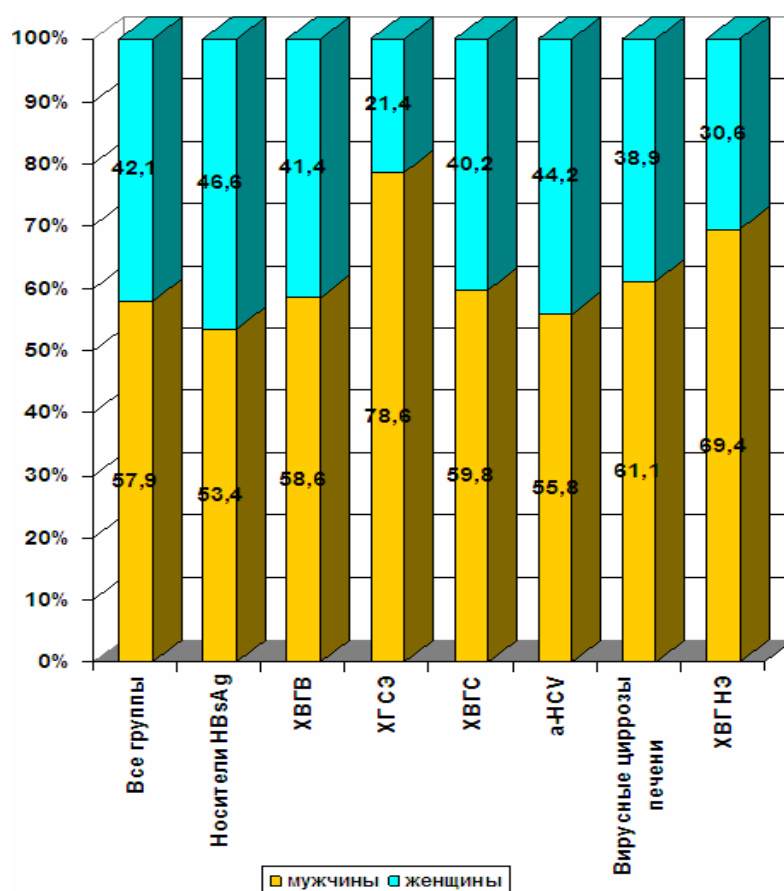


Рисунок 2 — Половой состав в группах наблюдения

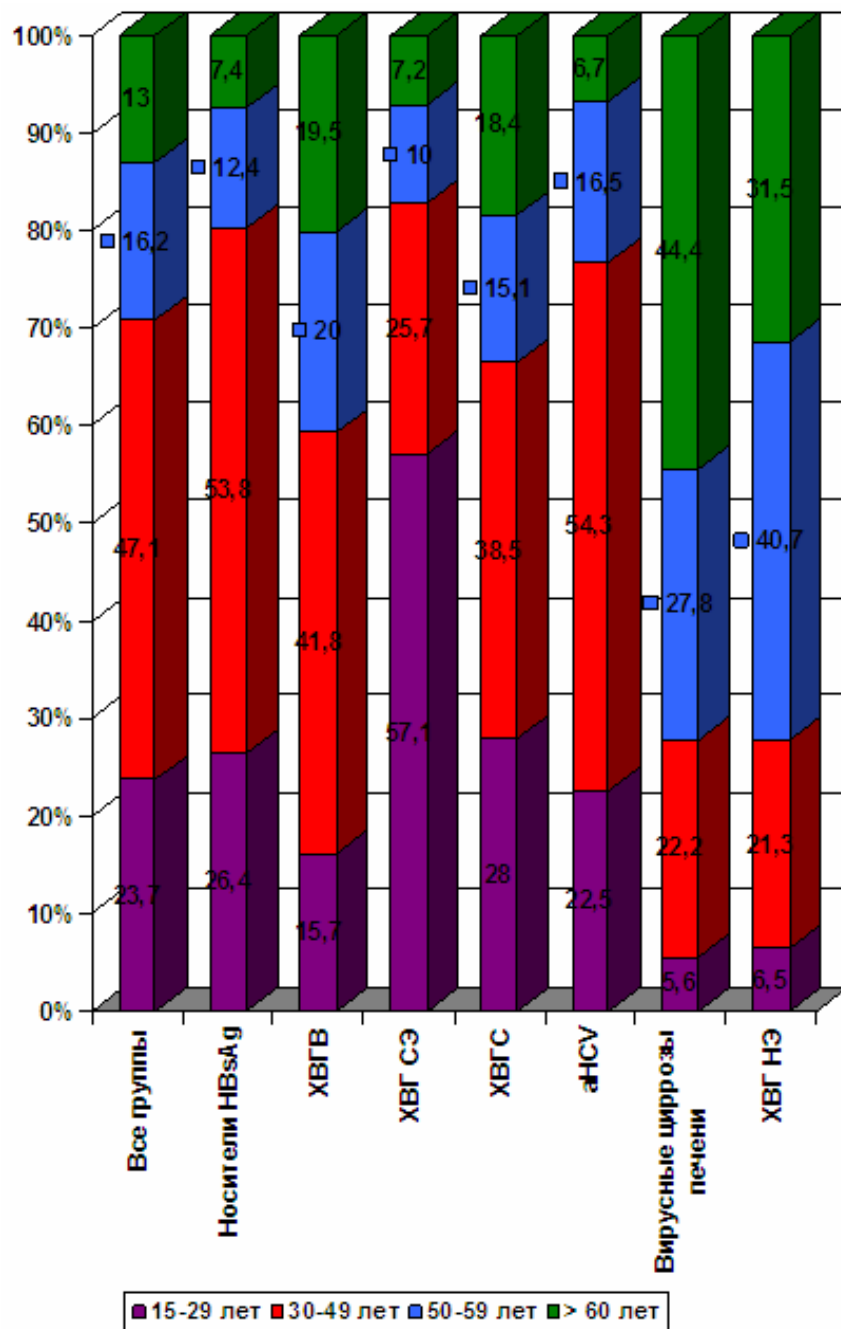


Рисунок 3 — Возрастной состав в группах наблюдения

Достаточно высокий процент лиц старше 60 лет был среди больных циррозом печени вирусной этиологии (44,4 ± 11,7 %), ХВГ НЭ (31,5 ± 4,55%), хроническим гепатитом В (19,5 ± 2,14 %) и хроническим гепатитом С (18,4 ± 1,9 %) по сравнению ( $p < 0,01$ ) с пациентами, наблюдавшимися по поводу выявления аHCV (6,7 ± 1,01 %) и HBsAg (7,4 ± 1,1 %). Следует отметить, что наркоманы, по данным карт диспансерного наблюдения, значимую часть (28,6 ± 5,1 %) составили лишь среди больных ХВГ СЭ. Существенную долю (30,9 ± 1,96 %) составили лица, выявленные при донорстве, среди наблюдавшихся по поводу выявления HBsAg.



### **2.3 Структура больных хроническими вирусными поражениями печени, длительно находящихся на диспансерном наблюдении**

Существуют многочисленные и противоречивые данные о частоте хронизации при различных вирусных парентеральных гепатитах. Есть мнение, что частота хронизации зависит от возраста на момент инфицирования, пола, сопутствующей патологии, вредных привычек, сочетания с другими вирусными поражениями. Представляет интерес естественное течение различных парентеральных вирусных гепатитов.

Нами изучены карты диспансерного наблюдения 85 больных хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени, состоящих на учёте более 3-х лет в КИЗах 3-х поликлиник г. Гомеля.

Среди этих больных 27 наблюдалось по поводу хронических поражений печени при HBV-инфекции. Среди них преобладали женщины (15 женщин и 12 мужчин). По возрасту больные распределялись примерно равномерно: до 20 лет было 5 больных, 21–30 — 5, 31–40 — 5, 41–50 — 3, 51–60 — 2, старше 60 — 7. Лишь трое были поставлены на диспансерный учет после планового обследования на маркеры вирусных гепатитов групп лиц, подлежащих обследованию по приказу МЗ РБ № 66 (по одному при обследовании доноров, медицинских работников и беременных). Следует отметить, что 5 из 27 наблюдалось более 10 лет и 10 более 5 лет. За время наблюдения только двое госпитализировались, но изменения биохимических анализов (повышение уровня билирубина и активности АЛТ) регистрировались у 9. Данные о проведенном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были зарегистрированы в картах диспансерного наблюдения у 7 пациентов, причем изменения со стороны печени были обнаружены лишь у 3. У 8 больных (4 мужчины и 4 женщины) были указания на перенесенный ранее острый вирусный гепатит В. Сроки постановки диагноза хронического вирусного гепатита В после острого составили от 1 года до 12 лет. У 7 больных, которые наблюдались по поводу HBsAg носительства, за время диспансерного наблюдения выявлялось формирование хронического гепатита. Это были 5 женщин и 2-е мужчин в возрасте от 20 до 50 лет. Формирование хронического гепатита наступило от 1 года до 11 лет после постановки на диспансерный учет по поводу HBsAg носительства. У 2-х пожилых мужчин (62 и 76 лет) зарегистрирован переход хронического гепатита в цирроз, причем сроки наблюдения до изменения диагноза составили 1 и 4 года. У 3-х женщин с хроническим гепатитом наблюдалось стабильное исчезновение HBsAg через 2–4 года после постановки на учет, эти больные продолжают наблюдаться по поводу хронического гепатита. Следует отметить, что у большинства наблюдавшихся отмечалась сопутствующая патология: у 10 больных регистрировались воспалительные заболевания желчевыводящих путей, у 9 — хронический гастрит и у 3 — язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

Больных хроническими поражениями печени, вызванных HCV-инфекцией, было 56. Среди них мужчин было 37 и 19 женщин. Более 5 лет наблюдалось 27 человек. Наибольшее число среди этих пациентов составили люди до 40 лет — 30 (до 20 — 3, 21–30 — 14, 31–40 — 13). В более старших возрастах больных хроническими поражениями печени, вызванных HCV-инфекцией, было 26 (41–50 — 8, 51–60 — 9 и старше 60 — 9). При плановом обследовании были выявлены и поставлены на учет 18 больных (10 — при донорстве, 3 — обследовались как наркоманы, 3-е больных с гемофилией, 1 — как реципиент крови и один как медицинский работник). За время наблюдения госпитализировалось лишь 8 пациентов, хотя изменения в биохимическом анализе крови выявлялись у 17. Данные о проведенном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были зарегистрированы в картах диспансерного наблюдения у 24 пациентов, причем изменения со стороны печени были обнаружены лишь у 15. Следует отметить, что 19 (14 мужчин и 5 женщин) больных хроническими поражениями печени, вызванных HCV-инфекцией, первоначально стояли на учете как лица, с выявленными анти-HCV. Диагноз хронического поражения печени был поставлен через 1 год 6 больным (5 мужчинам и 1 женщине), через 2 — 4 (2 мужчин и 2 женщины), через 3 — 2 (оба мужчины), через 4 — 1 (женщина), через 5 — 4 (3-е мужчин и 1 женщина) и через 7 — 2 (оба мужчины). Представляет интерес исчезновение анти-HCV у 2 человек (через 1 год и 5 лет, соответственно, после постановки на учет) несмотря на продолжающееся наблюдение по поводу хронического гепатита. Также у 3-х человек произошло и исчезновение HBsAg за время наблюдения, что характерно для этой микст-инфекции (HCV + HBV). Переход хронического гепатита в цирроз зарегистрирован за время диспансерного наблюдения у 2-х мужчин в возрасте 52 и 77 лет. Сроки наблюдения у них до изменения диагноза составили 5 и 7 лет, но при ФГДС варикозное расширение вен пищевода было обнаружено у 3-х человек. Обращает на себя внимание большое число больных с сопутствующей патологией среди этих больных. Так, больных с холециститами было среди них 29, гастритами — 8, язвами желудка и двенадцатиперстной кишки — 7, еще 4 была произведена резекция желудка. Четверо больных официально страдали алкоголизмом, 3-е были наркоманами, и у 1 из них была выявлена ВИЧ-инфекция. Были больные с различной патологией почек, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы.

Больных с хроническими вирусными гепатитами смешанной этиологией (HCV + HBV) было двое. Оба были выявлены при донорстве. Наблюдаются более 5 лет. У мужчины 58 лет неоднократно был изменен биохимический анализ крови. Женщине 28 лет была произведена биопсия печени, диагноз хронического гепатита был подтвержден (индекс гистологической активности — 3 балла, гистологический индекс склероза — 1). Оба продолжают наблюдаться.

## 2.4 Клиническая характеристика госпитализированных больных различными формами вируса гепатита С

Нами проанализированы истории болезней 482 пациентов, госпитализированных в Гомельскую областную клиническую инфекционную больницу по поводу различных форм HCV-инфекции. В зависимости от кратности повышения АЛТ активность гепатита С считалась минимальной, если цифры АЛТ не превышали 3-х нормальных значений (N) АЛТ, умеренной — значения АЛТ находятся в пределах от 3 до 10 N, высокой — более 10 N. Среди этих больных гепатит С с нормальной активностью АЛТ (паст-инфекция, латентное течение гепатита С) был у 84 пациентов (15,4 %), гепатит С минимальной активности — у 149 (27,3 %), гепатит С умеренной активности — у 88 (16,1 %), гепатит С высокой активности — у 62 (11,4 %) и гепатит С на стадии цирроза печени — у 99 (18,1 %).

Структура по полу у пациентов с разными формами HCV-инфекции представлена на рисунке 4. Преобладали во всех группах больных мужчины:  $80,9 \pm 4,3$  % их было среди лиц с гепатитом С с нормальной активностью АЛТ ( $58,3 \pm 5,4$  % из них направлялись военкоматом на обследование при выявлении антител к вирусу гепатита С), наименьшее их число было среди пациентов с умеренной активностью гепатита С ( $70,5 \pm 4,86$  %) и циррозом печени ( $70,7 \pm 4,57$  %). Обращает на себя внимание большое количество неработающих среди этих лиц:  $29,8 \pm 5,0$  % среди лиц с гепатитом С с нормальной активностью АЛТ и от  $25,8 \pm 5,56$  % у пациентов с высокой активностью до  $28,3 \pm 4,53$  % у больных циррозом печени. Следует отметить роль обследования призывников в выявлении инфицированных HCV и направления их для уточнения диагноза в стационар военкоматом — так, направленных военкоматом среди лиц с гепатитом С с нормальной активностью АЛТ было  $58,3 \pm 5,4$  %, с минимальной активностью —  $39,6 \pm 4,0$  %, с умеренной активностью —  $13,6 \pm 3,65$  %, с высокой активностью —  $24,2 \pm 5,44$  %. Не направлялись военкоматом только больные циррозом печени.

Возрастная структура госпитализированных больных различными формами HCV-инфекции представлена на рисунке 5. Наибольшее число лиц до 20 лет было среди пациентов с гепатитом С с нормальной активностью АЛТ ( $52,4 \pm 5,45$  %,  $p = 0,0124$  при сравнении с больными с высокой активностью), что связано с активным выявлением этих лиц при обследовании лиц призывного возраста при отсутствии каких либо жалоб. Среди больных циррозом печени эта возрастная группа не была представлена. Это еще раз доказывает большую вероятность развития цирроза печени при заражении в более старшем возрасте.

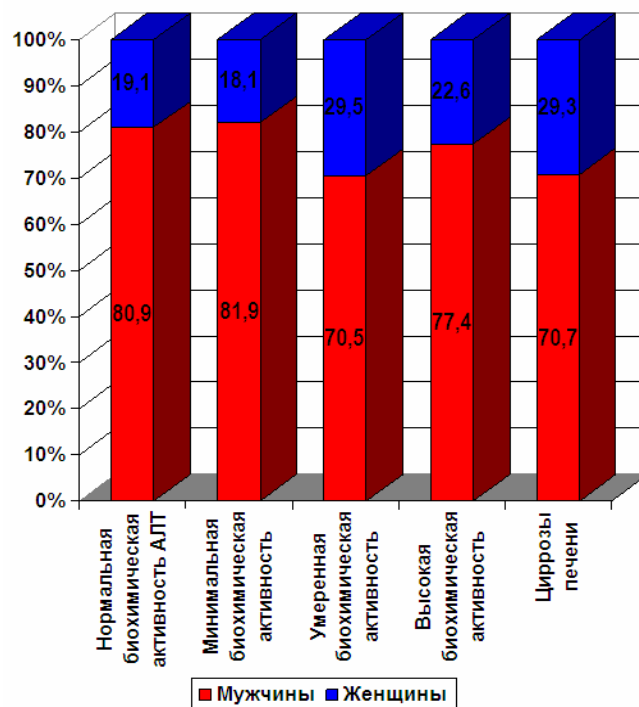


Рисунок 4 — Структура больных различными формами гепатита С по полу

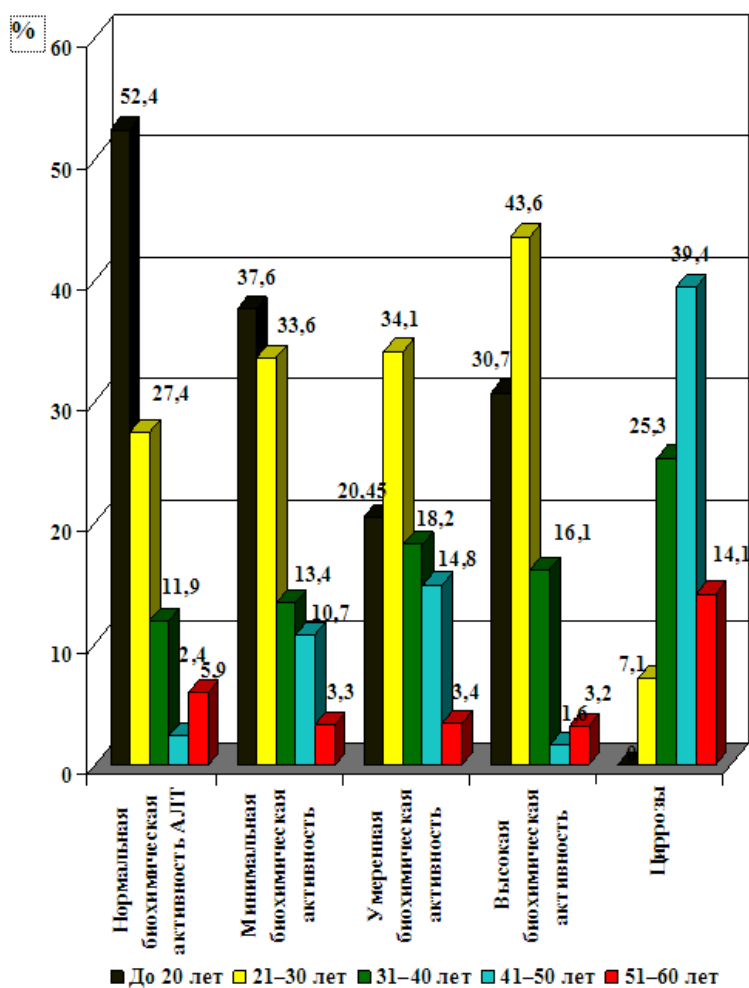


Рисунок 5 — Структура больных различными формами гепатита С по возрасту

Но в этой группе  $23,2 \pm 4,24\%$  были пациенты в возрасте старше 60 лет ( $p < 0,001$ , при сравнении с больными с минимальной биохимической активностью гепатита). Лиц старше 60 лет было  $9,1 \pm 3,07\%$  среди больных с умеренной биохимической активностью гепатита. Пациентов в этом возрасте не было зарегистрировано среди лиц с гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ, в других группах это были единичные больные.

Представляет интерес тот факт, что наибольшее количество лиц с впервые выявленными анти-НСV (антитела к вирусу гепатита С) было среди пациентов с высокой активностью гепатита С ( $51,6 \pm 6,35\%$ ,  $p = 0,0016$  при сравнении с пациентами с нормальной активностью АЛТ) и минимальной активностью ( $42,3 \pm 4,05\%$ ), наименьшее — среди больных с нормальной активностью АЛТ ( $26,2 \pm 4,8\%$ ) и циррозом печени ( $21,2 \pm 4,11\%$ ). Это связано с тем, что среди больных с высокой активностью АЛТ были больные с острым гепатитом С. Более 5 лет наблюдалось АЛТ ( $20,2 \pm 4,04\%$ ) у больных циррозом печени и АЛТ ( $18,2 \pm 4,11\%$ ) у пациентов с умеренной биохимической активностью, что подчеркивает заинтересованность этих пациентов в обследовании и лечении.

Структура больных по срокам выявления анти-НСV (давность выявления анти-НСV) представлена на рисунке 6.

Острый гепатит в анамнезе отмечали 57 больных ( $10,4 \pm 1,39\%$ ), в том числе острый гепатит В — 23 ( $4,2 \pm 0,91\%$ ). Чаще всего этот факт регистрировался у пациентов с минимальной биохимической активностью ( $18,1 \pm 3,15\%$ ). Причем, острый гепатит В в анамнезе чаще встречался у лиц с гепатитом С с минимальной биохимической активностью АЛТ ( $6,7 \pm 2,05\%$ ) и среди больных с высокой биохимической активностью гепатита С ( $8,1 \pm 3,47\%$ ). Больные циррозом печени на перенесенный ранее острый гепатит не указывали. Сопутствующая ВИЧ-инфекция была у 3-х пациентов с умеренной биохимической активностью, у 3 — циррозом печени и у 1 — с высокой биохимической активностью АЛТ, что также подтверждает факт общих путей передачи при этих инфекциях. Злоупотребление алкоголем признавали  $22,2 \pm 4,18\%$  ( $p = 0,0215$ , при сравнении с больными с минимальной биохимической активностью) больных циррозом печени,  $8,1 \pm 3,47\%$  пациентов с высокой биохимической активностью АЛТ,  $6 \pm 1,95\%$  больных гепатитом с минимальной биохимической активностью,  $4,5 \pm 2,21\%$  пациентов с гепатитом умеренной биохимической активности АЛТ, лишь 1 больной с нормальной активностью АЛТ. Это доказывает значение этой вредной привычки в прогрессировании заболевания.

Структура предполагаемых путей передачи представлена на рисунке 7. Обращает на себя внимание наибольшее количество лиц, употреблявших наркотические вещества парентерально среди больных гепатитом с высокой биохимической активностью АЛТ ( $16,1 \pm 4,67\%$ ) и с умеренной биохимической активностью ( $14,7 \pm 3,8\%$ ), наименьшее их число было среди больных циррозом печени ( $6,1 \pm 2,41\%$ ). У больных циррозом печени ве-

дущими были следующие пути передачи: операции в анамнезе —  $29,3 \pm 4,57$  %, переливание компонентов крови —  $17,2 \pm 3,8$  %, другие парентеральные вмешательства —  $13,1 \pm 3,4$  % (рисунок 7). Наибольшее значение в других группах также имели оперативные вмешательства в анамнезе ( $25 \pm 4,62$  % среди больных с умеренной биохимической активностью,  $19,5 \pm 3,25$  % — с минимальной активностью АЛТ) и переливание компонентов крови ( $14,7 \pm 3,8$  % среди больных с умеренной биохимической активностью,  $14,1 \pm 2,85$  % — с минимальной биохимической активностью). Ряд больных связывали инфицирование с посещением стоматолога ( $5,9 \pm 2,6$  % больных гепатитом с нормальной активностью АЛТ), семейным или другим контактом ( $3,4 \pm 1,48$  % пациентов с минимальной биохимической активностью), татуировкой ( $6,7 \pm 2,05$  % пациентов с минимальной биохимической активностью АЛТ).

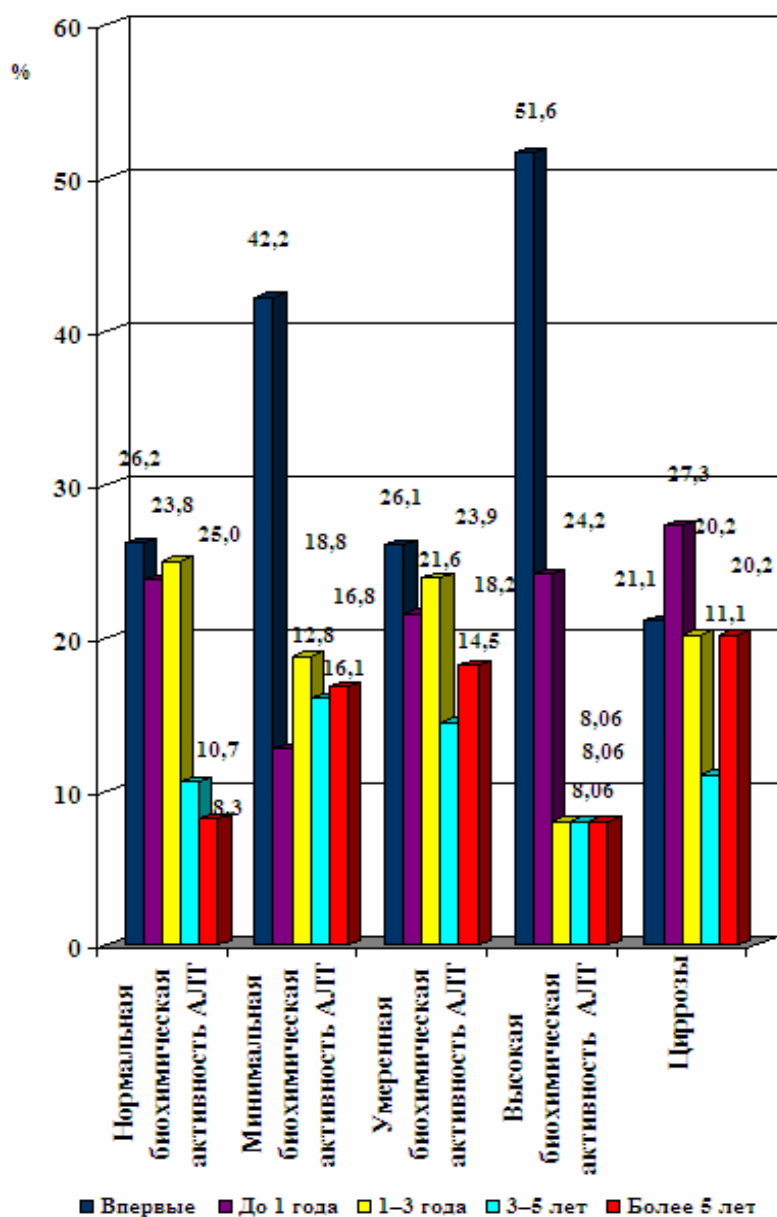
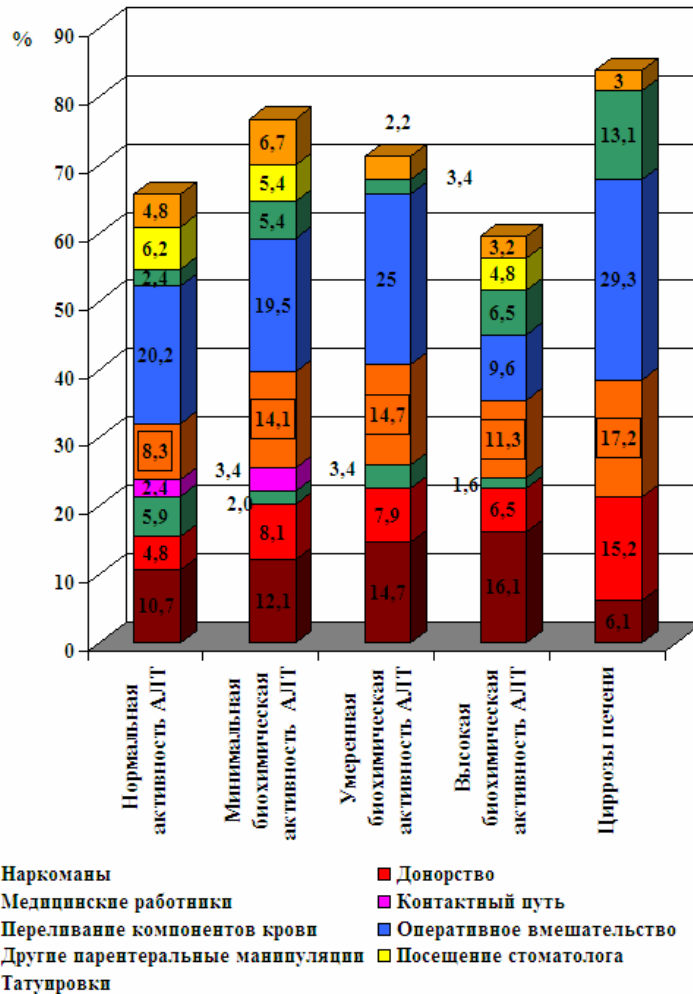


Рисунок 6 — Структура больных гепатитом С по срокам выявления антител к вирусу гепатита С



**Рисунок 7 — Структура возможных путей передачи при различных формах гепатита С**

Профессиональный фактор заражения (медицинские работники) отмечали  $5,9 \pm 2,6$  % больных с гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ и от 1 до 3 человек среди пациентов с минимальной, умеренной и с высокой биохимической активностью. Обращает на себя факт, что  $15,2 \pm 3,6$  % больных циррозом печени отметили, что впервые анти-НСV у них были выявлены при обследовании как доноров. В других группах на обследование при донорстве при выявлении заболевания указывали от  $4,8 \pm 2,33$  % (гепатит с нормальной биохимической активностью АЛТ) до  $8,1 \pm 2,24$  % (гепатит с минимальной биохимической активностью).

### **Больные гепатитом С с нормальной активностью АЛТ**

Группа больных хроническим гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ представлена 84 пациентами, из них — 68 мужчин и 16 женщин.

Наиболее часто у этих лиц из клинических симптомов регистрировался болевой синдром (боли и/или тяжесть в правом подреберье) — у 41,7 %.

Также этих пациентов беспокоили проявления астеновегетативного синдрома — 19 %, проявляющегося повышенной раздражительностью, слабостью, нарушением сна, головной болью, головокружением) и диспепсического синдрома (плохая переносимость жирной пищи, горечь во рту, тошнота, рвота) — 14,3 %. У единичных больных при поступлении отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр (2 человека). В объективном статусе у 21,4 % больных обнаруживалась умеренная гепатомегалия (край печени слегка болезненный, пальпировался на 1–3 см ниже края правой реберной дуги по срединно-ключичной линии, поверхность печени гладкая, консистенция умеренно уплотнена), а у 5 пациентов даже были выявлены «сосудистые звездочки» (таблица 1).

Из изменений показателей функциональных проб печени (таблица 2) отмечалось повышение билирубина (29,8 %), повышение тимоловой пробы (25 %), небольшое снижение ПТИ (14,3 %). При УЗИ были выявлены изменения, характерные для хронического гепатита у 34 из 53 обследованных (64,2 %). При проведении скинтиграфии печени изменения, характерные для хронического гепатита, обнаруживались у 9 из 10 обследованных. 7 пациентам была проведена биопсия печени. По заключениям морфологов обнаруживались разнообразные изменения: нормальное строение печени (2 случая), гепатит минимальной гистологической активности (3 случая), гепатит умеренной гистологической активности (2 случая), сформированный цирроз печени (1 случай).

Достаточно часто у этих больных встречалась сопутствующая патология (таблица 3). Наиболее часто у этих пациентов выявлялись: заболевания желчевыводящих путей (20,2 %), хронический гастрит (10,7 %), язва желудка или двенадцатиперстной кишки (3,6 %). По одному случаю был зоб щитовидной железы, хронический колит, пиелонефрит, простатит, сифилис, ВИЧ-инфекция.

### **Больные гепатитом С с минимальной активностью АЛТ**

Больных гепатитом С с минимальной биохимической активностью было 149 человек, из них мужчин — 122, женщин — 27.

Также, как и в группе больных с нормальной биохимической активностью АЛТ наиболее часто встречался болевой синдром (боли и и (или) тяжесть в правом подреберье) — 50,3 %. Проявления астеновегетативного синдрома отметили 28,2 % пациентов. Тошнота, рвота беспокоили 16,1% больных. Снижение аппетита было у 9,4 %, горечь во рту — у 4,7 %. Повышение температуры до субфебрильных цифр было зарегистрировано у 6 % пациентов. Четверо больных предъявляли жалобы на суставные боли. У 5 были проявления геморрагического синдрома (носовые кровотечения), 2-х беспокоило учащение стула и 1-го — изжога, и еще 1 пациент жаловался на зуд кожи (таблица 1).



При объективном обследовании достаточно часто (38,3 %) выявлялась умеренная гепатомегалия (край печени слегка болезненный, пальпировался на 1–3 см ниже края правой реберной дуги по срединно-ключичной линии, поверхность печени гладкая, консистенция умеренно уплотнена), умеренное увеличение селезенки отмечено у 3,4 % больных в этой группе. У 10,7 % пациентов были выявлены «сосудистые звездочки».

При лабораторном обследовании этих пациентов гипербилирубинемия регистрировалась у 32,9 %, повышение тимоловой пробы — у 43,6 %, умеренное снижение ПТИ — у 38,3 %. Увеличение содержания  $\gamma$ -глобулинов сыворотки крови встречалось у 20,1 % больных этой группы (таблица 2). При УЗИ изменения, характерные для хронического гепатита, обнаруживались у 88 % обследованных, кроме этого было выявлено 5 случаев жирового гепатоза и 2 пациента, у которых были УЗИ-признаки портальной гипертензии. На сцинтиграфии печени изменения характерные для хронического гепатита, были зарегистрированы у 27 больных из 34 (79,4 %), которым было проведено это исследование. При исследовании биопсийного материала (21 наблюдение) также были разнообразные изменения: цирроз печени (1 случай), умеренная активность гепатита С (5 случаев) и у остальных пациентов была минимальная активность процесса в печени.

В этой группе также было много лиц с разнообразной сопутствующей патологией (таблица 3). Так, воспалительные заболевания желчевыводящих путей были у 14,8 %, желчнокаменная болезнь — у 3,4 %, хронический гастрит — у 10,7 %, язва желудка или двенадцатиперстной кишки — у 4,7 %, пиелонефрит — у 4,7 %, хронический панкреатит — у 6 %. В этой группе также были лица с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (3 случая), ревматическая (2 случая) системы крови (6 больных), онкологическими заболеваниями (2 случая) и др.

### **Больные гепатитом С с умеренной биохимической активностью АЛТ**

Больных гепатитом С с умеренной биохимической активностью было 88 человек, из них 62 мужчины и 26 женщин.

Как и в других группах, эти больные чаще всего жаловались на боли и (или) тяжесть в правом подреберье (63,6 %). Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с минимальной биохимической активностью гепатита С эти пациенты отмечали жалобы астеновегетативного характера (повышенная раздражительность, слабость, нарушение сна, головная боль, головокружение), которые беспокоили 44,3 % этих лиц. На тошноту, рвоту предъявляли жалобы 17 % этих лиц, горечь во рту беспокоила 6,8 %, снижение аппетита — 15,9 %. Повышение температуры до субфебрильных цифр было зарегистрировано у 5 пациентов, суставные боли у 2-х, изжога — у 1-го, зуд кожи — у 2-х (таблица 1).

При объективном исследовании гепатомегалия выявлялась у 77,3% пациентов, умеренная спленомегалия — у 1-го пациента. «Сосудистые

звездочки» были обнаружены у 2-х больных из этой группы, и у этих же людей отмечалось наличие «расширенной венозной сети» на передней брюшной стенке и боковых поверхностях грудной клетки.

При обследовании больных этой группы повышение содержания билирубина было отмечено у 46,6 %, повышение тимоловой пробы — у 55,7 %, снижение ПТИ — у 43,2 %. Увеличение содержания  $\gamma$ -глобулинов сыворотки крови регистрировалось у 18,2 % больных в этой группе (таблица 2). При УЗИ изменения, характерные для хронического гепатита, были зарегистрированы у 96,9 % обследованных, кроме этих изменений также было выявлено 8 случаев жирового гепатоза, у 5 больных обнаруживались признаки портальной гипертензии и еще у 2-х были УЗИ-признаки перехода в цирроз. Также, как и в других группах, при сцинтиграфии печени не всегда отмечались признаки, характерные для хронического гепатита. Так, у 3-х пациентов описывалась нормальная сцинтиграфическая картина печени. Биопсия печени в этой группе была проведена 11 пациентам. В 2-х случаях морфологи описали нормальное гистологическое строение печени, в 5 была минимальная гистологическая активность, в 4-х — умеренная.

У больных гепатитом С с умеренной активностью также встречалась разнообразная сопутствующая патология (таблица 3). Так, в этой группе достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у больных с минимальной активностью, диагностировались воспалительные заболевания желчевыводящих путей (25 %), 8 пациентам была ранее произведена холецистэктомия, а у 4-х была обнаружена желчнокаменная болезнь. Хронический гастрит встречался у 14,8 %, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки — у 8 %, пиелонефрит — у 5,7 %, хронический панкреатит — у 4,5 %. У 3-х пациентов гепатиту С сопутствовала ВИЧ-инфекция, у 2-х — сахарный диабет II типа. Были случаи васкулита, аднексита, онкологических заболеваний.

### **Больные гепатитом С с высокой биохимической активностью АЛТ**

Группа больных гепатитом С с высокой биохимической активностью представлена 62 пациентами, из них — 48 мужчин и 14 женщин.

В этой группе чаще всего (56,5 %) больные предъявляли жалобы на боли и (или) тяжесть в правом подреберье. Несколько реже встречались жалобы, характерные для астеновегетативного синдрома (повышенная раздражительность, слабость, нарушение сна, головная боль, головокружение), которые встречались у 41,9 % пациентов в этой группе. На тошноту, рвоту жаловались 41,9 % больных, снижение аппетита — 38,7 %, повышение температуры тела разной степени — 8,1 %, суставные боли — 8,1 %, кожный зуд — 8,1 %. Единичных больных беспокоили горечь во рту, изжога, носовое кровотечение, дисфункция кишечника (таблица 1).

При объективном исследовании увеличение печени различной степени обнаруживалось у 58,1 % пациентов, селезенки — у 6,4 %. «Сосудистые звездочки» выявлялись у 8,1 % больных в этой группе.

При исследовании функциональных проб печени гипербилирубинемия регистрировалась у 77,4 %, повышение тимоловой пробы — у 82,3 %, снижение ПТИ — у 71 %. Увеличение содержания  $\gamma$ -глобулинов сыворотки крови наблюдалось у 14,5% (таблица 2). При УЗИ у 10 больных замечались признаки острого гепатита, у 5 описывалась нормальная сонографическая картина печени, у 2-х — признаки портальной гипертензии, у остальных пациентов обнаруживались признаки, характерные для хронического гепатита. Нескольким пациентам проводилась сцинтиграфия печени: в одном случае по данным этого исследования нельзя было исключить цирроз печени, в другом описывался вариант нормы, в остальных исследованиях были признаки хронического гепатита. Пункционная биопсия печени этим больным не проводилась.

В этой группе сопутствующая патология была также у многих пациентов (таблица 3). Так, воспалительные заболевания желчевыводящих путей были диагностированы у 21 %, у 1-го больного была выявлена желчно-каменная болезнь. Язвой желудка или двенадцатиперстной кишки страдал 1 из этих пациентов, хроническим гастритом — 3-е. Проявления хронического панкреатита были у 4,8 %, пиелонефрита — у 2-х пациентов. Сопутствующий сахарный диабет II типа регистрировался у 2-х больных, заболевания крови — у 2, болезни щитовидной железы — у 2, кожи — у 2, ВИЧ-инфекция — у 1. Были единичные случаи хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита.

### **Больные гепатитом С на стадии цирроза печени**

В группе больных гепатитом С на стадии цирроза печени было 99 человек, из них — 70 мужчин и 29 женщин. Прогностический класс цирроза оценивался при поступлении больных в стационар по шкале Child-Pugh. При этом тяжесть заболевания соответствовала классу А в 33,3 % случаев, классу В — в 47,5%, а классу С — в 15,2 % случаев.

У этих пациентов наиболее частыми были проявления астеновегетативного синдрома (повышенная раздражительность, слабость, нарушение сна, головная боль, головокружение), которые регистрировались у 71,7 %. Боли и (или) тяжесть в правом подреберье беспокоили 55,6 % больных циррозом печени этой этиологии. На тошноту, рвоту жаловались 27,2% этих пациентов, снижение аппетита — 20,2 %, горечь во рту — 6,1 %. Повышение температуры тела регистрировалось у 22,2%, кожный зуд — у 11,1 %, боли в суставах — у 2-х больных. В этой группе достаточно часто регистрировались проявления геморрагического синдрома (носовые кровотечения, геморрагическая сыпь), которые отмечались у 22,2%. Единичных больных беспокоил кашель, дисфункция кишечника (таблица 1).

При физикальном обследовании у большинства (93,9 %) пациентов этой группы выявлялась гепатомегалия. Причем до 5 см печень была уве-

личена у 47,5 %, до 10 см — у 23,2 %, свыше 10 см — у 23,2 %. Увеличение селезенки обнаруживалось у 15,2 %. «Сосудистые звездочки» были замечены у 47,5 % больных циррозом печени. «Расширенная венозная сеть» на передней брюшной стенке и боковых поверхностях грудной клетки наблюдалась у 17,2%. Часты были проявления отеочно-асцитического синдрома. Так, асцит обнаруживался у 59,6 %, отеочность ног — у 34,3 %, у 5 пациентов были признаки гидроторакса. У 2-х пациентов выявлялась гинекомастия и у 1-го — контрактура Дюпюитрена.

При лабораторном обследовании больных этой группы повышение уровня билирубина сыворотки крови было у 70,7 %, причем свыше 100 мкмоль/л — у 12,1 %. Повышение тимоловой пробы отмечалось у 82,8 %, активности АЛТ — у 81,8 %. ПТИ был снижен у 72,7 %. Следует отметить, что у 3-х пациентов он был ниже 0,5. Увеличение содержания  $\gamma$ -глобулинов сыворотки крови наблюдалось у 44,4 % (таблица 2). У всех пациентов при УЗИ были обнаружены признаки, характерные для цирроза печени. Биопсия и сцинтиграфия в этой группе больных не проводилась из-за ясности диагноза.

Разнообразная сопутствующая патология регистрировалась у многих больных и в этой группе больных (таблица 3). Наиболее часто это были поражения желчевыводящих путей, так среди больных циррозом печени воспалительные заболевания желчевыводящих путей были выявлены у 21,2 %, а желчнокаменная болезнь у 10,1 % ( $p < 0,05$ , при сравнении с больными с минимальной биохимической активностью). Достаточно часто у больных циррозом печени диагностировались хронические гастриты (у 13,1 %) и язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (у 6,1 %), пиелонефриты (у 16,1 %). В связи с преобладанием среди этих лиц пациентов старших возрастных групп, заболевания сердечно-сосудистой системы обнаруживались у 23,2 %. Необходимо отметить, что сахарный диабет II типа сопутствовал циррозу печени у 8,1 % этих пациентов. Также у этих больных встречались «социальные болезни»: у 2-х — туберкулез, у 3-х — ВИЧ-инфекция. Единичные больные были с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, болезнями кожи и др.

Таблица 1 — Клинические симптомы у больных различными формами инфекции вирусного гепатита С (%)

Клинические симптомы и синдромы	ХГС с нормальной активностью АЛТ (n = 84)	ХГС с минимальной активностью АЛТ (n = 149)	ХГС с умеренной активностью АЛТ n = 88	ХГС с высокой активностью АЛТ n = 62	ХГС на стадии цирроза печени, n = 99
Болевой	41,7	50,3	63,6	56,5	55,6
Астеноневротический	19	28,2	44,3	41,9	71,7*
Тошнота, рвота	9,5	16,1	17,0	41,9*	27,7
Снижение аппетита	3,6	9,4	15,9	38,7	20,2
Горечь во рту	4,8	4,7	6,8	4,8	6,1
Повышение $t^{\circ}C$	3,6	6,0	5,6	19,4*	22,2**

## Окончание таблицы 1

Клинические симптомы и синдромы	ХГС с нормальной активностью АЛТ (n = 84)	ХГС с минимальной активностью АЛТ (n = 149)	ХГС с умеренной активностью АЛТ n = 88	ХГС с высокой активностью АЛТ n = 62	ХГС на стадии цирроза печени, n = 99
Боли в суставах	0	2,7	2,2	8,1	2,0
Кровоточивость	0	3,4	0	1,6	22,2
Увеличение печени	21,4	38,3	77,3	58,1	93,9*
Увеличение селезенки	0	3,4	1,1	6,4	15,2
«Сосудистые звездочки»	6,0	10,7	11,4	8,1	47,5

*Примечание:* \* различия достоверны по отношению к предыдущим группам; \*\* различия достоверны по отношению к предыдущим группам, кроме предшествующей ( $p < 0,05$ , метод сравнения 2-х пропорций).

Таблица 2 — Функциональные пробы печени у больных различными формами инфекции вирусного гепатита С

Показатели (%)	ХГС с нормальной активностью АЛТ (n = 84)	ХГС с минимальной активностью АЛТ (n = 149)	ХГС с умеренной активностью АЛТ (n = 88)	ХГС с высокой активностью АЛТ (n = 62)	ХГС на стадии цирроза печени (n = 99)
Билирубин общий выше нормы	29,8	32,9	46,6	77,4*	70,7*
Тимоловая проба выше нормы	25	43,6*	55,7	82,3*	82,8*
ПТИ ниже нормы	14,3	38,3*	43,2	71*	72,7*
$\gamma$ -глобулины выше нормы	0	20,1	18,2	14,5	44,4*

*Примечание:* \* различия достоверны по отношению к предыдущим группам ( $p < 0,01$ , метод сравнения 2-х пропорций)

Таблица 3 — Основная сопутствующая патология у больных различными формами инфекции вирусного гепатита С

Диагноз, n (%)	ХГС с нормальной активностью АЛТ (n = 84)	ХГС с минимальной активностью АЛТ (n = 149)	ХГС с умеренной активностью АЛТ (n = 88)	ХГС с высокой активностью АЛТ (n = 62)	ХГС на стадии цирроза печени (n = 99)
Воспалительные заболевания желчевыводящих путей	17 (20,2)	22 (14,8)	22 (25)	13 (21)	21 (21,2)
Желчнокаменная болезнь	0	5 (3,4)	4 (4,5%)	1 (1,6)	10 (10,8*)
Хронический гастрит,	9 (10,4)	16 (10,7)	13 (14,8)	3 (4,8)	13 (13,1)
Язвы желудка или двенадцатиперстной кишки	0	7 (4,7)	7 (8,0)	1 (1,6)	6 (6,1)
Хронический панкреатит	0	9 (6,0)	4 (4,5)	3 (4,8)	4 (4,1)
Хронический пиелонефрит	1 (1,1)	7 (4,7)	5 (5,7)	2 (3,2)	16 (16,2**)
Сахарный диабет II типа	0	1 (0,7)	2 (2,3)	2 (3,2)	8 (8,1)
Болезни сердечно-сосудистой системы	0	3 (2,0)	0	0	23 (23,2*)
Онкологические заболевания	0	2 (1,4)	1 (1,1)	0	1 (1,0)
ВИЧ-инфекция, n (%)	1 (1,1)	0	3 (3,4)	1 (1,6)	3 (3,0)

*Примечание:* \* различия достоверны по отношению к группе больных хроническим гепатитом с минимальной биохимической активностью; \*\* различия достоверны по отношению к предыдущим группам ( $p < 0,05$ , метод сравнения 2-х пропорций).

## 2.5 Сопутствующие изменения желчевыводящих путей и поджелудочной железы при хроническом гепатите С (по данным сонографического исследования)

Взаимосвязь патологии печени и желчных путей очевидна. Изменения в печени при обструкции желчевыводящих путей описаны еще в 1957 г. [39]. С другой стороны, нарушения желчеобразования и желчевыделения на уровне гепатоцита, патологические изменения внутриспеченочных желчных протоков, биохимического состава желчи могут стать причиной различных заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы, в том числе и желчнокаменной болезни [5–8].

Нами были проанализированы частота сонографических изменений желчевыводящих путей и поджелудочной железы у 152 больных хроническими формами гепатита С (ХГС, HCV-инфекции) разного возраста и пола при различной биохимической активности процесса в печени и стадии заболевания В зависимости от кратности повышения АЛТ активность ХГС считалась минимальной, если цифры АЛТ не превышали 3-х нормальных значений (N) АЛТ, умеренной — значения АЛТ находятся в пределах от 3 до 10 N, высокой — более 10 N [13]. Среди обследованных больных ХГС был у 103 мужчин и 49 женщин. Частота выявления изменений желчевыводящих путей и поджелудочной железы по данным УЗИ в зависимости от пола при ХГС представлена в таблице 4:

Таблица 4 — Частота выявления изменений желчных путей и поджелудочной железы по данным УЗИ в зависимости от пола при хроническом гепатите С

УЗИ-признак	Мужчины (n = 103), n (%)	Женщины (n = 49), n (%)
Уплотнение стенок ЖП	24 (23,3 ± 4,2)	15 (30,6 ± 6,6)
Деформация ЖП	12 (11,7 ± 3,2)	7 (14,3 ± 5,0)
Совокупность признаков, характеризующих воспалительные заболевания желчевыводящих путей	9 (8,7 ± 2,8)	11 (22,4 ± 6,0) p = 0,0284
Конкременты ЖП	4 (3,9 ± 1,7)	7 (14,3 ± 5,0) p = 0,0275
Отечность стенок ЖП	6 (5,8 ± 2,3)	1 (2,0 ± 2,0)
Увеличение ЖП	3 (2,9 ± 1,6)	3 (6,1 ± 3,4)
Уменьшение ЖП	0	3 (6,1 ± 3,4)
Густой осадок в ЖП	5 (4,9 ± 2,1)	3 (6,1 ± 3,4)
Перегиб ЖП	2 (1,9 ± 1,65)	5 (10,7 ± 4,4) p = 0,029
Полип ЖП	2 (1,9 ± 1,65)	0
Шварты ЖП	0	2 (4,1 ± 2,83)
Диффузные изменения ПЖ	11 (10,7 ± 3,1)	4 (8,1 ± 3,9)
Уплотнение ПЖ	7 (6,8 ± 2,5)	4 (8,1 ± 3,9)
Совокупность признаков, характеризующих хронический панкреатит	2 (1,9 ± 1,3)	2 (4,1 ± 2,8)

*Примечание:* статистически значимые отличия отмечены уровнем p (метод сравнения 2-х пропорций).

Частота выявления изменений желчевыводящих путей и поджелудочной железы среди мужчин и женщин по данным УЗИ в различных возрастных группах представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Частота выявления изменений желчных путей и поджелудочной железы по данным УЗИ в различных возрастных группах

УЗИ-признак	Возраст					
	до 20 лет (n=42), n (%)		21–40 лет (n = 59), n (%)		старше 40 лет (n = 51), n (%)	
	мужчины (n = 40)	женщины (n = 2)	мужчины (n = 38)	женщины (n = 21)	мужчины (n = 26)	женщины (n = 25)
Уплотнение стенок ЖП	6 (15 ± 5,6)	1	11 (28,9 ± 7,3)	5 (23,8 ± 9,5)	8 (30,8 ± 9,2)	9 (36 ± 9,8)
Деформация ЖП	2 (5 ± 3,5)	0	3 (7,9 ± 4,4)	3 (14,2 ± 7,8)	8 (30,8 ± 9,2) p = 0,02	4 (16 ± 7,5)
Совокупность признаков, характеризующих воспалительные заболевания желчевыводящих путей	0	0	3 (7,9 ± 4,4)	5 (23,8 ± 9,5)	6 (23,1 ± 8,4)	6 (24 ± 8,7)
Конкременты ЖП	0	0	2 (5,3 ± 3,6)	1 (4,7 ± 4,7)	2 (7,7 ± 5,3)	6 (24 ± 8,7)
Отечность стенок ЖП	0	0	0	0	5 (19,2 ± 7,9)	1 (4 ± 4,0)
Увеличение ЖП	0	0	1 (2,7 ± 2,6)	1 (4,7 ± 4,7)	2 (7,7 ± 5,3)	4 (16 ± 7,5)
Густой осадок в ЖП	0	0	0	4 (19 ± 8,8)	5 (19,2 ± 7,9)	1 (4 ± 4,0)
Перегиб ЖП	0	1	1 (2,7 ± 2,6)	2 (9,5 ± 6,6)	1 (3,8 ± 3,8)	2 (8 ± 5,5)
Диффузные изменения ПЖ	0	0	4 (10,8 ± 5,0)	3 (14,3 ± 7,8)	10 (38,5 ± 9,7) p = 0,01	7 (28 ± 9,2)
Уплотнение ПЖ	0	0	1 (2,7 ± 2,6)	2 (9,5 ± 6,6)	10 (38,5 ± 9,7) p = 0,0004	4 (16 ± 7,5)
Совокупность признаков, характеризующих хронический панкреатит	0	0	0	1 (4,7 ± 4,7)	2 (7,7 ± 5,3)	1 (4 ± 4,0)

*Примечание:* Статистически значимые отличия при сравнении с группой 21–40 лет отмечены уровнем p (метод сравнения 2-х пропорций)

В группах мужчин и женщин до 20 лет эти изменения регистрировались в единичных случаях. С увеличением возраста частота обнаружения различных изменений в желчевыводящих путях и поджелудочной железе возрастала как среди женщин, так и мужчин. Причем статистически значимо чаще у мужчин старше 40 лет чаще по сравнению с мужчинами 21–40 лет выявлялись деформации желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы и ее уплотнение. В остальных случаях, как у мужчин, так и у женщин в группе старше 40 лет более частое обнаружение изменений в желчевыводящих путях и поджелудочной железе не было статистически значимым. Следует отметить, что в возрасте старше 40 лет частота регистрации признаков, характеризующих воспалительные заболевания желчевыводящих путей, по данным УЗИ была примерно равной.

Кроме этого, у одного мужчины был выявлен кальциноз поджелудочной железы. Статистически значимо чаще у женщин обнаруживались вос-

палительные заболевания желчевыводящих путей, конкременты желчного пузыря и его перегибы.

В разных возрастных группах отличалась структура пациентов по биохимической активности. Так, среди больных до 20 лет пациентов с нормальной активностью АЛТ было  $33,3 \pm 7,3$  %, с минимальной биохимической активностью ХГС —  $47,6 \pm 7,7$  %, умеренной биохимической активностью ХГС —  $19,1 \pm 6,1$  %. В возрасте 21–40 лет было  $18,6 \pm 5,1$  % больных с нормальной биохимической активностью АЛТ,  $30,5 \pm 6,0$  % — с минимальной биохимической активностью ХГС,  $30,5 \pm 6,0$  % — с умеренной биохимической активностью ХГС и по  $10,2 \pm 3,9$  % — больных с высокой биохимической активностью ХГС и циррозом печени, вызванного HCV-инфекцией. Больных старше 40 лет с нормальной биохимической активностью АЛТ было лишь  $9,8 \pm 4,2$  %, что статистически значимо меньше при сравнении с пациентами до 20 лет ( $p = 0,0037$ ). В этой группе также было меньше и больных с минимальной биохимической активностью —  $13,7 \pm 4,8$  %, что статистически значимо меньше, чем в группе пациентов до 20 лет ( $p = 0,0001$ ) и 21–40 лет ( $p = 0,0373$ ). Больных с высокой биохимической активностью ХГС среди лиц старше 40 лет не было. В этой группе статистически значимо чаще ( $p = 0,001$ ) регистрировались больные циррозом печени, этиологическим фактором которого была HCV-инфекция, при сравнении с пациентами 21–40 лет.

При исследовании желчевыводящих путей и поджелудочной железы среди 30 больных ХГС (21 мужчина и 9 женщин) с нормальной биохимической активностью АЛТ у 17 была нормальная сонографическая картина. При этой же активности АЛТ у женщин такая нормальная картина по данным УЗИ была лишь у 3 из 9 (33,3%), среди мужчин — у 14 из 21 (66,6 %). При сонографическом исследовании больных с минимальной биохимической активностью (47 человек — 40 мужчин и 7 женщин) нормальная сонографическая картина желчевыводящих путей и поджелудочной железы наблюдалась у 33 (29 (61,7 %) мужчин и 4 (57,1 %) женщины). Среди 41 пациента с умеренной биохимической активностью ХГС (21 мужчина и 20 женщин) нормальная сонографическая картина желчевыводящих путей и поджелудочной железы была лишь у 11 (10 (47,6 %) мужчин и лишь 1 (5 %) женщина,  $p = 0,036$  при сравнении с мужчинами). Больных с высокой биохимической активностью ХГС было всего 7 (5 мужчин и 2 женщины). Причем нормальная сонографическая картина желчевыводящих путей и поджелудочной железы была у 3-х мужчин. При обследовании 27 больных циррозом печени (20 мужчин и 7 женщин), обусловленных HCV-инфекцией, нормальная сонографическая картина желчевыводящих путей и поджелудочной железы была только у 3 (2 (10 %) мужчин и 1 (14,3 %) женщины).

Частота выявления изменений желчевыводящих путей и поджелудочной железы по данным УЗИ в зависимости биохимической активности ХГС и у больных циррозом печени представлена в таблице 6. Чаще всего изменения желчевыводящих путей и поджелудочной железы выявлялись у больных циррозом печени и среди больной с умеренной биохимической активностью ХГС.



Таблица 6 — Частота выявления изменений желчных путей и поджелудочной железы по данным УЗИ в зависимости биохимической активности хронического гепатита С и у больных циррозом печени

УЗИ-признак	Биохимическая активность, n (%)				Цирроз печени, (n = 27)
	нормальная, (n = 30)	минимальная (n = 47)	умеренная, (n = 41)	высокая (n = 7)	
Уплотнение стенок ЖП	9 (30 ± 8,5)	7 (14,9 ± 5,2)	11 (26,8 ± 6,9)	1 (14,3 ± 14,3)	3 (11,1 ± 6,2)
Деформация ЖП	4 (13,3 ± 6,3)	1 (2,1 ± 2,1)	9 (22 ± 6,5)	1 (14,3 ± 14,3)	5 (18,5 ± 7,6)
Совокупность признаков, характеризующих воспалительные заболевания желчевыводящих путей	3 (10 ± 5,8)	2 (4,3 ± 3,0)	8 (19,5 ± 6,2) p = 0,021	1 (14,3 ± 14,3)	8 (29,6 ± 9,0) p = 0,0024
Конкременты ЖП	0	2 (4,3 ± 3,0)	4 (9,8 ± 4,6)	1 (14,3 ± 14,3)	3 (11,1 ± 6,2)
Отечность стенок ЖП	0	1 (2,1 ± 2,1)	0	0	4 (14,8 ± 7,0)
Увеличение ЖП	0	1 (2,1 ± 2,1)	1 (2,4 ± 2,4)	0	3 (11,1 ± 6,2)
Уменьшение ЖП	0	1 (2,1 ± 2,1)	1 (2,4 ± 2,4)	0	1 (3,7 ± 3,7)
Густой осадок в ЖП	0	0	0	0	0
Перегиб ЖП	0	3 (6,4 ± 3,6)	8 (19,5 ± 6,2)	1 (14,3 ± 14,3)	1 (3,7 ±)
Полип ЖП	1 (3,3 ± 3,3)	0	0		0
Шварты ЖП	2 (6,7 ± 4,6)	0	0	0	0
Диффузные изменения ПЖ	1 (3,3 ± 3,3)	0	7 (17,1 ± 5,9)	0	6 (22,2 ± 8,2) p <sub>1</sub> = 0,0104
Уплотнение ПЖ	0	0	7 (17,1 ± 5,9)	1 (14,3 ± 14,3)	7 (25,9 ± 8,6)
Совокупность признаков, характеризующих хр. панкреатит	1 (3,3 ± 3,3)	0	3 (7,3 ± 4,1)	0	0

*Примечание:* статистически значимые отличия отмечены уровнем p (сравнение с группой больных с минимальной активностью), p<sub>1</sub> (сравнение с группой больных с нормальной активностью АЛТ) (метод сравнения 2-х пропорций)

Статистически значимо чаще признаки, характеризующие воспалительные заболевания желчевыводящих путей регистрировались у пациентов с умеренной биохимической активностью ХГС (p = 0,021) и циррозом печени (p = 0,0024) при сравнении с больными минимальной биохимической активностью ХГС, диффузные изменения поджелудочной железы у больных циррозом печени (p = 0,0104) при сравнении с больными с нормальной активностью АЛТ. Также имелись различия при сравнении мужчин и женщин по частоте выявления изменений желчевыводящих путей и поджелудочной железы по данным УЗИ среди больных с одинаковой активностью процесса в печени. Так, по результатам УЗИ, признаки, характеризующие воспалительные заболевания желчевыводящих путей, обнаруживались у 1 (4,8 %) мужчины и у 2 (22,2 %) женщин с нормальной биохимической активностью АЛТ. Уплотнение стенок желчного пузыря наблюдалось у 7 (33,1 %) мужчин и 2 (22,2 %) женщин с этой активностью.

Среди больных с нормальной биохимической активностью АЛТ деформация желчного пузыря обнаруживалась у 2 (9,4 %) мужчин и 2 (22,2 %) женщин. При этой активности у 1 мужчины была выявлена перетяжка желчного пу-

зыря и еще у 1 — полип, у 2-х женщин — перегиб желчного пузыря и у 2-х — шварты. По результатам УЗИ одной женщине был выставлен диагноз хронического панкреатита (были диффузные изменения поджелудочной железы).

При сонографическом исследовании больных с минимальной биохимической активностью АЛТ (40 мужчин и 7 женщин) признаки, характерные для хронического холецистита по результатам УЗИ, были выявлены у 2 (5%) мужчин. У 7 (17,5 %) мужчин регистрировались уплотнение стенок, по 1 — деформация, уменьшение желчного пузыря, по 2 (по 5 %) — перегиб желчного пузыря, конкременты. У одного пациента ранее была произведена холецистэктомия. Среди женщин по одному случаю обнаруживались: увеличение, деформация, перегиб, увеличение желчного пузыря, густой осадок в желчном пузыре. У 1 пациентки ранее была произведена холецистэктомия. При УЗИ поджелудочной железы у 3 (7,5 %) мужчин были выявлены диффузные изменения, у 1 — склероз, у 1 пациента по результатам УЗИ были выявлены признаки, характерные для хронического панкреатита. Уплотнение стенок желчного пузыря выявлялась у 10 (47,6 %) мужчин и 1 (5 %) женщины, деформация желчного пузыря — у 5 (23,8 %) мужчин и 4 (20 %) женщин, перегиб желчного пузыря — у 2 (9,5 %) мужчин и 6 (30 %) женщин.

Среди женщин с этой активностью также наблюдалось уменьшение (1 случай) и увеличение (1 случай) желчного пузыря. При сонографическом исследовании поджелудочной железы у 3-х (14,3 %) мужчин выявлялись ее диффузные изменения, у 2 (9,5 %) — ее уплотнение, у 1 — кальцификаты и еще одному пациенту по результатам УЗИ был выставлен диагноз хронического панкреатита. У женщин диффузные изменения поджелудочной железы были обнаружены у 4 (20 %), уплотнение ее ткани — у 5 (25 %), липоматоз — у 2 (10 %) и 2-м было сделано заключение о наличии хронического панкреатита.

Среди пациентов с умеренной биохимической активностью ХГС воспалительные заболевания желчевыводящих путей по данным УЗИ были поставлены 2 (9,5 %) мужчинам и 6 (30 %) женщинам, ранее холецистэктомия была произведена 4 пациентам (2 (9,5 %) мужчинам и 2 (10 %) женщинам), у 4 (20 %) женщин были обнаружены конкременты. Уплотнение стенок желчного пузыря выявлялась у 10 (47,6 %) мужчин и 1 (5 %) женщины, деформация желчного пузыря — у 5 (23,8 %) мужчин и 4 (20 %) женщин, перегиб желчного пузыря — у 2 (9,5 %) мужчин и 6 (30 %) женщин. Среди женщин с этой активностью также наблюдалось уменьшение (1 случай) и увеличение (1 случай) желчного пузыря. При сонографическом исследовании поджелудочной железы у 3 (14,3 %) мужчин выявлялись ее диффузные изменения, у 2 (9,5 %) — ее уплотнение, у 1 — кальцификаты и еще одному по результатам УЗИ был выставлен диагноз хронического панкреатита. У женщин диффузные изменения поджелудочной железы были обнаружены у 4 (20 %), уплотнение ее ткани — у 5 (25 %), липоматоз — у 2 (10 %) и 2-м было сделано заключение о наличии хронического панкреатита.

Больных с высокой биохимической активностью ХГС было всего 7 (5 мужчин и 2 женщины). У 1 мужчины обнаруживались конкременты и у 1 — уплотнение стенок протоков. У 1 женщины регистрировалось утолщение стенок и у 1 — перегиб, уплотнение стенок желчного пузыря и ей же был поставлен диагноз хронического холецистита. Среди больных с высокой биохимической активностью ХГС лишь у 1 женщины был выявлен склероз поджелудочной железы, у остальных пациентов при сонографическом исследовании изменений ее не было зарегистрировано.

При обследовании 27 больных циррозом печени (20 мужчин и 7 женщин), обусловленных HCV-инфекцией, (по данным УЗИ) признаки, характерные для воспалительных заболеваний желчевыводящих путей, были выявлены у 8 больных циррозом печени (6 (30 %) мужчин и 2 (28,6 %) женщины). Кроме этого у 3 (42,9 %) женщин были обнаружены конкременты в желчном пузыре, по одному случаю — густой осадок, уменьшение, увеличение желчного пузыря. Среди мужчин были зарегистрированы следующие изменения в желчном пузыре и желчевыводящих путях: уплотнение стенок — 3 (15 %) случая, деформация — 5 (25 %), густой осадок — 3 (15 %), увеличение желчного пузыря — 2 (10 %), отечность стенок — 3 (15 %), перегиб, полип — по одному случаю. При сонографическом исследовании поджелудочной железы у 6 (30 %) мужчин и 1 (14,3 %) женщины было выявлено ее уплотнение, у 4 (20%) мужчин и 2 (28,6 %) женщин — диффузные изменения, у 1 мужчины и 1 женщины — склероз.

**Заключение.** В кабинетах инфекционных заболеваний поликлиник по поводу хронических вирусных поражений печени и выявления маркеров парентеральных вирусных гепатитов наблюдаются в основном лица трудоспособного возраста мужского пола. Большую часть наблюдавшихся составили «здоровые» люди с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов (aHCV — 28,8% и HbsAg — 25,9 %). Лица старше 60 лет составили довольно значимую часть среди больных хроническим вирусным гепатитом неуточненной этиологии ( $31,5 \pm 4,55$  %) и циррозами печени вирусной этиологии ( $44,4 \pm 11,7$  %), что позволяет предположить важность сопутствующей патологии, давности заражения в формировании хронического поражения печени. Тактика обследования среди традиционных групп риска развития парентеральных гепатитов и диспансерного наблюдения лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов требует усовершенствования и применения новых организационных форм (введения элементов диспансерного наблюдения больных хроническими вирусными поражениями печени и лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов в наркодиспансерах, психиатрических больницах, в пенитенциарной системе, центрах гемодиализа и т. п.)

Среди длительно (более 3-х лет) наблюдающихся в КИЗах поликлиник по поводу HCV-инфекций более половины (30 из 56) больных были пациентами в возрасте до 40 лет, среди пациентов с HBV-инфекцией все воз-

растные группы были представлены равномерно. Прогрессирование заболевания (формирование хронического гепатита и (или) цирроза печени) за время диспансерного наблюдения зарегистрировано у 19 больных из 56 с HCV-инфекцией и у 17 из 27 пациентов с HBV-инфекцией. У многих наблюдавшихся больных выявлялась многообразная сопутствующая патология, в основном — органов пищеварения. Длительное диспансерное наблюдение в КИЗах поликлиник способствует своевременной диагностике прогрессирования заболевания и отбору больных для проведения терапии препаратами ИФН.

Среди госпитализированных больных гепатитом С преобладали пациенты с минимальной активностью гепатита (27,3 %), мужчины (67,8 %). Молодые люди (до 20 лет) преобладали в группе больных с нормальной активностью АЛТ (52,4 %), наибольшее число лиц старше 60 лет было среди больных циррозом печени (23,2 %). Впервые анти-HCV наиболее часто выявлялись у пациентов с высокой (51,6 %) и минимальной активностью (42,3 %) гепатита С. Более 5 лет анти-HCV обнаруживались у больных со сформировавшимся циррозом печени (20,2 %), что подтверждает необходимость диспансерного наблюдения за лицами с анти-HCV с целью своевременной диагностики прогрессирования заболевания. Следует отметить, что у больных циррозом печени достоверно чаще, чем в других группах, регистрировались различные парентеральные вмешательства (59,6 %) и злоупотребление алкоголем (22,2 %).

Во всех группах больные предъявляли разнообразные жалобы, в основном диспепсического и астеновегетативного характера. Наиболее часто это были жалобы на слабость (чаще больные циррозом печени — 71,7 %, более редко — больные гепатитом с нормальной биохимической активностью — 19 %), тяжесть и (или) боли в правом подреберье (чаще пациенты с гепатитом умеренной активности — 63,6 %, реже лица с гепатитом с нормальной активностью АЛТ — 41,7 %). Тошнота, рвота чаще регистрировались среди больных циррозом печени (27,3 %), реже у больных с гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ (9,5 %). Снижение аппетита выявлялось у 38,7 % среди пациентов с высокой биохимической активностью гепатита и у 3,6 % пациентов с гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ. Горечь во рту беспокоила 6,8 % (наиболее часто) больных гепатитом умеренной активности и по 4,7 % (реже других) больных гепатитом минимальной активности и с нормальной активностью АЛТ. Повышение температуры тела выявлялось чаще всего у больных с высокой активностью гепатита (19,4 %), циррозом печени (22,2 %), а среди пациентов с гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ лишь в 2 случаях. Единичные больные гепатитом минимальной и умеренной биохимической активности жаловались на зуд кожных покровов, но этот симптом чаще отмечался среди больных циррозом печени (11,1 %) и гепатитом высокой биохимической активностью (8,1 %). На арталгии предъявляли жалобы единичные больные в группах больных гепати-

тами с минимальной и умеренной биохимической активностью, циррозом печени и 8,1 % пациентов — с высокой биохимической активностью гепатита.

При объективном исследовании гепатомегалия выявлялась чаще всего у больных гепатитом с умеренной (77,3%) и высокой биохимической активностью (58,1 %), наиболее редко с гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ (20,2 %). Увеличение селезенки обнаруживалось у больных циррозом печени в 15,2 % случаев и у единичных больных в группах с биохимической активностью. Во всех группах были лица с «сосудистыми звездочками»: 47,5% среди больных циррозами печени, 11,4 % — среди пациентов с умеренной биохимической активностью гепатита, 10,7 % — среди больных с минимальной биохимической активностью, 8,1 % — с высокой биохимической активностью и 6 % — с нормальной биохимической активностью АЛТ. У больных циррозом печени также обнаруживалась расширенная венозная сеть (17,2 %) и проявления геморрагического синдрома (22,2 %).

При биохимическом исследовании крови гипербилирубинемия регистрировалась у 77,4 % больных с высокой биохимической активностью гепатита, у 70,4 % — пациентов с циррозом печени, у 46,6 % — с умеренной биохимической активностью гепатита, у 32,9 % — с минимальной биохимической активностью, у 29,8 % — с гепатитом с нормальной активностью АЛТ. У большинства больных также обнаруживалось повышение тимоловой пробы: наиболее часто у больных циррозом печени (82,8 %), всех реже — у больных гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ (25 %). Повышение активности АЛТ выявлялось у 81,8 % пациентов с циррозом печени. В остальных группах повышение АЛТ соответствовала активности. Снижение ПТИ также встречалось во всех группах: от 72,7 % среди больных циррозом печени и 71,8 % среди пациентов с гепатитом высокой биохимической активности до 14,3% у лиц с гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ. Повышение количества  $\gamma$ -глобулинов регистрировалось у 44,4 % больных циррозом печени, 20,1% пациентов с гепатитом минимальной биохимической активности, 18,2 % — умеренной биохимической активности, 14,5 % — высокой биохимической активности.

При проведении УЗИ во всех группах, кроме больных циррозом печени, выявлялась нормальная сонографическая картина у некоторых пациентов: от 33,3 % среди лиц с гепатитом с нормальной биохимической активностью до 3,4 % у больных гепатитом умеренной биохимической активности. В то же время, у единичных больных во всех группах определялись признаки портальной гипертензии, жирового гепатоза, а у 2 пациентов с гепатитом умеренной биохимической активности были УЗИ-признаки перехода в цирроз. Некоторым пациентам была проведена скintiграфия печени, по результатам которой также отмечались разнообразные изменения во всех группах — от нормальной картины до перехода в цирроз (у пациента с гепатитом высокой активности). 44 больным определялась РНК HCV

методом ПЦР — единичные отрицательные результаты были среди пациентов с умеренной и высокой биохимической активностью гепатита (по 2). Также неоднозначные ответы были и при проведении морфологического исследования биоптата печени (38 наблюдений) у больных с различной активностью гепатита: нормальной строение печени встречалось не только у пациентов с гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ, но и с умеренной биохимической активностью, а формирование цирроза выявлялось в одном случае и среди лиц с гепатитом с нормальной биохимической активностью АЛТ.

Разнообразная сопутствующая патология регистрировалась у многих больных во всех группах. Наиболее часто это были поражения желчевыводящих путей, так среди больных циррозом печени воспалительные заболевания желчевыводящих путей по данным УЗИ были выявлены у 21,2 %, а желчнокаменная болезнь у 10,1 % ( $p = 0,0217$ , при сравнении с больными с минимальной биохимической активностью). Также часто хронический холецистит выявлялся у больных умеренной (25 %) и высокой (21 %) биохимической активностью, а среди пациентов с минимальной биохимической активностью гепатита — у 14,5 %. Желчнокаменная болезнь определялась у 4,5 % больных с умеренной биохимической активностью гепатита и у 3,4 % — с минимальной биохимической активностью АЛТ. В других группах это были единичные больные. Второй по распространенности патологией были заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, хронические гастриты обнаруживались у 14,8 % пациентов с умеренной активностью гепатита, у 13,1 % циррозом печени, у 10,7 % с минимальной активностью гепатита, в других группах — несколько реже. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были у 8 % больных с умеренной биохимической активностью гепатита, у 4,7 % — с минимальной биохимической активностью АЛТ, в других группах — у единичных больных. Следует отметить, что у больных циррозом печени у 16,2 % ( $p = 0,004$ , при сравнении с больными с минимальной биохимической активностью) выявлялся пиелонефрит, в других группах значительно реже.

## Литература

1. *Апросина, З. Г.* Хронические диффузные забоевания печени (современные тенденции) / З. Г. Апросина // Клин. фармакология и терапия. — 1996. — № 1. — С. 14–18.

2. *Игнатова, Т. М.* Естественное течение хронической HCV-инфекции / Т. М. Игнатова // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 20–29.

3. *Майер, К.-П.* Гепатит и последствия гепатита / К.-П. Майер. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 432 с.

4. *Никитин, И. Р.* Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита: автореф. дис. ...д-ра мед.наук: 14.00.10 / И. Р. Никитин. — М., 2000. — 42 с.

5. Оценка состояния желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей у больных хроническим гепатитом С / Ю. В. Лобзин [и др.] // Тер. архив. — 2005. — № 2. — С. 66–69.

6. Палатова, Л. Ф. Взаимосвязь патологии печени и желчных путей / Л. Ф. Палатова, Л. П. Котельникова // Рос. гастроэнтерол. журнал. — 2000. — № 2. — С. 78–83.

7. Пальцев, А. И. Состояние билиарного тракта у больных хроническими вирусными гепатитами / А. И. Пальцев, М. Ф. Осипенко, Н. Б. Волошина // Тер. архив. — 2005. — № 1. — С. 72–76.

8. Шарафанова, Т. И. Билиарная патология у больных, инфицированных вирусами гепатитов G и TT / Т. И. Шарафанова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 4. — С. 94–97.

9. Alberti, A. Natural history of hepatitis C / A. Alberti, L. Chemello, L. Benvegna // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 31(1). — P. 17–24.

10. Alter, H. J. Recovery. Persistence and sequel in hepatitis C virus infection: a prospective on long-term outcome / H. J. Alter, L. B. Seef // Semin. Liver Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 929–938.

11. Assessment of histological features in chronic hepatitis C / K. Jarmay [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2002. — № 49. — P. 239–243.

12. Bonkovsky, H. L. Iron and chronic viral hepatitis / H. L. Bonkovsky, B. F. Banner, A. L. Rothman // Hepatology. — 1997. — Vol. 25. — P. 759–768.

13. Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging / V. J. Desmet [et al.] // Hepatology. — 1994. — Vol. 19, № 6. — P. 1513–1520.

14. Colombo, M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma / M. Colombo // Semin. Liver Dis. — 1999. — № 19. — P. 263–269.

15. Corrao, G. Independent and combined action of hepatitis C virus infections and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis / G. Corrao, S. Arico // Hepatology. — 1998. — Vol. 27. — P. 914–919.

16. Dusheiko, G. M. The natural course of chronic hepatitis C: implication for clinical practice / G. M. Dusheiko // J. Viral. Hepat. — 1998. — № 5. — P. 9–12.

17. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C / F. Pessione [et al.] // Hepatology. — 1998. — Vol. 27 (6). — P. 1717–1722.

18. Extrahepatic manifestation of hepatitis C among United States male veterans / H. B. El-Serag [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 36. — P. 1439–1445.

19. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated in vitro neutralization / P. Farci [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — № 91. — P. 7792–7796.

20. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis / L. F. Hourigan [et al.] // Hepatology. — 1999. — Vol. 29. — P. 1215–1219.

21. Genotype 1 is associated with a slower progression of fibrosis in untreated patients with mild hepatitis C / P. Marcellin [et al.] // J. Viral. Hepat. — 1999. — № 21. — P. 127–131.

22. *Gordon, S.* Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission / S. Gordon, N. Bayati, A. Silverman // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28. — P. 562–567.

23. Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatitis: role of HFE gene mutations / A. Piperno [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28. — P. 1105–1109.

24. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C / H. Fontaine [et al.] // *Hum. Pathol.* — 2001. — № 32. — P. 904–909.

25. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype / L. Rubbia-Brandt [et al.] // *J. Hepatology*. — 2000. — Vol. 33. — P. 106–115.

26. *Hezode, C.* Factors associated with steatosis and relationship between steatosis and the severity of the disease in patients with chronic hepatitis C / C. Hezode, F. Roudot-Thoraval, M. P. Bralet // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2000. — № 24. — P. 82–87.

27. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC) / C. Puoti [et al.] // *J. Hepatol.* — 2002. — № 37. — P. 117–123.

28. *Hoofnagle, J. H.* Course and outcome of hepatitis C / J. H. Hoofnagle // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — P. 21–29.

29. Host genetic factors influence progression in chronic hepatitis C / E. T. Powell [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 31. — P. 828–833.

30. *Kenny-Walsh, E.* For the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcome after hepatitis C infection from contaminated anti-D globulin / E. Kenny-Walsh // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1228–1233.

31. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions / C. Hezode [et al.] // *J. Hepatology*. — 1999. — Vol. 31. — P. 979–984.

32. *Marcellin, P.* Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease / P. Marcellin // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31(1). — P. 9–16.

33. *Marcellin, P.* Clinical picture and evolution of hepatitis C / P. Marcellin, S. Erlinger // *Bull. Acad. Natl. Med.* — 1996. — P. 1267–1278.

34. Metabolic cofactors play an important role in fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C / A. Alberti [et al.] // *Hepatology*. — 2002. — № 36. — P. 195–200.

35. *Mondelli, M. U.* Clinical significance of hepatitis C virus genotypes / M. U. Mondelli, E. Silini // *J. Hepatology*. — 1999. — Vol. 31(1). — P. 65–70.

36. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis / T. Chiba [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31, № 4. — P. 552–558.



37. National Institute of Health Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36, № 5(1). — P. 2–20.
38. Natural history of chronic hepatitis C / L. Pagliaro [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31. — P. 28–41.
39. *Poper, H.* Liver: structure and function / H. Poper, F. Schaffner. — New York-Toronto-London, 1957.
40. *Poynard, T.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 825–832.
41. Predictors of progression of liver disease in chronic hepatitis C patients with minimal fibrosis : kinetic of serum tumor necrosis factors and transforming growth factors serum levels / M. Neuman [et al.] // *Clin. Biochem.* — 1999. — № 24. — P. 357–365.
42. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study / C. Niederau [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28. — P. 1687–1695.
43. *Puoti, C.* Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? / C. Puoti, R. Castellacci, F. Montagnese // *Dig. Liver Dis.* — 2000. — № 32. — P. 634–643.
44. Rates and risk factors Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard [et al.] // *J. Hepatol.* — 2001. — № 34. — P. 730–739.
45. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C / A. Kasahara [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 27. — P. 1394–1402.
46. Epidemiological factors Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver diseases: a French survey of 6664 patients / F. Roudot-Thoraval [et al.] // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 26. — P. 485–490.
47. *Russo, M. W.* Should patients with chronic hepatitis C who have normal ALT levels be treated? / M. W. Russo, R. S. Brown // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2001. — № 3. — P. 49–53.
48. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C / L. E. Adinolfi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — № 46. — P. 1677–1683.
49. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanin transaminase activity / P. Mathurin [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 27. — P. 868–872.
50. Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation / D. Andrew [et al.] // *J. Hepatol.* — 2001. — № 34. — P. 314–320.
51. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis / H. Fujie [et al.] // *J. Med. Virol.* — 1999. — Vol. 59. — P. 141–145.
52. Clinical outcome Clinical outcome after transfusion-associated hepatitis C / M. J. Tong [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1463–1466.

53. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relation with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population / L. J. Fanning [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 31. — P. 1334–1337.

54. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies / L. Castera [et al.] // *Gut*. — 2003. — № 52. — P. 288–292.

55. *Seeff, L. B.* Natural history of hepatitis C / L. B. Seeff // *Am. J. Med.* — 1999. — № 27. — P. 10–15.

56. Long-term mortality after transfusion non-A, non-B hepatitis / L. Seeff [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — № 327. — P. 1906–1911.

57. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study / L. B. Seeff [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — Vol. 33. — P. 455–463.

58. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infections: results of a case-control study / L. Serfaty [et al.] // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 26. — P. 776–779.

59. Predictive factors of fibrosis progression in patients with mild hepatitis C / L. Serfaty [et al.] // *Gut*. — 2000. — № 34. — P. 355–363.

60. The importance of cofactors in the histologic progression of minimal and mild chronic hepatitis C / S. Shev [et al.] // *Liver*. — 1997. — № 3 (17). — P. 215–223.

61. Factors associated with severity and disease progression in chronic hepatitis C / N. S. Tassopoulos [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 1998. — № 45. — P. 1678–1683.

62. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening / M. Vogt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 866–870.

63. Histological progression during short-term follow-up of patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Wali [et al.] // *J. Viral. Hepat.* — 1999. — № 6. — P. 445–452.

64. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study / M. Wiese [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32. — P. 91–96.

65. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection / T. E. Wiley [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28. — P. 805–809.

66. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study / M. Wright [et al.] // *Gut*. — 2003. — № 52. — P. 574–579.

67. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C / J. P. Zarski [et al.] // *J. Hepat.* — 2003. — № 38. — P. 307–314.

## ГЛАВА 3

# КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

### 3.1 Особенности клеточного иммунного ответа при хроническом гепатите С

Поскольку HCV, как и другие вирусы, является внутриклеточным паразитом, наибольшее значение в защите организма хозяина имеет клеточный вирусоспецифический иммунный ответ [9, 21]. При HCV-инфекции он, как и гуморальный, носит поликлональный и мультиспецифический характер [10, 31].

Исследования последних лет, свидетельствующие о присутствии в клетках печени вирусспецифических Т-лимфоцитов, повышении уровня виремии и развитии фульминантных форм гепатита на фоне иммуносупрессивной терапии, подтвердили иммуноопосредованный патогенез гепатита С [47, 58, 59].

Данные о Т-клеточном ответе, полученные при изучении иммунных клеток периферической крови *in vitro* могут лишь частично отражать иммунные события в ткани печени, являющейся, по-видимому, местом преимущественного присутствия Т-клеток в острой фазе инфекции [51, 55, 58].

Ключевую роль в иммунопатогенезе ХГС отводят недостаточности и качественным особенностям CD4<sup>+</sup> Т-хелперного ответа на ранних этапах инфекции [41]. Как известно, для активации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов-хелперов необходимо распознавание ими вирусных антигенных пептидов, представленных молекулами главного комплекса гистосовместимости человека HLA II класса на поверхностной мембране антиген-презентирующих клеток (макрофагов, дендритических клеток, В-лимфоцитов) [9, 21]. В зависимости от типа цитокинового профиля Тх клетки делятся на 2 группы: Тх1 и Тх2. Первые продуцируют ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2, стимулируя Т-клеточный ответ и активность цитотоксических Т-лимфоцитов, а вторые продуцируют ИЛ-4 и ИЛ-10, стимулируя В-клеточный ответ [9, 21]. Направление дифференцировки Т-хелперных лимфоцитов, от которых зависит форма специфического иммунного ответа, контролируется рядом цитокинов, среди которых центральное место занимает ИЛ-2. Он активирует Тх1-клетки в ответ на антигенную стимуляцию, стимулирует их пролиферацию, цитолитическую активность натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов и созревание В-лимфоцитов [28].

У лиц с различным исходом ОБГ-С показано, что интенсивность CD4<sup>+</sup> Т-клеточного ответа к антигенам HCV в целом, а также преимущественная продукция Т-хелперов 1-го типа коррелируют с саморазрешением инфекции [29, 57]. Элиминация вируса произошла у пациентов, у которых обнаруживался интенсивный Тх ответ на широкий спектр вирусных белков и повышенный уровень цитокинов Тх1 клеток. При хронизации ОБГ-С наблюдается слабый CD4<sup>+</sup> Т-клеточный ответ и обратное соотношение числа

Т-хелперов (преобладание количества Т-хелперов 2-го типа) и продуцируемых ими цитокинов [36, 41].

При саморазрешившейся острой HCV-инфекции вирус-специфические CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты-хелперы и цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты продолжают длительное время обнаруживаться в периферической крови (даже после исчезновения анти-HCV) [53, 63]. Характеристика этого HCV-специфического Т-клеточного ответа, поддерживаемого Т-хелперами 1-го типа, позволяет предполагать, что клиническое и вирусологическое саморазрешение HCV-инфекции, по-видимому, не означает полной эрадикации вируса, персистенция которого в минимальных количествах сохраняется под контролем иммунного ответа, а также позволяют предположить существование долгоживущих Тх клеток памяти [52, 59].

У хронически HCV-инфицированных пациентов значительно увеличено содержание вирусспецифических Тх2 клеток и их цитокинов [20, 34, 35]. Нарушение баланса Тх1/Тх2 цитокиновой продукции может играть важную роль в иммунопатогенезе хронической HCV-инфекции [14, 32].

Исследования HCV-специфического CD4<sup>+</sup> Т-хелперного ответа в периферической крови больных с хронической HCV-инфекцией в различных стадиях, выявили прямую зависимость его активности от длительности течения инфекции, а также преобладание CD4<sup>+</sup> Т-хелперов, распознающих core и NS4 антигены [43, 65]. Высокая иммуногенность core и NS4 антигенов подтверждена обнаружением core- и NS4-специфических CD4<sup>+</sup> Т-хелперов в ткани печени [65].

Цитотоксические лимфоциты играют существенную роль в патогенезе вирусных болезней [21]. При хронической HCV-инфекции выявляется, как правило, активный CD8<sup>+</sup> цитотоксический ответ (хотя и менее активный, чем при саморазрешающейся HCV-инфекции) [58]. HCV-специфические ЦТЛ при хронической HCV-инфекции обнаруживаются, преимущественно, в ткани печени — месте основной локализации инфицированных HCV клеток [33, 38]. Они распознают множество эпитопов структурных и неструктурных белков вируса (к настоящему времени обнаружено более 20 эпитопов-мишеней цитотоксических Т-лимфоцитов), презентацию которых осуществляют молекулы HLA I класса [56]. Выраженность CD8<sup>+</sup> цитотоксического ответа при хронической HCV-инфекции различна — от не поддающегося обнаружению у части больных до выраженного, определяющегося не только в печени, но и в периферических лимфоцитах [58]. Результаты исследований показывают, что вирус способен персистировать даже при наличии активного CD8<sup>+</sup> цитотоксического ответа, который становится основным механизмом прогрессирования поражения печени [50, 64].

В ряде работ показано, что уровень виремии значительно ниже у пациентов с детектируемым ЦТЛ-ответом [56, 58], но в других не подтверждается найденная закономерность [30, 42]. Пациенты с детектируемой анти-HCV ЦТЛ-активностью в печени имели более высокий уровень сыво-

роточных аминотрансфераз и более выраженное перипортальное и портальное воспаление по данным гистологических исследований [26].

Цитотоксические лимфоциты играют, по-видимому, некоторую роль в ограничении репликации HCV. Этот ответ недостаточен для полной элиминации вируса при хронической инфекции, и, кроме того, может вызывать повреждение печени [14, 58].

В поражении инфицированных HCV гепатоцитов рассматриваются:

- 1) прямой цитолитический эффект вируса;
- 2) иммуноопосредованное повреждение, представляющее собой либо непосредственное взаимодействие ЦТЛ с клеткой-мишенью, либо опосредованное цитокинами (ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$ , а также ИФН- $\gamma$ , высвобождаемые из активированных ЦТЛ, могут индуцировать клеточную гибель даже без открытого контакта с ЦТЛ);
- 3) индуцированный вирусом аутоиммунный механизм повреждения [23]. В пользу, преимущественно, иммуноопосредованного механизма поражения печени свидетельствует эффект коротких курсов глюкокортикостероидов, ведущих у большей части больных ХГС к снижению уровня сывороточных аминотрансфераз и повышению уровня вирусемии [23, 26].

В ходе развития инфекционного процесса вне зависимости от вида возбудителя значительно снижается антиокислительная активность плазмы крови, что приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов, появлению свободных радикалов с повреждением клеточных мембран [2, 25]. Повышенная оксидантная активность у больных ХГС вызывает снижение пролиферации Т-лимфоцитов и продукции ИЛ-2, что сопряжено с поляризацией Тх в сторону Тх2-клеток [24].

Многие авторы описывают количественные нарушения иммунных клеток при ХГС: снижение количества Т-лимфоцитов (CD3), CD4+, CD8+ и CD16+ клеток со снижением иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) и повышением количества В-лимфоцитов и малодифференцированных 0-лимфоцитов [1, 10, 54]. Преобладание Т-супрессорной активности над Т-хелперной характерно для хронических вирусных гепатитов, а дефицит Т-супрессоров часто выявляется при аутоиммунном гепатите [3]. Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс) может отражать тяжесть клинического течения хронических заболеваний печени [16]. Повышение индекса CD4/CD8, связанное с миграцией CD8+ клеток в орган-мишень, может быть обусловлено аутоиммунным компонентом [21].

Считается доказанной ведущая роль Т-клеточного звена иммунитета в определении исхода ОВГ-С (выздоровление или хронизация), тогда как клиническое значение тех или иных иммунных нарушений, сопутствующих ХГС, изучены еще недостаточно. Состояние клеточного звена иммунитета может определять эффективность этиотропной терапии, чему в настоящее время уделяется недостаточно внимания.

*Состояние неспецифического иммунитета* играет большую роль в динамике инфекционного процесса. От своевременности оценки уровня интоксикации и определения неспецифической резистентности организма зависит адекватность и эффективность назначаемой терапии. В последнее время особое внимание уделяется простым, доступным, не требующим дополнительных затрат методам оценки интоксикации и иммунной реактивности организма [5]. К таким методам относится определение интегративных формализованных показателей, таких, как гематологические индексы интоксикации, в основу которых положена полярность различных клеточных группировок лейкоцитарной формулы крови. Эти индексы отражают степень выраженности интоксикации, а также иммунный ответ макроорганизма. Большое значение придается не абсолютной или относительной величине показателей клеточного состава крови, а их соотношению и сбалансированности факторов иммунитета и неспецифической защиты организма [4]. Большое влияние на показатели лейкоцитарной формулы крови оказывают различные медикаменты, особенно обладающие иммуносупрессорными или иммуномодулирующими свойствами [19]. При использовании иммуномодуляторов изучение лейкограммы в динамике может служить одним из основных критериев рациональной тактики их применения [5, 19].

Иммунные клетки и клетки крови развиваются в костном мозге из стволовых кроветворных клеток [9]. Учитывая возможность репликации HCV в клетках крови и костного мозга, можно предположить вероятность изменения соотношения различных клеток периферической крови при ХГС, что можно оценить с помощью гематологических показателей интоксикации. Имеются попытки использовать эти показатели для оценки эффективности терапии ХГС ронколейкином [18].

Представляется целесообразным использовать гематологические показатели интоксикации у больных ХГС в процессе терапии интерфероном и ронколейкином в качестве критерия эффективности терапии.

### **3.2 Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа при хроническом гепатите С**

Цитокины контролируют процессы пролиферации, дифференцировки и функциональную активность всех иммунокомпетентных клеток.

Цитокины разделяются на несколько семейств: интерлейкины (осуществляют гуморальную связь между лейкоцитами); интерфероны (осуществляют естественную защиту организма от вирусов); колониестимулирующие факторы (способствуют продукции форменных элементов крови, в том числе лимфоцитов и макрофагов), факторы некроза опухолей; факторы, трансформирующие рост клеток; ростовые факторы) [9].

Цитокины синтезируются моноцитами (макрофагами, Т-хелперами) и, в меньшей степени, нейтрофилами, В-лимфоцитами, натуральными килле-

рами и Т-лимфоцитами цитотоксической субпопуляции [21]. Учитывая подавляющий уровень цитокинопродукции, моноциты и Т-хелперные лимфоциты относятся к основным иммунорегуляторным клеткам. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, не проявляя поэтому системных эффектов [21].

Известно, что характер иммунного ответа зависит от доминирующего участия клонов CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов-хелперов (Тх) 1 (Тх1) или 2 (Тх2) типа, которые различаются по продуцируемым ими цитокинам и роли в стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу [21]. Активация Тх1, продуцирующих ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ФНО - $\alpha$  и - $\beta$ , ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в защите от внутриклеточных возбудителей, включая вирусы [9, 13]. Тх2 секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-13, стимулирующие, преимущественно, гуморальное звено иммунитета. Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Тх1 и Тх2, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов [9, 21]. Дефекты цитокиновой сети связаны, как правило, с негативным влиянием Тх1 и Тх2 на активацию противоположных клонов (реципрокные отношения). Одновременное включение функций Тх1 и Тх2 тормозит развитие любой формы иммунного ответа и приводит к внешним признакам недостаточности иммунной функции либо иммунодефицита, что нередко наблюдается при патологических состояниях [21].

В зависимости от влияния на воспалительный процесс цитокины разделяют на провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10) [8, 11]. При хронических вирусных заболеваниях, в том числе ХГС, показана длительная активация макрофагов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, однако их патогенетическое и клиническое значение изучено еще крайне недостаточно [8, 11, 18]. Активация продукции провоспалительных цитокинов характерна и для латентных форм ХГС [6, 39].

Цитокины крови инактивируются в печени. Нарушение этой инактивации при болезнях печени может служить причиной иммунных нарушений [26].

Вирус гепатита С способен ингибировать активность мРНК ряда цитокинов ( $\alpha$ -ИФН,  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6) и активировать мРНК ИЛ-8, что может являться причиной неэффективности препаратов ИФН, как показано в культурах клеток [17].

Условием ответа клеток на действие цитокинов является наличие на их поверхности достаточного количества рецепторов, обладающих высоким сродством к цитокину и способностью обеспечить передачу сигнала внутрь клетки [9]. На покоящихся клетках определяется небольшое число цитокиновых рецепторов, однако оно недостаточно для обеспечения ответа на соответствующий фактор. Под влиянием индуктора, число рецепторов на по-

верхности клеток увеличивается до необходимого уровня или в их составе появляются дополнительные полипептидные цепи [21]. Совпадение условий включения секреции цитокинов и условия экспрессии их рецепторов на клетках-мишенях обеспечивает локальный характер действия цитокинов [27].

Исследованиями последних лет показано, что нарушение баланса продукции цитокинов Тх1/Тх2 клетками играет важную роль в иммунопатогенезе HCV-инфекции, способствуя нарушению лизиса зараженных гепатоцитов и элиминации вирусных частиц с развитием хронического воспаления [3]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что преимущественное участие цитокинов, продуцируемых Тх2 клетками, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса при HCV-инфекции, а Тх1 — со спонтанным выздоровлением при ОГС и элиминацией возбудителя [14, 32]. При ХГС также предполагается, что более выраженный Тх1-ответ соответствует более благоприятному течению болезни с меньшей выраженностью воспаления и способен контролировать вирусную нагрузку [58].

Цитокины, вырабатываемые Тх1 (ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ ), принимают участие в клеточном иммунном ответе и ассоциируются с защитным противовирусным эффектом [13]. Недостаток продукции ИЛ-2 может способствовать хронизации HCV-инфекции [46]. В то же время, преобладание Тх2- цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), которые усиливают гуморальный иммунный ответ, может вести к утяжелению течения заболевания и переходу его в хроническую форму [44]. Поэтому при ХГС очень важен цитокиновый профиль, его дисбаланс между Тх1 и Тх2, который может иметь патогенетическое значение и играть роль при хронизации гепатита С [32, 37]. Установлено, что концентрация растворимого рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2р) при ХГС значительно возрастает по сравнению с контролем [22, 62]. Его уровень увеличивается при нарастании тяжести поражения печени: он существенно выше у лиц с ХГС, циррозом печени, больных ГЦК, чем у бессимптомных вирусоносителей. Поэтому ИЛ-2р может служить маркером активности процесса и степени повреждения печени [22, 45, 60].

Показано, что у больных ХГС преобладает вирус-специфический Тх2-ответ, направленный на регуляцию активности В-клеток по продукции протективных антител [20]. В результате, на фоне повышенной продукции цитокинов, синтезируемых Тх2 (ИЛ-4 и ИЛ-10), происходит снижение синтеза цитокинов, синтезируемых Тх1, в частности, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и ИЛ-12, что является одним из механизмов нарушения адекватного иммунологического реагирования при HCV-инфекции [20].

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) активирован Т- и В-лимфоцитами, естественные клетки-киллеры, опосредует гепатотоксический эффект, принимает участие в апоптозе поврежденных (в т. ч. вирусом) клеток. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови характеризует процессы воспаления и элиминации клеток путем прямой цитотоксичности или апоптоза. При ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний уровень ФНО- $\alpha$



отражает тяжесть патологического процесса [9, 21]. При ХГС сывороточные уровни ФНО- $\alpha$  отражают прогрессирование воспалительных изменений в биоптатах печени [49]. Повышенный уровень ФНО- $\alpha$  у больных ХГС коррелирует с маркерами гепатоцеллюлярного повреждения и содержанием АЛТ [12]. Избыточная секреция ФНО- $\alpha$  приводит к гепатомегалии, апоптозу гепатоцитов, холестазу и гипербилирубинемии [8].

Интерлейкин-1 $\beta$  продуцируется мононуклеарами периферической крови. Повышение ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови сопутствует целому ряду заболеваний воспалительного и аутоиммунного характера [9, 21]. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  способны активировать звездчатые клетки печени, играющие ключевую роль в фиброгенезе печени [15, 40]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  способствуют развитию жировой инфильтрации печени, холестазу и могут подавлять регенерацию печеночной ткани [8, 15].

Интерлейкин-4 — представитель противовоспалительных цитокинов. Повышение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови сопровождается системный Тх2-ответ, что встречается при аллергических реакциях [21] и при хронических вирусных инфекциях [9].

Интерлейкин-2 — регуляторный цитокин, способный компенсировать проявления иммунной недостаточности, восстанавливать баланс Тх1 и Тх2 — лимфоцитов, что ведет к регуляции продукции противо- и провоспалительных цитокинов. Снижение индуцированной продукции ИЛ-2 является одной из характеристик Т-клеточного иммунодефицита. Дефицит продукции ИЛ-2 часто определяется при ХГС [7, 27, 28]. Повышение уровня ИЛ-2 в сыворотке крови происходит при ряде аутоиммунных заболеваний, а также при иммунном ответе на массивное поступление инфекционного антигена [9, 21]. Введение ИНФ альфа-2b вызывает кратковременное повышение сывороточной концентрации ИЛ-2, особенно у пациентов, впоследствии ответивших на лечение препаратами ИНФ [61].

Интерлейкин-2 служит ростовым фактором для CD4<sup>+</sup> (Тх1 и Тх2), а также CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которые пролиферируют под действием ИЛ-2. В отличие от ИЛ-4, способного стимулировать пролиферацию только CD4<sup>+</sup> Тх2 клона, ИЛ-2 является ростовым фактором для обоих типов CD4<sup>+</sup>. CD4<sup>+</sup> Тх1 также продуцируют ИЛ-2, который является для них аутокринным ростовым фактором, тогда как CD8<sup>+</sup> не продуцируют данный цитокин, однако отвечают на его действие [9]. Под влиянием ИЛ-2 восстанавливается нарушенная УФ-облучением способность макрофагов презентировать антиген, усиливается цитотоксическая активность [28].

Цитокин ИЛ-12, продуцируемый антигенпрезентирующими клетками в ответ на антигенный стимул, также является одной из ключевых молекул в регуляции иммунного ответа макроорганизма. При ХГС ИЛ-12 активирует секрецию цитокинов клетками Тх1, угнетая Тх2 и принимая непосредственное участие в иммунопатогенезе инфекции. Об этом свидетельствует снижение уровня ИЛ-12 у больных ХГС [48].

Убедительных данных об участии других цитокинов (колониестимулирующих факторов, хемокинов, макрофагальных воспалительных протеинов, факторов роста и др.) в иммунном ответе при HCV-инфекции в настоящее время не представлено.

Данные о состоянии клеточного и гуморального иммунитета при HCV-инфекции разноречивы, продукция цитокинов клетками иммунной системы при ХГС, в т. ч. на фоне этиотропного лечения, изучена недостаточно. Между тем, этот вопрос имеет большое теоретическое и практическое значение, т. к. цитокины являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса и формирования специфического иммунитета в организме. Изучение цитокинового статуса больных ХГС и его изменений на фоне этиотропной терапии позволит глубже понять патогенез ХГС, что, несомненно, приведет к совершенствованию существующих схем терапии.

### **3.3 Показатели клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С**

Нами изучались показатели клеточного иммунитета у больных ХГС при отсутствии противовирусного лечения.

Больные получали во время нахождения в стационаре диету (стол № 5 по Певзнеру), метаболическую терапию (рибоксин, поливитамины), гепатопротекторы (эссенциале, карсил), традиционные для инфекционной гепатологии. В группу не включались пациенты, которые принимали противовирусную терапию и препараты, обладающие иммуностропным действием.

Иммунологическое обследование тестами 1-го уровня проводилось 32 больным ХГС и включало в себя определение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, их активной популяции, ТФР, ТФЧ лимфоцитов, «нулевых» лимфоцитов, В-лимфоцитов методом розеткообразования, а также показатели фагоцитоза (фагоцитарный индекс и фагоцитарное число). В качестве контроля использованы иммунограммы 26 клинически здоровых лиц (средний возраст —  $34,4 \pm 2,6$  лет), проживающих в г. Гомеле и Гомельской области, не имеющих хронических заболеваний печени и маркеров инфицирования гепатотропными вирусами.

Изучение цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4 проводилось с использованием иммуноферментных тест-систем фирмы «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Содержание цитокинов определялось в сыворотках крови 78 больных ХГС. В качестве контроля использовались 10 образцов сыворотки безвозмездных доноров, постоянно проживающих в Гомеле и Гомельской области и не имеющих хронических заболеваний и маркеров инфицирования вирусами парентеральных вирусных гепатитов.

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью программы «Statistica» v.5.0. Учитывая отсутствие нормального распределения уровней цитокинов и параметров иммунограммы, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования показателей иммунного статуса представлены в таблице 7. Приведены средние значения показателей и стандартные ошибки средних ( $M \pm m$ ) в исследуемых группах, знаком «\*» отмечены значения в группе ХГС, имеющих статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с группой контроля по критерию Манна-Уитни, в скобках указаны значения  $p$ .

В группе больных ХГС, не получающих этиотропной терапии, наблюдается значимое снижение относительного уровня Т-хелперов ( $p = 0,04$ ) по сравнению с контрольной группой. ИРИ, представляющий собой отношение ТФР/ТФЧ, колебался в группе ХГС от 0,75 до 36,1, и его значения оказались ниже значений контрольной группы ( $p = 0,04$ ). Значения ИРИ оценивались как сниженные (менее 2,0) у 71,9 % больных, нормальные (от 2,0 до 5,0) — у 21,9 %, и повышенные (более 5,0) — у 6,2 % пациентов. Другие показатели иммунограммы не отличались от аналогичных значений в группе контроля.

Таблица 7 — Показатели иммунного статуса у больных ХГС

Показатель	Контроль (n = 26)	Больные ХГС (n = 32)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,88 \pm 0,30$	$5,73 \pm 0,36$
Лимфоциты, %	$33,87 \pm 1,46$	$37,63 \pm 2,35$
Т-лимфоциты, %	$62,15 \pm 1,20$	$58,54 \pm 2,07$
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,20 \pm 0,06$	$1,23 \pm 0,09$
Т-лимфоциты активные, %	$27,31 \pm 0,72$	$26,61 \pm 0,92$
Т-лимфоциты активные, $10^9/\text{л}$	$0,54 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,04$
Т-хелперы, %	$40,54 \pm 0,80$	$36,7 \pm 1,74^* (p = 0,04)$
Т-хелперы, $10^9/\text{л}$	$0,49 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,04$
Т-супрессоры, %	$21,04 \pm 1,11$	$21,43 \pm 1,76$
Т-супрессоры, $10^9/\text{л}$	$0,26 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,03$
ИРИ (Т-хелперы/Т-супрессоры)	$2,08 \pm 0,12$	$1,49 \pm 0,36^* (p = 0,04)$
В-лимфоциты, %	$15,19 \pm 0,76$	$15,3 \pm 0,78$
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$0,30 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,03$
О-лимфоциты, %	$22,65 \pm 1,46$	$25,75 \pm 2,03$
Фагоцитарный индекс, %	$53,35 \pm 1,74$	$50,82 \pm 2,58$
Фагоцитарное число	$2,09 \pm 0,14$	$1,77 \pm 0,41$

Каждая иммунограмма в совокупности с анамнестическими и клиническими данными анализировалась врачом-иммунологом, дававшим заключение о состоянии системы иммунитета. Из 32 больных группы ХГС у 6 (18,7 %) диагностирована вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета, у 23 (71,9 %) — «группа риска развития ИДС», а у 3 (9,4 %) больных не было выявлено иммунных нарушений.

Содержание цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  определялось в сыворотках крови 78 больных ХГС (группа ХГС). В качестве контроля использовались 10 образцов сыворотки доноров (группа контроля). Методом

иммуноферментного анализа проведено количественное определение цитокинов в исследуемых сыворотках крови в соответствии с инструкциями по применению тест-систем. Результаты исследования представлены в таблице 8 (указано среднее значение концентрации цитокинов в пг/мл, в скобках указаны значения  $p$  при сравнении показателей больных ХГС и доноров по Манну-Уитни, выделено жирным при  $p < 0,05$ ).

Таблица 8 — Сывороточный уровень цитокинов при хроническом гепатите С

Цитокин	Доноры (n = 10)	Больные ХГС (n = 78)
ИЛ-2, пг/мл	20,86	53,61 ( $p = 0,147$ )
ИЛ-4, пг/мл	34,62	79,83 ( $p = 0,98$ )
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	13,93	368,49 ( <b><math>p = 0,00026</math></b> )
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	28,25	128,33 ( <b><math>p = 0,0177</math></b> )

У больных ХГС уровни всех цитокинов превышают аналогичные показатели в группе доноров, причем превышение уровней ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  статистически значимо по сравнению с донорами ( $p < 0,01$ ). Это говорит о длительной активации макрофагов вследствие персистирования в организме вируса гепатита С у больных I группы [11]. Повышение содержания провоспалительных цитокинов способствует прогрессированию воспалительных изменений в печени.

У 13 из 78 больных ХГС (16,7 %), повышение уровней ИЛ-4 (Тх2-цитокин) сочеталось с повышением уровней ИЛ-2 (Тх1-цитокин). Известно, что одновременное включение функций Тх1 и Тх2 тормозит развитие любой формы иммунного ответа и приводит к развитию иммунодефицита [21]. Таким образом, косвенные признаки иммунодефицита выявлялись при ХГС примерно с той же частотой, как и заключение иммунолога о наличии иммунодефицитного состояния (16,7 и 18,7 % соответственно).

Для определения взаимосвязи между уровнями цитокинов и выраженностью нарушений клеточного иммунитета у 40 больных ХГС уровни цитокинов сравнивались в зависимости от иммунологических заключений по данным иммунограмм. Приведены средние значения концентраций цитокинов (в пг/мл) в 3 исследованных группах (нормальные показатели иммунограммы («норма»), «группа риска развития иммунодефицитного состояния» и «вторичное иммунодефицитное состояние»). В таблице 9 приведены средние значения концентраций цитокинов. В связи с малочисленностью 1-й группы ( $n = 3$ ), статистическое сравнение показателей цитокинов по непараметрическому критерию Манна-Уитни проводилось только между группами «группа риска» и «вторичное ИДС», приведены значения  $p$  ( $p_{2-3}$ ).

Уровни исследованных цитокинов нарастали по мере усугубления нарушений клеточного иммунитета. При наличии диагностированного вторичного иммунодефицитного состояния уровни цитокинов повышаются (статистически значимо для ИЛ-4 и ИЛ-1 $\beta$ ). При вторичном иммунодефи-

ците наиболее значимо повышение функции Тх2 с гиперпродукцией ИЛ-4 и повышение продукции макрофагами провоспалительного цитокина ИЛ-1β.

Таблица 9 — Сравнение уровней цитокинов в зависимости от иммунологических заключений у больных хроническим гепатитом С

Уровни цитокинов	Иммунологические заключения			p <sub>2-3</sub>
	«норма» (n = 3)	«группа риска» (n = 20)	«вторичное ИДС» (n = 17)	
ИЛ-2, пг/мл	20,88	31,86	85,99	0,19
ИЛ-4, пг/мл	28,03	26,66	211,99	<b>0,004</b>
ИЛ-1β, пг/мл	81,16	95,13	1043,21	<b>0,025</b>
ФНО-α, пг/мл	43,94	78,01	272,89	0,38

Представлялось интересным определить возможную зависимость между уровнями цитокинов и АЛТ как наиболее широко используемого маркера синдрома цитолиза гепатоцитов. В зависимости от уровня повышения АЛТ больные ХГС (81 чел., получавшие различную, в т. ч. противовирусную, терапию) были разделены на 2 группы (АЛТ до 0,20 мккат/л включительно и выше 0,20 мккат/л). В этих группах проведено сравнение уровней цитокинов. Результаты представлены в таблице 10, статистическая обработка производилась при помощи непараметрического теста Манна-Уитни с указанием средних значений концентраций цитокинов (М) и уровней значимости p.

Таблица 10 — Сравнение уровней цитокинов в зависимости от уровня АЛТ у больных хроническим гепатитом С

Цитокины	Уровень повышения АЛТ		p
	до 0,20 мккат/л (n=27)	более 0,20 мккат/л (n=54)	
ИЛ-2, пг/мл	20,24	25,31	0,92
ИЛ-4, пг/мл	23,90	20,25	0,85
ИЛ-1β, пг/мл	96,04	136,62	0,94
ФНО-α, пг/мл	53,17	55,38	0,96

Уровни цитокинов статистически не различаются в зависимости от уровня повышения АЛТ. Не было выявлено различий и с помощью корреляционного анализа.

Таким образом, у больных ХГС, не получающих противовирусной терапии, наблюдаются нарушения клеточного звена иммунитета (снижение ТФР-Т-хелперов, p = 0,04, и иммунорегуляторного индекса, p = 0,04). У 18,7 % больных диагностируется вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета. В сыворотке крови больных ХГС по сравнению с донорами выявляется повышение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1β (p = 0,0001) и ФНО-α (p = 0,006). У 16,7 % больных ХГС повышение уровней ИЛ-4 (Тх2-цитокин) сочеталось с повышением уровней ИЛ-2

(Тх1-цитокин), что является косвенным маркером иммунодефицита. Уровни цитокинов повышались по мере усугубления нарушений клеточного иммунитета (значимо для ИЛ-4 и ИЛ-1 $\beta$ ,  $p = 0,004$  и  $p = 0,025$  соответственно). Значения АЛТ, как маркера синдрома цитолиза, не коррелируют с уровнями ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ .

### **3.4 Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С с различными гистологическими индексами степени активности и стадии хронизации**

Цитокины крови инактивируются в печени. Нарушение этой инактивации при болезнях печени может служить причиной иммунных нарушений [26].

Исследовалось содержание цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4 в сыворотках крови 42 больных хроническим гепатитом С. Диагноз у всех больных был подтвержден обнаружением антител к HCV (анти-HCV) и РНК HCV методом ПЦР. Всем больным проводилась прижизненная биопсия печени с последующим определением ГИСА и ГИСХ. По результатам морфологического исследования у 30 пациентов была минимальная гистологическая активность и у 12 — умеренная, у 5 больных ХГС признаков склероза не было обнаружено, у 27 он был слабым, у 7 — умеренным, у 2 — тяжелым и 1 — выявлялся цирроз.

Изучение цитокинов проводилось с использованием иммуноферментных тест-систем, производимых фирмой «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

В качестве контроля использовались 10 образцов сыворотки доноров, постоянно проживающих в г. Гомеле и Гомельской области и не имеющих хронических заболеваний и маркеров инфицирования вирусами парентеральных вирусных гепатитов.

Результаты определения уровня цитокинов сыворотки в зависимости от гистологической активности представлены в таблице 11 (учитывая отсутствие нормального распределения уровней цитокинов, при статистическом анализе был использован непараметрический критерий Манна-Уитни).

Следует отметить, что уровни всех исследованных цитокинов сыворотки были выше у больных ХГС с различным уровнем гистологической активности, чем у доноров, но достоверность была лишь при исследовании ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , и возрастали с увеличением активности. Также необходимо отметить, что уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке у больных с умеренной активностью ХГС был достоверно выше ( $p = 0,014$ ), чем у больных с минимальной активностью. Повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  свидетельствует об активном воспалении печеночной ткани у больных ХГС и об его увеличении с возрастанием гистологической активности.

Результаты определения уровня цитокинов сыворотки в зависимости от степени склероза представлены в таблице 12. У больных с признаками склероза в биоптате печени уровни исследованных цитокинов в сыворотке также были выше, чем у доноров.

Достоверные отличия от доноров отмечались у пациентов с различной степенью склероза при определении ИЛ-1 $\beta$  и у больных с тяжелой степенью склероза также и при исследовании уровней ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ . Статистический анализ не проводился при сравнении уровней исследованных цитокинов у больного с циррозом печени в связи с тем, что это было единичное наблюдение.

Таблица 11 — Уровни цитокинов в сыворотке при хроническом гепатите С в зависимости от гистологической активности

Цитокин	Доноры, n = 10	Минимальная активность, n = 30	Умеренная активность, n = 12
ИЛ-2, пг/мл	20,86	43,76	86,8
ИЛ-4, пг/мл	34,62	45,68	102,38
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	13,93	111,50 (p = 0,000733)	970,63 (p = 0,000772)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	28,25	73,29 (p = 0,045613)	106,32

*Примечание:* достоверные различия (p < 0,05) между группами доноров и больных ХГС различной гистологической активности отмечены уровнем p.

Таблица 12 — Уровни цитокинов в сыворотке при хроническом гепатите С в зависимости от стадии и хронизации

Цитокин	Доноры, n = 10	Склероз отсутствует, n = 5	Слабый, n = 27	Умеренный, n = 7	Тяжелый, n = 2
ИЛ-2, пг/мл	20,86	38,33	51,84	91,78	58,12 (p = 0,031694)
ИЛ-4, пг/мл	34,62	17,46	39,79	188,19	51,10
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	13,93	55,87	127,76 (p = 0,000472)	1461,67 (p = 0,0003417)	367,82 (p = 0,031694)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	28,25	66,71	73,90	128,04	100,94 (p = 0,031694)

*Примечание:* достоверные различия (p < 0,05) между группами доноров и больных ХГС с различной степенью склероза отмечены уровнем p.

Также достоверные отличия были получены при сравнении уровня ИЛ-1 $\beta$  (p = 0,04636) и ИЛ-4 (p = 0,04540) у больных со слабым и умеренным склерозом. Уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 у пациентов с умеренным склерозом были выше. Повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  свидетельствует об активации звездчатых клеток печени, играющих ключевую роль в фиброгенезе печени. Возрастание уровня ИЛ-2 у больных с тяжелым фиброзом и ИЛ-4 у пациентов с умеренным фиброзом может указывать на развитие аутоиммунных и аллергических реакций при прогрессировании степени склероза в ткани печени.

**Заключение.** У больных ХГС, не получающих противовирусной терапии, наблюдаются нарушения клеточного звена иммунитета (снижение ТФР-Т-хелперов, p = 0,04, и иммунорегуляторного индекса, p = 0,04). У 18,7 % больных диагностируется вторичная недостаточность клеточного звена имму-

нитета. В сыворотке крови больных ХГС по сравнению с донорами выявляется повышение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  ( $p = 0,0001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p = 0,006$ ). У 16,7 % больных ХГС повышение уровней ИЛ-4 (Тх2-цитокин) сочеталось с повышением уровней ИЛ-2 (Тх1-цитокин), что является косвенным маркером иммунодефицита. Уровни цитокинов повышались по мере усугубления нарушений клеточного иммунитета (значимо для ИЛ-4 и ИЛ-1 $\beta$ ,  $p = 0,004$  и  $p = 0,025$  соответственно). Значения АЛТ, как маркера синдрома цитолиза, не коррелируют с уровнями ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ .

Отмечается увеличение уровня исследованных цитокинов сыворотки у больных ХГС при сравнении с донорами (достоверно при исследовании ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и их содержание возрастало с увеличением гистологической активности. Уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке у больных с умеренной активностью ХГС был достоверно выше, чем у больных с минимальной активностью, что отражает активность процесса воспаления в печеночной ткани. У больных с признаками склероза в биоптате печени уровни исследованных цитокинов в сыворотке также были выше, чем у доноров. Достоверные отличия от доноров отмечались у пациентов с различной степенью склероза при определении ИЛ-1 $\beta$  и у больных с тяжелой степенью склероза также и при исследовании уровней ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , что свидетельствует о выраженности процессов фиброгенеза в ткани печени. Достоверно выше были уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 у больных с умеренным склерозом при сравнении с пациентами, у которых определялся слабый склероз.

## Литература

1. *Абдукадырова, М. А.* Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С / М. А. Абдукадырова // Иммунология. — 2002. — № 1. — С. 47–50.
2. *Блюгер, А. Ф.* Практическая гепатология / А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий. — Рига: Звайгзне, 1984. — 405 с.
3. *Буеверов, А. О.* Иммунологические механизмы повреждения печени / А. О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 18–21.
4. *Васильев, В. С.* Практика инфекциониста / В. С. Васильев, В. И. Комар, В. М. Цыркунов. — Мн.: Выш. шк., 1994. — 495 с.
5. *Виноградова, Ю. Е.* Значение современной лейкограммы в клинической практике / Ю. Е. Виноградова, К. А. Лебедев // Тер. архив. — 1989. — № 1. — С. 121–124.
6. *Жданов, К. В.* Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10 / К. В. Жданов. — Витебск: ВМедА. — СПб, 2000. — 45 с.
7. *Журкин, А. Т.* Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С / А. Т. Жур-



кин, С. Л. Фирсов, М. В. Маркова // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2001. — № 5. — С. 28–31.

8. *Ивашкин, В. Т.* Клеточная и молекулярная биология воспаления печени / В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэн., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 13–17.

9. *Кетлинский, С. А.* Иммунология для врача / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 156 с.

10. Клинико-иммуногенетические аспекты хронической HCV-инфекции / А. Л. Бондаренко [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2002. — № 2. — С. 37–40.

11. *Лукина, Е. А.* Система моноклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов / Е. А. Лукина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 7–12.

12. *Мамаев, С. Н.* Динамика показателей цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении  $\alpha$ -интерфероном / С. Н. Мамаев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 1. — С. 39–43.

13. *Носик, Н. Н.* Цитокины при вирусных инфекциях / Н. Н. Носик // Вопросы вирусологии. — 2000. — № 1. — С. 4–10.

14. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 3. — С. 24–29.

15. *Пинцани, М.* Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 4–9.

16. *Подымова, С. Д.* Клиническое значение факторов клеточного иммунитета у больных хроническими заболеваниями печени / С. Д. Подымова, Н. Б. Рачвелишвили // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1996. — № 4. — С. 39–43.

17. Противовирусный эффект  $\alpha$ -интерферона и активность мРНК цитокинов в культурах клеток, инфицированных цитопатогенным вариантом вируса гепатита С / М. Ю. Вершинина [и др.] // Вопр. вирусол. — 2003. — № 1. — С. 26–30.

18. *Скляр, Л. Ф.* Клинико-иммунологическая эффективность применения Ронколейкина при лечении хронического вирусного гепатита С / Л. Ф. Скляр, Е. В. Маркелова // Здравоохранение Урала. — 2002. — № 5(11). — С. 39–43.

19. *Смирнова, Л. А.* Вопросы гематологии в цифрах и фактах / Л. А. Смирнова // Медицинские новости. — 1997. — № 2. — С. 1–31.

20. Содержание цитокинов Тх1 и Тх2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин [и др.] // Журн. микробиол. — 2001. — № 1. — С. 57–61.

21. Справочник по иммунотерапии для практического врача / под ред. А. С. Симбирцева. — М.: Диалог, 2002. — 480 с.

22. Th1-цитокины при хронических формах вирусных гепатитов В и С / Л. С. Приймаги [и др.] // Вопр. вирусол. — 2002. — № 3. — С. 23–27.

23. Хронический вирусный гепатит / под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
24. Хронический вирусный гепатит С: особенности иммунитета у больных с персистенцией вируса в мононуклеарных клетках / И. Ф. Фридлянд [и др.] // Иммунология. — 2002. — № 2. — С. 121–124.
25. *Чесноков, Е. В.* Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии / Е. В. Чесноков, Э. А. Кашуба. — Тюмень: ИПП Тюмень, 2000. — 288 с.
26. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей: практ. рук. (пер. с англ.). — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.
27. *Яговдик-Тележная, Е. Н.* Состояние системы интерлейкинов-1 и 2 при вирусных гепатитах: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10, 14.00.11 / Е. Н. Яговдик-Тележная. — Минск, 1999. — 89 с.
28. *Ярилин, А. А.* Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А. А. Ярилин // Иммунология. — 1997. — № 10. — С. 7–13.
29. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus / S. Cooper [et al.] // *Immunity*. — 1999. — Vol. 10, № 4. — P. 439–449.
30. CD4+/CD8+ ratio of liver-derived lymphocytes is related to viraemia and not to hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C / B. N. Pham [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1995. — Vol. 102, № 2. — P. 320–327.
31. *Cerny, A.* Immunological aspects of HCV infection / A. Cerny, F. V. Chisari // *Intervirol.* — 1994. — Vol. 37, № 2. — P. 119–125.
32. Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection / X. G. Fan [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 1998. — Vol. 7, № 4. — P. 295–297.
33. Comparisons of peripheral blood and hepatic lymphocyte subpopulations and interferon production in chronic viral hepatitis / S. Kakumu [et al.] // *J. Clin. Lab. Immunol.* — 1990. — Vol. 33, № 1. — P. 1–6.
34. *Cosserat, J.* Immunological disorders in C virus chronic hepatitis / J. Cosserat, P. Cacoub, O. Bletry // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11, № 4. — P. 31–35.
35. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C virus chronicity / S. L. Tsai [et al.] // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 25, № 2. — P. 449–458.
36. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response / G. Missale [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98, № 3. — P. 706–714.
37. Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections / A. Bertolotti [et al.] // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112, № 1. — P. 193–199.
38. Expression of a novel activation antigen on intrahepatic CD8+ T-lymphocytes in viral chronic active hepatitis / C. Garcia-Monzon [et al.] // *Gastroenterology*. — 1990. — Vol. 98, № 4. — P. 1029–1035.

39. Expression rate of cytokine mRNA in the liver of chronic hepatitis C: Comparison with chronic hepatitis B / R. Fukuda [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 41–47.
40. Hepatic stellate cell activation and liver fibrosis are associated with neuroinflammatory injury and Th1-like response in chronic hepatitis C / G. S. Baroni [et al.] // *Liver.* — 1999. — Vol. 19, № 3. — P. 212–219.
41. Immunobiology of hepatitis C virus (HCV) infection: the role of CD4 T cells in HCV infection / D. D. Eckels [et al.] // *Immunol. Rev.* — 2000. — Vol. 174. — P. 90–97.
42. Immunological significance of cytotoxic T lymphocyte epitope variants in patients chronically infected by the hepatitis C virus / K. M. Chang [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100, № 9. — P. 2376–2385.
43. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection / C. Ferrari [et al.] // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31, № 1. — P. 31–38.
44. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa / T. V. Cacciarelli [et al.] // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 24, № 1. — P. 6–9.
45. In subjects with antibody to hepatitis C virus a high serum level of interleukin-2 soluble receptor suggests activity of liver disease / G. Gessoni [et al.] // *J. Viral Hepat.* — 1998. — Vol. 5. — P. 99–103.
46. In vitro human Th-cell responses to a recombinant hepatitis C virus antigen: failure in IL-2 production despite proliferation / D. D. Eckels [et al.] // *Hum. Immunol.* — 1999. — Vol. 60, № 3. — P. 187–199.
47. In-situ immunophenotyping study of hepatic-infiltrating cytotoxic cells in chronic active hepatitis C / G. Fiore [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 9, № 5. — P. 491–496.
48. Interleukin 12 (IL-12) production and its relations to other cytokines in patients with chronic hepatitis C / T. Uetake [et al.] // *Hepatol. Research.* — 1999. — Vol. 15. — P. 238–251.
49. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis / M. G. Neuman [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis.* — 2002. — Vol. 9, № 2. — P. 134–140.
50. *Koziel, M. J.* Cytokines in viral hepatitis / M. J. Koziel // *Semin. Liver Dis.* — 1999. — Vol. 19, № 2. — P. 157–169.
51. *Mondelli, M.* Is there a role for immune responses in the pathogenesis of hepatitis C? / M. Mondelli // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 25. — P. 232–239.
52. Naive and memory T cell infiltrates in chronic hepatitis C: phenotypic changes with interferon treatment / K. Imada [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997. — Vol. 109, № 1. — P. 59–66.
53. Naoumov N.V. Hepatitis C virus-specific CD4+ T cells: do they help or damage? // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 117, № 4. — P. 1012–1014.
54. Peripheral blood lymphocyte subsets in patients with chronic hepatitis C — effects of interferon treatment / R. Wejstal [et al.] // *Liver.* — 1992. — Vol. 12, № 4. — P. 161–167.

55. Phenotyping of intrahepatic and peripheral blood lymphocytes in patients with chronic hepatitis C / A. Tran [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42, № 12. — P. 2495–2500.

56. Quantitative analysis of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in peripheral blood and liver using peptide-MHC tetramers / X. S. He [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 96, № 10. — P. 5692–5697.

57. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4+ T cell response in acute hepatitis C / J. T. Gerlach [et al.] // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 117, № 4. — P. 933–941.

58. *Rehermann, B.* Cellular immune response to the hepatitis C virus / B. Rehermann // *J. Viral Hepat.* — 1999. — Vol. 6, № 1. — P. 31–35.

59. Role of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus / G. R. Pape [et al.] // *J. Viral Hepat.* — 1999. — Vol. 6, № 1. — P. 36–40.

60. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study / Y. S. Huang [et al.] // *Zhonghua Yi. Xue. Za. Zhi. (Taipei).* — 1999. — Vol. 62, № 6. — P. 327–333.

61. Short-term changes of serum IL-2 and IL-6 induced by interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis / C. W. Mazur [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2001. — Vol. 7, № 1. — P. 151–156.

62. The clinical significance of the measurement of serum soluble interleukin-2 receptors in various diseases / H. Sugimoto [et al.] // *Rinsho Byori.* — 1996. — Vol. 44, № 2. — P. 176–182.

63. The role of hepatitis C virus specific CD4+ T lymphocytes in acute and chronic hepatitis C / H. M. Diepolder [et al.] // *J. Mol. Med.* — 1996. — Vol. 74, № 10. — P. 583–588.

64. The role of hepatitis C virus-specific cytotoxic T-lymphocytes in chronic hepatitis C / D. R. Nelson [et al.] // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158, № 3. — P. 1473–1481.

65. T-lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection / P. Botarelli [et al.] // *Gastroenterology.* — 1993. — Vol. 104. — P. 580–587.

## ГЛАВА 4

### ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

#### 4.1 Особенности гуморального иммунного ответа при хроническом гепатите С

Как известно, геном HCV кодирует структурные (С, E1, E2) и неструктурные (NS2, NS3, NS4, NS5) белки. К каждому из этих белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови [20]. HCV-специфический гуморальный иммунный ответ характеризуется образованием антител, направленных против структурных и неструктурных антигенов HCV. Однако, при инфекции HCV специфический гуморальный ответ не является протективным [29, 30]. Показана возможность повторного инфицирования шимпанзе и человека HCV, причем не только иными, но и гомологичными штаммами [27]. Тем не менее, в экспериментальных исследованиях установлено образование специфических антител, способных нейтрализовывать соответствующий изолят HCV *in vitro* и *in vivo*, а также антител, способных ингибировать связывание оболочечного белка E2 с гепатоцитами *in vitro* [28, 32].

Мишенью нейтрализующих антител являются белки оболочки E1 и E2. Высокая гетерогенность этих белков между различными изолятами и чрезвычайная изменчивость течения инфекции у одного и того же больного обуславливают неэффективность гуморального звена иммунного ответа, т. к. нейтрализующее действие постоянно продуцируемых изолятспецифических антител оказывается ограниченным во времени [26, 32]. Показанный значительно более низкий уровень мутаций в HVR1 HCV у больных с гипогаммаглобулинемией предполагает роль иммунного давления в развитии мутаций и подтверждает гипотезу о роли иммунной селекции в эволюции мутантов HCV, способных избегать иммунного ответа хозяина [12, 26, 32].

При анализе титров и времени появления различных HCV-специфических антител на протяжении HCV-инфекции (у лиц, инфицированных одним и тем же изолятом HCV) выявлено значимо более раннее появление антител к HVR1 при острой саморазрешающейся инфекции по сравнению с хронизирующейся, в то время как не было различий в появлении и титрах других HCV-специфических антител [24, 25]. Показана возможность саморазрешения HCV-инфекции при наличии длительно высоких титров ингибирующих связывание E2 антител [21]. Работы по созданию рекомбинантных фрагментов антител, обладающих перекрестной активностью в отношении ингибирования связывания белков E2 различных изолятов HCV, представляют одно из направлений в разработке вакцин [28, 32].

Показано, что в 1-й месяц острой фазы гепатита С, когда содержание антител незначительно, только количество Core-белка увеличивается столь же быстро, как и вирусная РНК. Количественный анализ содержания Core-белка не выявил различий у будущих реконвалесцентов и хронических больных. После 6 месяцев острого гепатита С скорость увеличения РНК и

Core-белка начала уменьшаться. Почти все пациенты, выздоровевшие от острого гепатита С, имеют пожизненно анти-Core антитела, вероятно, из-за высокой иммуногенности этого белка [31, 37].

В острой фазе антитела к неструктурным белкам определяются позже, чем антител к структурным белкам. Часто у выздоравливающих пациентов в конце острой фазы происходит снижение титра анти-NS3 антител перед исчезновением вируса. Вероятно, длительно высокие титры антител к NS3 в острой фазе гепатита С можно рассматривать как маркер хронизации. Антитела к NS4 белку в острой фазе детектируются как в высоких, так и в низких титрах. Связи с исходом заболевания не найдено. Антитела к NS5 в высоких титрах в конце острой фазы рассматриваются как неблагоприятный признак [19]. Стойкое нарастание количества сывороточного IgM также может рассматриваться как прогностический признак хронизации ОБГ-С [1].

Антитела к синтетическим пептидам Core, NS4 и NS5 обнаруживаются гораздо реже у больных ХГС в стадии ремиссии, чем при повышенной активности ХГС [20]. Сделан вывод о невысоком уровне вирусной репликации и активности процесса у больных, не имеющих данных антител [20].

Данные, полученные как *in vivo*, так и *in vitro* свидетельствуют, что нейтрализующие антитела продуцируются у пациентов с хронической HCV-инфекцией. Однако, эффективность этих антител ограничена, потому что они не направлены против некоторых минорных вирусных вариантов, содержащихся в данном квазивидовом наборе. И это приводит к накоплению минорных вирусных вариантов, среди которых предпочтение отдается квазивидам, наименее распознаваемым нейтрализующим антителами. Поскольку из-за высокой скорости мутации вируса постоянно появляется огромное количество новых вирусных вариантов, то среди них находятся квазивиды, ускользающие от нейтрализующих антител [27, 29].

Квазивиды HCV представляют собой движущуюся мишень, которую ограничивает иммунная система хозяина. Вероятно, изменчивость HVR1 — это результат иммунного пресса, приводящего к отбору устойчивых к нейтрализации вариантов вируса. Появление нового мажорного квазивида сопровождается повышением виремии и увеличением титра IgM антител к вирусным белкам. Постепенно и этот новый мажорный вариант заменяется. Такой процесс приводит к периодической волнообразной виремии, сопровождающейся обострением ХГС и повышением уровня антител [29, 33].

Эффективность гуморального иммунитета при HCV-инфекции может быть низкой из-за устойчивости вирусных вариантов к нейтрализации антителами; медленного появления вирусспецифических антител; слабой иммуногенности белков HCV и низких титров антител [22, 23].

Выявление антител к HCV (anti-HCV) коррелирует на 95 % с выявлением в крови РНК HCV и является надежным маркером инфекции. В то же время, примерно в 5 % случаев у больных ХГС РНК вируса обнаруживается при отсутствии обнаруживаемых современными тест-системами анти-

тел [6]. Такие случаи не нашли однозначного толкования в литературе, однако, чаще всего, их связывают с дефектом иммунной системы [6, 15, 17].

В крови больных ХГС закономерно обнаруживаются антитела к Core-белку и неструктурным протеинам [4, 16]. Чаще всего при ХГС выявляются антитела к NS4 (anti-NS4) [3, 22]. Антитела к Core-белку, NS4 и NS5 чаще обнаруживаются при ХГС с повышенным уровнем АЛТ, а исчезновение данных антител в динамике может являться признаком, указывающим на формирование клинико-биохимической ремиссии [4, 5]. Уровни Tх1-цитокинов значительно выше в группе больных ХГС, имеющих антитела к NS-антигенам HCV, что позволяет расценивать наличие данных антител как признак активного иммунного ответа [18].

Имеется мнение, что титры антител к NS5 могут отражать эффективность терапии  $\alpha$ -ИФН, причем их повышенные титры характерны для лиц, не отвечающих на терапию  $\alpha$ -ИФН [34].

Антитела к HCV класса IgM (anti-HCV IgM) свидетельствуют об активной репликации вируса и выявляются при ОБГ-С и ХГС в фазу реактивации [4, 19, 35]. Однако anti-HCV IgM могут выявляться и в фазу ремиссии ХГС, предшествуя повышению АЛТ [19, 35]. Наличие anti-HCV IgM свидетельствует об эпидемиологической опасности больных и так называемых «носителей антител» [14]. Диагностическая значимость этого маркера оценивается до настоящего времени неоднозначно [4].

В исследовании *in vitro* показано, что мононуклеарные клетки крови, выделенные от больных ХГС, способны продуцировать антитела к HCV классов IgM и IgG. При этом показана прямая связь между продукцией антител и активностью ХГС (биохимической и гистологической) [36]. В этом же исследовании показано влияние продукции антител (в том числе IgM) на эффективность интерферонотерапии: у 7 из 8 неответчиков антитела продуцировались, тогда, как у 8 из 10 ответивших на терапию антитела не вырабатывались [36]. В другом исследовании выявлена прямая корреляция anti-HCV IgM с уровнем виремии и активностью заболевания при ХГС, а также зависимость ответа на интерферонотерапию от уровня антител класса IgM (у ответивших на терапию титры антител до лечения и в его процессе были ниже) [38].

Полагают, что дифференцированное определение антител к различным антигенам HCV найдет применение в прогнозе заболевания и мониторинге лечения [16, 19, 38].

В настоящее время роль гуморального иммунного ответа при ХГС изучена недостаточно, не установлено влияние этиотропной терапии  $\alpha$ -ИФН на образование специфических антител и аутоантител и недостаточно изучено их значение для прогнозирования эффективности терапии.

#### **4.2. Спектр антител к разным антигенам вируса гепатита С у больных хроническим гепатитом С**

Сыворотки крови 176 больных ХГС исследовались методом ИФА на определение спектра антител к 4-м белкам HCV (Core, NS3, NS4, NS5). У

142 больных также определялись антитела к HCV класса IgM (анти-HCV IgM). Проводилась качественная оценка результатов ИФА в соответствии с инструкциями по применению данных тест-систем («Спектр-4» и «ИФА-ВГС-IgM» фирмы «ИмБио», г. Нижний Новгород).

Всего из 176 обследованных сывороток в 173 ( $98,3 \pm 1,1$  %) образцах были выявлены антитела к Core-протеину (анти-Core), в 171 ( $97,2 \pm 1,2$  %) образце — антитела к NS3 (анти-NS3), в 169 ( $96 \pm 1,5$ %) образцах — антитела к NS4 (анти-NS4), в 111 ( $63,1 \pm 3,6$  %) образцах — антитела к NS5 (анти-NS5). Различные сочетания антител составили 6 профилей антител к HCV. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Спектр антител к различным белкам вирусного гепатита С у больных хроническим гепатитом С

Профиль антител к HCV	Кол-во, абс. (%)
1. Анти-Core+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5+	105 ( $59,6 \pm 3,7$ %)
2. Анти-Core+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5–	57 ( $32,4 \pm 3,5$ %)
3. Анти-Core+, анти-NS3+, анти-NS4–, анти-NS5–	7 ( $4,0 \pm 1,5$ %)
4. Анти-Core+, анти-NS3–, анти-NS4+, анти-NS5+	4 ( $2,3 \pm 1,1$ %)
5. Анти-Core–, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5+	2 ( $1,1 \pm 0,8$ %)
6. Анти-Core–, анти-NS3–, анти-NS4+, анти-NS5–	1 ( $0,6 \pm 0,6$ %)

У большинства обследованных больных ХГС одновременно выявлялись антитела к Core, NS3 и NS4-белкам (92 %). При этом частота выявления антител к NS5-белку при ХГС была вариабельной. Анти-HCV IgM выявлялись у 69 из 142 больных ( $48,6 \pm 4,2$  %).

Частота выявления антител к исследуемым белкам HCV в различных возрастных группах представлена в таблице 14.

У больных ХГС в возрасте до 20 лет реже обнаруживались анти-NS4 (91,7 %) и анти-NS5 (37,5 %), причем различия по частоте выявления анти-NS5 были достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с другими возрастными группами (20–40 лет, 40–60 лет, 60 и старше), что может свидетельствовать о недавнем заражении.

Исследовалась также частота выявления антител к различным белкам HCV у мужчин и женщин, больных ХГС в различных возрастных группах (до 20 лет, 20–40 лет, 40–60 лет, 60 и старше). Необходимо отметить, что среди мужчин достоверные ( $p < 0,05$ ) различия в частоте выявления анти-NS5 в различных возрастных группах регистрировались (36,8; 80; 57,7 и 80 % соответственно), а среди женщин различных возрастных групп такие различия не наблюдались, но с увеличением возраста эти антитела обнаруживались несколько чаще (40; 51,4; 66,7 и 66,7 % соответственно). Следует отметить, что у женщин старше 60 лет анти-HCV IgM выявлялись чаще (75 %), чем у мужчин этого же возраста (25 %).



Таблица 14 — Частота выявления антител к различным белкам вирусного гепатита С у больных хроническим гепатитом С в различных возрастных группах

Возраст, кол-во	Анти-Core+, %	Анти-NS3+, %	Анти-NS4+, %	Анти-NS5+, %	Анти-HCV IgM+, %
До 20 лет, n = 24	100	100	91,7	37,5	50
20–40 лет, n = 97	96,9	95,9	95,9	69,1*	46,2
40–60 лет, n = 44	100	97,3	97,3	61,4*	52,9
Свыше 60 лет, n = 11	100	100	100	72,7*	50

Примечание: \* Различия достоверны с группой больных в возрасте до 20 лет ( $p < 0,05$ ).

Проведено сравнение частоты выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM в зависимости от пола, возраста больных, уровней АЛТ, а также частоты выявления повышенного уровня АЛТ (более 0,20 мккат/л, что соответствует повышению в 1,5 раза от нормы) (таблица 15). Для оценки различий применялся t-критерий Стьюдента (возраст и процент повышенной АЛТ) и критерий  $\chi^2$  (пол), а также критерий Манна-Уитни для сравнения уровней АЛТ, учитывая их непараметрическое распределение (по критерию Колмогорова-Смирнова  $p < 0,01$ ).

Таблица 15 — Пол, возраст, уровень и частота повышения АЛТ у больных с наличием (+) и отсутствием (–) анти-NS5 и анти-HCV IgM

Параметры	Анти-NS5			Анти-HCV IgM		
	+ (n = 111)	– (n = 65)	p	+ (n = 69)	– (n = 73)	p
Пол: м/ж (абс.)	74/37	36/29	0,14	43/26	49/24	0,55
Возраст, лет, $M \pm m$	35,2 $\pm$ 1,3	33,7 $\pm$ 1,8	0,25	34,9 $\pm$ 1,6	32,5 $\pm$ 1,6	0,14
АЛТ, мккат/л, $M \pm m$	0,57 $\pm$ 0,08	0,49 $\pm$ 0,08	0,09	0,61 $\pm$ 0,08	0,48 $\pm$ 0,13	0,001
% повышенной АЛТ	79,6 $\pm$ 3,8	62,5 $\pm$ 6,0	0,047	79,7 $\pm$ 4,8	59,7 $\pm$ 5,7	0,011

Как видно из таблицы 15, значимые различия в частоте выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM в зависимости от пола и возраста отсутствовали ( $p > 0,05$ ). Повышенные уровни АЛТ чаще были у лиц с наличием анти-NS5, чем при их отсутствии ( $p = 0,047$ ). Уровни АЛТ также были выше у лиц с наличием анти-HCV IgM, чем при их отсутствии ( $p = 0,001$ ). Анти-NS5 и анти-HCV IgM могут рассматриваться как дополнительные маркеры активности процесса при ХГС.

Частота выявления анти-HCV IgM и анти-NS5 в зависимости от биохимической активности ХГС и наличия цирроза печени, а также спектр антител к различным белкам HCV у больных ХГС с различной биохимической активностью и циррозом печени представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 — Частота выявления анти-HCV С IgM и анти-NS5 в зависимости от биохимической активности хронического гепатита С и наличия цирроза печени

Биохимическая активность	Анти-core+, %	Анти-NS3+, %	Анти-NS4+, %	Анти-NS5+, %	Анти-HCV IgM+, %
Нормальная активность АЛТ (n = 31)	96,8	100	100	51,6	17,9
Минимальная активность АЛТ (n = 69)	97,1	97,1	97,1	59,4	53,3*
Умеренная активность АЛТ (n = 59)	100	96,6	93,2	71,2*	41,3*

Окончание таблицы 16

Биохимическая активность	Анти-core+, %	Анти-NS3+, %	Анти-NS4+, %	Анти-NS5+, %	Анти-HCV IgM+, %
Высокая активность АЛТ (n = 8)	100	100	87,5	62,5	71,4*
Цирроз печени (n = 29)	100	96,6	89,7	44,8**	47,4*

*Примечание:* \* Различия достоверны с группой больных с нормальной активностью АЛТ ( $p < 0,05$ ), \*\* различия достоверны с группой больных с умеренной активностью ( $p < 0,05$ ).

У больных ХГС во всех группах с наличием биохимической активности и циррозом печени частота выявления анти-HCV IgM была достоверно выше, чем у больных с нормальной активностью АЛТ. Анти-NS5 достоверно чаще регистрировались по сравнению с группой больных с нормальной активностью АЛТ среди пациентов с умеренной активностью. В то же время анти-NS5 реже обнаруживались у больных циррозом печени, чем у больных ХГС с умеренной активностью. Следует отметить, что среди больных циррозом печени биохимическая активность не учитывалась.

Достоверно чаще антитела ко всем исследуемым антигенам HCV выявлялись у больных с умеренной активностью ХГС, чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ и минимальной активностью ХГС. Реже этот спектр антител встречался у больных циррозом печени, обусловленным HCV-инфекцией, чем у лиц с умеренной активностью АЛТ. Достоверных отличий в распространенности спектра антител, при котором отсутствовали анти-HCV IgM и определялись антитела к остальным исследуемым антигенам HCV в обследованных группах больных HCV-инфекцией не было зарегистрировано, но наиболее часто этот профиль антител определялся у пациентов с нормальной активностью АЛТ и минимальной активностью ХГС.

Отсутствие анти-NS5 при положительных результатах обследования на антитела к другим антигенам HCV достоверно чаще было зарегистрировано среди пациентов с минимальной, высокой активностью ХГС и циррозом печени и этот спектр антител достоверно реже встречался у больных с умеренной активностью ХГС при сравнении с пациентами с минимальной активностью ХГС. Спектр антител, в котором одновременно отсутствовали HCV IgM и анти-NS5 при обнаружении антител к другим антигенам HCV, достоверно реже регистрировался у больных с умеренной и высокой активностью ХГС и циррозом печени обусловленным HCV-инфекцией. Другие профили антител встречались в единичных случаях.

Таблица 17 — Спектр антител к различным белкам HCV у больных ХГС с различной биохимической активностью и циррозом печени

Спектр антител к HCV	Нормальная активность АЛТ (n = 31)	Минимальная активность АЛТ (n = 69)	Умеренная активность АЛТ (n = 59)	Высокая активность АЛТ (n = 8)	Цирроз печени (n = 29)
Анти-core+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5+, анти-HCV IgM+, %	10,7	21,7	43,5* **	28,6	10,5***

Окончание таблицы 17

Спектр антител к HCV	Нормальная активность АЛТ (n = 31)	Минимальная активность АЛТ (n = 69)	Умеренная активность АЛТ (n = 59)	Высокая активность АЛТ (n = 8)	Цирроз печени (n = 29)
Анти-core+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5+, анти-HCV IgM-, %	35,7	40	28,2	28,6	31,6
Анти-core+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5-, анти-HCV IgM+, %	0	31,7*	15,2**	28,6*	31,6*
Анти-core+, анти-NS3+, анти-NS4+, анти-NS5-, анти-HCV IgM-, %	50	5	2,2*	0*	0*

*Примечание:* \* Различия достоверны ( $p < 0,01$ ) с группой больных ХГС с нормальной активностью, \*\* различия достоверны ( $p < 0,05$ ) с группой больных ХГС с минимальной активностью, \*\*\* различия достоверны ( $p < 0,01$ ) с группой больных ХГС с умеренной активностью.

Известно, что обнаружение анти-HCV IgM, как и РНК HCV, свидетельствует об активной репликации вируса. Проведено сравнение частоты выявления РНК HCV в зависимости от наличия анти-HCV IgM у больных ХГС (таблица 18).

Таблица 18 — Зависимость выявления РНК вирусного гепатита С от наличия анти-HCV IgM

Выявление анти-HCV IgM	РНК+	РНК-
Анти-HCV IgM+ (n = 14)	14 (100 %)	0
Анти-HCV IgM- (n = 21)	13 (62 %)	8 (38 %)
$p = 0,009$ (по точному критерию Фишера)		

В группе больных с выявленными анти-HCV IgM, РНК HCV выявлялась достоверно чаще ( $p = 0,009$ ), чем при их отсутствии. Выявление анти-HCV IgM в 100 % случаев соответствует вирусемии. В то же время анти-HCV IgM не выявлялись при обнаружении РНК вируса в крови в 62 % случаев, что отражает более высокую чувствительность метода ПЦР по сравнению с обнаружением анти-HCV IgM.

Оценена чувствительность теста на анти-HCV IgM в сравнении с ПЦР. Истинно положительных результатов (ИП) — 14, ложно отрицательных (ЛО) — 13. По формуле [8] чувствительность теста =  $(ИП/(ИП+ЛО)) \times 100 \% = 51,9 \%$ . Специфичность теста на анти-HCV IgM в сравнении с ПЦР также оценивалась по формуле [8]. Истинно отрицательных (ИО) результатов — 8, ложно положительных (ЛП) — 0. Специфичность теста =  $(ИО/(ИО+ЛП)) \times 100 \% = 100 \%$ . Таким образом, при отсутствии возможности выполнения ПЦР-анализа, определение антител к HCV класса IgM может применяться для оценки повышенной репликативной активности HCV.

Таким образом, антитела к NS5 выявлены у 63,1 %, антитела анти-HCV IgM — у 48,6 % больных. При обнаружении анти-NS5 и анти-HCV IgM чаще выявлялся повышенный уровень АЛТ ( $p < 0,05$ ). Значимые различия в частоте выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM в зависимости от пола и возраста отсутствовали ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что у женщин старше 60 лет анти-HCV IgM выявлялись чаще (75 %), чем у мужчин этого же возраста (25 %). У больных ХГС во всех группах с наличием биохимической активности и циррозом печени частота выявления анти-HCV IgM была достоверно выше, чем у больных с нормальной активностью АЛТ. Спектр антител, в котором одновременно отсутствовали анти-HCV IgM и анти-NS5 при обнаружении антител к другим антигенам HCV, достоверно реже регистрировался у больных с умеренной и высокой активностью ХГС и циррозом печени, обусловленным HCV-инфекцией.

Анти-NS5 и анти-HCV IgM регистрировались значимо реже ( $p = 0,028$  и  $p = 0,013$  соответственно) на фоне этиотропной терапии  $\alpha$ -интерфероном, что свидетельствует о подавлении вирусной репликации и активности ХГС при лечении препаратами  $\alpha$ -ИФН. Анти-NS5 и анти-HCV IgM могут считаться дополнительным маркером вирусной репликации и активности процесса при этиотропной терапии ХГС. Вирусологический ответ на курс интерферонотерапии значимо чаще ассоциировался с отсутствием анти-NS5 (62,5 %,  $p = 0,038$ ) и отсутствием анти-HCV IgM (75 %,  $p = 0,040$ ). Антитела к NS5 и анти-HCV IgM могут использоваться и в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии. Изучение анти-HCV IgM в динамике интерферонотерапии позволяет оценивать эффективность лечения.

Тест на анти-HCV IgM позволяет оценить вирусную репликацию HCV. Обнаружено, что в группе больных с выявленными анти-HCV IgM в 100 % выявлялась РНК HCV, что достоверно чаще ( $p = 0,009$ ), чем при отсутствии анти-HCV IgM.

Чувствительность теста на анти-HCV IgM по сравнению с ПЦР составляет 51,9 %, специфичность — 100 %, что позволяет рекомендовать определение анти-HCV IgM для оценки повышенной репликативной активности HCV при невозможности определения РНК HCV методом ПЦР.

#### **4.3 Показатели цитокиновой регуляции у больных хроническим гепатитом С с различным спектром антител к вирусу гепатита С**

Считается, что обнаружение анти-HCV IgM может отражать уровень виремии и активность ХГС [14, 38]. Антитела к NS5 и анти-HCV IgM могут считаться дополнительными маркерами вирусной репликации и активности процесса в динамике этиотропной терапии.

Исследовалось содержание цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4 в сыворотках крови 85 больных хроническим гепатитом С. Диагноз у всех больных был подтвержден обнаружением антител к HCV (анти-HCV) методом ИФА и у 74 из них выявлялась РНК HCV методом ПЦР (у осталь-

ных определение РНК HCV не проводилось). Всего из 85 обследованных сывороток в 82 образцах (96,5 %) были выявлены антитела к Core-протеину (анти-Core), в 84 образцах (98,8 %) — антитела к NS3 (анти-NS3), в 81 образцах (95,3%) — антитела к NS4 (анти-NS4), в 48 образцах (56,5 %) — антитела к NS5 (анти-NS5). Анти-HCV IgM выявлялись у 48 (56,5 %) больных.

Изучение цитокинов проводилось с использованием иммуноферментных тест-систем, производимых фирмой «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

В качестве контроля использовались 10 образцов сыворотки доноров, постоянно проживающих в г. Гомеле и Гомельской области и не имеющих хронических заболеваний и маркеров инфицирования вирусами парентеральных вирусных гепатитов.

Результаты исследования (учитывая отсутствие нормального распределения уровней цитокинов, при статистическом анализе был использован непараметрический критерий Манна-Уитни) у больных ХГС в зависимости от выявления (анти-HCV IgM+) или отсутствия (анти-HCV IgM-) анти-HCV IgM представлены в таблице 19 (указано здесь и далее среднее значение концентрации цитокинов в пг/мл). У пациентов ХГС как с обнаруженными антиHCV IgM, так и с их отсутствием уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  были выше, чем у доноров, но достоверность была лишь при исследовании ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что содержание ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  было выше у больных с отсутствием антиHCV IgM (отличия недостоверны,  $p > 0,05$ ).

Уровни цитокинов в сыворотке при ХГС у больных с обнаруженными (анти-NS5 HCV+) и без (анти-NS5 HCV-) анти-NS5 представлены в таблице 20. Также содержание всех исследованных цитокинов в этих группах было выше, чем у доноров (достоверно для ИЛ-1 $\beta$  в обеих группах —  $p < 0,001$  и ФНО- $\alpha$  у пациентов с отсутствием антиNS5 —  $p < 0,05$ ).

Таблица 19 — Уровни цитокинов в сыворотке при хроническом гепатите С в зависимости от выявления анти-HCV IgM

Цитокин	Доноры n = 10	Больные ХГС с анти-HCV IgM+, n = 43	Больные ХГС с анти-HCV IgM-, n = 35
ИЛ-2, пг/мл	20,86	54,9	50,2
ИЛ-4, пг/мл	34,62	71,3	116,5
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	13,93	431,9*	509,0*
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	28,25	102,6*	151,1*

*Примечание:* достоверные различия между группами доноров и больных ХГС с антиHCV IgM+ и антиHCV IgM- отмечены\*.

У пациентов, с выявленными анти-NS5, уровень ИЛ-1 $\beta$  был достоверно выше, чем у больных ХГС, у которых эти антитела не регистрировались. Также несколько выше было содержание и ФНО- $\alpha$  у пациентов с анти-NS5 HCV (таблица 20).

Выявление анти-HCV IgM и антиNS5 HCV свидетельствует о вирусной репликации и активности процесса в печени [3,14], а сравнение уровня цитокинов у пациентов ХГС с отдельным обнаружением этих антител и с их отсутствием показало разнонаправленные изменения. В связи с этим нами проведено изучение уровня цитокинов у больных ХГС, у которых одновременно регистрировались анти-HCV IgM и антиNS5 HCV или эти антитела отсутствовали (таблица 21).

У больных ХГС как с одновременным обнаружением анти-HCV IgM и анти-NS5 HCV, так и с их отсутствием достоверно выше, чем у доноров, было содержание ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ). У пациентов с отсутствием этих антител достоверно выше был уровень в сыворотке крови ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что у больных с выявленными антиHCV IgM и анти-NS5 HCV достоверно выше был уровень ИЛ-1 $\beta$ , чем у пациентов, у которых эти антитела не были обнаружены.

Таблица 20 — Уровни цитокинов в сыворотке при хроническом гепатите С в зависимости от выявления анти-NS5 вирусного гепатита С

Цитокин	Доноры n = 10	Больные ХГС с анти-NS5 HCV+, n = 42	Больные ХГС с антиNS5 HCV-, n = 35
ИЛ-2, пг/мл	20,86	53,6	54,0
ИЛ-4, пг/мл	34,62	93,4	92,5
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	13,93	496,0, $p = 0,017$	447,7
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	28,25	136,4	115,0

*Примечание:* достоверные различия между группами больных ХГС с анти-NS5 HCV + и анти-NS5 HCV– отмечены уровнем  $p$ .

Таблица 21 — Уровни цитокинов в сыворотке при хроническом гепатите С в зависимости от сочетанного выявления анти-HCV Ig M и анти-NS5 вирусного гепатита С

Цитокин	Доноры, n = 10	Больные ХГС с анти-HCV IgM+ и анти-NS5 HCV+, n = 21	Больные ХГС с антиHCV IgM– и анти-NS5 HCV–, n = 12
ИЛ-2, пг/мл	20,86	44,65	35,12
ИЛ-4, пг/мл	34,62	64,98	120,31
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	13,93	335,07 $p=0,00867$	307,36
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	28,25	67,61	77,79

*Примечание:* достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группами больных ХГС с анти-HCV IgM+ и анти-NS5 HCV+ и анти-HCV IgM– и анти-NS5 HCV– отмечены уровнем  $p$ .

Таким образом, у пациентов, с выявленными анти-NS5 и одновременным определением анти-HCV IgM и анти-NS5 HCV, уровень ИЛ-1 $\beta$  был достоверно выше, чем у больных ХГС, у которых эти антитела не регистрировались, что отражает активность процесса воспаления в печеночной ткани и свидетельствует об активации процессов фиброгенеза.

#### **4.4 Клинико-диагностическое значение определения антител к условно-патогенной флоре у больных хроническим гепатитом С**

Как известно, в крови у здоровых лиц и у больных с инфекционными и неинфекционными заболеваниями присутствие антител к условно-патогенной флоре свидетельствует о существенном давлении ее на иммунную систему [7, 21]. В то же время, при острых и хронических инфекциях появление антител к условно-патогенной флоре может быть обусловлено различными причинами. С одной стороны, возможно одновременное инфицирование патогенной и условно-патогенной флорой, с другой стороны — формирование вторичного иммунодефицита на фоне острой или хронической инфекции может привести к активации условно-патогенной флоры и развитию эндогенной инфекции. Последнее может играть существенную роль в патогенезе и прогрессировании хронических форм как бактериальных, так и вирусных инфекций. Хронические формы поражения печени, вызванные вирусом гепатита С, в настоящее время активно изучаются. Показано развитие иммунодефицитных состояний при этих заболеваниях [9, 11], что может привести к активации условно-патогенной флоры, развитию разнообразных воспалительных заболеваний, в том числе и органов брюшной полости. Поэтому необходимо изучение распространенности и значения в патогенезе условно-патогенной флоры при хронических формах гепатита С для улучшения диагностики и лечения сопутствующих бактериальных (воспалительных) заболеваний.

Нами определялись антитела к некоторым представителям условно-патогенной флоры (клебсиелле, протее, эшерихии, синегнойной палочке) у 201 донора и у 79 больных хроническими формами гепатита С в реакции пассивной гемагглютинации с использованием коммерческих эритроцитарных диагностикумов производства НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Сравнивалась частота обнаружения высоких (более или равных 1:80) титров антител. Выбран высоким титр 1:80, т. к., по данным литературы, этот титр относительно редко встречается у доноров [2, 10, 13]. В то же время этот титр антител некоторые авторы рекомендуют в качестве ориентировочного диагностического титра [2].

Для определения диагностического значения высоких титров антител к условно-патогенной флоре и выявления роли в патогенезе при хроническом гепатите С условно-патогенной флоры сравнивались некоторые клинико-лабораторные показатели у больных с высокими титрами антител (более или равных 1:80, 1 группа) и с низкими титрами (менее 1:80 или их отсутствием, 2 группа). Диагноз гепатита С у всех больных был подтвержден обнаружением антител к вирусу гепатита С методом иммуноферментного анализа. Также анализировалась в этих группах частота встречаемости различной сопутствующей патологии, выявленной при обследовании в инфекционном стационаре. Статистическая обработка материала проводилась пакетом программы «Statistica» 5.0. для Windows 98.

Результаты выявления высоких титров антител у доноров и больных хроническими формами гепатита С представлены в таблице 22.

Таблица 22 — Распространенность высоких титров антител к условно-патогенной флоре

	К протеею, % (n)	К клебсиелле, % (n)	К эшерихии, % (n)	К синегнойной палочке, % (n)
Доноры (n = 201)	5,47 % (11)	19,37 % (39)	30,34 % (61)	4,04 % (8)
Больные хроническим гепатитом С (n = 79)	26,6 % (21)*	31,6 % (25)*	44,3 % (35)*	22,8 % (18)*
p	<0,001	0,02	0,027	<0,001

Примечание: \* Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) отмечены уровнем p.

Эти титры (более или равные 1:80) регистрировались у 31 больных из 79 обследованных (39,2 %). Среди лиц с выявленными диагностическими и выше титрами антител к условно-патогенной флоре (1-я группа) мужчин было 25 (80,6 %), без них (2-я группа) — 35 (72,9 %). Больных старше 30 лет в 1-й группе было 7 (22,6 %), во 2-й — 17 (35,4 %).

Определенный интерес представляет факт, что наиболее часто у больных хроническими формами гепатита С определялись диагностические и выше титры антител к 3 и 4-м представителям условно-патогенной флоры (у 17 больных из 31, к 4-м — у 8, к 3-м — у 9). Это может свидетельствовать об активации разнообразной условно-патогенной флоры на фоне возможно развившегося иммунодефицита при этой инфекции.

Достоверно чаще ( $p = 0,02$ ), по нашим данным, среди больных 1-й группы встречалась умеренная и высокая активность процесса в печени, чем у больных 2-й группы. Результаты представлены на рисунке 8.

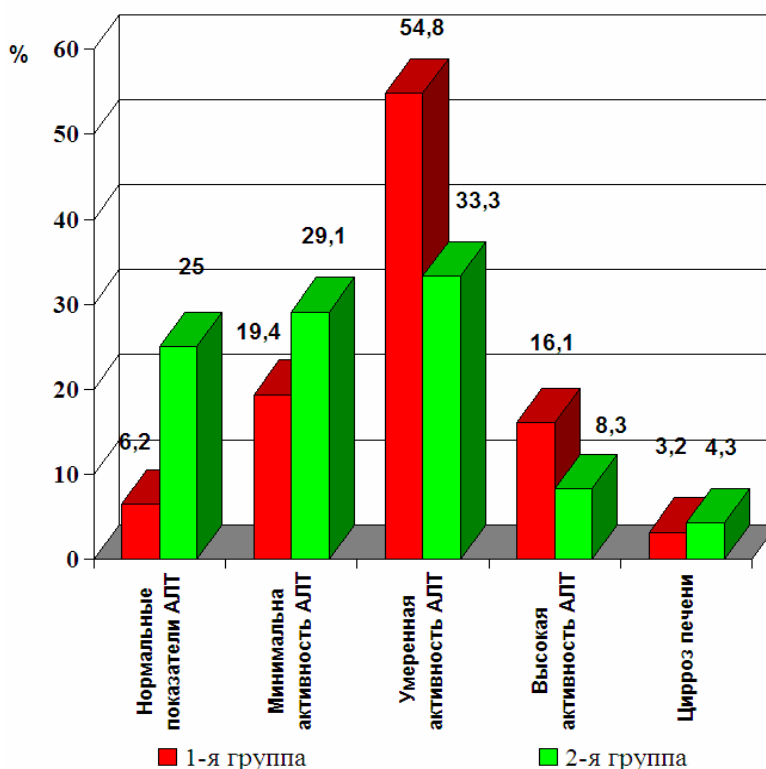


Рисунок 8 — Биохимическая активность у больных хроническим гепатитом С с различными титрами антител к условно-патогенной флоре



Различия по некоторым клиническим и лабораторным показателям в сравниваемых группах (с высокими титрами антител и низкими или их отсутствием) представлены в таблице 23.

Таблица 23 — Некоторые клинические и лабораторные признаки у больных 1 и 2-й групп

Признаки	Больные 1-й группы, % (n) n = 31	Больные 2-й группы, % (n) n = 48
Боли и тяжесть в правом подреберье	61,3 (19)	47,9
Рвота, тошнота	19,4 (6)	14,6 (7)
Зуд кожи	9,7 (3)	0
Увеличение печени	35,5 (11)	31,3 (15)
Увеличение уровня билирубина	51,6 (16)	39,6 (19)
Повышенная температура тела	19,4 (6)	12,5 (6)
Повышение количества лейкоцитов	45,2 (14) p=0,015	18,8 (9)
Увеличение СОЭ	12,9 (4)	12,5 (6)

*Примечание:* достоверные различия ( $p < 0,05$ ) отмечены уровнем  $p$ .

Сравниваемые признаки регистрировались чаще у больных 1-й группы, но достоверные различия ( $p = 0,015$ ) выявлены лишь по частоте встречаемости лейкоцитоза у больных 1-й группы.

Сопутствующая патология бактериальной и вирусной этиологии в сравниваемых группах (таблица 24) также чаще обнаруживалась у больных 1-й группы. В 1-й группе у 16 из 31 (51,6 %), во 2-й у 23 из 48 (47,9 %). Достоверно чаще ( $p = 0,032$ ) регистрировались воспалительные заболевания желчевыводящих путей у пациентов 1-й группы. Необходимо отметить, что больные, злоупотребляющие алкоголем (3 человека), встречались только в первой группе (у лиц, злоупотребляющих алкоголем, по данным литературы, чаще, чем у лиц, ведущих трезвый образ жизни, встречаются воспалительные заболевания органов брюшной полости и развиваются иммунодефицитные состояния). Несколько чаще в этой группе регистрировались лица, вводившие парентерально наркотические вещества (18,5 %, во 2-й группе — 11,5 %) Также только в этой группе были больные с фурункулезом (2 больных), простатитом (1 больной), сахарным диабетом (1 больной). Во 2-й группе были единичные больные с пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких, хроническим гайморитом, перикардитом, заболеваниями крови. Вероятно, больные 2-й группы, у которых была сопутствующая патология бактериальной этиологии, не имели диагностических титров антител к клебсиелле, протее, кишечной и синегнойной палочке, т. к. у них, возможно, была другая этиология заболевания.

Таблица 24 — Сопутствующая патология у больных 1 и 2 групп

Сопутствующая патология	Больные 1-й группы, n = 31		Больные 2-й группы, n = 48	
	абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания желчевыводящих путей	8	25,8 p = 0,032	4	8,3
Хронический гастрит	5	16,1	4	8,3
Язвы желудка или двенадцатиперстной кишки	1	3,2	6	12,5
Хронический пиелонефрит	4	12,9	2	4,2
Рецидивирующая герпетическая инфекция	1	3,2	1	2,1

*Примечание:* достоверные различия ( $p < 0,05$ ) отмечены уровнем  $p$ .

Примером может служить больная Д., 29 лет, история болезни № 4842, поступила в отделение хронических вирусных гепатитов 9.09.2002 г. с жалобами на слабость, снижение аппетита, боль в правом подреберье, тошноту. В 1996 г. при профилактическом обследовании (донор крови с 1989 г., работает медицинской сестрой с 1991 г.) впервые выявлены анти-НСV, наблюдалась в КИЗе поликлиники. До 1999 г. изменений в биохимическом анализе крови не отмечалось. В 1999 г. перенесла вирусный менингоэнцефалит, после выписки из стационара стали отмечаться эпизоды повышения активности трансаминаз и желтухи. В 2001–2002 гг. получила 6 месячный курс препаратов ИФН без вирусологического ответа, но отмечался первичный биохимический ответ. Диагноз подтвержден неоднократно обнаружением анти-НСV и РНК НCV. За 2 месяца до поступления стала часто болеть ОРЗ (часто повышалась температура до субфебрильных цифр), 2 недели назад появились слабость, тошнота, боль в правом подреберье, субфебрильная температура. При поступлении кожные покровы светлые, живот мягкий, чувствительный в правом подреберье, печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не увеличена.

ОАК от 10.09.2002 г.: Нb — 117 г/л; эр. —  $3,6 \times 10^{12}$ /л; лейкоц.  $4,6 \times 10^9$ /л; э. — 2%; п. — 2%; с. — 56%; лимф. — 37%; мон. — 3%; СОЭ — 14 мм/час.

БАК от 10.09.2002 г.: билирубин прямой — 2,04 мкмоль/л, общий — 10,23 мкмоль/л; АЛТ — 0,27 мккат/л; холестерин — 2,7 ммоль/л; щелочная фосфатаза — 98 ЕД/л; тимоловая проба — 3 ЕД; общий белок — 84,4 г/л; альбумины — 63,4%; глобулины:  $\alpha_1$  — 3,6%,  $\alpha_2$  — 6,3%,  $\beta$  — 9,8%,  $\gamma$  — 16,9%.

При УЗИ (10.09.2002 г.). Печень не увеличена, контуры ровные, эхогенность повышена, структура однородная, сосудистый рисунок обогащен, протоки не расширены. Воротная вена — 8 мм. Селезенка — 120 × 70 × 40 мм, эхогенность повышена, структура однородная, сосудистый рисунок обогащен. Селезеночная вена — 7 мм. Желчный пузырь — 80×20×20 мм, стенка — 3 мм, просвет свободный, неправильной формы, контуры ровные, холедох до 6 мм. Поджелудочная железа — 24×13×32 мм, эхогенность ниже среднего, однородная, контуры ровные, вирсунгов проток не расширен. *Заключение:* признаки хронического гепатита, отдельные признаки панкреатита.

При обследовании сыворотки больной на определение антител к условно-патогенной флоре (10.09.2002 г.) выявлены антитела к клебсиелле и к кишечной палочке в титре 1:160.

У данной больной при умеренно выраженных клинических признаках обострения хронического панкреатита, при отсутствии изменений общего анализа крови, УЗ-признаках хронического панкреатита выявляются высокие титры (выше диагностических) антител к клебсиелле и кишечной палочке, что, возможно, указывает на этиологический фактор этой сопутствующей патологии.

Таким образом, у больных хроническим вирусным гепатитом С достоверно чаще встречались высокие титры антител к изучаемой условно-патогенной флоре по сравнению с донорами. Достоверно ( $p = 0,02$ ) более часто выявлялись больные с высокой и умеренной активностью хронического гепатита С среди лиц с высокими титрами антител к условно-патогенной флоре по сравнению с больными с низкими титрами антител или с их отсутствием. У больных хроническим гепатитом С с высокими титрами антител к условно-патогенной флоре чаще регистрировались сопутствующая патология бактериальной этиологии (хронические холециститы и пиелонефриты), лейкоцитоз, жалобы на тяжесть и боли в правом подреберье, тошноту, рвоту, зуд кожи, повышение температуры.

### ***Заключение***

У большинства обследованных больных ХГС одновременно выявлялись антитела к Core, NS3 и NS4-белкам ( $92,0 \pm 2,04$  %). Антитела к NS5 выявлены у 63,1 %, антитела анти-HCV IgM — у 48,6 % больных. Различия в обнаружении антител к белкам HCV у мужчин и женщин были статистически недостоверны. У больных ХГС в возрасте до 20 лет реже обнаруживались анти-NS4 ( $91,7 \pm 5,75$  %) и анти-NS5 ( $37,5 \pm 10,1$  %), причем различия по частоте выявления анти-NS5 были статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с другими возрастными группами, что может свидетельствовать о недавнем заражении. Среди мужчин регистрировались статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в частоте выявления анти-NS5 в различных возрастных группах, а среди женщин различных возрастных групп такие различия не наблюдались, но с увеличением возраста эти антитела обнаруживались несколько чаще. У женщин старше 60 лет анти-HCV IgM выявлялись чаще (75 %), чем у мужчин этого же возраста (25 %).

Тест на анти-HCV IgM позволяет оценить вирусную репликацию HCV. Обнаружено, что в группе больных с выявленными анти-HCV IgM в 100 % выявлялась РНК HCV, что достоверно чаще ( $p = 0,009$ ), чем при отсутствии анти-HCV IgM.

Уровни АЛТ были выше у лиц с наличием анти-NS5 ( $0,57 \pm 0,08$  мккат/л) и анти-HCV IgM ( $0,61 \pm 0,08$  мккат/л), чем при их отсутствии ( $0,49 \pm 0,08$  мккат/л и  $0,48 \pm 0,13$  мккат/л соответственно,  $p = 0,09$  и  $p = 0,001$ ). У больных ХГС во всех группах с наличием биохимической активности и циррозом печени

частота выявления анти-HCV IgM была статистически значимо выше, чем у больных с нормальной активностью АЛТ ( $p < 0,05$ ). Анти-NS5 статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировались по сравнению с группой больных с нормальной активностью АЛТ ( $51,6 \pm 8,98$  %) среди пациентов с умеренной активностью ( $71,2 \pm 5,9$  %). В то же время анти-NS5 реже обнаруживались у больных циррозом печени ( $44,8 \pm 9,4$ %,  $p < 0,05$ ), чем у больных ХГС с умеренной активностью ( $71,2 \pm 5,9$ %). Статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) антитела ко всем исследуемым антигенам HCV выявлялись у больных с умеренной активностью ХГС ( $43,5 \pm 6,5$  %), чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ ( $10,7 \pm 5,5$  %) и минимальной активностью ХГС ( $21,7 \pm 4,9$  %). Спектр антител, в котором одновременно отсутствовали HCV IgM и анти-NS5 при обнаружении антител к другим антигенам HCV, статистически значимо реже ( $p < 0,01$ ) регистрировался у больных с умеренной ( $2,2 \pm 1,9$  %) и высокой биохимической активностью ХГС (0 %) и циррозом печени, обусловленным HCV-инфекцией (0 %).

У пациентов, у которых анти-NS5 не выявлялись и одновременным отсутствием анти-HCV IgM и анти-NS5 HCV, уровень ИЛ-1 $\beta$  (Me — 166,95 пг/мл и Me — 275,25 пг/мл соответственно) был статистически значимо выше ( $p = 0,017$  и  $p = 0,00867$ ), чем у больных ХГС, у которых эти антитела регистрировались (Me — 96,04 пг/мл), что отражает активность процесса воспаления в печеночной ткани и свидетельствует об активации процессов фиброгенеза.

У больных хроническим вирусным гепатитом С статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) встречались высокие титры антител к протее ( $26,6 \pm 4,96$  %), клебсиелле ( $31,6 \pm 5,23$  %), эшерихии ( $44,3 \pm 5,59$  %) и синегнойной палочке ( $22,8 \pm 4,22$  %) по сравнению с донорами ( $5,47 \pm 1,6$ %,  $19,37 \pm 2,79$  %,  $30,34 \pm 3,24$  % и  $4,04 \pm 1,39$  % соответственно), что может свидетельствовать о формировании вторичного иммунодефицита, ведущему к активации условно-патогенной флоры.

Статистически значимо более часто ( $p = 0,0137$ ) выявлялись больные с высокой ( $16,1 \pm 6,6$  %) и умеренной активностью ( $54,8 \pm 8,9$  %) хронического гепатита С среди лиц с высокими титрами антител к условно-патогенной флоре по сравнению с больными с низкими титрами антител или с их отсутствием ( $8,3 \pm 4,0$  % и  $33,3 \pm 6,8$  % соответственно).

У больных хроническим гепатитом С с высокими титрами антител к условно-патогенной флоре чаще регистрировались сопутствующая патология бактериальной этиологии (воспалительные заболевания желчевыводящих путей отмечались у  $25,8 \pm 7,9$ % пациентов,  $p = 0,032$ , хронические пиелонефриты — у  $12,9 \pm 6,0$ %), чем у больных 2-й группы ( $8,3 \pm 4,0$  % и  $4,2 \pm 2,9$  % соответственно), а также лейкоцитоз (у  $45,2 \pm 8,9$  % пациентов), жалобы на тяжесть и боли в правом подреберье (у  $61,3 \pm 8,7$ %), тошноту и рвоту (у  $19,4 \pm 7,1$  %), зуд кожи (у  $9,7 \pm 5,3$ %) повышение температуры (у  $19,4 \pm 7,1$  %).

## Литература

1. *Абдукадырова, М. А.* Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С / М. А. Абдукадырова // Иммунология. — 2002. — № 1. — С. 47–50.
2. Серологическая диагностика и иммунологические аспекты протейной инфекции / С. И. Бидненко [и др.] // ЖМЭИ. — 1985. — № 2. — С. 49–53.
3. Гепатит С: механизмы многолетней персистенции вируса и фазы течения инфекционного процесса / С. Н. Соринсон [и др.] // Клин. медицина. — 1997. — № 10. — С. 27–30.
4. Диагностическая значимость определения антител к различным антигенам вируса гепатита С у пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией / Н. Д. Ющук [и др.] // Тер. архив. — 2002. — № 4. — С. 18–22.
5. Динамика антител к структурным и неструктурным белкам HCV у наркоманов с HCV-инфекцией / В. И. Лучшев [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2001. — № 6. — С. 30–32.
6. Дифференциальная лабораторная иммунодиагностика вирусных гепатитов: метод. рекомендации / А. А. Новиков [и др.]. — М., 2002. — 80 с.
7. *Дьяченко, А. Г.* Особенность иммунного ответа при острых кишечных инфекциях, вызванных патогенными энтеробактериями / А. Г. Дьяченко, В. В. Липовская, П. А. Дьяченко // ЖМЭИ. — 2001. — № 5. — С. 108–113.
8. *Залеских, Н. В.* Система внешнего и внутреннего контроля качества в иммуноферментном анализе: информационные материалы / Н. В. Залеских, М. Н. Кокорева, Т. В. Сивилева. — Н. Новгород: Диагностические системы, 2003. — 42 с.
9. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2001. — № 3. — С. 24–29.
10. Изучение реактогенности и иммунологической эффективности клебсиеллезной вакцины на донорах / Е. А. Курбатова [и др.] // ЖМЭИ. — 1990. — № 5. — С. 53–56.
11. *Макашова, В. В.* Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии / В. В. Макашова, А. К. Токмалаев, Л. Е. Павлова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 3. — С. 36–40.
12. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 5. — С. 7–12.
13. *Назарчук, Л. В.* Антисинегнойная активность сыворотки доноров и препарата «Иммуноглобулин» / Л. В. Назарчук, А. П. Максимец, Н. Ф. Дзюбан // Врачебное дело. — 1986. — № 7. — С. 56–57.
14. *Радченко, В. Г.* Хронические заболевания печени (этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика) / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, В. В. Нечаев. — СПб.: Лань, 2000. — 192 с.

15. Распространение вирусного гепатита С среди различных групп населения в Республике Беларусь / А. Л. Калинин [и др.] // *Здравоохранение*. — 1998. — № 12. — С. 25–28.

16. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2000. — 936 с.

17. Система диагностики диффузных паренхиматозных поражений печени у различных групп населения с повышенным риском инфицирования вирусными гепатитами В, С, D, G: метод. рекомендации / С. В. Жаворонков [и др.]. — Минск, 1998. — 52 с.

18. Содержание цитокинов Тх1 и Тх2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин [и др.] // *Журн. микробиол.* — 2001. — № 1. — С. 57–61.

19. *Соринсон, С. Н.* Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. — СПб.: ТЕЗА, 1998. — 325 с.

20. Спектр антител к различным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции / И. В. Круглов [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2002. — № 2. — С. 11–16.

21. Уровень сывороточных антител к условно-патогенной микрофлоре как маркер процесса формирования вторичного иммунодефицита / М. А. Степена [и др.] // *ЖМЭИ*. — 2001. — № 5. — С. 50–54.

22. *Чесноков, Е. В.* Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии / Е. В. Чесноков, Э. А. Кашуба. — Тюмень: ИПП Тюмень, 2000. — 288 с.

23. *Шахгильдян, И. В.* Парентеральные вирусные гепатиты (этиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.

24. Antibodies against hepatitis C virus — like particles and viral clearance in acute and chronic hepatitis C / T. F. Baumer [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32, № 3. — P. 610–617.

25. Early antibody response against hypervariable region 1 is associated with acute self-limiting infections of hepatitis C virus / A. Zibert [et al.] // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 25. — P. 1245–1249.

26. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections / A. Weiner [et al.] // *Proc. Acad. Sci. USA*. — 1992. — Vol. 89. — P. 3468–3472.

27. *Farci, P.* The quasispecies of hepatitis C virus and the host immune response / P. Farci, J. Bukh, R. Purcell // *Springer Semin. Immunopatol.* — 1997. — № 19. — P. 5–26.

28. High titres of antibodies inhibiting the binding of envelope to human cells correlate with natural resolution of chronic hepatitis C / K. Ishii [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28. — P. 1117–1120.

29. *Hoofnagle, J. H.* Course and outcome of hepatitis C / J. H. Hoofnagle // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 21–29.
30. Immunity in hepatitis C infection / A. M. Prince [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1992. — Vol. 165, № 3. — P. 438–443.
31. *Large, M. K.* Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence / M. K. Large, D. J. Kittleesen, Y. S. Hahn // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162, № 2. — P. 931–938.
32. Neutralizing antibodies against hepatitis C virus and the emergence of neutralization escape mutants / Y. K. Shimizu [et al.] // *J. Virol.* — 1994. — Vol. 68. — P. 1496–1500.
33. *Pawlotsky, J.-M.* Hepatitis C virus infection: virus/host interactions / J.-M. Pawlotsky // *J. Viral Hepat.* — 1998. — Vol. 5, suppl. 1. — P. 3–8.
34. Serologic response against hepatitis C virus as a predictive factor to the treatment with interferon / A. Garrido [et al.] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2000. — Vol. 18, № 10. — P. 512–515.
35. Serum IgM antibodies to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C / S. Brillanti [et al.] // *Arch. Virol.* — 1993. — Suppl. 8. — P. 213–218.
36. Significance of IgG and IgM HCV antibody secretion in vitro in patients with chronic hepatitis C: correlation with disease activity and response to interferon-alpha / H. F. Lohr [et al.] // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 20, № 6. — P. 1383–1389.
37. Significance of IgM anti-HCV core level in chronic hepatitis C / G. V. Papatheodoridis [et al.] // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 27, № 1. — P. 36–41.
38. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alpha / H. F. Lohr [et al.] // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 25, № 3. — P. 292–300.

## ГЛАВА 5

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

#### 5.1 Морфологические изменения печени при хроническом гепатите С

Не отрицается, что существует ряд гистологических признаков, которые часто встречаются при ХГС. К морфологическим признакам, которые могут с большой вероятностью встречаться при гепатите С, относят сочетание жировой и гидропической дистрофий, фокальные некрозы гепатоцитов, выраженную гетерогенность гепатоцитов, активацию синусоидальных клеток, цепочки лимфоцитов в синусоидах, наличие лимфоидных фолликулов в портальных трактах, поражение желчных протоков и их пролиферацию [4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 19]. Гистологическая активность зависит от иммуноопосредованных процессов, в частности — аутоиммунных, что косвенно подтверждается выраженной лимфоцитарной инфильтрацией перипортальной соединительной ткани вплоть до развития лимфоидных фолликулов [3, 16]. Некоторые исследования показали, что при хроническом гепатите С степень воспаления остается относительно постоянной в течение более чем 20 лет от момента инфицирования, но степень фиброза увеличивается со временем [18]. Новая классификация хронических гепатитов [17] обязывает клинического патолога использовать полуколичественный (ранговый) метод для определения активности процесса и стадии процесса, степени его хронизации.

Распространенность и выраженность морфологических изменений в биоптатах печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности и стадии заболевания по В. В. Серову и Л. О. Севергиной [10], сравнивалась у 100 больных ХГС различного пола, возраста, биохимической активности. Среди этих больных были 28 женщин и 72 мужчин. Средний возраст больных составил  $32 \pm 1,06$  лет. Больных до 20 лет было 12, 21–40 лет — 62 и старше 40 лет — 19. ГИСА в изученной группе больных был равен  $17 \pm 0,9$  балла, ГИСХ —  $4,84 \pm 0,61$  балла.

Распространенность и выраженность морфологических изменений печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности ХГС по В. В. Серову и Л. О. Севергиной [10] представлена в таблице 25.

Наиболее часто встречающимися признаками были гидропическая или жировая дистрофия (99 %) и воспалительный инфильтрат в портальных трактах (87 %). Всех реже были зарегистрированы перипортальные перисинусоидальные некрозы вплоть до мостовидных (3 %) и внутридольковые фокальные некрозы в большинстве долек (5 %).

Частота и выраженность проявлений фиброза, используемых для полуколичественной оценки стадии хронизации ХГС по В. В. Серову и Л. О. Севергиной [8] представлена в таблице 26. Наиболее часто встречались минимальные проявления фиброза: фиброз большинства портальных трактов, их расширение (17 %) и фиброз большинства портальных трактов с их



расширением и сегментарный перипортальный фиброз (21 %). Фиброз с образованием септ и ложных долек был обнаружен лишь у 4-х больных, а наиболее тяжелые проявления фиброза (количество баллов > 16, расцениваемое как цирроз) только у 2-х пациентов.

Таблица 25 — Распространенность морфологических изменений печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности хронического гепатита С

Морфологические проявления	Характеристика проявлений	Баллы по шкале	Частота встречаемости признака (n = 100)	
			абс	%
Некроз гепатоцитов	Перипортальные сегментарные некрозы гепатоцитов части портальных трактов	1–4	38	38
	Перипортальные сегментарные некрозы всех портальных трактов	5–8	6	6
	Перипортальные перисинусоидальные некрозы вплоть до мостовидных	9–12	3	3
	Внутридольковые фокальные некрозы в части долек	1–4	66	66
	Внутридольковые фокальные некрозы в большинстве долек	5–8	5	5
Дистрофия	Гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов	1–6	99	99
	Баллонная дистрофия и (или) ацидофильные тельца Каунсильмена	1–6	40	40
Воспалительный инфильтрат	В портальных трактах	1–3	87	87
	В перипортальной зоне (слабый, умеренный, выраженный)	2–6	54	54
	Внутри долек	1–3	56	56
	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и внутри долек	1–6	24	24
Изменения синусоидов	Гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия	1–6	35	35
	Цепочки лимфоцитов в синусоидах	1–3	68	68
Поражение желчных протоков	Деструкция желчных протоков и пролиферация желчных протоков (слабая, умеренная, выраженная)	1–6	50	50

Таблица 26 — Частота проявлений фиброза, используемых для полуколичественной оценки стадии заболевания у больных хроническим гепатитом С

Характеристика проявлений	Баллы по шкале	Частота встречаемости данного признака (n = 100)	
		абс	%
Фиброз большинства портальных трактов, их расширение	1–2	17	17
Фиброз большинства портальных трактов с их расширением и сегментарный перипортальный фиброз	3–4	21	21

Окончание таблицы 26

Характеристика проявлений	Баллы по шкале	Частота встречаемости данного признака (n = 100)	
		абс	%
Синусоидальный фиброз большинства долек	1–4	5	5
Фиброз с образованием портосептальных септ и нарушением строения печени	9–12	12	12
Фиброз с образованием септ и ложных долек	13–16	4	4
Цирроз	> 16	2	2

## 5.2 Морфологические изменения печени при хроническом гепатите С у больных различного возраста

Распространенность и выраженность морфологических изменений в биоптатах печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности по методике В. В. Серова и Л. О. Севергиной [10], сравнивалась у 100 больных ХГС. Среди этих больных были 28 женщин и 72 мужчин. Средний возраст женщин составил  $33,85 \pm 2,09$  лет, мужчин —  $31,29 \pm 1,23$ . Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью программы «Statistica» 5.5. Использовался 2-х-выборочный тест Стьюдента для сравнения выраженности морфологических проявлений, а сравнение относительных величин проводили с помощью анализа различий между 2 %.

При сравнении ГИСА достоверных различий между мужчинами и женщинами не было зарегистрировано. Так, ГИСА у мужчин составил  $16,47 \pm 1,07$  балла, а у женщин —  $17,53 \pm 1,33$  балла. Частота анализируемых морфологических изменений представлена в таблице 27.

Таблица 27 — Распространенность морфологических изменений печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности хронического гепатита С, у мужчин и женщин

Морфологические изменения	Характеристика проявлений	Мужчины (n = 72), %	Женщины (n = 28), %
Некроз гепатоцитов	Перипортальные некрозы гепатоцитов	41,7	60,7
	Внутридольковые фокальные некрозы	70,8	75
Дистрофия	Гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов	100	96,4
	Баллонная дистрофия	63,9	21,4*
	Ацидофильные тельца Каунсильмена	25	21,4
Воспалительный инфильтрат	В портальных трактах	86,1	89,3
	В перипортальной зоне	50	64,3
	Внутри долек	56,9	53,6
	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и внутри долек	26,4	46,4*
Изменения синусоидов	Гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия	30,6	46,4
	Цепочки лимфоцитов в синусоидах	69,4	71,4
Поражение желчных протоков	Деструкция или пролиферация желчных протоков	43,1	67,9*

Примечание: \* различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

Достоверно чаще у мужчин регистрировались проявления баллонной дистрофии, что, вероятно, связано с частотой токсического (чаще алкогольного) воздействия и возникновением вследствие этого некрозов в паренхиме печени у мужчин [6]. У женщин достоверно чаще обнаруживались лимфоидные фолликулы в портальных трактах и (или) внутри долек, деструкция, пролиферация желчных протоков, что может быть обусловлено большой частотой аутоиммунных воздействий при ХГС у женщин [16].

Выраженность анализируемых морфологических изменений в печени представлена в таблице 28. У мужчин достоверно более выраженными были изменения, характеризующие проявления баллонной дистрофии, что также может объясняться большей тяжестью некрозов вследствие токсического (чаще алкогольного) воздействия у этой категории больных.

Таблица 28 — Выраженность морфологических изменений печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности и стадии заболевания при хроническом гепатите С, у мужчин и женщин

Морфологические изменения	Характеристика проявлений	Мужчины (n = 72) баллы	Женщины (n = 28) баллы
Некроз гепатоцитов	Перипортальные некрозы гепатоцитов	3,07 ± 0,45	2 ± 0,48
	Внутридольковые фокальные некрозы	2,27 ± 0,18	2,38 ± 0,22
Дистрофия	Гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов	3,78 ± 0,2	3,91 ± 0,3
	Баллонная дистрофия	4,18 ± 0,61	2 ± 0,68*
Воспалительный инфильтрат	В портальных трактах	3,32 ± 0,18	3,76 ± 0,23
	В перипортальной зоне	2,86 ± 0,24	2,39 ± 0,24
	Внутри долек	1,98 ± 0,14	1,67 ± 0,19
	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и внутри долек	2,16 ± 0,35	2,6 ± 0,5
Изменения синусоидов	Гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия	2,54 ± 0,28	2,54 ± 0,22
	Цепочки лимфоцитов в синусоидах	1,96 ± 0,12	1,6 ± 0,15
Поражение желчных протоков	Деструкция или пролиферация желчных протоков	2,35 ± 0,19	2,32 ± 0,23

Примечание: \* различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

При сравнении выраженности других морфологических изменений достоверных отличий не было.

### 5.3. Морфологические проявления хронического гепатита С у больных различного возраста

Распространенность и выраженность морфологических изменений в биоптатах печени, используемых для полуколичественной оценки степени

активности и стадии заболевания по методике В. В. Серова и Л. О. Севергиной [10], сравнивалась у 93 больных ХГС. Среди этих больных было 26 женщин и 67 мужчин. Средний возраст женщин составил  $33,85 \pm 2,09$  лет, мужчин —  $31,29 \pm 1,23$  лет. Больных до 20 лет было 12, 21–40 лет — 62 и старше 40 лет — 19. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью программы «Statistica» 5.5. Использовался 2-х-выборочный тест Стьюдента для сравнения выраженности морфологических проявлений, а сравнение относительных величин проводили с помощью анализа различий между 2 %.

При сравнении (ГИСА) [10], достоверных различий между больными различного возраста не было зарегистрировано. Так, ГИСА у больных до 20 лет составил  $13,33 \pm 1,58$  балла, у больных 21–40 —  $17,26 \pm 1,16$  балла и свыше 40 лет —  $18,42 \pm 2,05$  балла. У больных ХГС старше 40 лет ГИСХ [10] ( $6,86 \pm 1,46$  балла) был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у пациентов до 20 лет ( $1,67 \pm 0,56$  балла). Среди больных ХГС 21–40 лет ГИСХ был —  $4,15 \pm 0,63$  балла. Цирроз по данным исследования биоптатов был поставлен 2 (3,23 %) больным 21–40 лет и 3 (15,8 %) — старше 40 лет (различия достоверны,  $p < 0,05$ ). Частота анализируемых морфологических изменений представлена в таблице 29. Достоверно чаще у больных ХГС старше 40 лет, по сравнению с больными 21–40 лет, регистрировались перипортальные некрозы гепатоцитов. При сравнении других морфологических изменений у больных ХГС различного возраста достоверных отличий не было выявлено. Проявления баллонной дистрофии и воспалительной инфильтрации в ткани печени у больных старше 40 лет встречались несколько реже, чем в других возрастных группах.

Таблица 29 — Распространенность морфологических изменений печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности хронического гепатита С, у больных различного возраста

Морфологические изменения	Характеристика проявлений	Больные до 20 лет (n = 12) %	Больные 21–40 лет (n = 62) %	Больные старше 40 лет (n = 19) %
Некроз гепатоцитов	Перипортальные некрозы гепатоцитов	50	43,6	68,4*
	Внутридольковые фокальные некрозы	58,3	71	79
Дистрофия	Гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов	100	98,4	100
	Баллонная дистрофия	16,7	21	10,5
	Ацидофильные тельца Каунсильмена	33,3	22,6	15,8

Окончание таблицы 29

Морфологические изменения	Характеристика проявлений	Больные до 20 лет (n = 12) %	Больные 21–40 лет (n = 62) %	Больные старше 40 лет (n = 19) %
Воспалительный инфильтрат	В портальных трактах	91,7	88,7	79
	В перипортальной зоне	50	54,8	57,9
	Внутри долек	66,7	56,5	52,6
	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и внутри долек	33,3	21	26,3
Изменения синусоидов	Гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия	33,3	40,3	36,8
	Цепочки лимфоцитов в синусоидах	66,7	66,1	73,7
Поражение желчных протоков	Деструкция или пролиферация желчных протоков	50	50	57,9

Примечание: \* различия достоверны при сравнении с группой больных 21–40 лет ( $p < 0,05$ ).

Выраженность морфологических изменений печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности при ХГС, у больных различного возраста представлена в таблице 30. Более выраженными, по сравнению с больными до 20 лет, у больных старше 40 лет были гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов и гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия. У больных в возрасте 21–40 лет по сравнению с больными до 20 лет более выраженными оказались гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов и деструкция или пролиферация желчных протоков.

Таблица 30 — Выраженность морфологических изменений печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности при хроническом гепатите С, у больных различного возраста

Морфологические изменения	Характеристика проявлений	Больные до 20 лет (n=12) баллы	Больные 21–40 лет (n=62) баллы	Больные старше 40 лет (n=19) баллы
Некроз гепатоцитов	Перипортальные некрозы гепатоцитов	1,67 ± 0,67	2,3 ± 0,37	3,46 ± 0,74
	Внутридольковые фокальные некрозы	2 ± 0,22	2,32 ± 0,18	2,73 ± 0,38
Дистрофия	Гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов	2,83 ± 0,32	3,92 ± 0,2*	4 ± 0,38*
	Баллонная дистрофия	1,5 ± 0,5	3,77 ± 0,6	3 ± 2
Воспалительный инфильтрат	В портальных трактах	3 ± 0,43	3,55 ± 0,2	3,6 ± 0,31
	В перипортальной зоне	2 ± 0,26	2,85 ± 0,24	2,82 ± 0,46
	Внутри долек	1,63 ± 0,62	1,97 ± 0,13	1,6 ± 0,22
	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и внутри долек	2,25 ± 0,95	2,31 ± 0,44	1,64 ± 0,2

### Окончание таблицы 30

Морфологические изменения	Характеристика проявлений	Больные до 20 лет (n=12) баллы	Больные 21–40 лет (n=62) баллы	Больные старше 40 лет (n=19) баллы
Изменения синусоидов	Гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия	1,75 ± 0,25	2,67 ± 0,29	2,86 ± 0,26*
	Цепочки лимфоцитов в синусоидах	2,13 ± 0,31	1,95 ± 0,14	1,64 ± 0,2
Поражение желчных протоков	Деструкция или пролиферация желчных протоков	1,33 ± 0,21	2,61 ± 0,19*	2 ± 0,27

*Примечание:* \* различия достоверны при сравнении с группой больных до 20 лет ( $p < 0,05$ ).

#### 5.4 Распространенность и выраженность гистологических изменений печени у больных хроническим гепатитом С с различной биохимической активностью

Распространенность и выраженность морфологических изменений в биоптатах печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности по В. В. Серову и Л. О. Севергиной [8], сравнивалась у 76 больных хроническим гепатитом С. Среди этих больных было 21 женщина и 55 мужчин. В зависимости от кратности повышения АЛТ активность хронического гепатита С считалась минимальной, если цифры АЛТ не превышали 3-х нормальных значений (N) АЛТ, умеренной — значения АЛТ находятся в пределах от 3 до 10 N [17]. У всех больных проведено диагностическое исследование с взятием биопсии ткани печени. Эта процедура оказалась оправданной, поскольку у всей когорты выявлялась биохимическая активность (у 8 — минимальная и у 68 — умеренная), а этим больным планировалась этиотропная терапия препаратами интерферонов. Важно, что возраст у больных в группах с различной биохимической активностью был сопоставим. У больных с минимальной активностью он составил  $30,13 \pm 4,33$  лет и у больных с умеренной активностью —  $32 \pm 1,27$  лет. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью программы «Statistica» 5.5. Использовался 2-х-выборочный тест Стьюдента для сравнения выраженности морфологических проявлений, а сравнение относительных величин проводили с помощью анализа различий между 2 %.

Гистологический индекс степени активности [10] у больных с минимальной активностью составил  $12,63 \pm 1,85$  балла, а у пациентов с умеренной активностью —  $18,15 \pm 1,02$  балла. Распространенность морфологических изменений, используемых для полуколичественной оценки степени активности, представлена в таблице 31. У больных хроническим гепатитом С с умеренной активностью чаще встречались перипортальные некрозы гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в перипортальной зоне, ацидофильные тельца Каунсильмена, деструкция или пролиферация желчных

протоков, что, вероятно, и отражает активность заболевания. Только у пациентов с хроническим гепатитом С с умеренной активностью встречалась баллонная дистрофия. Достоверные отличия отмечены в таблице 31.

Выраженность анализируемых морфологических изменений в печени представлена в таблице 32. Большинство сравниваемых морфологических признаков были более выраженными у пациентов с умеренной активностью хронического гепатита С, но достоверно более выраженной была только воспалительная инфильтрация портальных трактов.

Таблица 31 — Распространенность морфологических изменений печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности хронического гепатита С, у больных с различной биохимической активностью

Морфологические изменения	Характеристика проявлений	Больные ХГС с минимальной биохимической активностью (n = 8), %	Больные ХГС с умеренной биохимической активностью (n = 68), %
Некроз гепатоцитов	Перипортальные некрозы гепатоцитов	25	54,4
	Внутридольковые фокальные некрозы	75	75
Дистрофия	Гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов	100	98,6
	Баллонная дистрофия	0	23,5
	Ацидофильные тельца Каунсильмана	12,5	23,5
Воспалительный инфильтрат	В портальных трактах	87,5	87,9
	В перипортальной зоне	37,5	55,9
	Внутри долек	62,5	52,9
	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и внутри долек	25	26,5
Изменения синусоидов	Гиперплазия звездчатых ретикуллоэндотелиоцитов и эндотелия	37,5	39,7
	Цепочки лимфоцитов в синусоидах	75	76,5
Поражение желчных протоков	Деструкция или пролиферация желчных протоков	25	60,3*

Примечание: \* различия достоверны ( $p < 0,05$ )

Таблица 32 — Выраженность морфологических изменений печени, используемых для полуколичественной оценки степени активности заболевания при хроническом гепатите С, у больных с различной биохимической активностью

Морфологические изменения	Характеристика проявлений	Больные ХГС с минимальной биохимической активностью (n = 8) баллы	Больные ХГС с умеренной биохимической активностью (n = 68) баллы
Некроз гепатоцитов	Перипортальные некрозы гепатоцитов	1 ± 0	2,87 ± 0,42
	Внутридольковые фокальные некрозы	2 ± 0,52	2,41 ± 0,18

Окончание таблицы 32

Морфологические изменения	Характеристика проявлений	Больные ХГС с минимальной биохимической активностью (n = 8) баллы	Больные ХГС с умеренной биохимической активностью (n = 68) баллы
Дистрофия	Гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов	3,38 ± 0,63	3,81 ± 0,18
	Баллонная дистрофия	0	3,31 ± 0,55
Воспалительный инфильтрат	В портальных трактах	2,43 ± 0,37	3,72 ± 0,18*
	В перипортальной зоне	2,67 ± 0,67	2,68 ± 0,24
	Внутри долек	2 ± 0,32	1,86 ± 0,15
	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и внутри долек	1,5 ± 0,5	2,28 ± 0,35
Изменения синусоидов	Гиперплазия звездчатых ретикуло-эндотелиоцитов и эндотелия	2 ± 0,58	2,41 ± 0,19
	Цепочки лимфоцитов в синусоидах	1,83 ± 0,31	1,87 ± 0,12
Поражение желчных протоков	Деструкция или пролиферация желчных протоков	3 ± 1	2,32 ± 0,17

Примечание: \* различия достоверны (p < 0,05).

### 5.5 Распространенность и выраженность фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

Распространенность и выраженность морфологических изменений в биоптатах печени, используемых для полуколичественной оценки стадии заболевания, сравнивалась у 100 больных ХГС. Для оценки стадии заболевания (степени хронизации) использовали ГИСХ [10]. Учитывались выраженность перипортального, синусоидального фиброза, распространенность фиброза портальных трактов, наличие фиброза с образованием септ и ложных долек и цирроза печени. Среди этих больных были 28 женщин и 72 мужчин. Средний возраст женщин составил 33,85 ± 2,09 лет, мужчин — 31,29 ± 1,23 лет. Больных до 20 лет было 12, 21–40 лет — 62 и старше 40 лет — 19, у остальных сведений о возрасте не было. В зависимости от кратности повышения АЛТ активность ХГС считалась минимальной, если цифры АЛТ не превышали 3-х нормальных значений (N) АЛТ, умеренной — значения АЛТ находятся в пределах от 3 до 10 N [17]. Все больные направлялись на биопсию печени, так как планировалась этиотропная терапия препаратами ИНФ и поэтому у всех выявлялась биохимическая активность (у 8 — минимальная и у 68 — умеренная, у остальных сведения о биохимической активности отсутствовали). Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью программы «Statistica» v.5.5. Использовался 2-х-выборочный тест Стьюдента для сравнения выраженности морфологических проявлений, а сравнение относительных величин проводили с помощью анализа различий между 2 %.



При сравнении частоты обнаружения различных проявлений фиброза у мужчин и женщин достоверных отличий не было выявлено (таблица 33).

Таблица 30 — Частота проявлений фиброза у больных хроническим гепатитом С различного пола

Характеристика проявлений	Частота встречаемости	
	мужчины (n = 72), %	женщины (n = 28), %
Фиброз большинства портальных трактов, их расширение и сегментарный перипортальный фиброз	36,1	42,9
Синусоидальный фиброз большинства долек	5,6	3,6
Фиброз с образованием портосептальных септ и нарушением строения печени и образованием ложных долек	13,9	17,9

Гистологический индекс стадии хронизации у мужчин составил  $4,63 \pm 0,71$  балла, у женщин —  $5,41 \pm 1,21$  балла. По результатам исследования биоптатов печени цирроз был у 6,9 % мужчин и 7,1 % женщин.

Не было достоверных отличий и при сравнении выраженности проявлений фиброза у пациентов различного пола. Выраженность фиброза портальных трактов у мужчин составила  $2,69 \pm 0,29$  балла, у женщин —  $3 \pm 0,43$  балла, синусоидального фиброза большинства долек —  $3,75 \pm 1,05$  балла у мужчин и только у 1-й женщины была выявлена эта разновидность фиброза и она оценивалась в 1 балл, фиброза с образованием септ и ложных долек —  $10,5 \pm 1,08$  баллов у мужчин и  $10 \pm 1,87$  баллов — у женщин.

У больных ХГС старше 40 лет ГИСХ ( $6,86 \pm 1,46$  балла) был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у пациентов до 20 лет ( $1,67 \pm 0,56$  балла). Среди больных ХГС 21–40 лет ГИСХ был  $4,15 \pm 0,63$  балла. Цирроз по данным исследования биоптатов был поставлен 2 (3,23 %) больным 21–40 лет и 3 (15,8 %) — старше 40 лет (различия достоверны,  $p < 0,05$ ).

Сравнение частоты морфологических изменений, используемых для полуколичественной оценки стадии заболевания, у больных всех возрастных групп фиброз, представлено в таблице 34.

Таблица 34 — Частота проявлений фиброза у больных хроническим гепатитом С различного возраста

Характеристика проявлений	Частота встречаемости		
	до 20 лет (n = 12), %	21–40 лет (n = 62), %	старше 40 лет (n = 19), %
Фиброз большинства портальных трактов, их расширение и сегментарный перипортальный фиброз	33,3	41,9	36,8
Синусоидальный фиброз большинства долек	0	6,5	5,3
Фиброз с образованием портосептальных септ и нарушением строения печени и образованием ложных долек	0	14,5	31,6*

Примечание: \* различия достоверны с группой больных 21–40 лет ( $p < 0,05$ ).

Среди пациентов ХГС до 20 лет не встречался синусоидальный фиброз большинства долек и фиброз с образованием септ.

При сравнении выраженности различных проявлений фиброза у больных различного возраста достоверных отличий не было выявлено. Так, у больных до 20 лет фиброз портальных трактов оценивался в  $2,5 \pm 0,29$  балла, 21–40 лет — в  $2,79 \pm 0,27$  балла, старше 40 лет —  $2,43 \pm 0,61$  балла. Синусоидальный фиброз, который был выявлен у единственного больного старше 40, оценивался в 4 балла. У больных 21–40 лет синусоидальный фиброз был обнаружен у 4 больных (у 2-х пациентов оценивался в 1 балл и у 2 — в 4 балла). Фиброз с образованием портальных септ у больных 21–40 лет составил  $9,33 \pm 0,93$  балла, а у больных старше 40 лет —  $11 \pm 1,8$  балла.

Гистологический индекс стадии хронизации у больных с минимальной активностью оценивался в  $2,4 \pm 0,93$  балла и  $5,12 \pm 0,75$  балла у лиц с умеренной активностью ХГС. Различия не были достоверны. При сравнении морфологических изменений (таблица 35), используемых для полуколичественной оценки стадии заболевания, только у больных с умеренной активностью регистрировался фиброз с образованием септ и ложных долек (19,1 %).

Таблица 35 — Частота проявлений фиброза у больных хроническим гепатитом С с различной биохимической активности

Характеристика проявлений	Частота встречаемости	
	минимальная активность (n = 8), %	Умеренная активность (n = 68), %
Фиброз большинства портальных трактов, их расширение и сегментарный перипортальный фиброз	50	41,2
Синусоидальный фиброз большинства долек	12,5	2,9
Фиброз с образованием портосептальных септ и нарушением строения печени и с образованием ложных долек	0	19,1

Синусоидальный фиброз большинства долек выявлялся у 1-го пациента из 8 с минимальной активностью и у 2-х из 68 с умеренной активностью ХГС. Выявленные отличия свидетельствуют о значении активности для прогрессирования и давности заболевания.

Фиброз портальных трактов у больных с минимальной активностью составил при его полуколичественной оценке  $1,75 \pm 0,25$  балла, у пациентов с умеренной активностью —  $2,32 \pm 0,17$  баллов (различия не достоверны). Синусоидальный фиброз, обнаруженный у 1-го больного с минимальной активностью, оценивался в 4 балла, а у 2-х пациентов с умеренной активностью — в 4 балла также. Фиброз с образованием септ и ложных долек у больных с умеренной активностью гепатита составлял  $11,15 \pm 0,84$  балла, а у пациентов с минимальной активностью признаков такого фиброза не было обнаружено. Цирроз печени по результатам исследования биоптатов был только у больных с умеренной активностью ХГС (7 больных, 10,3 %).

## **5.6 Сравнительный анализ результатов биопсии и ультразвуковой диагностики при хронических вирусных гепатитах С**

Биопсия и УЗИ являются высокоинформативными инструментальными методами по оценке выраженности морфологических изменений паренхимы печени, в т. ч. и при хронических гепатитах, заключают в себе возможность полуколичественного определения степени повреждений паренхимы.

Для повышения точности комплексной оценки состояния печени представляет интерес взаимное сопоставление и корреляция показателей 2-х распространенных важных способов инструментальной диагностики.

Сведения по сопоставлению результатов гистологического и ультразвукового методов исследования в доступной литературе встретились нам в единичных публикациях [14, 15]. Всего для изучения соответствия показателей биопсии и УЗИ печени были использованы результаты 51 больного хроническим вирусным гепатитом С, которые находились на лечении в отделении хронических гепатитов. Мужчин было 33, женщин — 18. Возраст мужчин составлял от 15 до 50 лет, женщин — от 15 до 54 лет. Всем им было проведено гистологическое исследование биоптатов печени и УЗИ печени, селезенки в В-режиме по стандартным методикам. Специального отбора пациентов и их результатов не проводилось.

При проведении эхографических исследований в работе использовалась ультразвуковая диагностическая установка Алока-630, Япония. Для В-режима с частотой датчиков 5,0 и 3,5 МГц в реальном масштабе времени с серой шкалой измеряемая глубина была до 21 см. Угол наклона плоскости исследования устанавливались в зависимости от индивидуальных особенностей обследуемого, под контролем в В-режиме на дисплее.

Обследование пациентов осуществлялось натощак, в утреннее время, и начиналось с изучения печени в В-режиме, в положении пациента лежа на спине. Датчик размещался при этом в эпигастральной, межреберной области или в области правого подреберья. Изменения печени по типу жирового гепатоза определяли следующим сочетанием признаков:

- 1) повышение в различной степени эхогенности паренхимы печени;
- 2) уменьшение в диаметре внутрипеченочных вен портальной системы и «исчезновение» их стенок;
- 3) увеличение в различной степени размеров печени;
- 4) закругление нижнего края печени [1].

Диффузные изменения печени по типу хронического гепатита характеризовались следующим набором признаков:

- 1) неравномерная и в целом повышенная эхогенность паренхимы печени;
- 2) увеличение печени различной степени;
- 3) расширение просвета и уплотнение стенок внутрипеченочных вен портальной системы в основном среднего и малого калибров;
- 4) изменения (деформация) сосудистого рисунка внутрипеченочных вен портальной системы;
- 5) уплотнение и утолщение капсулы печени [28].

Сочетание в различной комбинации и различной выраженности приведенных признаков, которое не соответствовало ни одному вышеуказанному типу, относили к диффузным изменениям паренхимы печени неопределенного типа.

Селезенку обследовали в положении пациента лежа на животе, из подхода в левой поясничной и боковой областях, через межреберные промежутки VII–XI ребер. При этом учитывали форму, величину, состояние контуров, эхогенности, структуры и сосудистого рисунка. Дополнительно отмечали состояние и линейные размеры воротной и селезеночной вен, лимфоузлов области ворот печени и селезенки.

При проведении гистологической характеристики биопсийных пунктатов печени среди качественных показателей учитывался гистологический индекс степени активности хронического гепатита. Для возможности сравнения и сопоставления заключений результаты биопсии и УЗИ были определенным способом нормированы — данные переведены и представлены в виде 3-х степеней выраженности изменений паренхимы печени. Каждой степени изменений печени соответствовала определенная выраженность используемых признаков каждого метода.

Все оцениваемые параметры биопсии, каждый отдельно были представлены всего 3-мя вариантами:

- 1) небольшими изменениями (+);
- 2) средней выраженности (++);
- 3) выраженными изменениями (+++).

Каждый показатель и заключение УЗИ также рассматривались и подвергались нормированным преобразованиям в 3 варианта изменений:

- 1) небольшие (+);
- 2) средней степени (++);
- 3) выраженные изменения (+++).

Для такого оценочного количественного нормированного преобразования в настоящей работе использовались следующие показатели:

а) гистологическая оценка состояния печени:

- структурные изменения и некрозы гепатоцитов;
- воспалительная инфильтрация паренхимы печени;
- изменения синусоидов;
- изменения желчных протоков;
- степень фиброза портальных трактов;
- общее заключение гистологического исследования печени;

б) результаты УЗИ:

- размеры печени;
- эхогенность паренхимы печени;
- структура паренхимы печени;
- состояние сосудистого рисунка печени;
- состояние сосудов портальной системы;
- состояние селезенки;
- общее заключение УЗИ.

После такой первичной обработки данных все показатели гистологического исследования усреднялись в одну общую оценку по выраженности обнаруживаемых изменений (+, ++ или +++). Таким же образом усреднялись данные УЗИ и в результате этого появлялась возможность сравнительного количественного сопоставления 2-х различных методов.

Распределение больных по биохимической активности, у которых была проведена сравнительная оценка результатов гистологического исследования и УЗИ, представлено в таблице 36.

Полученные соотношения степеней патологических отклонений печени при гистологическом методе исследования и УЗИ приведены в таблице 37.

Таблица 36 — Распределение больных хроническим гепатитом С по биохимической активности

Группа	Активность ХГС	Встречаемость	
		n	%
Мужчины n = 33	минимальная	15	45 ± 8,7
	умеренная	18	55 ± 8,7
Женщины n = 18	минимальная	9	50 ± 12,1
	умеренная	8	44 ± 12,0
	высокая	1	6 ± 5,8

Таблица 37 — Результаты оценки степени выраженности изменений печени по результатам гистологического и ультразвукового исследования

Оценка изменений в печени		Мужчины		Женщины	
		n	%	n	%
Биопсия	+	17	51,5 ± 8,7	10	55,6 ± 12,0
	++	14	42,4 ± 8,6	4	22,2 ± 10,1
	+++	2	6 ± 4,1	4	22,2 ± 10,1
УЗИ	+	19	57,6 ± 8,6	14	77,8 ± 10,5
	++	12	36,4 ± 8,4	3	16,7 ± 9,1
	+++	2	6 ± 4,1	1	5,6 ± 5,6

При исследовании обоими методами наиболее часто встречались результаты, соответствующие слабым изменениям по гистологической оценке (в среднем в 54 % случаев), и при небольшой выраженности изменений по УЗИ (группы мужчин и женщин в среднем 60 %). В наименьшем числе случаев определялись выраженные изменения печени, найденные 2-мя методами. Результаты и заключения биопсийного гистологического исследования показали в целом большие степени патологических отклонений по состоянию паренхимы печени, по сравнению с данными УЗИ (например, 42 % случаев относились к группе мужчин со средними изменениями по биопсии и 36 % — при таких же изменениях по УЗИ; в группе женщин 22 % случаев соответствовали выраженным изменениям при биопсии и 5 % — при УЗИ).

В большинстве случаев при оценке данных биопсии и УЗИ наблюдалось совпадение степени изменений печени (таблица 38).

Среди различавшихся результатов отмечались отклонения большей выраженности при гистологическом исследовании по сравнению с эхографией (в 18 % случаев у мужчин и в 28 % — у женщин).

В единичных встретившихся работах отмечалось, что значительной корреляции с любыми гистологическими результатами, градуируемых по Knodell и другими оценочными системами, относительно данных эходопплеграфии и МРТ выявлено не было [14, 15]. Гистологическая оценка степени активности в одних случаях хорошо коррелирует с клиническими и биохимическими критериями, в других — не удается выявить тесной корреляции. Это происходит по разным причинам, включая ошибки при заборе биопсийного материала и тенденцию гистологических критериев медленнее изменяться в ответ на терапевтические воздействия, чем биохимические параметры [13].

Таблица 38 — Сравнительное сопоставление данных биопсии и ультразвукового исследования

Группы	Выраженность изменений печени					
	совпадение оценки		несовпадение оценки			
			больше патологии при биопсии		больше патологии при УЗИ	
	n	%	n	%	n	%
Мужчины	23	70 ± 9,8	6	18 ± 8,2	4	12 ± 13,0
Женщины	13	72 ± 13,0	5	28 ± 6,7	—	—

Однако настоящее проведенное исследование позволяет заключить, что показатели гистологического метода по степени выраженности изменений печени при хроническом вирусном гепатите С в большинстве случаев соответствуют таковым ультразвукового метода. Эти параллели во многих случаях позволяют полнее использовать в клинике результаты 2-х независимых методов для более точной и правильной оценки изменений печени (внутрипеченочный холестаз разного уровня, локализации и выраженности, формирование портальной гипертензии и др.).

Несовпадение результатов в ряде индивидуальных случаев можно объяснить например тем, что явления гидропической и жировой дистрофии по-разному отражаются при УЗИ. Так, преобладание жировой дистрофии приводит к выявлению повышенной эхогенности паренхимы печени при проведении УЗИ. С другой стороны, существование лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов снижает эхогенность печени [2]. Такие 2 процесса являются разнонаправленными, и общая эхогенность на макроскопическом уровне при одновременном их участии будет зависеть от преобладания одного из них. Можно заключить, что гистологический метод и УЗИ отражают особенности патологических изменений паренхи-

мы печени каждый на своем уровне, и что в 100 % случаев не следует ожидать совпадения их результатов. Дальнейшее изучение сочетания данных обоих методов в индивидуальных случаях повторно, в динамике развития болезни, позволит более полно охарактеризовать взаимоотношение применяемых показателей и их значение для прогноза.

Следует помнить также, что в большинстве случаев биопсия как инвазивная методика проводится не под контролем, а «вслепую», и образец ткани печени может быть получен в очень малом количестве, а также случайно из малой по размерам области, со значительными изменениями (например, из небольшого регенераторного узла), не отражающими общее состояние печени в данном случае. УЗИ позволяет охарактеризовать структуру всей печени, и в этом проявляется преимущество метода.

Полученные данные могут представлять интерес для врачей в области инфекционных болезней, например в сложных случаях диагностики вирусных гепатитов С на фоне повторных инфицирований и обострений или при выраженных изменениях печени и селезенки вне обострений воспалительного процесса.

Таким образом, в большинстве случаев при оценке данных биопсии и УЗИ наблюдалось совпадение степени изменений печени. Среди различавшихся результатов отмечались отклонения большей выраженности при гистологическом исследовании по сравнению с эхографией (в 18 % случаев у мужчин и в 28 % — у женщин).

**Заключение.** При морфологическом исследовании биоптатов печени больных ХГС наиболее часто встречающимися признаками были гидропическая или жировая дистрофия (99 %) и воспалительный инфильтрат в портальных трактах (87 %). Всех реже были зарегистрированы перипортальные перисинусоидальные некрозы вплоть до мостовидных (3 %) и внутридольковые фокальные некрозы в большинстве долек (5 %). Наиболее часто встречались минимальные проявления фиброза: фиброз большинства портальных трактов, их расширение (17 %) и фиброз большинства портальных трактов с их расширением и сегментарный перипортальный фиброз (21 %). Фиброз с образованием септ и ложных долек был обнаружен лишь у 4 больных, а наиболее тяжелые проявления фиброза (количество баллов > 16, расцениваемое как цирроз) только у 2-х пациентов.

При сравнении ГИСА достоверных различий между мужчинами и женщинами не было зарегистрировано. Достоверно чаще у мужчин регистрировались проявления баллонной дистрофии, у женщин достоверно чаще обнаруживались лимфоидные фолликулы в портальных трактах и (или) внутри долек, деструкция, пролиферация желчных протоков. У мужчин достоверно более выраженными были изменения, характеризующие проявления баллонной дистрофии. При сравнении выраженности других морфологических изменений у больных ХГС различного пола достоверных отличий не выявлено.

При сравнении ГИСА, достоверных различий между больными различного возраста не было зарегистрировано. Достоверно чаще у больных ХГС старше 40 лет, по сравнению с больными 21–40 лет, регистрировались перипортальные некрозы гепатоцитов. При сравнении частоты других морфологических изменений у больных ХГС различного возраста достоверных отличий не было выявлено. Достоверно более выраженными у больных старше 40 лет по сравнению с больными до 20 лет была гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов и гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия. У больных в возрасте 21–40 лет по сравнению с больными до 20 лет более выраженными оказались гидропическая и (или) жировая дистрофия гепатоцитов и деструкция или пролиферация желчных протоков.

У больных хроническим гепатитом С с умеренной активностью чаще встречались перипортальные некрозы гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в перипортальной зоне, ацидофильные тельца Каунсильмена, деструкция или пролиферация желчных протоков. Только у пациентов с хроническим гепатитом С с умеренной активностью встречалась баллонная дистрофия. Большинство сравниваемых морфологических признаков были более выраженными у пациентов с умеренной активностью хронического гепатита С, но достоверно более выраженной была только воспалительная инфильтрация портальных трактов.

При сравнении частоты обнаружения и выраженности различных проявлений фиброза у мужчин и женщин достоверных отличий не было выявлено. Цирроз по данным исследования биоптатов был поставлен 5 (6,9 %) мужчинам и 2 (7,1 %) женщинам. У больных ХГС старше 40 лет ГИСХ ( $6,86 \pm 1,46$  балла) был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у пациентов до 20 лет ( $1,67 \pm 0,56$  балла). Среди пациентов ХГС до 20 лет не встречался синусоидальный фиброз большинства долек и фиброз с образованием септ. При сравнении выраженности различных проявлений фиброза у больных различного возраста достоверных отличий не было выявлено. Цирроз по данным исследования биоптатов был поставлен 2 больным (3,23 %) 21–40 лет и 3 (15,8 %) — старше 40 лет ( $p < 0,05$ ). ГИСХ у больных с минимальной активностью оценивался в  $2,4 \pm 0,93$  балла и  $5,12 \pm 0,75$  балла у лиц с умеренной активностью ХГС. Различия не были достоверны. При сравнении морфологических изменений, используемых для полуколичественной оценки стадии заболевания, только у больных с умеренной активностью регистрировался фиброз с образованием септ и ложных долек (19,1 %). Цирроз печени по результатам исследования биоптатов был только у больных с умеренной активностью ХГС (7 больных, 10,3 %).

В большинстве случаев при оценке данных биопсии и УЗИ наблюдалось совпадение степени изменений печени. Среди различавшихся результатов отмечались отклонения большей выраженности при гистологическом исследовании по сравнению с эхографией (в  $18 \pm 8,2$  % случаев у мужчин и в  $28 \pm 6,7$  % — у женщин).



## Литература

1. *Ермолицкий, Н. М.* Лучевые методы в морфофункциональной оценке печени и портальной гемодинамики при описторхозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16, 14.00.05 / Н. М. Ермолицкий; Рос. АМН НИИ фармакологии. — Томск, 1992. — 24 с.
2. *Ивашкин, В. Т.* Клеточная и молекулярная биология воспаления печени / В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 5. — С. 13–17.
3. *Логинов, А. С.* Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин. — М., 1985. — С. 238.
4. *Масевич, Ц. Г.* Клиническая биохимия и морфологические особенности хронических гепатитов различной этиологии / Ц. Г. Масевич, Л. Г. Ермаева // Терап. архив. — 2002. — Т. 74, № 2. — С. 35–37.
5. *Никитин, И. Г.* Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения / И. Г. Никитин, Г. И. Строжаков // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 3. — С. 7–11.
6. *Серов, В. В.* Морфологическая диагностика заболеваний печени / В. В. Серов, К. Лапиш. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.
7. *Серов, В. В.* Морфологическая верификация хронических вирусных и алкогольных гепатитов / В. В. Серов // Рос. журнал гастроэнтер. гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 5. — С. 26–28.
8. *Серов, В. В.* Существует ли алкогольный хронический гепатит? / В. В. Серов // Арх. пат. — 1999. — № 1. — С. 54–47.
9. *Серов, В. В.* Этиологическая и нозологическая оценка патологии печени / В. В. Серов, Л. В. Войнова // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 2. — С. 41–44.
10. *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.
11. Сравнительная морфология хронического сочетанного вирусного гепатита В+С и моногепатитов В и С / П. Н. Филимонов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 2. — С. 54–57.
12. Сравнительная морфология хронического сочетанного вирусного гепатита В+С и моногепатитов В и С / П. Н. Филимонов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 2. — С. 54–57.
13. *Учайкин, В. Ф.* Оценка течения хронических гепатитов у детей / В. Ф. Учайкин, Т. Т. Чередниченко, Л. Г. Писарев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 2. — С. 48–53.
14. *Цыркунов, В. М.* Сонография печени больных ХГС: информативность в оценке паренхиматозных изменений / В. М. Цыркунов, Н. В. Матиевская // Ультразвук в биологии и медицине: материалы междунар. симпозиума. — Гродно, 2003. — С. 98–100.

15. Correlation of MRI Liver Volume and Doppler Sonographic Portal Hemodynamics with Histologic Findings in Patients with Chronic Hepatitis C / B. Barbaro [et al.] // *J. Clin. Ultrasound*. — 2000. — Vol. 28. — P. 461–468.

16. *Czaja, A. J.* The variant forms of autoimmune hepatitis / A. J. Czaja // Translated with permission of the American College of Physicians. — 1996. — № 125. — P. 588–598.

17. Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging / V. J. Desmet [et al.] // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 19. — № 6 — P. 1513–1520.

18. Long-term improvement of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C treated with interferon-a / O. Hashimoto [et al.] // *Hepatology Research*. — 1998. — № 10. — P. 200–216.

19. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / S. Saaden [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — Vol. 33, № 1. — P. 196–200.

## ГЛАВА 6

### ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

#### 6.1 Противовирусная терапия инфекции вируса гепатита С

Неуклонно растущее число инфицированных вирусами гепатита, больных хроническим вирусным гепатитом, циррозом печени и ГЦК диктует необходимость ранней адекватной терапии хронических вирусных заболеваний печени. В последнее десятилетие прошлого века было доказано влияние ПВТ на снижение частоты хронизации острого гепатита С и уменьшение скорости прогрессирования фиброза печени при ХГС, а также частоты декомпенсации цирроза печени и развития его осложнений, формирования гепатоцеллюлярной карциномы. Все это в значительной степени расширило показания к противовирусной терапии (ПВТ), и сегодня можно говорить о том, что все больные ХГС, а также больные ОГС и компенсированным циррозом печени в исходе ХГС являются потенциальными кандидатами для ПВТ [75].

В то же время тактика лечения больных ХВГ определяется данными, накопленными за последние годы и изложенными в заключениях Европейских, Американского и Российского консенсусов по гепатиту С и В [4, 47, 67, 75]. Лечение ХВГ определяется, с одной стороны, наличием реплицирующегося вируса и индуцированными им иммунными реакциями; с другой — степенью активности и стадией печеночного процесса, выраженностью внепеченочных проявлений и характером течения заболевания. Однако быстрый темп накопления научных данных, привлечение в исследования крупных коллективов клиницистов и ученых не вызывает сомнений в необходимости не только усовершенствования настоящих возможностей лечения этих пациентов, но и создания принципиально новых методов и средств терапии.

Используются 3 основные группы препаратов: ИФН- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ; аналоги нуклеозидов (рибавирин и его аналоги, адефовир, фамцикловир и др.) и иммуностимуляторы (ИЛ, тимозин  $\alpha$ -1 и др.)

Основу противовирусной терапии ХВГ составляет ИФН- $\alpha$ , который применяется для лечения гепатитов с 1976 г., а за последние 20 лет не имеет альтернативы [3, 29]. В настоящее время можно говорить об известных достоинствах ИФН-терапии перед другими препаратами и, вместе с тем, стремиться к ее дальнейшему совершенствованию. Механизм действия ИФН при вирусном гепатите связан, прежде всего, с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами. Благодаря такому системному воздействию достигается подавление репликации вируса (снижение адсорбции, ингибция депротенинизации, индукция клеточных нуклеаз и протеаз, стимуляция интерферогенеза) с одновременной стимуляцией НЛА-гепатоцитов, амплификацией киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцией нейтрализующих антител. ИФН, сочетая противовирусное и им-

муностимулирующее действие, свойственное 2-м другим группам препаратов, обладает также антифибротическим и противоопухолевым действием.

Способность ИФН подавлять активный фиброгенез четко прослежена с помощью повторных биопсий печени и исследования сывороточного уровня N-терминального пропептида коллагена III типа. Отмечено, что оценка антифибротического действия ИФН может проводиться с помощью исследования содержания N-терминального пропептида коллагена III типа без применения инвазивных методов [66, 73].

Решению вопроса о назначении противовирусной терапии должен предшествовать примерно 6-месячный период наблюдения с повторными биохимическими и вирусологическими исследованиями и биопсией печени. Последняя необходима для установления точного диагноза с учетом степени активности и стадии заболевания. Указанный период наблюдения должен быть использован для определения возможных противопоказаний к лечению и оценки прогностических факторов ответа на него [26]. В первую очередь необходимо оценить противопоказания к противовирусной терапии.

Интерферон- $\alpha$ , обладающий выраженным иммуностимулирующим эффектом, не должен назначаться больным ХВГ с аутоиммунными нарушениями, при внепеченочных поражениях, в патогенезе которых лежат аутоиммунные нарушения. Противопоказаниями к ИФН- $\alpha$  также являются сопутствующие тяжелые болезни (сердечно-сосудистые, легких, почек, декомпенсированный сахарный диабет, психические расстройства и др.), злоупотребление алкоголем, наркомания, декомпенсированный цирроз печени. У продолжающих больных ХГС при ПВТ употреблять алкоголь при монотерапии ИФН- $\alpha$  УВО понижается с 25 % (у не употребляющих алкоголь) до 7–8 %, при комбинированной терапии — соответственно с 41 до 12–14 %. Для больных ХГС не существует безопасных доз алкоголя, поэтому рекомендуется полный отказ от него не менее чем за 6 месяцев до предполагаемой ПВТ. Отказ от алкоголя улучшает результаты ПВТ, однако УВО не достигает показателей, характерных для больных, в прошлом не употреблявших алкоголь. Показано, что возврат к приему алкоголя после окончания ПВТ повышает риск обострения ХГС [79, 80].

**Прогностические факторы ответа на лечение ХГС.** Принимая решение о лечении ХВГ, в каждом случае необходимо оценить возможные неблагоприятные прогностические факторы, влияющие на результат противовирусной терапии. Такими, из числа относящихся к характеристике вируса, являются: высокий уровень виремии, наличие HCV-мутантов, 1 генотип HCV (особенно 1 b). Неблагоприятные факторы со стороны больного: мужской пол, возраст старше 50 лет, длительное инфицирование, наличие цирроза печени, злоупотребление алкоголем, избыточный вес, низкий исходный уровень аминотрансфераз, избыточное накопление железа в ткани печени (высокий уровень сывороточного железа и ферритина), синдром холестаза, а также коинфекция с HBV или ВИЧ, иммуносупрессия [22, 47, 58].

Лучшим прогностическим фактором ответа на терапию признана негативация РНК HCV из сыворотки крови через 3 месяца от начала терапии (признак присутствовал у 32 из 34 ответивших на терапию и у 0 из 53 не ответивших,  $p = 0,001$ ) [92]. Представление о реальности достижения стойкого ответа при лечении ХГС можно получить через 1 месяц, либо через 3 месяца терапии. В обоих случаях прогностически важнее отрицательный результат HCV RNA, чем нормализация аминотрансфераз, в отсутствие согласованного ответа [46].

**Побочные эффекты** противовирусных препаратов разнообразны. ИФН свойственны многочисленные побочные реакции, из-за которых 5 % больных отказываются от лечения в начале курса, а 20 % не доводят до конца [26, 51]. Побочные эффекты дозозависимы. Наиболее част гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, слабость, головная боль, артралгии, миалгии, тахикардия). Наблюдаются диспепсические явления, диарея, потеря массы тела, выпадение волос, неврологические и психические (депрессия) расстройства, разнообразные аутоиммунные феномены (чаще других — поражение щитовидной железы). В результате антипролиферативного и иммуностимулирующего (образование антител к клеткам периферической крови) эффектов ИФН развиваются лейкопения и тромбоцитопения, реже — анемия.

Противопоказаниями к применению IFN- $\alpha$  и PEG-IFN- $\alpha$  являются: декомпенсированный цирроз печени (класс С по Child-Pugh), аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания, эндогенные или экзогенные иммуносупрессивные состояния, установленная депрессия или другие тяжелые психические заболевания, эпилепсия, тромбоцитопения ( $<50\ 000/\text{мл}$ ) или лейкопения ( $<2000/\text{мл}$ ), беременность [16]. Способность  $\alpha$ -ИФН угнетать функцию костного мозга позволяет использовать его при неходжкинских лимфомах, хронических лейкозах, множественной миеломе, эссенциальной тромбоцитемии. При этом препараты  $\alpha$ -ИФН используются в дозах от 3 до 18 млн МЕ ежедневно [24].

Введение препаратов  $\alpha$ -ИФН приводит к подавлению синтеза (высвобождения) собственных ИФН организма [28]. К рекомбинантным типам ИФН образуются нейтрализующие антитела, при этом может снова повыситься уже пришедший к норме на фоне лечения уровень аминотрансфераз. Привлекает внимание описание обусловленных ИФН нарушений метаболизма липидов, прежде всего у больных с исходной гиперлипидемией [61]. Изредка наблюдались необычные побочные эффекты: нейросенсорная тугоухость, тяжелый инсулинорезистентный диабет (выявились антитела к клеткам островкового аппарата поджелудочной железы). Снижение доз противовирусных препаратов, изменение схемы лечения, замена одного препарата другим нередко помогают справиться с побочными эффектами и избежать отмены терапии.

На международной консенсус-конференции по вирусному гепатиту (Париж, 1999 г.) были выработаны показания к противовирусной терапии, которые в настоящее время характеризуют как наблюдательные и выжидатель-

ные [47]. Учитывая, что гепатит С не всегда прогрессирует, эксперты постановили, что показаниями к этиотропной терапии HCV-инфекции являются:

1. Выявление РНК HCV.

2. Гистологически — умеренная/тяжелая активность и (или) фиброз.

3. Любой возраст. Для детей такие же показания, как и для взрослых, за исключением маленьких детей (первые 2 года жизни), где надо учитывать возможность задержки роста. У пожилых — учитывать общее состояние здоровья, в особенности — сердечно-сосудистой системы.

4. Цирроз печени без декомпенсации — для снижения риска развития ГЦК.

Целью лечения является стойкая элиминация вируса («стойкий вирусологический ответ»). У больных с нормальным уровнем трансаминаз и отсутствием HCV РНК через 6 месяцев после окончания терапии, как правило, имеется стойкая элиминация вируса. Больные, у которых к концу лечения HCV РНК в крови не обнаруживалась, однако вновь появилась в период 6-месячного последующего наблюдения, обозначаются как больные с рецидивом инфекции HCV. Пациенты, у которых вообще не было отмечено ответа на терапию, характеризуются как не ответившие на лечение. У больных, у которых через 12 недель терапии не произошло снижения виремии как минимум на 2 логарифма («ранний вирусологический ответ»), существует очень низкая вероятность стойкого вирусологического ответа [80, 83]. Поэтому в таких случаях лечение может быть прекращено уже через 12 недель [75].

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 [47]:

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.

Уменьшение выраженности гистологических признаков воспаления и фиброза в печени при хроническом гепатите С благодаря интерферонотерапии принято считать морфологическим ответом. Практически во всех исследованиях по оценке результатов контрольной биопсии печени было подтверждено, что биохимический и вирусологический ответ на интерферонотерапию сопровождается морфологическим ответом [21, 27, 93].

Однако, несмотря на накопленный опыт в лечении вирусного гепатита, окончательно не найдены оптимальные режимы дозирования и длительности лечения [10, 19, 29, 57, 72, 87]. Наиболее сложной является ситуация с лечением HCV-инфекции препаратами ИФН. Широко применявшаяся в 1-й половине 90-х годов монотерапия хронического гепатита С интерфероном- $\alpha$  в стандартном режиме (3 млн МЕ 3 раза в неделю) позво-

ляла получить устойчивый вирусологический ответ в 16–25 % случаев [79, 80]. Тот факт, что под действием иммунного пресса образуется огромное количество одновременно существующих иммунологических неоднородных «квазичастиц», высокая скорость репродукции, а также генетическое разнообразие вирусов гепатита С (в настоящее время описано 6 основных типов и десятки подтипов HCV), затрудняет создание эффективных вакцин и влияет на конечный результат проводимой терапии. Известно, что лишь 15–20 % больных имеют устойчивый ответ после проведенного первичного курса интерферонотерапии и 40–50 % — транзиторный ответ [8, 26, 57].

До сих пор остается дискуссионным вопрос, касающийся сроков начала терапии HCV, доз и длительности лечения, правомерности лечения больных в латентной фазе HCV-инфекции с нормальным уровнем трансаминаз [11, 38, 57, 64, 71, 81, 86].

Обобщая данные многочисленных публикаций отечественных и зарубежных авторов, можно сказать, что в последнее время наметилась тенденция к увеличению доз ИФН и удлинению сроков терапии до 12–24 месяцев [20, 32, 39, 45, 62, 63, 68, 72, 85].

В целом, несмотря на имеющиеся показания и противопоказания к ИФН-терапии, ясно, что каждый больной требует индивидуального подхода, а назначенное лечение препаратами ИФН должно быть осмотрительным и обоснованным.

Наилучшими представляются препараты пегилированных интерферонов (ПЭГ-ИФН): Пегасис и Пегинтрон, представляющие собой комплекс рекомбинантных ИФН с полиэтиленгликолем, что делает препарат более устойчивым к действию протеаз и заметно пролонгирует его эффект. Преимуществом ПЭГ-ИФН- $\alpha$  является введение 1 раз в неделю, т. к. на протяжении недели сохраняется стабильная дозозависимая концентрация препарата в крови. Что касается побочных эффектов, то они мало отличаются от наблюдаемых при лечении обычными ИФН [26].

Результаты монотерапии как ПЭГ-ИФН- $\alpha$ -2a (Пегасис), так и ПЭГ-ИФН- $\alpha$ -2b (Пегинтрон), выше по сравнению со «стандартным» курсом интерферонотерапии. Уровень стойкого ответа достигает 29 %, причем частота стойкого ответа при 1 генотипе HCV составляет 21 %, не-1 генотипе — 44–45 % [80].

Лечение пегинтерфероном в дозе 180 мг вызывало стойкий положительный ответ у 36 % из 155 пациентов, больных HCV. Сравнительный анализ отмены пегинтерферона и ИФН- $\alpha$ , связанный с его непереносимостью, составлял 6 и 5 % соответственно. Исследование эффективности пегинтерферона на больных с циррозом печени вирусной этиологии показало, что его эффективность в 5 раз превышает эффективность роферона А. Через 6 месяцев после окончания терапии у пациентов с циррозом печени, получавшим пегинтерферон и роферон А. устойчивый ответ наблюдался в 29 и 6 % случаев соответственно [6].

Известно, что хуже отвечают на лечение больные либо с генотипом вируса HCV 1b, либо с высокой степенью виремии к моменту начала лечения, а также больные с циррозом печени. В среднем они составляют 50 % так называемых неответивших на первичный курс интерферонотерапии больных [49].

Учитывая недостаточную эффективность монотерапии препаратами ИФН, весьма актуальной задачей стала разработка схем комбинированной терапии.

Одним из самых перспективных препаратов оказался рибавирин.

**Рибавирин** — аналог гуанозина. Являясь конкурентным ингибитором инозин-монофосфата дегидрогеназы, препарат уменьшает внутриклеточный пул ГФТ, что опосредованно сопровождается снижением синтеза вирусной РНК. Отмечен также его благоприятный иммуномодулирующий эффект — нормализация уровня ИЛ-6 [91]. При монотерапии рибавирином достигается лишь непосредственный ответ на лечение, который исчезает после отмены препарата [90]. Рибавирин способен избирательно накапливаться в моноцитах, лимфоцитах и эритроцитах, воздействуя таким образом на внепеченочные очаги HCV-инфекции.

Наиболее известным побочным эффектом рибавирина является доброкачественный гемолиз, который наблюдается у 17–19 % больных и может обусловить увеличение накопления железа печенью в период лечения. Возможно развитие диспепсических явлений: тошнота и снижение аппетита [23, 29]. Учитывая потенциальную тератогенность рибавирина во время его приема и в течение 6 месяцев после окончания лечения мужчина и женщина должны использовать надежные способы контрацепции. Поскольку рибавирин может приводить (дозозависимо) к развитию гемолитической анемии, противопоказанием к его назначению являются состояния, при которых анемия плохо переносится (например, заболевания легких и сердца). При почечной недостаточности происходит накопление рибавирина в организме.

Важно отметить, что свой противовирусный эффект при ВГС рибавирин оказывает только в присутствии ИФН (монотерапия рибавирином неэффективна), препятствуя формированию резистентности вируса гепатита С к терапии [82]. Хотя у 20–25 % больных на фоне монотерапии рибавирином уровень трансаминаз нормализуется, после отмены препарата происходит возврат повышенных показателей АЛТ и АСТ.

В 1998 г. мультицентровое исследование с участием 43 центров в 12 странах Европы, Америки, Азии, Австралии на материале 832 больных ХГС, ранее не получавших противовирусную терапию, показало, что ИФН- $\alpha$  в «стандартной» дозе с рибавирином (1000–1200 мг в сутки) в течение 48 недель приводит к стойкому ответу в 43 % случаев по сравнению с 19 % — при монотерапии ИФН- $\alpha$  [74].

Монотерапия ИФН или рибавирином не решает проблемы антивирусного лечения хронической инфекции HCV. Необходимы другие стратегии антивирусного лечения. Наиболее широко используется комбинация рибавирина, который может подавлять репликацию вируса, с ИФН, который усиливает выход



протеинов HLA класса 1, может повышать активность ИЛ-2 и разрушать пораженные гепатоциты [26]. Сочетание разных механизмов противовирусного действия  $\alpha$ -ИФН и рибавирина делает комбинацию этих препаратов наиболее эффективной при ХГС, увеличивая число стойко ответивших на лечение как минимум вдвое по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -ИФН [65, 89].

В конце XX в. комбинированная терапия ИФН- $\alpha$  в стандартном режиме в сочетании с рибавирином в 3 раза повысила эффективность лечения ХГС [60]. Комбинированная терапии ИФН с рибавирином в настоящее время является мировым стандартом в лечении HCV-инфекции. Так, H. Verbaan и соавт. [56], обследовав 116 больных мягким ХГС, получили стойкий вирусологический ответ у 54% пациентов, которым проводилась комбинированная противовирусная терапия ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирином. У всех этих больных отмечалось отчетливое улучшение гистологической картины. Эффективность лечение не зависела от генотипа вируса. Представляет интерес крупное исследование, проведенное B. Nappas и соавт. [96]. Обследованы 174 больных ХГС низкой активности, которым проводили комбинированную противовирусную терапию (ИФН- $\alpha$ 2b — 3 млн ЕД через день и рибавирин). В качестве контрольной группы наблюдали 115 больных мягким гепатитом в условиях естественного течения. Всем больным выполняли повторную биопсию печени (интервал  $3,5 \pm 1$  года). У всех больных со стойким ответом на лечение отмечено снижение выраженности воспалительных изменений в ткани печени (ИГА — 5,5 и 4,0 балла соответственно), а также отсутствовали признаки прогрессирования печеночного процесса (ГИС — 1,5 балла до лечения и 1,4 балла после лечения). У больных, у которых отсутствовал ответ на терапию, не выявлены различия в морфологической картине по сравнению с пациентами в условиях естественного течения ХГС (ИГА — 4,0 и 4,2 балла, ГИС — 1,0 и 1,2 балла соответственно).

Исследования последних лет обосновали и четко показали значительно большую результативность ежедневного режима введения ИФН- $\alpha$  и высоких доз (5, 6, 10 млн МЕ), особенно в первые 2–4 недели лечения, комбинации его с аналогом нуклеозидов рибавирином (ребетолом) и длительного (12-месячного по сравнению с 6-месячным) курса терапии [41, 59, 60, 88, 94].

Назначение 5–6 млн МЕ три раза в неделю на срок до 12 месяцев увеличивает число устойчивых позитивных ответов почти до 50 %, однако связано с ухудшением переносимости терапии [89]. Использование больших доз ИФН- $\alpha$  в режиме введения 3 раза в неделю (схемы многочисленны и разнообразны) достоверно не увеличивает долю больных со стойким ответом на лечение [70, 74].

При изучении эффекта разового введения 3, 5 и 10 млн МЕ ИФН- $\alpha$  удалось установить, что через сутки после назначения ИФН- $\alpha$  уровень РНК HCV (1 генотип) в плазме снижается соответственно на 41, 64 и 86 %. Наиболее выраженное уменьшение вирусных частиц (на 99%) было обнаружено после 2-недельного лечения ИФН в дозе 10 млн МЕ ежедневно

[45]. Эти результаты позволяют предположить целесообразность ежедневного введения значительных доз препарата, по крайней мере, на протяжении первых нескольких недель.

Очевидны преимущества ежедневного введения 3 млн МЕ ИФН- $\alpha$  по сравнению с 6 млн МЕ, получаемыми 3 раза в неделю (суммарные дозы препарата близки): стойкий ответ 77 против 22,5 % [40]. Высокодозные первые 2 недели лечения ИФН- $\alpha$  (6 млн МЕ ежедневно) с продолжением в стандартном режиме до 24 недель привели к стойкому ответу у 46,6 % больных в отличие от 21,3 %, получавших 3 млн МЕ 3 раза в неделю все 6 месяцев [97]. Наилучший результат приносит комбинация с рибавирином ИФН- $\alpha$ , вводимого даже в стандартном режиме: 24 недели лечения привели к стойкому ответу 43 % первичных, ранее нелеченных больных, по сравнению с 14 %, получившими монотерапию ИФН- $\alpha$  [48]. А большие дозы ИФН- $\alpha$  в сочетании с рибавирином дали 60,5 % стойкого ответа по сравнению с 22 % при аналогичной монотерапии ИФН- $\alpha$  [48].

Еще более очевидны преимущества комбинированной терапии больных, давших обострение после первичного ответа на монотерапию ИФН- $\alpha$ . Даже в такой трудной для лечения группе больных ХГС, как не отвечающих на монотерапию ИФН- $\alpha$ , с помощью комбинации высокодозной терапии этим препаратом в режиме ежедневного введения с рибавирином можно рассчитывать на положительный результат [54].

Как новый стандарт терапии констатируются преимущества комбинированной терапии ПегИФН с рибавирином [1, 25]. Исключение составляют лишь пациенты с противопоказаниями к рибавирину. Начало нового века ознаменовалось внедрением в клиническую практику комбинированной ПВТ пегилированным ИФН- $\alpha$  и рибавирином, что позволило достичь УВО более чем у 50 % больных ХГС [53], а индивидуальный подбор доз препаратов, рассчитываемых по массе тела больного повысил частоту УВО до 61 % [79]. По данным Клиники им. Е. М. Тареева ММА им. И. М. Сеченова — до 86 % [30]. Обеспечение высокой приверженности лечению и оценка раннего вирусологического ответа — современные инструменты управления ПВТ, они настолько дополнительно повышают частоту УВО, что в совокупности стало возможным говорить о фактической излечимости больных, инфицированных 2 или 3-м генотипом HCV, и о потенциальной излечимости больных с 1-м генотипом HCV [30, 33, 42, 75].

Эффективность лечения неодинакова при использовании ПегИФН среди различных подгрупп пациентов: большая частота устойчивого вирусологического ответа (42–46 %) при инфицировании генотипом 1 HCV отмечалась при использовании высоких доз ПегИФН и рибавирина в течение 48 недель. Высокая частота устойчивого вирусологического ответа (76–82 %) была установлена при лечении пациентов со 2 и 3-м генотипами HCV [34, 78, 79, 80].

Преодолеть резистентность к ПВТ при ХГС позволяют: обязательное использование комбинированной ПВТ в лечении первичных больных, оп-

ределение оптимальных доз препаратов и длительности лечения в зависимости от генотипа HCV, коррекция факторов неблагоприятного ответа на лечение (избыточная масса тела, стеатоз, холестаза, синдром перегрузки железом) и побочных эффектов ПВТ (депрессия, гемолитическая анемия, лейко-тромбоцитопения, дисфункция щитовидной железы, гриппоподобный синдром) [75]. Успех современной ПВТ определяется не только выбором оптимальных схем лечения, но и генотипом HCV (лучшие результаты лечения получены при 2 и 3-м генотипах вируса), вирусной нагрузкой (частота УВО выше при низкой виремии) возрастом пациента (результативность лечения выше у лиц моложе 40 лет) и степенью фиброзных изменений ткани печени (результаты лучше при низких степенях фиброза — F1 и F2) [79, 80]. Другие факторы (ожирение, синдром перегрузки железом, коинфекция HBV или ВИЧ, наличия внепеченочных поражений, употребление алкоголя и наркотиков) могут негативно влиять на исход лечения [53]. При готовности пациентов соблюдать все рекомендации, т. е. с высоким «комплаенсом», процент хорошего ответа на лечение у больных с 1-м генотипом вируса будет, возможно еще большим. К сожалению, в повседневной клинической практике значительная часть пациентов не выполняет принципы стандартной терапии из-за наличия противопоказаний или недостаточного комплаенса [95]. Результаты отдельных исследований показали, что даже при отсутствии стойкого биохимического или вирусологического ответа на терапию ИФН- $\alpha$  у больных, по-видимому, снижается риск развития ГЦК [84]. Однако оценить практическое значение потенциального антифибротического и антипролиферативного действия IFN- $\alpha$  еще не представляется возможным, и с учетом отсутствия в настоящее время проспективных и контролируемых исследований мы не можем рекомендовать проведение с этой целью длительной интерферонотерапии.

Схемы лечения, альтернативные применению ИФН- $\alpha$ , являются сейчас предметом интенсивных научных исследований. Утвержденные международным консенсусом современные схемы комбинированного применения интерферона и рибавирина проходят оценку во многих клинических работах. Наряду с этим изучаются различные модификации дозы ИФН- $\alpha$  и длительности лечения. Проводились исследования по комбинированному применению ИФН- $\alpha$  и амантадина, а также ИФН- $\alpha$ , рибавирина и амантадина («тройная терапия»). Изучался целый ряд альтернативных методов лечения (в виде монотерапии или в комбинации с ИФН- $\alpha$ ), к которым относится, в частности, применение гистамина, тимозина- $\alpha$ 1, урсодезоксихолевой кислоты, глицирризины, йодантипирина, а также различных фитотерапевтических препаратов, включая силимарин [5, 9]. В настоящее время рекомендуется применение 2-х ингибиторов протеазы вируса гепатита С (HCV), теллапревира и боцепревира в комбинации с пегилированным интерфероном альфа (ПЭГ-ИФН- $\alpha$ ) и рибавирином как у больных, не полу-

чавших ранее лечения, так и у пациентов, не достигших ответа на 1-й курс ПЭГ-ИФН-а и рибавирина [101].

В целом около 50 % больных хроническим гепатитом С могут быть сегодня полностью излечены. Усилия направлены на то, чтобы улучшить переносимость терапии с помощью индивидуального подбора дозы и длительности лечения, а также его оптимального мониторинга. Примерно 50 % пациентов не дают стойкого положительного ответа на терапию, основанную на применении ИФН-а. Для таких больных требуется разработка новых стратегических направлений лечения.

Используя метод гибридизации *in situ* РНК HCV обнаруживалась в печени больных ХГС [43]. У пациентов, ответивших на лечение  $\alpha$ -ИФН, в течение года РНК HCV в сыворотке не определялась, однако при изучении ткани печени оказалось, что и у ответивших, и у не ответивших на терапию больных доля инфицированных гепатоцитов не изменялась. Таким образом, даже у отвечающих на  $\alpha$ -ИФН пациентов вирус остается в латентном состоянии в ткани печени [43]. Эти данные подтверждаются при оценке эффективности монотерапии  $\alpha$ -ИФН у больных ХГС через 6 месяцев и 3 года после окончания лечения. Полный ответ регистрировался у 50 % больных через 6 месяцев и у 31,3 % больных через 3 года [18].

Больные, получающие противовирусную терапию, требуют постоянного наблюдения с проведением клинических и биохимических анализов крови, анализов мочи, изучением широкого спектра иммунных тестов, гормонов щитовидной железы [22].

Снижение доз противовирусных препаратов, изменение схемы лечения, замена одного препарата другим нередко помогают справиться с побочными эффектами и избежать отмены терапии.

Прогресс в понимании молекулярных вирусологических аспектов гепатита С позволил определить новые цели лечения [55, 77]. Так, в настоящее время созданы специфические ингибиторы серинпротеазы и РНК-геликазы вируса, ингибиторы РНК-полимеразы, частично уже апробированные в клинических исследованиях [36]. В дополнение к этим классическим фармакологическим направлениям разрабатываются вопросы генной терапии, имеющей целью блокирование репликации HCV и экспрессии гена. Исходя из концепции о роли недостаточного (в количественном или качественном отношении) клеточного иммунного ответа в персистенции вируса, изучаются различные иммунотерапевтические методы лечения, направленные на усиления иммунной реакции против вируса. К ним, в частности, относятся вакцинирование РНК, а также вакцинирование пептидами или протеинами [31].

**Этиотропное лечение больных с постоянно нормальным уровнем аминотрансфераз.** Больные ХГС с постоянно нормальным уровнем аминотрансфераз — особая группа, свидетельствующая об иммунной толерантности к вирусу. Они составляют 10–30 % инфицированных HCV [11].

Ряд исследователей в результате динамического наблюдения с проведением повторных биопсий печени отмечают, что этим больным свойственна мягкая болезнь печени с минимальными признаками прогрессирования [76]. Вместе с тем, в этой группе больных уровень виремии достоверно не отличается от имеющих повышенную активность aminотрансфераз, и нередко наблюдаются выраженные гистологические изменения печени, в том числе с развитием цирроза [37, 71].

Анализ естественного течения HCV-инфекции, свидетельствующий об отсутствии спонтанного прекращения репликации HCV, настраивает на попытку лечения независимо от варианта ХГС. С другой стороны, свойственное этому заболеванию малосимптомное, медленно прогрессирующее течение и сложность получения стойкого результата, особенно при низкой активности ХГС, ставят вопрос об избирательном подходе к лечению разных форм ХГС. Предлагается наблюдение с проведением 1 раз в 3–4 года биопсии печени больным с малоактивным гистологически мягким ХГС [74]. При обнаружении признаков прогрессирования следует начать лечение.

«Стандартная» монотерапия ИФН-а у больных с постоянно нормальным уровнем aminотрансфераз, по результатам большинства исследований, неэффективна; нарушая иммунную толерантность, она часто (в 47 % случаев) повышает уровень ферментов, не приводит к исчезновению виремии и способствует прогрессированию заболевания [71].

Лицам, имеющим нормальные уровни aminотрансфераз, терапия ИФН считается не показанной [4, 22, 75], хотя ее эффективность может достигать 18 % [99]. При комбинированной терапии ИФН-а и рибавирином группы больных с постоянно нормальным уровнем aminотрансфераз стойкий ответ получен у 33 % больных [44]. Показана экономическая целесообразность терапии ИФН-а ХГС у пациентов с минимальными изменениями в печени [12]. Вероятно, следует считать необходимым накопление опыта комбинированной терапии ИФН-а и рибавирином этой группы больных при условии высоких начальных доз ИФН-а, режима ежедневного введения и не менее 12-месячного курса лечения [26].

## **6.2 Анализ эффективности лечения хронического гепатита С у больных с различной биохимической активностью**

Эффективность лечения прослеживалась у 138 больных ХГС, которые получали различные схемы терапии препаратами ИФН (комбинированную с рибавирином, высокодозную, монотерапию). Больные с 1b генотипом HCV и с неизвестным генотипом получали лечение в течение года, с другими генотипами HCV — в течение 6 месяцев. Среди этих больных было 96 мужчин и 42 женщины, средний возраст составлял  $31,19 \pm 1,05$  лет. У 40 больных был 1b генотип, у 30 — другие генотипы (2a, 3a) HCV, у остальных генотип вируса гепатита С не определялся. Результаты эффективности лечения ХГС у больных с различной биохимической активностью представлены в таблице 39.

Таблица 39 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с различной биохимической активностью

Ответ на интерферонотерапию		Биохимическая активность АЛТ			
		нормальная, n = 14	минимальная, n = 64	умеренная, n = 57	высокая, n = 3
Ранний	ВО, %	50,0 ± 13,9 n = 7	65,6 ± 5,9 n = 42	65,2 ± 7,0 n = 46	100 n = 2
	БО, %	69,2 ± 13,3 n = 9	62,3 ± 6,2 n = 38	50 ± 8,3 n = 56	100 n = 3
Первичный	ВО, %	35,7 ± 13,3 n = 5	50,9 ± 6,9 n = 27	57,1 ± 13,7 n = 14	100 n = 2
	БО, %	54,5 ± 15,8 n = 6	45,2 ± 7,7 n = 19	56,5 ± 10,6 n = 23	100 n = 2
Устойчивый или длительный	ВО, %	16,7 ± 16,7 n = 1	36,8 ± 7,8 n = 14	32,0 ± 9,5 n = 25	Не оценивался
	БО, %	66,7 ± 21,1 n = 4	48,4 ± 9,0 n = 15	33,0 ± 14,2 n = 12	Не оценивался

Больных с нормальными показателями АЛТ было 14 человек. Ранний вирусологический ответ регистрировался только у 7 пациентов из 14 (50 %), которым определение РНК HCV было проведено после 3 месяцев лечения. Активность АЛТ не изменилась у 9 больных из 13 (69,2 %), а у 4-х пациентов на фоне лечения препаратами ИФН активность АЛТ повысилась. К окончанию лечения (первичный ответ) вирусологический ответ определялся у 5 (35,7 %) пациентов из 14, которым вирусологическое исследование было проведено в эти сроки. Биохимический ответ был у 6 из 11 больных (54,5 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ отслеживался у 6 пациентов — только у 1 из них он был зарегистрирован, активность АЛТ в эти сроки оставалась нормальной у 4-х больных из 6. Среди больных с минимальной биохимической активностью (64 больных) ранний вирусологический ответ был обнаружен у 42 (65,6 %), а ранний биохимический — у 38 из 61 (62,3 %).

Лечение было отменено в связи с неэффективностью 11 пациентам. Первичный вирусологический ответ был у 27 из 53 (50,9 %), которым определение РНК HCV проводилось в эти сроки, а первичный биохимический ответ — у 19 из 42 (45,2 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ регистрировался у этих больных в 14 случаях из 38 (36,8 %), причем у 2-х из них на фоне лечения выявлялась РНК HCV. В 2-х случаях РНК HCV вновь была зарегистрирована после вирусологического ответа на фоне лечения. Нормальные показатели активности АЛТ были зарегистрированы в эти сроки у 15 больных из 31 (48,4 %).

У больных с умеренной активностью АЛТ (57 пациентов) ранний вирусологический ответ регистрировался у 30 из 46 (65,2 %), биохимический — у 28 из 56 (50 %). 20 больным лечение было отменено в связи с неэффективностью или отказом по разным причинам. Первичный вирусологиче-

ский ответ был у 8 больных из 14 (57,1 %), которым вирусологическое исследование было проведено после года лечения, а биохимический — у 13 из 23 (56,5 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ у этих пациентов наблюдался в 8 случаях из 25 (32 %), которым определялась РНК HCV в эти сроки, причем у половины этих больных РНК HCV выявлялась на фоне лечения препаратами интерферонов, а у 6 пациентов она вновь появилась после вирусологического ответа на фоне лечения. Устойчивый или длительный биохимический ответ был у 4 этих пациентов из 12 (33 %), но среди этих людей активность АЛТ была нестабильной: после зарегистрированного повышения встречались случаи нормализации активности АЛТ, а затем — повышение.

Больных с высокой активностью АЛТ было лишь 3-е. Ранний биохимический ответ наблюдался у всех, также как и вирусологический (1 из пациентов в эти сроки определение РНК HCV не проводилось). Первичный вирусологический и биохимический ответ был зарегистрирован у 2-х оставшихся больных. К сожалению, устойчивый или длительный ответ у этих людей определить было невозможно (эти лица не наблюдались в дальнейшем по различным причинам).

Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с различной биохимической активностью в разные сроки лечения выявлено не было.

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение эффективности интерферонотерапии у больным ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблица 40 и 41) при различной биохимической активности.

Таблица 40 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с 1b генотипом вирусного гепатита С с различной биохимической активностью

Ответ на интерферонотерапию		Биохимическая активность АЛТ		
		нормальная, n = 5	минимальная, n = 23	умеренная, n = 12
Ранний	ВО, %	0 n = 0	43,5 ± 10,6 n = 10	58,3 ± 14,9* n = 7
	БО, %	60 ± 24,5 n = 3	50 ± 10,9 n = 11	50 ± 16,7 n = 5
Первичный	ВО, %	0 n = 0	36,8 ± 11,4 n = 7	55,6 ± 17,6 n = 5
	БО, %	60 ± 24,5 n = 3	31,3 ± 12,0 n = 5	40 ± 24,5 n = 2
Устойчивый или длительный	ВО, %	100 n = 3	30,2 ± 13,3 n = 4	42,9 ± 20,2 n = 3
	БО, %	66,7 ± 33,3 n = 2	33,3 ± 14 n = 4	25 ± 25 n = 1

*Примечание:* \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с группой с нормальной активностью АЛТ.

Среди больных ХГС с 1b генотипом HCV пациентов с нормальными показателями АЛТ было 5 человек. Ранний вирусологический ответ ни у одного из них не был зарегистрирован. Активность АЛТ не изменилась у 3 больных (60 %), а у 2 пациентов на фоне лечения препаратами интерферонов активность АЛТ повысилась. К окончанию лечения вирусологического ответа также не было у этих больных. Биохимический ответ был у 3 из 5 больных (60 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ отслеживался у 3 пациентов — и у всех он был зарегистрирован, активность АЛТ в эти сроки оставалась нормальной у 2 больных из 3.

Среди больных с минимальной биохимической активностью (23 больных) ранний вирусологический ответ был обнаружен у 10 (43,5 %), а ранний биохимический — у 11 из 22 (50 %). Первичный вирусологический ответ был у 7 из 19 (36,8 %) пациентов, которым определение РНК HCV проводилось в эти сроки, а первичный биохимический ответ — у 5 из 18 (31,3 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ регистрировался у этих больных в 4 случаях из 13 (30,2 %). Нормальные показатели активности АЛТ были зарегистрированы в эти сроки у 4 больных из 12 (33,3 %).

У больных с умеренной активностью АЛТ (12 пациентов) ранний вирусологический ответ регистрировался у 7 (58,3%), что статистически значимо чаще ( $p = 0,0407$ , точный критерий Фишера), чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ.

Биохимический ответ наблюдался в эти сроки у 5 из 10 (50 %) больных. Первичный вирусологический ответ был у 5 больных из 9 (55,6 %), которым вирусологическое исследование было проведено в конце лечения, а биохимический — у 2 из 5 (40 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ у этих пациентов наблюдался в 3 случаях из 7 (42,9 %), которым определялась РНК HCV в эти сроки. Устойчивый или длительный биохимический ответ был у 3 этих пациентов из 7 (42,9 %).

Таблица 41 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с другими генотипами вирусного гепатита С с различной биохимической активностью

Ответ на интерферонотерапию		Биохимическая активность АЛТ		
		нормальная, n = 3	минимальная, n = 17	умеренная, n = 10
Ранний	ВО, %	66,7 ± 33,3 n = 2	70,6 ± 11,4 n = 12	55,6 ± 17,6 n = 5
	БО, %	69,2 ± 13,3 n = 1	76,9 ± 12,2 n = 10	75 ± 16,4 n = 6
Первичный	ВО, %	50 ± 50 n = 2	71,4 ± 12,5 n = 10	60 ± 16,3 n = 6
	БО, %	66,7 ± 33,3 n = 1	62,5 ± 18,3 n = 5	33,3 ± 21,1 n = 2
Устойчивый или длительный	ВО, %	Не оценивался	50 ± 18,9 n = 4	40 ± 24,5 n = 2
	БО, %	Не оценивался	50 ± 22,4 n = 3	25 ± 25 n = 1



Среди больных ХГС с другими генотипами HCV пациентов с нормальными показателями АЛТ было 3 человека. Ранний вирусологический ответ регистрировался только у 2-х больных из 3, которым определение РНК HCV было проведено после 3-х месяцев лечения. Активность АЛТ не изменилась у 1-го больного, а у других активность АЛТ повысилась. К окончанию лечения вирусологический ответ определялся у 2-х пациентов из 3. Биохимический ответ был только у 1 пациента. К сожалению, устойчивый или длительный ответ у этих людей определить было невозможно (эти лица не наблюдались в дальнейшем по различным причинам).

Среди больных с минимальной биохимической активностью (17 больных) ранний вирусологический ответ был обнаружен у 12 (70,6 %), а ранний биохимический — у 10 из 13 (76,9 %). Первичный вирусологический ответ был у 10 из 14 (71,4 %) пациентов, которым определение РНК HCV проводилось в эти сроки, а первичный биохимический ответ — у 5 из 8 (62,5 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ регистрировался у этих больных в 4-х случаях из 8 (50 %). Нормальные показатели активности АЛТ были зарегистрированы в эти сроки у 3-х больных из 6 (50 %).

У больных с умеренной активностью АЛТ (10 человек) ранний вирусологический ответ регистрировался у 5 из 9 (55,6 %) пациентов, биохимический — у 6 из 8 (75 %). Первичный вирусологический ответ был у 6 больных из 10 (60 %), которым вирусологическое исследование было проведено в конце лечения, а биохимический — у 2 из 6 (33,3 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ у этих пациентов наблюдался в 2-х случаях из 5 (40 %), которым определялась РНК HCV в эти сроки. Устойчивый или длительный биохимический ответ был у 1 пациента из 4 (25 %).

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

### **6.3 Эффективность лечения хронического гепатита С у больных с различными морфологическими изменениями в печени**

По рекомендациям экспертов Американского консенсуса 2002 г. противовирусная терапия может проводиться при ХГС при наличии морфологической (гистологической) активности и выявленного фиброза, при клинических параметрах активности, а также с согласия больного.

Нами проведено сравнение эффективности терапии препаратами 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 —  $31,27 \pm 1,1$  лет).

Оценка результатов биопсии проводилась по В. В. Серову и Л. О. Севергиной, с определением ГИСА и ГИСХ. Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом ПЦР.

Результаты эффективности терапии представлены в таблице 42.

Среди пациентов (4 человека), у которых при морфологическом исследовании не выявлено признаков гистологической активности не было зарегистрировано ни одного раннего биохимического ответа, и у 2-х 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-х месяцев лечения. Первичный вирусологический и биохимический ответ наблюдался также у 1-го из 2-х пациентов. У 3-х пациентов РНК HCV была обнаружена через год после окончания лечения, другие пациенты это исследование не проводили. У этого же больного наблюдался устойчивый биохимический ответ и еще у 1-го были повышенные показатели АЛТ в эти сроки.

У пациентов, при морфологическом исследовании которых, выявлялась слабая степень активности (59 человек), ранний вирусологический ответ регистрировался у 35 (59,1 %) пациентов, которым проводилось вирусологическое исследование, а ранний биохимический ответ — у 27 из 51 (52,9 %). Первичный вирусологический ответ у этих пациентов выявлялся у 21 из 46 (45,6 %), а биохимический — у 15 из 40 (37,5 %). 34 пациентам определялась РНК HCV через 6–12 месяцев после окончания лечения. Устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 10 из них (29,4 %), биохимический — у 14 из 30 (46,7 %).

Таблица 42 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С 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 n = 2	0 n = 4	50 n = 2	50 n = 2	0 n = 3	50 n = 2
Слабая, n = 59	59,1 ± 6,4 n = 35	52,9 ± 7 n = 27	45,6 ± 7,3 n = 21	37,5 ± 7,7 n = 15	29,4 ± 7,8 n = 10	46,7 ± 9,3 n = 14
Умеренная, n = 25	72 ± 9,2 n = 18	65,2 ± 10,2 n = 15	69,6 ± 9,8 n = 16	68,8 ± 12,0* n = 11	35,3 ± 12 n = 6	46,2 ± 14 n = 6

Примечание: \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , метод сравнения  $\chi^2$ ) при сравнении с больными со слабой активностью.

У пациентов с умеренной степенью активности (25 человек) ранний вирусологический ответ определялся у 18 (72 %) больных, которым прово-

дидась вирусологическое исследование на 3 месяце лечения, а ранний биохимический ответ — у 15 из 23 (69,6 %). Первичный биохимический ответ был у 11 из 16 пациентов (68,8 %), что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью ( $p = 0,0342$ ,  $\chi^2 = 4,49$ ). 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 этого больного не выявлялась ни к окончанию лечения, ни через 6 месяцев после окончания лечения. В эти сроки был зарегистрирован и биохимический ответ.

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение эффективности интерферонотерапии у больным ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблица 43 и 44) при различной гистологической активности.

У 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 у этих пациентов выявлялся у 5 из 18 (27,8 %), а биохимический — у 6 из 15 (40 %). 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 %).

Таблица 43 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с 1b генотипом вирусного гепатита С 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 n = 9	33,3 ± 10,5 n = 7	27,8 ± 10,9 n=5	40 ± 12 n = 6	15,4 ± 10,4 n = 2	36,4 ± 15,2 n=4
Умеренная, n = 8	75 ± 16,4 n = 6	62,5 ± 18,3 n = 5	71,4±18,5* n=5	50 ± 22,4 n = 3	50 ± 18,9 n = 4	42,9 ± 20,2 n = 3

*Примечание:* \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , метод сравнения  $\chi^2$ ) при сравнении с больными со слабой активностью.

У пациентов с умеренной степенью активности (8 человек) ранний вирусологический ответ определялся у 6 (75 %) больных, которым проводи-

лась 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 ( $p = 0,0455$ ,  $\chi^2 = 4,00$ ). Первичный биохимический ответ наблюдался у 3 из 6 (50 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 4 из 8 больных, которым РНК HCV исследовалась после окончания лечения (50 %), а биохимический ответ — у 3 из 7 (42,9 %).

У пациентов ХГС с другими генотипами HCV, при морфологическом исследовании которых, выявлялась слабая степень активности (10 человек), ранний вирусологический ответ регистрировался у 7 (70 %), которым проводилось вирусологическое исследование, а ранний биохимический ответ — у 6 из 7 (85,7 %). Первичный вирусологический ответ у этих больных выявлялся у 5 из 10 (50 %), а биохимический — у 3 из 6 (50 %). 6 пациентам определялась РНК HCV через 6–12 месяцев после окончания лечения. Устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 3 из них (50 %), биохимический — у 2 из 5 (40 %).

У пациентов с умеренной степенью активности (10 человек) ранний вирусологический ответ определялся у 6 (60 %) больных, которым проводилась 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 ответ наблюдался у 8 из 10 (80 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 2 из 5 больных, которым РНК HCV исследовалась после окончания лечения (40 %), а биохимический ответ — у 2 из 4 (50 %).

Таблица 44 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с другими генотипами вирусного гепатита с различной гистологической активностью

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

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 45.

Таблица 45 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С 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 ± 10,5 n = 14	66,7 ± 11,4 n = 12	42,9 ± 13,7 n = 6	50 ± 15,1 n = 6	50 ± 15,1* n = 6	44,4 ± 17,6 n = 4
Слабый, n = 41	58,5 ± 7,7 n = 24	56,8 ± 8,1 n = 21	46,9 ± 8,8 n = 15	60 ± 10* n = 15	27,3 ± 9,7 n = 6	50 ± 12,1 n = 9
Умеренный, n = 16	68,8 ± 12 n = 11	73,3 ± 11,8* n = 11	66,7 ± 12,6 n = 10	38,5 ± 14 n = 5	55,5 ± 17,6* n = 5	71,4 ± 18,5 n = 5
Тяжелый фиброз или цирроз, n = 9	44,4 ± 17,6 n = 4	25 ± 16,4 n = 2	44,4 ± 17,6 n = 4	12,5 ± 12,5 n = 1	0 n = 0	25 ± 16,4 n = 2

*Примечание:* \* 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-м месяце лечения) вирусологический ответ был лишь у 14 (70 %) больных, которым вирусологическое исследование проводилось в эти сроки. Биохимический ответ на третьем месяце лечения был зарегистрирован у этих пациентов у 12 из 18 (66,7 %). Первичный вирусологический ответ был у 6 из 14 (42,9 %) больных, а первичный биохимический ответ у 6 из 12 (50 %). 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 %).

У 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 вирусологическое исследование, а первичный биохимический ответ — только у 15 из 25 (60 %). 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 %).

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 у этих больных регистрировался у 11 больных из 15 (73,3 %). Первичный вирусологический ответ был у 10 из 15 пациентов (66,7 %), а первичный биохимический ответ обнаруживался 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 ИФН была назначена 9 пациентам, у которых при гистологическом исследовании биоптата печени обнаруживался тяжелый фиброз или цирроз. Ранний вирусологический ответ у этих больных

зарегистрирован был у 4 из 9 (44,4 %), а биохимический — у 2 из 8 (25 %), что статистически значимо реже, чем у больных с умеренным фиброзом ( $p = 0,0367$ , 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 ( $p = 0,0242$ , точный критерий Фишера). Восемью 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 ( $p = 0,0238$ , точный критерий Фишера) и умеренным фиброзом ( $p = 0,0204$ , точный критерий Фишера). Биохимический длительный или устойчивый ответ наблюдался у 2 больных из 8 (25 %).

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение эффективности интерферонотерапии у больным ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблицы 46 и 47) при различных степенях фиброза.

Таблица 46 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с 1b генотипом вирусного гепатита С 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 n = 7	37,5 ± 18,3 n = 3	50 ± 18,9 n = 4	40 ± 24,5 n = 2	33,3 ± 21,1 n = 2	40 ± 24,5 n = 2
Слабый, n = 14	28,6 ± 12,5 n = 4	53,9 ± 14,4 n = 7	30 ± 15,3 n = 3	50 ± 16,7 n = 5	42,9 ± 20,2 n = 3	60 ± 24,5 n = 3
Умеренный, n = 3	33,3 ± 33,3 n = 1	66,7 ± 33,3 n = 2	66,7 ± 33,3 n = 2	66,7 ± 33,3 n = 2	33,3 ± 33,3 n = 1	66,7 ± 33,3 n = 2
Тяжелый фиброз или цирроз, n = 4	66,7 ± 33,3 n = 2	25 ± 25 n = 1	66,7 ± 33,3 n = 2	0 n = 0	0 n = 0	0 n = 0

Таблица 47 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с другими генотипами вирусного гепатита С 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 n = 5	100 n = 5	66,7 ± 21,1 n = 4	50 ± 28,9 n = 2	75 ± 25 n = 3	50 ± 50 n = 1
Слабый, n = 12	54,5 ± 15,8 n = 6	55,5 ± 17,6 n = 5	50 ± 15,1 n = 6	71,4 ± 18,5 n = 5	20 ± 20 n = 1	40 ± 24,5 n = 2
Умеренный, n = 3	66,7 ± 33,3 n = 2	100 n = 3	100 n = 3	50 ± 50 n = 1	100 n = 2	100 n = 1
Тяжелый фиброз или цирроз, n = 3	33,3 ± 33,3 n = 1	50 ± 50 n = 1	33,3 ± 33,3 n = 1	50 ± 50 n = 1	0 n = 0	0 n = 0

Среди больных ХГС с 1b генотипом HCV (11 человек), у которых не обнаруживалось признаков фиброза, ранний (на 3-м месяце лечения) вирусологический ответ был 7 (63,6 %), которым вирусологическое исследование проводилось в эти сроки. Биохимический ответ на третьем месяце лечения был зарегистрирован у этих пациентов у 3 из 8 (37,5 %). Первичный вирусологический ответ наблюдался у 4 больных из 8 (50 %), а первичный биохимический ответ — у 2 из 5 (40 %), РНК HCV обнаруживалась через 6 месяцев и более после окончания лечения у 2 из 4 пациентов (50 %), а биохимический ответ в эти сроки был у 2 больных из 5 (40 %).

У 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 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование, а первичный биохимический ответ — только у 5 из 10 (50 %). 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 %).

Среди 3-х больных с умеренной степенью фиброза ранний вирусологический ответ наблюдался у 1 (33,3 %) из тех, кому проводилось вирусологическое исследование в эти сроки. Ранний биохимический ответ у этих больных регистрировался у 2 (66,7 %) больных. Первичный вирусологический ответ наблюдался у 2 (66,7 %) пациентов, а 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-х пациентов.

Терапия препаратами ИФН была назначена 4 пациентам, у которых при гистологическом исследовании биоптата печени обнаруживался тяжелый фиброз или цирроз. Ранний вирусологический ответ у этих больных зарегистрирован был у 2 из 3 (66,7 %), а биохимический — у 1 из 4 (25 %) пациентов. У 2-х больных из 3-х 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-м месяце лечения) вирусологический ответ был лишь у 5 (83,3 %), которым вирусологическое исследование проводилось в эти сроки (таблица 47).

Биохимический ответ на 3-м месяце лечения был зарегистрирован у всех 5 больных, которым проводилось обследование в эти сроки лечения. Первичный вирусологический ответ наблюдался у 4-х пациентов из 6 (66,7 %),

а первичный биохимический ответ — у 2-х из 4 (50 %), РНК HCV обнаруживалась через 6 месяцев и более после окончания лечения у 3-х из 4 пациентов (75 %), а биохимический ответ в эти сроки был у 1-го больного из 2.

У 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 %) 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 (20 %) больных, которым удалось провести это исследование. Биохимический ответ в эти сроки регистрировался у 2-х пациентов из 5 (40 %).

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

Терапия препаратами ИФН была назначена 3 пациентам, у которых при гистологическом исследовании биоптата печени обнаруживался тяжелый фиброз или цирроз. Ранний вирусологический ответ у этих больных зарегистрирован был у 1-го пациента, а биохимический — также у 1 из 2, проводивших исследование в эти сроки лечения. Первичный вирусологический ответ наблюдался у 1-го больного из 3 (33,3 %), а первичный биохимический ответ — у 1-го из 2. Двум пациентам РНК HCV определялась после окончания лечения через 6 или 12 месяцев и ни у 1-го 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 ( $58,8 \pm 11,9$  %), с умеренной — 6 ( $35,3 \pm 11,6$  %), выраженной — 1 ( $5,9 \pm 5,7$  %). Примерно таким же было распределение больных по гистологической активности у больных ХГС, у которых не произошло исчезновение РНК HCV через 6 и более месяцев после окончания терапии ( $66,7 \pm 8,2$  % больных со слабой активностью и  $33,3 \pm 8,2$  % с умеренной активностью, всего было 33 пациента — 12 женщин и 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,  $24,2 \pm 7,5$  %),  $p = 0,0268$ ,  $\chi^2 = 4,91$ ). Но, среди ответивших на лечения исчезновением РНК HCV после лечения было больше пациентов с умеренным фиброзом ( $35,3 \pm 11,6,3$  %), чем у неответивших ( $15,2 \pm 6,25$  %). 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 лечения препаратами ИФН (20 пациентов, 10 женщин и 10 мужчин) было меньше больных с тяжелым фиброзом или циррозом (2 больных,  $10 \pm 6,9$  %), чем среди неответивших (6 больных,  $26,1 \pm 9,4$  %). Больных без признаков фиброза регистрировалось  $20 \pm 9,2$  %, со слабым фиброзом —  $45 \pm 11,4$  %, и умеренным фиброзом —  $25 \pm 9,9$  %. Среди неответивших (23 больных — 5 женщин и 18 мужчин) оставшиеся больные были без признаков фиброза ( $21,7,2 \pm 8,8$  %) и со слабым фиброзом ( $39,1 \pm 10,4$  %) и с умеренным фиброзом ( $13,1,0 \pm 7,2$  %). Пациентов со слабой степенью активностью среди ответивших на лечение нормализацией АЛТ было  $70 \pm 10,5$  %, среди неответивших —  $65,2,3 \pm 10,2$  %. Среди неответивших нормализацией АЛТ в эти сроки регистрировалось пациентов с умеренной активностью  $30 \pm 10,5$  %, у ответивших —  $34,8 \pm 10,2$  %.

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.

#### **6.4 Анализ эффективности лечения хронического гепатита С у больных с различной вирусной нагрузкой вируса гепатита С**

Принимая решение о лечении ХВГ, в каждом случае необходимо оценить возможные неблагоприятные прогностические факторы, влияющие на результат противовирусной терапии. Такими, из числа относящихся к характеристике вируса, являются: высокий уровень виремии, наличие HCV-мутантов, 1 генотип HCV (особенно 1 b).

Считается, что уровень вирусной нагрузки HCV выше 500 тыс. копий/мл является неблагоприятным фактором для прогноза эффективности терапии препаратами ИФН.

Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с различной вирусной нагрузкой (более и менее 500 тыс. копий/мл) представлена в таблице 48.

Таблица 48 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с различной вирусной нагрузкой

Ответ на интерферонотерапию	Вирусная нагрузка	
	менее 500 тыс. копий/мл	более 500 тыс. копий/мл
Ранний ВО, %	73,5 ± 7,6 n = 25	66,7 ± 5,1 n = 56
Первичный ВО, %	78,3 ± 8,8 n = 18	64,7 ± 5,8 n = 44
Устойчивый или длительный ВО, %	42,1 ± 11,6* n = 8	17,9 ± 5,1 n = 10

Примечание: \* статистически значимые различия между группами больных ХГС ( $p < 0,05$ ).

Ранний вирусологический ответ у пациентов с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл наблюдался у 56 из 84 (66,7%), а у больных с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл — у 25 из 34 (73,5 %). У 44 из 68 больных с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл (64,7%) регистрировался первичный ВО, а у пациентов с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл этот ответ был отмечен у 18 из 23 (78,3 %). Устойчивый или длительный ВО статистически значимо чаще ( $p = 0,0325$ ,  $\chi^2 = 4,57$ ) наблюдался у пациентов с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл (у 8 из 19,42,1 %), чем у больных с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл (у 10 из 56, 17,9 %).

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии является также 1b генотип HCV, нами проведено сравнение эффективности интерферонотерапии у больным ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV при различной вирусной нагрузке (таблицы 49 и 50).

Таблица 49 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с 1b генотипом вирусного гепатита С с различной вирусной нагрузкой

Ответ на интерферонотерапию	Вирусная нагрузка	
	менее 500 тыс. копий/мл	более 500 тыс. копий/мл
Ранний ВО, %	46,2 ± 14,4 n = 6	52,4 ± 7,7 n = 22
Первичный ВО, %	50 ± 22,4 n = 3	50 ± 8,8 n = 16
Устойчивый или длительный ВО, %	12,5 ± 12,5 n = 1	10,7 ± 5,6 n = 3

Таблица 50 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с другими генотипами вирусного гепатита С с различной вирусной нагрузкой

Ответ на интерферонотерапию	Вирусная нагрузка	
	менее 500 тыс. копий/мл	более 500 тыс. копий/мл
Ранний ВО, %	94,1 ± 5,9 n = 16	80,1 ± 6,2 n = 34
Первичный ВО, %	85,7 ± 9,7 n = 12	77,8 ± 6,9 n = 28
Устойчивый или длительный ВО, %	62,5 ± 18,3 n = 5	28 ± 9,2 n = 7

Ранний ВО у пациентов с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл наблюдался у 22 из 42 (52,4 %), а у больных с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл — у 6 из 12 (46,2 %). У 16 из 32 больных с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл (50 %) регистрировался первичный ВО, а у пациентов с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл этот ответ был отмечен у 3 из 6 (50 %). Устойчивый или длительный ВО у пациентов с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл наблюдался у 1 из 8 (12,5 %), а у больных с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл — у 3 из 28 (10,7 %).

Ранний ВО у пациентов с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл наблюдался у 34 из 42 (80,1 %), а у больных с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл — у 16 из 17 (94,1 %). У 28 из 36 больных с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл (77,8 %) регистрировался первичный вирусологический ответ, а у пациентов с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл этот ответ был отмечен у 12 из 14 (85,7,3 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ чаще наблюдался у пациентов с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл (у 5 из 8, 62,5 %), чем у больных с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл (у 7 из 25,28 %).

Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с 1b и другими генотипами HCV с различной вирусной нагрузкой в разные сроки лечения выявлено не было.

### **6.5 Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С при различных схемах лечения**

Проведено сравнение эффективности разных схем применения препаратов ИФН при лечении ХГС (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю — 1-я группа и при использовании высоких начальных доз — 6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев и затем по 3 млн МЕ 3 раза в неделю — 2-я группа). В 3-ю группу вошли больные, получившие комбинированную терапию препаратов ИФН с рибавирином или его аналогами. Больные с 1 b генотипом HCV и с неизвестным генотипом получали лечение в течение года, с другими генотипами HCV — в течение 6 месяцев.

В исследование включали первичных больных ХГС в возрасте старше 18 лет, у которых определялась РНК HCV в сыворотке крови. Диагноз гепатита устанавливали на основании повышения активности АЛТ и (или) результатов биопсии печени. В исследование включали только больных с компенсированным заболеванием печени (класс А по классификации Чайлд-Пью). Женщины репродуктивного возраста могли принять участие в исследовании только при наличии отрицательного теста на беременность.

Критериями исключения были беременность или кормление грудью, заболевания печени другой природы (гепатит В, наследственный гематохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.), гепатоцеллюлярная карцинома, нейтропения (<1500 в мкл), тромбоцитопения (<90 тыс. в мкл) и анемия (гемоглобин <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин), увеличение сыворо-

точного уровня креатинина более чем в 1,5 раза по сравнению с нормой, депрессия и другие серьезные психические заболевания, судорожный синдром в анамнезе, аутоиммунные заболевания, серьезные заболевания легких и сердца, злокачественные опухоли, заболевания щитовидной железы, тяжелая ретинопатия, наркомания и злоупотребление алкоголем, неспособность дать информированное согласие.

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение эффективности различных схем интерферонотерапии у больным ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV отдельно (таблицы 51 и 52).

Среди пациентов с ХГС с 1b генотипом HCV в 1-й группе было 14 больных (средний возраст  $26,9 \pm 4,4$  года, мужчин было 57,1 %, женщин — 42,9 %), во 2-й — 16 пациентов (средний возраст  $37,75 \pm 3,07$  лет, мужчин было 81,25 %, женщин — 18,75 %, в 3-й — 18 (средний возраст  $30 \pm 3,3$  года, мужчин было 94,4 %, женщин — 5,6 %). Отличие в возрасте в 1-й группе ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2-й предполагало более высокую эффективность терапии в этой группе. Такое же значение имело большее количество женщин в 1-й группе.

Оценка вирусологического ответа после окончания терапии препаратами ИФН через 6 и более месяцев проводилась всем пациентам. Диагноз был подтвержден у всех больных обнаружением РНК HCV до начала проведения противовирусной терапии.

Вирусологический и биохимический ответ в различные сроки лечения представлен в таблице 51.

Таблица 51 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с 1b генотипом вирусного гепатита С при различных схемах лечения

Ответ на интерферонотерапию		Группа больных		
		1-я группа, n = 14	2-я группа, n = 16	3-я группа, n = 18
Ранний	ВО, %	$18,2 \pm 12,2$ n = 11	$87,5 \pm 8,5^{***}$ n = 16	$55,6 \pm 12,1^*$ n = 18
	БО, %	$66,7 \pm 16,7$ n = 9	$30,0 \pm 15,3$ n = 10	$69,2 \pm 13,3$ n = 13
Первичный	ВО, %	$12,5 \pm 12,5$ n = 8	$73,3 \pm 11,8^{***}$ n = 15	$27,8 \pm 10,9$ n = 18
	БО, %	$33,3 \pm 16,7$ n = 9	$60 \pm 16,3$ n = 10	$69,2 \pm 13,3$ n = 13
Устойчивый или длительный	ВО, %	0 n = 14	$18,75 \pm 10,1$ n = 16	$22,2 \pm 10,1$ n = 18
	БО, %	$28,6 \pm 7,8$ n = 7	$12,5 \pm 12,5$ n = 8	$25 \pm 25$ n = 4

*Примечание:* \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с первой группой, \*\* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с третьей группой.

У больных со слабым фиброзом (14 человек) ранний вирусологический ответ наблюдался у 4 (28,6 %), а биохимический — у 7 из 13 (53,9 %). Первичный ВО выявлялся у 3 из 10 (30 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование, а первичный биохимический ответ — только у 5 из 10 (50 %). 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-х пациентов из 5 (40 %).

При анализе результатов лечения в 1-й группе первичный ВО определялся у 1 из 7 пациентов (12,5 %), биохимический — у 3-х из 9 (33,3 %). Во 2-й группе первичный ВО был зарегистрирован у 11 из 15 (73,3 %) больных, которым проводилось определение РНК HCV в эти сроки, а первичный биохимический ответ регистрировался у 6 больных из 10 (60 %). Первичный ВО наблюдался в 3-й группе у 5 (27,8 %) больных из 13, которым в эти сроки проводилось это исследование, а биохимический ответ — у 9 (69,2 %) из 13, которым проводилось это исследование. Причем, первичный вирусологический статистически значимо чаще также достигался во 2-й группе, чем в 1-й ( $p=0,0084$ , точный критерий Фишера) и в 3-й ( $p = 0,0113$ , точный критерий Фишера).

Устойчивый или длительный ВО в 1-й группе не наблюдался ни у одного больного из 14, причем у 4-х пациентов с ВО на фоне лечения после завершения курса интерферонотерапии вновь выявлялась РНК HCV. Биохимический ответ в эти сроки был зарегистрирован в этой группе только у 2-х пациентов из 7 (28,6 %). Во 2-й группе устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 3-х больных из 16 (18,75 %). Так же, как и в 1-й группе, не было соответствия вирусологического обследования на фоне лечения и после его завершения. Так, устойчивый или длительный ВО был у 2 больных, у которых РНК HCV выявлялась на фоне лечения, и, наоборот, у 3-х пациентов, у которых не было РНК HCV на фоне лечения, после ее завершения она определялась. Биохимический ответ в эти сроки был у 1-го из 7 пациентов (12,5 %). Устойчивый или длительный вирусологический прослеживался у 18 пациентов 3-й группы. У 4 (22,2 %) был ВО, и еще у 14 РНК HCV продолжала определяться. Биохимический ответ в эти сроки был у 1 (25 %) пациента из 4, которые сдавали биохимический анализ в эти сроки, другие пациенты проводили только вирусологические исследования.

Ранний и первичный ВО наблюдался статистически значимо чаще при применении высоких начальных доз, чем при лечении препаратами интерферона и рибавирином и при применении интерферонотерапии в стандартном режиме у больных с 1b генотипом HCV. Ни в одном случае не был достигнут устойчивый или длительный ВО при лечении пациентов с 1b генотипом HCV при применении интерферонотерапии в стандартном режиме.

Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с другими генотипами HCV ХГС при различных схемах лечения представлена в таблице 52.

Таблица 52 — Эффективность интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С с другими генотипами вирусного гепатита С при различных схемах лечения

Ответ на интерферонотерапию		Группа больных		
		1-я группа, n = 11	2-я группа, n = 20	3-я группа, n = 17
Ранний	ВО,%	60 ± 16,3 n = 10	95 ± 5* n = 20	84,6 ± 10,4 n = 13
	БО,%	80 ± 20 n = 5	75 ± 16,4 n = 8	100 n = 10
Первичный	ВО,%	50 ± 22,4 n = 6	85 ± 8,2 n = 20	85,7 ± 9,7 n = 14
	БО,%	100 n = 4	88,9 ± 11,1 n = 9	80 ± 13,3 n = 10
Устойчивый или длительный	ВО,%	36,4 ± 15,2 n = 11	50 ± 12,9 n = 16	58,8 ± 12,3 n = 17
	БО,%	50 ± 50 n = 2	50 ± 50 n = 2	80 ± 20 n = 5

*Примечание.* \* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с 1-й группой

Среди пациентов с ХГС с другими генотипами HCV в 1-й группе было 11 больных (средний возраст  $30,6 \pm 4,6$  года, мужчин было 45,5 %, женщин — 55,5 %), во 2-й — 20 пациентов (средний возраст  $31,1 \pm 1,4$  года, мужчин было 55 %, женщин — 45 %, в 3-й — 11 (средний возраст  $28,1 \pm 2,5$  года, мужчин было 64,4 %, женщин — 35,6 %). Группы по полу и возрасту статистически не различались.

Оценка ВО после окончания терапии препаратами ИНФ через 6 и более месяцев проводилась всем пациентам. Диагноз был подтвержден у всех больных обнаружением РНК HCV до начала проведения противовирусной терапии.

При анализе результатов лечения на сроке 3 месяца в 1-й группе ранний ВО наблюдался у 6 из 10 пациентов (60 %), которым удалось провести определение РНК HCV в эти сроки. Ранний биохимический ответ отмечался в этой группе у 4-х из 5 больных (80 %). Во 2-й группе ранний ВО был зарегистрирован у 19 из 20 пациентов (95 %), которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки, а ранний биохимический ответ — у 6 из 8 больных (75 %). В 3-й группе ранний ВО наблюдался у 11 (84,6 %) больных из 13, которым в эти сроки проводилось это исследование, а биохимический ответ — у 8 (80 %) из 10. Таким образом, ранний ВО статистически значимо чаще достигался во 2-й группе, чем в 1-й ( $p = 0,0312$ , точный критерий Фишера).

При анализе результатов лечения в 1-й группе первичный ВО определялся у 3-х из 6 пациентов (50 %), биохимический — у 4 из 4 (100 %). Во 2-й группе первичный ВО был зарегистрирован у 17 из 20 (85 %) больных, которым проводилось определение РНК HCV в эти сроки, а первичный биохимический ответ регистрировался у 8 больных из 9 (88,9 %). Первичный ВО наблюдался в третьей группе у 12 (85,7 %) больных из 14, которым в эти сроки проводилось это исследование, а биохимический ответ — у 8 (80 %) из 10, которым проводилось это исследование.

Устойчивый или длительный ВО в 1-й группе наблюдался у 4-х больных из 11 (36,4 %). Биохимический ответ в эти сроки был зарегистрирован в этой группе только у 1-го из 2-х пациентов, которые сдавали биохимический анализ в эти сроки, другие пациенты проводили только вирусологические исследования. Во 2-й группе устойчивый или длительный ВО определялся у 8 больных из 16 (50 %). Биохимический ответ в эти сроки был зарегистрирован в этой группе только у одного из двух пациентов, которые сдавали биохимический анализ в эти сроки, другие пациенты проводили только вирусологические исследования. Устойчивый или длительный ВО прослеживался у 17 пациентов 3-й группы. У 10 (58,8 %) был ВО, и еще у 7 РНК HCV продолжала определяться. Биохимический ответ в эти сроки был у 4 (80 %) пациентов из 5, которые сдавали биохимический анализ в эти сроки, другие пациенты проводили только вирусологические исследования.

Так же, как и у больных с 1b генотипом HCV, не было соответствия вирусологического обследования на фоне лечения и после его завершения.

Ранний ВО наблюдался статистически значимо чаще при применении высоких начальных доз, чем при лечении препаратами ИФН в стандартном режиме у больных как с 1b генотипом HCV, так и с другими генотипами HCV. Однако, необходимо отметить, что как первичный, так и устойчивый или длительный ВО встречался чаще при применении высоких начальных доз и при лечении препаратами интерферона и рибавирином, чем при применении интерферонотерапии в стандартном режиме у больных с другими генотипами HCV, а при лечении препаратами ИФН больных с 1b генотипом HCV устойчивый или длительный ВО не был зарегистрирован ни у одного больного, в то время как при высокодозном начале и комбинированной терапии этот ответ встречался с примерно одинаковой частотой.

## **6.6 Применение анализа «затраты-эффективность» для оценки экономической эффективности различных схем терапии хронического гепатита С**

Цель противовирусной терапии препаратами ИФН либо комбинированной терапии — добиться длительной биохимической и вирусологической ремиссии заболевания (нормализация показателей АЛТ и исчезновение РНК HCV в крови), что позволит замедлить прогрессирование фиброза

печени, не допустив развития цирроза, и улучшить качество жизни больных. Уже доказана экономическая эффективность монотерапии  $\alpha$ -ИФН по сравнению с отсутствием лечения [12].

Нами для анализа «затраты-эффективность» были приняты следующие предпосылки: затраты, предшествующие лечению (обследование, включающее биопсию печени, выявление РНК HCV методом ПЦР, биохимический анализ крови), считались одинаковыми для всех исследованных нами схем терапии. Длительность терапии была равной 12 месяцам при 1b генотипе HCV, и не менее 6 месяцев при других генотипах вируса. Критерием эффективности лечения принято определение устойчивого вирусологического ответа (УВО, оценивается спустя 6 месяцев после окончания курса терапии).

Нами сравнивались 5 схем противовирусной терапии ХГС.

**Схема 1. 1b генотип HCV.** Монотерапия препаратами  $\alpha$ -ИФН в стандартной дозе — 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю в течение 12 месяцев. Курсовая доза = 432 млн МЕ. Показанная нами эффективность такой схемы (достижение УВО) — 0 %. Таким образом, ни в одном случае ремиссия не была достигнута. Понесенные затраты были не целесообразны.

**Другие генотипы HCV.** Монотерапия препаратами  $\alpha$ -ИФН в стандартной дозе — 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. Курсовая доза = 216 млн МЕ. Показанная нами эффективность такой схемы (достижение УВО) — 36,4 %. Чаще всего из препаратов  $\alpha$ -ИФН нами применялся реалдирон. Стоимость 1 ампулы (3 млн МЕ) препарата реалдирон в аптечной сети РБ — 19 дол. США (2005 г.); на курс лечения — 19 дол. США  $\times$  72 инъекции = 1370 дол. США. Чтобы оценить стоимость достижения 1 ремиссии, необходимо затраты разделить на эффективность (в долях от единицы). Соотношение затраты/эффективность =  $1370/0,364 = 3764$  дол. США.

**Схема 2. 1b генотип HCV.** Монотерапия препаратами пегилированного интерферона (Пегинтрон, США). Препарат вводится 1 раз в неделю, курс — 12 месяцев (48 недель). Стоимость одной дозы препарата составляет 350 дол. США (2005 г.), курсовая доза — 16800 дол. США. Максимальная терапевтическая эффективность — 38 %. Побочные эффекты терапии несколько более выражены по сравнению с терапией «обычным»  $\alpha$ -ИФН. Соотношение затраты/эффективность =  $16800/0,38 = 44210$  дол. США.

**Другие генотипы HCV.** Монотерапия препаратами пегилированного интерферона (Пегинтрон, США). Препарат вводится 1 раз в неделю, курс — 6 месяцев (24 недели). Стоимость одной дозы препарата составляет 350 дол. США (2005 г.), курсовая доза — 8400 дол. США. Максимальная терапевтическая эффективность — 68 %. Побочные эффекты терапии несколько более выражены по сравнению с терапией «обычным»  $\alpha$ -ИФН. Соотношение затраты/эффективность =  $8400/0,68 = 12353$  дол. США.

**Схема 3. 1b генотип HCV.** Монотерапия с высокодозным началом (ВДН). Терапия проводится препаратами  $\alpha$ -ИФН, первые 3 месяца по 3 млн МЕ 6 раз в неделю, затем до 12 месяцев — 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю.



Курсовая доза = 540 млн МЕ. Показанная нами эффективность такой схемы (УВО) — 18,75 %. Чаще всего из препаратов  $\alpha$ -ИФН нами использовался реальдирон. Стоимость 1 ампулы (3 млн МЕ) — 19 дол. США; на курс лечения — 19 дол. США  $\times$  180 инъекций = 3420 дол. США. Соотношение затраты/эффективность =  $3420/0,1875 = 18240$  дол. США.

**Другие генотипы HCV.** Монотерапия с высокодозным началом (ВДН). Терапия проводится препаратами  $\alpha$ -ИФН, первые 3 месяца по 3 млн МЕ 6 раз в неделю, затем до 12 месяцев — 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю. Курсовая доза = 270 млн МЕ. Показанная нами эффективность такой схемы (УВО) — 50 %. Чаще всего из препаратов  $\alpha$ -ИФН нами использовался реальдирон. Стоимость 1 ампулы (3 млн МЕ) — 19 дол. США; на курс лечения — 19 дол. США  $\times$  90 инъекций = 1710 дол. США. Соотношение затраты/эффективность =  $1710/0,5 = 3420$  дол. США.

**Схема 4. 1b генотип HCV.** Комбинированная терапия (КТ) препаратами  $\alpha$ -ИФН (реальдирон) и рибавирина. Курсовая доза  $\alpha$ -ИФН составляет 432 млн МЕ, стоимость курсовой дозы реального — 2740 дол. США. Наиболее доступным препаратом рибавирина является рибамидил (Россия). Суточная доза (средняя) — 1000 мг (5 таблеток) ежедневно. Стоимость одной упаковки препарата (20 таб.) — 39 дол. США (2005 г.), на курс терапии (12 мес.) — 90 упаковок  $\times$  39 дол. США = 3510 дол. США. Стоимость комбинированной терапии =  $2740 + 3510 = 6250$  дол. США. Терапевтическая эффективность схемы — 22,2 %. Соотношение затраты/эффективность =  $6250/0,222 = 28153$  дол. США.

**Другие генотипы HCV.** Комбинированная терапия (КТ) препаратами  $\alpha$ -ИФН (реальдирон) и рибавирина. Курсовая доза  $\alpha$ -ИФН составляет 216 млн МЕ, стоимость курсовой дозы реального — 1370 дол. США. Наиболее доступным препаратом рибавирина является рибамидил (Россия). Суточная доза (средняя) — 1000 мг (5 таблеток) ежедневно. Стоимость одной упаковки препарата (20 таб.) — 39 дол. США (2005 г.), на курс терапии (12 мес.) — 45 упаковок  $\times$  39 дол. США = 1755 дол. США. Стоимость комбинированной терапии =  $1370 + 1755 = 3125$  дол. США. Терапевтическая эффективность схемы — 58,8 %. Соотношение затраты/эффективность =  $3125/0,588 = 5315$  дол. США.

**Схема 5. 1b генотип HCV.** КТ пегилированным интерфероном (Пегинтрон) и рибавирином (рибамидил). Стоимость курсовой дозы Пегинтрона — 16800 дол. США; курсовой дозы рибамидила — 3510 дол. США, в сумме =  $16800 + 3510 = 20310$  дол. США. Эффективность такой комбинированной терапии — 48,6 % [50]. Соотношение затраты/эффективность =  $20310/0,486 = 41790$  дол. США.

**Другие генотипы HCV.** КТ пегилированным интерфероном (Пегинтрон) и рибавирином (рибамидил). Стоимость курсовой дозы Пегинтрона — 8400 дол. США; курсовой дозы рибамидила — 1755 дол. США, в сумме =  $8400 + 1755 = 10155$  дол. США. Эффективность такой комбинированной терапии — 78,3% [50]. Соотношение затраты/эффективность =  $10155/0,486 = 12969$  дол. США.

Полученные нами данные обобщены в таблице 53. Как видно из представленных данных, наилучшим соотношением цена/качество обладает схема 3 (монотерапия ИФН с высокодозным началом).

Таблица 53 — Фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» различных схем терапии хронического гепатита С

Схема	Генотип HCV	Стоимость курс. дозы, дол. США	Клиническая эффективность	Затраты/эффективность (на 1 ремиссию)
1. ИФН монотерапия (реальдирон)	1в	2740	0%	Ремиссий не было
	другие	1370	36,4%	3764
2. ПЭГ-ИФН монотерапия	1в	16800	38 %*[50]	44210
	другие	8400	68%* [50]	12353
3. ВДН монотерапия (реальдирон)	1в	3420	18,75%	18240
	другие	1710	50,0%	3420
4. КТ (реальдирон + рибамидил)	1в	6250	22,2%	28153
	другие	3125	58,8%	5315
5. КТ (ПегИнtron + рибамидил)	1в	20310	48,6%*[50]	41790
	другие	10155	78,3%*[50]	12969

*Примечание.* \* по литературным данным.

В проведенном расчете не учитывался экономический эффект улучшения переносимости терапии, что также позволит снизить затраты, связанные с отказом от терапии из-за плохой ее переносимости, а также купированием побочных эффектов терапии и, как следствие — улучшение качество жизни. Известно, что интерферону свойственны многочисленные побочные реакции, из-за которых 5 % больных отказываются от лечения в начале курса, а 20 % не доводят его до конца [52].

Таким образом, в настоящее время необходимо шире использовать принципы фармакоэкономического анализа в анализе схем терапии различной патологии. При лечении хронического гепатита С необходимо ориентироваться не только на клиническую, но и фармакоэкономическую эффективность терапии.

С помощью фармакоэкономической оценки установлено преимущество противовирусной терапии против отсутствия терапии. Высокая стоимость современных схем противовирусной терапии не пропорциональна повышению их эффективности в сравнении с монотерапией  $\alpha$ -ИФН. С помощью анализа затраты-эффективность установлено, что наилучшим соотношением цена/качество обладает схема 3 (монотерапия ИФН с высокодозным началом).

### 6.7 Оценка вирусологического ответа после терапии препаратами интерферонов хронического гепатита С

После окончания терапии препаратами ИФН наблюдалось 183 пациентов (64 женщины и 119 мужчин) в возрасте от 3-х до 62 лет. Диагноз был подтвержден у всех больных обнаружением РНК HCV до начала проведе-

ния противовирусной терапии. Препараты ИФН назначались пациентам с 1996 года, когда эти препараты стали применяться в Республике Беларусь для лечения ХГС, и в это время предлагались разнообразные показания и различные схемы лечения. Этим объясняется, что некоторые больные получали ИФН при отсутствии биохимической активности и 6-месячные курсы при раннем вирусологическом ответе. Комбинированную терапию с рибавирином получали 57 пациентов. Высокие начальные дозы (6 млн. МЕ препаратов ИФН) назначались 79 больным, остальные (47) получали стандартную схему лечения ИФН (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю). Больных с 1b генотипом HCV среди этих пациентов было 73, с другими генотипами — 44. Генотип HCV не был определен 66 пациентам. Устойчивый или длительный ВО был зарегистрирован у 44 (24 %) больных.

Среди больных с 1b генотипом HCV устойчивый или длительный вирусологический ответ был лишь у 7 человек из 73 (9,6 %). Все эти больные были мужчинами. Средний возраст их составил  $34,6 \pm 3,8$  лет, до 20 лет среди них был лишь 1 пациент ( $14,3 \pm 14,3$  %), а свыше 40 лет — 3 ( $42 \pm 20,2$  %). 6 ( $85,7 \pm 14,3$  %) больных получили лечение в течение 12 месяцев и 1 — 6 месяцев. Высокодозное начало было назначено 3 ( $42,9 \pm 20,2$  %), комбинированная терапия с рибавирином — 4 ( $57,1 \pm 10,2$  %) пациентам. Стандартную терапию не получали ни один больной с 1b генотипом HCV среди лиц с устойчивым или длительным ВО.

Устойчивый или длительный ВО не наблюдался у 66 больных с 1b генотипом HCV. Мужчин среди них было 48 ( $72,7 \pm 5,5$  %), женщин 18 ( $27,3 \pm 5,5$  %). Средний возраст составил  $33,7 \pm 1,8$  лет, больных до 20 лет было 12 ( $18,2 \pm 4,8$  %), старше 40 лет — 23 ( $34,8 \pm 5,9$  %). В течение 12 месяцев лечение получали 25 ( $37,9 \pm 6$  %) пациентов, что статистически значимо реже ( $p = 0,0404$ ,  $\chi^2 = 4,2$ ), чем в группе больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом, в течение 6 месяцев — 31 ( $47,0 \pm 6,1$  %). 10 ( $15,1 \pm 4,4$  %) больным терапия препаратами ИФН была отменена после 3 месяцев лечения в связи с неэффективностью или непереносимостью. Высокодозное начало было назначено 26 ( $39,4 \pm 6$  %), комбинированная терапия с рибавирином — 27 ( $40,9,1 \pm 6,1$  %) пациентам. 13 ( $19,7 \pm 4,9$  %) больным препараты ИФН получали по стандартной схеме. У 23-х пациентов наблюдался ранний ВО, а у 12 — первичный ВО.

Среди больных с другими генотипами HCV устойчивый или длительный ВО был у 17 человек из 44 (38,6 %). Среди них мужчин было 8 ( $43,7 \pm 12,4$  %), женщин — 9 ( $56,3 \pm 12,4$  %). Средний возраст их составил  $29,6 \pm 2,3$  лет, до 20 лет среди них было 2 ( $11,8 \pm 8,1$  %) пациента, а свыше 40 лет — 4 ( $23,5 \pm 10,6$  %). 14 ( $82,4 \pm 9,5$  %) больных получили лечение в течение 12 месяцев и 3 ( $17,6 \pm 9,5$  %) — 6 месяцев. Высокодозное начало было назначено 8 ( $47,1 \pm 12,5$  %), комбинированная терапия с рибавирином — 8 ( $47,1 \pm 12,5$  %) пациентам. Стандартную терапию получал лишь 1 больной в этой группе. У 1 пациента был зарегистрирован ранний вирусологический не-ответ.

Устойчивый или длительный ВО не наблюдался у 27 больных с другими генотипами HCV. Мужчин среди них было 20 ( $74,1 \pm 8,6 \%$ ), женщин — 7 ( $25,9 \pm 8,6 \%$ ). Средний возраст составил  $30,3 \pm 2,1$  лет, больных до 20 лет было 3 ( $11,1 \pm 6,2 \%$ ), старше 40 лет — 4 ( $14,8 \pm 7 \%$ ). В течение 12 месяцев лечение получали 10 ( $37 \pm 9,5 \%$ ) пациентов, в течение 6 месяцев — 9 ( $33,3 \pm 9,2 \%$ ). Терапия препаратами ИФН была отменена после 3 месяцев лечения в связи с неэффективностью или непереносимостью 8 ( $29,6 \pm 9 \%$ ) больных. Высокодозное начало было назначено 12 ( $44,4 \pm 9,7 \%$ ) пациентам, комбинированная терапия с рибавирином — 7 ( $25,9 \pm 8,6 \%$ ). Препараты ИФН по стандартной схеме получали 8 ( $29,6 \pm 9,0 \%$ ) больных. У 13 пациентов наблюдался ранний ВО, а у 6 — первичный ВО. Статистически значимых отличий с группой больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом не наблюдалось.

Среди больных, у которых генотип HCV не был определен, устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 20 человек из 66 ( $30,3 \%$ ). Среди них мужчин было 7 ( $35 \pm 10,9 \%$ ), женщин — 13 ( $65 \pm 10,9 \%$ ). Средний возраст их составил  $28,65 \pm 2,8$  лет, до 20 лет среди них было 4 ( $20 \pm 9,2 \%$ ) пациента, а свыше 40 лет — 3 ( $15,5 \pm 8,2 \%$ ). 17 ( $85,0 \pm 8,2 \%$ ) больных получили лечение в течение 12 месяцев и 3 ( $15,0 \pm 8,2 \%$ ) — 6 месяцев. Высокодозное начало было назначено 7 ( $35,0 \pm 10,9 \%$ ), комбинированная терапия с рибавирином — 2 ( $10,0 \pm 6,7 \%$ ) пациентам. Стандартную терапию получали 11 ( $55 \pm 11,4 \%$ ) больных в этой группе. У 1-го пациента был зарегистрирован ранний вирусологический не-ответ, и еще у 1-го — первичный вирусологический не-ответ.

Устойчивый или длительный ВО не наблюдался у 46 больных, у которых генотип HCV не был определен. Среди них был 31 ( $67,4 \pm 6,9 \%$ ) мужчина, женщин — 15 ( $32,6 \pm 6,9 \%$ ). Женщин среди этих пациентов регистрировалось статистически значимо меньше ( $p = 0,0144$ ,  $\chi^2 = 5,99$ ), чем среди больных с устойчивым или длительным ВО. Средний возраст составил  $28,6 \pm 1,5$  лет, больных до 20 лет было 6 ( $13 \pm 5 \%$ ), старше 40 лет — 9 ( $19,6 \pm 5,8 \%$ ). В течение 12 месяцев лечение получали 18 ( $39,1 \pm 7,2 \%$ ) пациентов, что статистически значимо реже ( $p = 0,0172$ ,  $\chi^2 = 5,68$ ), чем в группе больных с устойчивым или длительным ВО, в течение 6 месяцев — 16 ( $34,8 \pm 7 \%$ ). 12 ( $26,1 \pm 6,5 \%$ ) больным терапия препаратами ИФН была отменена после 3 месяцев лечения в связи с неэффективностью или непереносимостью. Высокодозное начало было назначено 23 ( $50 \pm 7,4 \%$ ), комбинированная терапия с рибавирином — 4 ( $8,7 \pm 4,2 \%$ ) пациентам. 19 ( $41,3 \pm 7,3 \%$ ) больных препараты ИФН получали по стандартной схеме. У 20 пациентов наблюдался ранний ВО, а у 8 — первичный ВО. У 4 пациентов, у которых устойчивый или длительный ВО не наблюдался непосредственно после лечения, спустя несколько лет при повторном исследовании РНК HCV не обнаруживалась.

Устойчивый или длительный ВО после лечения препаратами ИФН наблюдался как у больных с отрицательными результатами выявления РНК HCV на фоне лечения, так и с положительными. Отрицательные результаты при обнаружении РНК HCV во время лечения не всегда соответствовали устойчивому или длительному ВО после окончания лечения. К устойчивому или длительному ВО достоверно чаще приводили 12-месячные курсы терапии (в  $40,2 \pm 5,1$  % случаев,  $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 15,58$ ), чем 6-месячные ( $11,1 \pm 4$  %). Чаще устойчивый или длительный ВО наблюдался у женщин ( $37,3 \pm 6,3$ %, у мужчин —  $18,5 \pm 3,6$  %,  $p = 0,0062$ ,  $\chi^2 = 7,49$ ).

Примером УВО после раннего «вирусологического не-ответа» может служить история болезни № 522 больного С., 23-х лет, неработающего, который получал комбинированную терапию препаратов ИФН (интрон А, роферон, в течение 1 месяца по 6 млн МЕ, затем в стандартном режиме по 3 МЕ — 3 раза в неделю, всего 960 млн МЕ) с рибавирином (1200 мг ежедневно) в течение 48 недель.

Больной поступил 19.06.01 г., с жалобами на снижение аппетита, бессонницу. За 6 месяцев до поступления обследовался по контакту с больным вирусным гепатитом А и были выявлены повышенные показатели АЛТ и обнаружены анти-HCV. Три года назад были множественные повреждения кожи, по поводу которых проводилось ушивание. До поступления обследовался в Московском гепатоцентре, где был определен 3а генотип вируса гепатита С, проведена пункционная биопсия печени (ИГА по Knodell — 13 баллов) и начата комбинированная терапия.

При поступлении кожные покровы светлые, живот мягкий, чувствительный в правом подреберье, печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не увеличена.

ОАК от 19.06.2001 г.: Hb — 168 г/л; эр. —  $5,2 \times 10^{12}$ /л; лейкоц. —  $7,7 \times 10^9$ /л; э. — 2 %; п. — 2 %; с. — 56 %; лимф. — 37 %; мон. — 3 %, СОЭ — 4 мм/час.

БАК от 19.06.2001 г.: билирубин прямой — 2,04 мкмоль/л, общий — 10,24 мкмоль/л; АЛТ — 0,06 мккат/л; щелочная фосфатаза — 86 ЕД/л; тимоловая проба — 1,3 ЕД (при обследовании в Московском гепатоцентре отмечалась непрямая гипербилирубинемия и повышение активности АЛТ до 5 норм). В дальнейшем за время наблюдения уровень билирубина не превышал нормальные показатели, активность АЛТ в основном была нормальной (было повышение активности в августе 2001 г. — 6 норм и в марте 2002 г. — 3 нормы). 5.07. РНК HCV вновь обнаруживалась, 25.01.02 г. — не выявлялась. В конце курса лечения отказался от обследования на РНК HCV. Через 2 года после окончания терапии РНК HCV не обнаруживалась, биохимический анализ крови был в норме.

## 6.8 Прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С

Поскольку при ХГС частота достижения как первичной, так и стабильной длительной ремиссии на фоне лечения ИФН низка, идет активный поиск подходов, которые помогли бы выявить больных с наиболее высокой вероятностью ремиссии. В настоящее время критериями назначения препаратов ИФН являются наличие биохимической и морфологической активности и невысокий уровень вирусемии. Особенно важно оценить целесообразность продолжения терапии препаратами  $\alpha$ -ИФН не менее 3-х месяцев лечения.

Состояние неспецифического иммунитета играет большую роль в динамике инфекционного процесса. От своевременности оценки уровня интоксикации и определения неспецифической резистентности организма зависит адекватность и эффективность назначаемой терапии. В последнее время особое внимание уделяется простым, доступным, не требующим дополнительных затрат методам оценки интоксикации и иммунной реактивности организма. К таким методам относится определение интегративных формализованных показателей, таких, как гематологические индексы интоксикации, в основу которых положена полярность различных клеточных группировок лейкоцитарной формулы крови. Эти индексы отражают степень выраженности интоксикации, а также иммунный ответ макроорганизма. Большое значение придается не абсолютной или относительной величине показателей клеточного состава крови, а их соотношению и сбалансированности факторов иммунитета и неспецифической защиты при оценке иммунной реактивности организма [2].

Этиотропная терапия препаратами  $\alpha$ -ИФН подавляет вирусную репликацию, что приводит к снижению образования специфических антител. Антитела к NS5 и анти-HCV IgM могут считаться дополнительными маркерами вирусной репликации и активности процесса в динамике этиотропной терапии. Имеется мнение, что титры антител к NS5 могут отражать эффективность терапии  $\alpha$ -ИФН, причем их повышенные значения характерны для лиц, не отвечающих на терапию  $\alpha$ -ИФН [90]. Выявлена зависимость ответа на интерферонотерапию от уровня антител класса IgM (у ответивших на терапию титры антител до лечения и в его процессе были ниже) [96].

В настоящее время изменения иммунной системы при интерферонотерапии и их роль для прогноза эффективности терапии изучены недостаточно. В литературе имеются сообщения о положительной динамике субпопуляционного состава Т-лимфоцитов на фоне эффективного лечения препаратами  $\alpha$ -ИФН через 3 месяца терапии [14,17]. Отмечена тенденция к нормализации показателей иммунного статуса у больных ХГС на фоне терапии препаратами  $\alpha$ -ИФН [80]. Показано, что частота вирусологического ответа на терапию выше у пациентов с нормальным исходным состоянием системы иммунитета [13].

Нами оценивались уровень абсолютного лимфоцитоза и гематологические показатели периферической крови, описанные В. С. Васильевым и соавт. [16]: ЛИ Шагана, ККП по Geyer и ЛИИ у 32 больных ХГС. Диагноз у всех больных был подтвержден обнаружением маркеров HCV-инфекции (анти-HCV и РНК HCV методом ПЦР у 30 человек). Уровень данных показателей определялся перед началом лечения (индекс 0), через 1 месяц (1), через 2 месяца (2) и через 3 месяца от начала терапии (3).

Иммунологическое исследование 24 больных ХГС тестами 1-го уровня проводилось спустя 3–12 месяцев от начала терапии препаратами ИФН на базе Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека. Исследование включало в себя определение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, их активной популяции, ТФР, ТФЧ лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (ТФР/ТФЧ), «нулевых» лимфоцитов, В-лимфоцитов методом розеткообразования. Кроме того, исследовались показатели фагоцитоза (фагоцитарный индекс и фагоцитарное число).

Сыворотки крови 77 больных ХГС, получивших препараты ИФН, исследовались методом ИФА на определение антител к белку NS5 HCV (анти-NS5) и антител к HCV класса IgM (анти-HCV IgM). Среди них было 43 пациента с 1b генотипом вируса и 34 — с другими генотипами HCV (2a, 3a, 3b). Для анализа использовались тест-системы «СПЕКТР-4» и «ИФА-ВГС-IgM» фирмы «ИмБио» (Н. Новгород). Проводилась качественная оценка результатов иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями по применению данных тест-систем.

Содержание цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$  определялось до начала лечения в сыворотках крови у 38 больных ХГС, у которых ранний вирусологический ответ был известен, и у 34 пациентов с известным устойчивым или длительным вирусологическим ответом. Для определения уровней цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  в сыворотках крови исследуемых лиц применялись иммуноферментные наборы реагентов для определения цитокинов «ProCon IL-2», «ProCon IL-4», «ProCon TNF alpha», «ProCon IL-1 $\beta$ » (ООО «Протеиновый контур», С.-Петербург).

Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом ПЦР. Использовались тест-системы фирмы «АмплиСенс» (Россия). Генотип вируса определялся методом ПЦР (тест-система «АмплиСенс HCV-МОНИТОР-FRT»).

Из 32 больных, у которых оценивались гематологические показатели периферической крови, описанные В.С. Васильевым и соавт. [2], у 16 (50 %) достигнута биохимическая ремиссия к концу лечения, из 15 больных, которым определялась РНК HCV после лечения, у 9 (60 %) произошла негативизация ПЦР (достигнута вирусологическая ремиссия).

Для определения вероятных прогностических критериев эффективности лечения больные были разделены на 2 группы по наличию биохимиче-

ской ремиссии к концу курса терапии. В 1-ю группу определено 16 лиц, у которых достигнута биохимическая ремиссия. Во 2-ю группу определено 16 больных, у которых биохимическая ремиссия не достигнута. Средние значения данных показателей по группам представлены в таблице 54.

Таблица 54 — Средние значения гематологических показателей периферической крови в группах сравнения

Показатель	Все (n = 32)	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 16)
Абс. лимфоциты-0, $\times 10^9/\text{л}$	$2,66 \pm 0,19$	$2,44 \pm 0,21$	$2,87 \pm 0,31$
Абс. лимфоциты-1, $\times 10^9/\text{л}$	$2,63 \pm 0,16$	$2,44 \pm 0,16$	$2,82 \pm 0,28$
Абс. лимфоциты-2, $\times 10^9/\text{л}$	$2,81 \pm 0,21$	$2,76 \pm 0,19$	$2,88 \pm 0,36$
Абс. лимфоциты-3, $\times 10^9/\text{л}$	$2,63 \pm 0,21$	$2,69 \pm 0,31$	$2,56 \pm 0,29$
ЛИ-0	$1,21 \pm 0,16$	$0,94 \pm 0,18$	$1,48 \pm 0,26$
ЛИ-1	$1,40 \pm 0,18$	$1,12 \pm 0,18$	$1,67 \pm 0,31$
ЛИ-2	$1,33 \pm 0,11$	$1,35 \pm 0,16$	$1,29 \pm 0,15$
ЛИ-3	$1,26 \pm 0,09$	$1,27 \pm 0,13$	$1,25 \pm 0,13$
ККП-0	$1,19 \pm 0,11$	$1,45 \pm 0,16^{**}$	$0,93 \pm 0,12$
ККП-1	$1,12 \pm 0,13$	$1,29 \pm 0,19$	$0,96 \pm 0,18$
ККП-2	$0,96 \pm 0,10$	$0,86 \pm 0,08$	$1,05 \pm 0,18$
ККП-3	$0,97 \pm 0,09$	$0,89 \pm 0,08$	$1,03 \pm 0,16$
ЛИИ-0	$0,60 \pm 0,08$	$0,76 \pm 0,13^*$	$0,43 \pm 0,07$
ЛИИ-1	$0,67 \pm 0,12$	$0,92 \pm 0,19^*$	$0,43 \pm 0,12$
ЛИИ-2	$0,46 \pm 0,06$	$0,52 \pm 0,11$	$0,42 \pm 0,07$
ЛИИ-3	$0,55 \pm 0,09$	$0,49 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,16$

Примечание. \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Уровень абсолютного лимфоцитоза в обеих группах статистически значимо не различался. ЛИ-0 и ЛИ-1 были несколько выше во 2-й группе, однако различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ) в связи с малым размером выборки. ККП-0 был статистически значимо ( $p < 0,01$ ) выше в 1-й группе. ЛИИ-0 и ЛИИ-1 оказались статистически значимо повышенными ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе по сравнению со 2-й.

Для выявления возможной связи между обнаружением специфических антител и исходом интерферонотерапии ретроспективно проанализирована частота выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа (отрицательный результат РНК HCV методом ПЦР) через 3 месяца от начала лечения (ранний ответ), к завершению курса лечения (первичный ответ) и через 6 месяцев и больше после окончания терапии (устойчивый или длительный ответ). Результаты исследования представлены в таблице 55.

Оценка значимости различия частот наблюдений в 4-х-польных таблицах проводилась с помощью точного критерия Фишера.



Таблица 55 — Выявление анти-HCV IgM и анти-NS5 у больных хроническим гепатитом С в зависимости от вирусологического ответа на интерферонотерапию

Вирусологический ответ	Выявление анти-NS5		Выявление анти-HCV IgM	
	анти-NS5+	анти-NS5–	анти-HCV IgM+	анти-HCV IgM –
Ранний ответ (n = 45)	29 (64,4 %)	16 (35,6 %)	27 (60 %)	18 (40%)
Ранний не ответ (n = 32)	22 (68,8 %)	10 (31,2 %)	11 (37,9 %)	18 (62,1 %)
Первичный ответ (n = 36)	23 (63,9 %)	13 (36,1 %)	22 (62,9 %)	13 (37,1 %)
Первичный не ответ (n = 21)	11 (52,4 %)	10 (47,6 %)	10 (45,5 %)	12 (54,5 %)
Устойчивый или длительный вирусологический ответ (n = 12)	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)	7 (58,3 %)	5 (42,7 %)
Устойчивый или длительный вирусологический не ответ (n = 44)	32* (72,7 %)	12 (28,3 %)	20 (48,8 %)	21 (51,2 %)

*Примечание:* статистически значимые различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием \* ( $p < 0,05$  точный критерий Фишера).

При этом из 77 больных ранний вирусологический ответ (ВО) на терапию зарегистрирован у 45 ( $58,4 \pm 5,6$  %), а отсутствие вирусологического ответа (вирусологический неответ, ВН) — у 32 ( $41,6 \pm 5,6$  %). Анти-NS5 выявлялись у 51 из 77 больных ( $66,2 \pm 5,4$  %), анти-HCV IgM — у 38 из 74 ( $51,4 \pm 5,8$  %). Первичный ответ определялся у 57 пациентов. Он был у 36 больных ( $63,3 \pm 6,4$  %). Анти-NS5 обнаруживались у 34 из 57 больных ( $59,7 \pm 6,6$  %), анти-HCV IgM — у 35 из 57 ( $61,4 \pm 6,5$  %). Устойчивый или длительный ответ оценивался у 56 пациентов. Этот ответ наблюдался у 12 больных ( $21,4 \pm 5,5$  %). Анти-NS5 обнаруживались у 36 из 56 больных ( $64,3 \pm 6,4$  %), анти-HCV IgM — у 27 из 53 ( $50,9 \pm 6,9$  %).

Необходимо отметить, что у больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти-NS5 ( $p = 0,0157$ , точный критерий Фишера), чем у больных, у которых РНК HCV продолжала определяться, а у больных с обнаруженными анти-HCV IgM чаще наблюдался как ранний, так и первичный и устойчивый или длительный вирусологический ответ ( $p > 0,05$ ). Антитела к NS5 HCV могут использоваться как прогностические факторы эффективности интерферонотерапии, что совпадает с некоторыми литературными данными [90].

У 18 больных определение антител к HCV проводилось в динамике: до назначения интерферонотерапии и на ее фоне (через 3–9 месяцев). У всех больных были выявлены антитела к Core-, NS3- и NS4- белкам HCV, которые сохранялись и в динамике. Антитела к NS5- белку выявлялись у 11 больных до начала терапии и сохранялись у тех же больных на фоне лечения. Анти-HCV IgM выявлялись у 8 из 18 больных перед курсом интерферонотерапии. При этом у 6 человек анти-HCV IgM продолжали выяв-

ляться и в динамике терапии, а у 2 антитела в динамике не выявлены (у обоих пациентов был достигнут вирусологический ответ к окончанию 12-месячного курса терапии). Из 10 пациентов, не имевших изначально анти-HCV IgM, у 5 в динамике они также не были выявлены, а у 5 — антитела стали позитивными (у 3 вирусологический ответ не был достигнут, у 2 был вирусологический ответ к окончанию 12-месячного курса терапии, однако у 1 из них вскоре после завершения курса терапии развился рецидив).

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение обнаружения анти-NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблицы 56 и 57).

Таблица 56 — Выявление анти-HCV IgM и анти-NS5 у больных хроническим гепатитом С с 1b генотипом HCV в зависимости от вирусологического ответа на интерферонотерапию

Вирусологический ответ	Выявление анти-NS5		Выявление анти-HCV IgM	
	анти-NS5+	анти-NS5–	анти-HCV IgM+	анти-HCV IgM–
Ранний ответ (n = 18)	13 (72,2 %)	5 (27,8 %)	11 (64,7 %)	6 (35,3 %)
Ранний не ответ (n = 25)	18 (72 %)	7 (28 %)	7* (31,8 %)	15 (68,2 %)
Первичный ответ (n = 13)	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)
Первичный не ответ (n = 16)	9 (56,2 %)	7 (43,8 %)	7 (43,8 %)	9 (56,2 %)
Устойчивый или длительный вирусологический ответ (n = 4)	2 (50 %)	2 (50 %)	3 (75 %)	1 (25 %)
Устойчивый или длительный вирусологический не ответ (n=33)	25 (75,8 %)	8 (24,2 %)	13 (43,3 %)	17 (56,7 %)

*Примечание:* статистически значимые различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием \* (p<0,05).

Таблица 57 — Выявление анти-HCV IgM и анти-NS5 у больных хроническим гепатитом С с другими генотипами HCV, в зависимости от вирусологического ответа на интерферонотерапию

Вирусологический ответ	Выявление анти-NS5		Выявление анти-HCV IgM	
	анти-NS5+	анти-NS5–	анти-HCV IgM+	анти-HCV IgM–
Ранний ответ (n=28)	16 (59,3 %)	11 (40,7 %)	16 (57,1 %)	12 (42,9 %)
Ранний не ответ (n=7)	4 (72 %)	3 (28 %)	4 (72 %)	3 (28 %)
Первичный ответ (n=23)	13 (56,5 %)	10 (43,5 %)	14 (60,9 %)	9 (39,1 %)
Первичный не ответ (n=6)	2 (40 %)	3 (60 %)	3 (50 %)	3 (50 %)
Устойчивый или длительный вирусологический ответ (n=8)	2 (25 %)	6 (75 %)	4 (50 %)	4 (50 %)
Устойчивый или длительный вирусологический не ответ (n=11)	7 (63,6 %)	4 (37,4%)	7 (63,6 %)	4 (37,4 %)

Ранний ВО на терапию зарегистрирован у 18 ( $41,9 \pm 7,5$  %) больных ХГС с 1b генотипом HCV. Анти-NS5 выявлялись у 31 из 43 больных ( $72,1 \pm 6,8$  %), анти-HCV IgM — у 18 из 39 ( $46,2 \pm 8$  %). Первичный ответ определялся у 29 пациентов. Он был у 13 больных ( $44,8 \pm 9,4$  %). Анти-NS5 обнаруживались у 19 из 29 больных ( $65,5 \pm 9$  %), анти-HCV IgM — у 15 из 28 ( $53,5 \pm 9,6$  %). Устойчивый или длительный ответ оценивался у 37 пациентов. Этот ответ наблюдался у 4 больных ( $10,8 \pm 5,1$  %). Анти-NS5 регистрировались у 27 из 37 больных ( $73 \pm 7,3$  %), анти-HCV IgM — у 16 из 34 ( $47,1 \pm 8,6$  %).

У больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом несколько реже выявлялись анти-NS5 ( $p > 0,05$ ), а у больных с обнаруженными анти-HCV IgM чаще наблюдался как ранний ( $\chi^2 = 4,17$ ;  $p = 0,042$ ), так и первичный и устойчивый или длительный вирусологический ответ ( $p > 0,05$ ). Нами подтверждается мнение, что наличие антител к HCV класса IgM могут отражать эффективность терапии  $\alpha$ -ИФН, в тоже время известно, что у ответивших на терапию титры этих антител до лечения и в его процессе были ниже.

Ранний ВО на терапию зарегистрирован у 28 ( $80 \pm 6,8$  %) больных ХГС с другими генотипами HCV. Анти-NS5 выявлялись у 20 из 34 больных ( $58,8 \pm 8,4$  %), анти-HCV IgM — у 20 из 35 ( $57,1 \pm 8,4$  %). Первичный ответ определялся у 29 пациентов. Он был у 23 ( $79,3 \pm 7,7$  %) больных. Анти-NS5 обнаруживались у 15 из 28 больных ( $53,6 \pm 9,6\%$ ), анти-HCV IgM — у 17 из 29 ( $58,6 \pm 9,3\%$ ).

Устойчивый или длительный ответ оценивался у 19 пациентов. Этот ответ наблюдался у 8 ( $42,1 \pm 11,6$  %) больных. Анти-NS5 были зарегистрированы у 9 из 19 больных ( $47,4 \pm 11,8$  %), анти-HCV IgM — у 11 из 19 ( $57,9 \pm 11,6$  %).

Следует отметить, что анти-NS5 у больных ХГС с не 1b генотипом реже выявлялись у лиц с устойчивым или длительным вирусологическим ответом ( $p > 0,05$ ).

Результаты исследования уровня цитокинов до начала терапии (учитывая отсутствие нормального распределения уровней цитокинов, при статистическом анализе был использован непараметрический критерий Манна-Уитни) у больных ХГС в зависимости от вирусологического ответа в различные сроки от начала терапии представлены в таблице 58 (указано медиана (Me) и межквартильный интервал между 25 % и 75 % перцентилем (МКИ), концентрации цитокинов в пг/мл).

У больных ХГС как с ранним, так и с устойчивым или длительным вирусологическим ответом регистрировались более высокие уровни ИЛ-4, ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , чем у пациентов, у которых этот ответ не наблюдался (различия статистически не значимы,  $p > 0,05$ ).

Таблица 58 — Уровни цитокинов в сыворотке крови до начала терапии при хроническом гепатите С у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	ответ n = 25 (Me, МКИ)	не-ответ n = 13 (Me, МКИ)	ответ n = 11 (Me, МКИ)	не-ответ n = 23 (Me, МКИ)
ИФН $\gamma$ , пг/мл	12,00 7,34–21,65	21,2 14,12–50,47	12,00 5,64–21,65	12,00 6,86–16,49
ИЛ-4, пг/мл	16,48 8,34–30,76	4,65 0,56–21,04	15,78 9,78–28,14	10,98 0,76–24,56
ИЛ-1 $\alpha$ , пг/мл	86,5 12,12–160,65	27,81 18,17–57,75	86,49 9,0–107,45	32,71 18,17–72,31
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	4,34 1,01–6,08	1,74 0,0–4,2	4,34 1,16–6,08	2,75 0,00–5,35

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV, нами проведено сравнение уровня цитокинов до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV (таблицы 59 и 60).

У больных ХГС с 1b генотипом с ранним вирусологическим ответом несколько выше был уровень ИЛ-1  $\alpha$ , чем у лиц без вирусологического ответа в эти сроки ( $p > 0,05$ ). Содержание других исследованных цитокинов было примерно одинаковым как у лиц с ранним и устойчивым или длительным вирусологическим ответом, так и у пациентов, у которых РНК HCV продолжала определяться.

Таблица 59 — Уровни цитокинов в сыворотке крови до начала терапии при хроническом гепатите С с 1b генотипом HCV у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	ответ n = 11 (Me, МКИ)	не-ответ n = 8 (Me, МКИ)	ответ n = 4 (Me, МКИ)	не-ответ n = 14 (Me, МКИ)
ИФН $\gamma$ , пг/мл	12,00 6,86–15,61	14,93 11,08–17,8	14,5 3,67–54,5	13,37 10,16–16,05
ИЛ-4, пг/мл	9,78 1,01–18,65	12,72 4,23–22,8	10,7 8,03–15,13	11,88 3,82–24,56
ИЛ-1 $\alpha$ , пг/мл	70,88 8,62–160,65	36,39 19,14–66,71	39,3 4,58–186,29	53,05 21,61–101,63
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	3,18 0,00–5,21	2,24 0,72–4,41	2,1 0,51–4,2	3,11 1,45–5,06

Таблица 60 — Уровни цитокинов (Ме, МКИ) в сыворотке крови до начала терапии при хроническом гепатите С с другими генотипами HCV у больных с различным вирусологическим ответом

Цитокин	Ранний вирусологический ответ		Устойчивый или длительный вирусологический ответ	
	ответ n = 14	не-ответ n = 5	ответ n = 7	не-ответ n = 9
ИФН $\gamma$ , пг/мл	14,25 7,34–37,6	11,54 1,0–16,5	12,00 5,64–19,1	9,22 4,94–16,5
ИЛ-4, пг/мл	26,26* 15,78–55,58	0,25 0,13–0,56	24,38 13,21–30,76	1,25 0,250–20,47
ИЛ-1 $\alpha$ , пг/мл	91,22 12,12–205,87	12,57 7,78–43,76	95,94* 12,12–107,45	21,11 7,78–32,71
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	4,7 1,16–16,35	1,74 0,0–4,2	5,64 3,76–16,35	1,73 0,00–5,35

*Примечание:* статистически значимые различия между группами больных ХГС с вирусологическим ответом и его отсутствием \* ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с ХГС с другими генотипами HCV уровни ИЛ-4, ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$  были выше при вирусологическом ответе как через 3 месяца от начала терапии, так и после окончания лечения, чем при отсутствии вирусологического ответа, причем для ИЛ-4 при раннем вирусологическом ответе, а для ИЛ-1 $\alpha$  при устойчивом или длительном выявленные отличия были статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Для анализа прогностической значимости уровней исследованных цитокинов, для которых получены значимые различия при неодинаковом вирусологическом ответе в различные сроки лечения с помощью теста Манна-Уитни (таблица 60), использовался ROC-анализ (рисунки 9, 10).

Прогностическое значение исследованных цитокинов для оценки эффективности интерферонотерапии при ХГС с другими генотипами HCV оценивали на основе сравнения ППК, 95 % ДИ оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась Чв и Сп данного параметра при использовании найденной точки разделения (таблица 61).

Показано прогностическое значение уровня ИЛ-1  $\alpha$  для раннего и отдаленного вирусологического ответа. Так, при точке разделения  $\leq 57,76$  пг/мл можно прогнозировать отсутствие эффективности лечения через 3 месяца от начала терапии (чувствительность 100 %, специфичность 57,1 %,  $p = 0,0447$ ), и при оценке устойчивого или длительного ответа (чувствительность 100 %, специфичность 71,4 %,  $p = 0,0079$ ).

Также имеет прогностическое значение и содержание ИЛ-4. Так, терапия препаратами ИФН будет неэффективна при прогнозировании раннего ответа при точке разделения  $\leq 0,56$  пг/мл (чувствительность 80 %, специфичность 93,7 %,  $p = 0,0049$ ), и первичного ответа при точке разделения  $\leq 15,58$  пг/мл (чувствительность 80 %, специфичность 84,6 %,  $p = 0,0116$ ).

Кроме этого, при прогнозировании раннего ответа имеет значение и уровень ФНО- $\alpha$  (точка разделения  $\leq 4,2$  пг/мл, чувствительность 80 %, специфичность 68,7 %,  $p = 0,0453$ ).

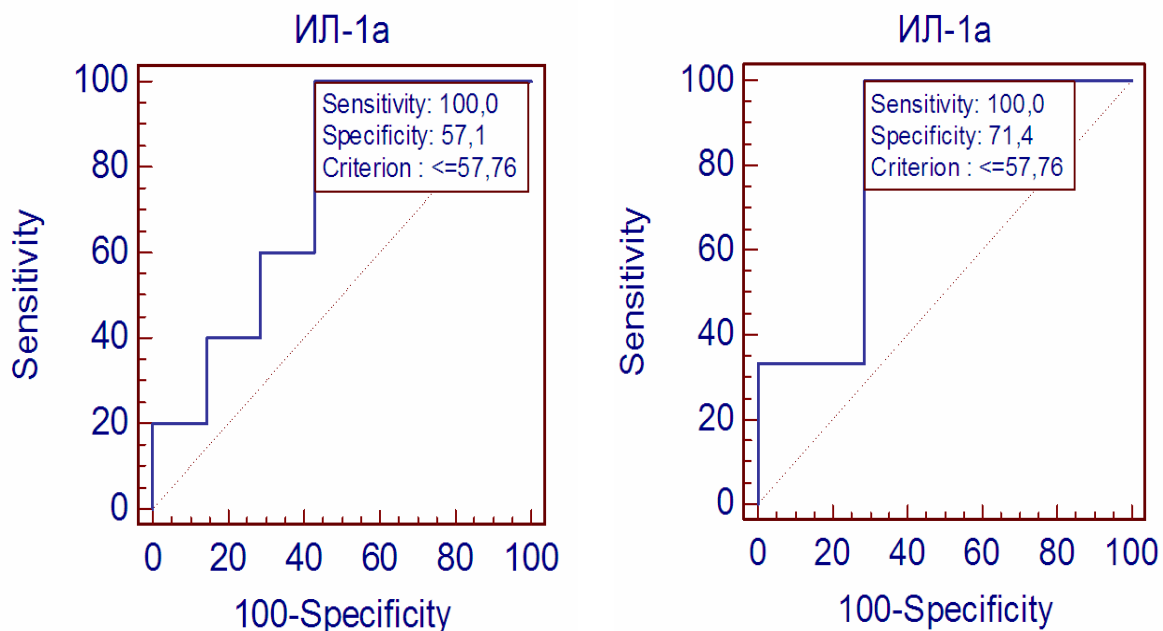


Рисунок 9 — ROC-кривые для интерлейкина-1  $\alpha$  при раннем и отдаленном вирусологическом ответе при других генотипах вирусного гепатита С

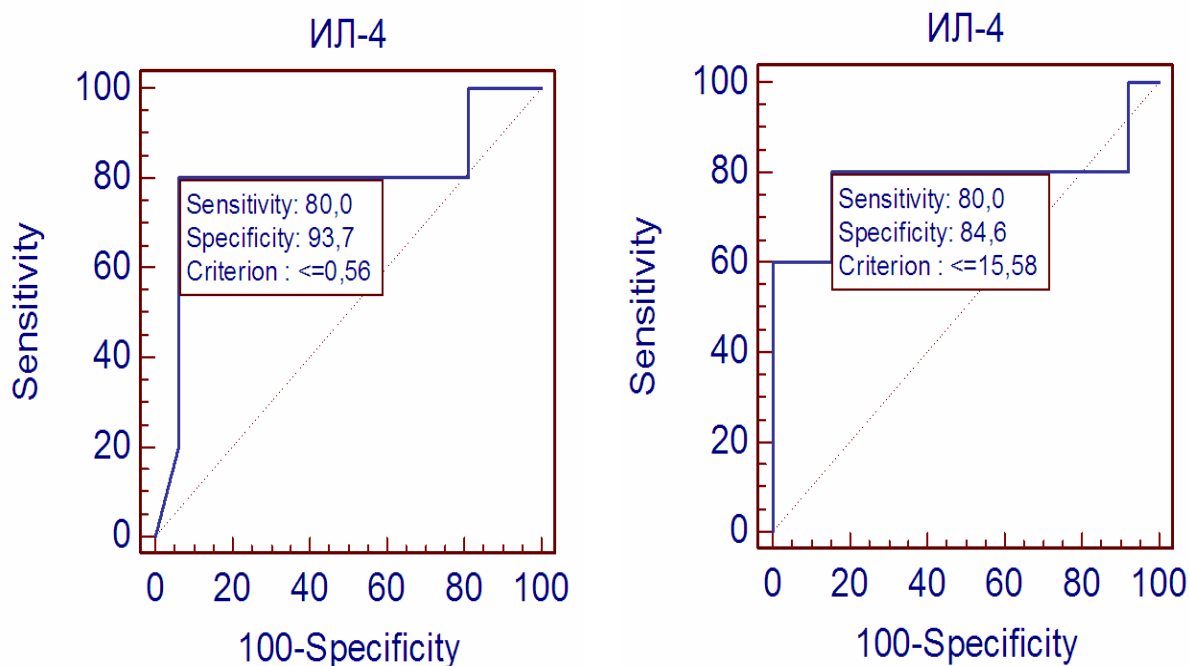


Рисунок 10 — ROC-кривые для интерлейкина-4 при раннем и первичном вирусологическом ответе при других генотипах вирусного гепатита С

Таблица 61 — Прогностическое значение исследованных цитокинов для оценки эффективности интерферонотерапии при хроническом гепатите С с другими генотипами вирусного гепатита С

Цитокин	Ответ	ППК	95 % ДИ	p	Точка разделения, пг/мл	Чв, %	Сп, %
ИЛ-1 α	ранний	0,743	0,494-0,911	0,0447	≤57,76	100,0	57,1
	отдаленный	0,810	0,540-0,956	0,0079	≤57,76	100,0	71,4
ИЛ-4	ранний	0,794	0,563-0,936	0,0049	≤0,56	80,0	93,7
	первичный	0,785	0,531-0,938	0,0116	≤15,58	80,0	84,6
ФНО-α	ранний	0,737	0,502-0,902	0,0453	≤4,2	80,0	68,7

Считается, что иммунный ответ перед началом интерферонотерапии может определять ее эффективность [13]. Для обнаружения влияния параметров иммунограммы перед началом терапии препаратами α-ИФН на ее эффективность проведено сравнение в зависимости от ответа на курс интерферонотерапии.

В таблице 62 приведены значения параметров иммунограммы до начала курса интерферонотерапии в группах ответивших и не ответивших на терапию.

Таблица 62 — Сравнение параметров иммунограммы до начала лечения α-ИФН в зависимости от ответа на курс интерферонотерапии

Показатель	Ответ на курс терапии α-ИФН	
	не-ответ (n = 12)	ответ (n = 12)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,47 ± 0,41	5,87 ± 0,40*
Лимфоциты, %	48,08 ± 1,90	37,33 ± 3,12*
Т-лимфоциты (Е-РОК), %	56,17 ± 1,31	60,58 ± 1,62*
Т-лимфоциты (Е-РОК), 10 <sup>9</sup> /л	1,20 ± 0,12	1,26 ± 0,11
Т-лимфоциты активные, %	23,92 ± 1,20	26,92 ± 1,11
Т-лимфоциты активные, 10 <sup>9</sup> /л	0,53 ± 0,07	0,57 ± 0,05
ТФР-Т-лимфоциты, %	37,33 ± 1,34	37,33 ± 1,62
ТФР-Т-лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,47 ± 0,04	0,48 ± 0,05
ТФЧ-Т-лимфоциты, %	15,33 ± 2,50	22,92 ± 2,73*
ТФЧ-Т-лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,23 ± 0,06	0,32 ± 0,05
ИРИ (ТФР/ТФЧ)	2,67 ± 0,42	1,21 ± 0,44*
В-лимфоциты (ЕАС-РОК), %	15,58 ± 0,75	14,58 ± 0,99
В-лимфоциты (ЕАС-РОК), 10 <sup>9</sup> /л	0,33 ± 0,04	0,31 ± 0,03
0-лимфоциты, %	28,58 ± 1,65	25,83 ± 1,70
Фагоцитарный индекс, %	60,33 ± 2,25	50,83 ± 3,13*
Фагоцитарное число	3,12 ± 0,93	1,80 ± 0,11

Примечание: статистически значимые различия между группами больных ХГС \*(p < 0,05).

Оценивался биохимический и вирусологический ответ по окончании курса интерферонотерапии. По ответу на интерферонотерапию больные были разделены на 2 группы: вирусологический или биохимический ответ («ответ»,  $n = 12$ ) и отсутствие вирусологического и биохимического ответа («не-ответ»,  $n = 12$ ). В группе ответивших на терапию уровень лейкоцитов выше при более низком относительном лимфоцитозе ( $p < 0,05$ ) по сравнению с неответившими. Имеются значимое повышение Т-лимфоцитов и ТФЧ-Т-лимфоцитов в группе ответивших ( $p < 0,05$ ), некоторое повышение активных Т-лимфоцитов. В то же время уровень 0-лимфоцитов, В-лимфоцитов и показателей фагоцитоза выше в группе не ответивших впоследствии на терапию  $\alpha$ -ИФН. Уровень Т-хелперов в обеих группах не различался, тогда как ТФЧ-Т-лимфоцитов было больше в группе ответивших, что привело к значимому снижению ИРИ в этой группе.

Низкие уровни лейкоцитов, относительного содержания Т-лимфоцитов и ТФЧ-Т-лимфоцитов могут являться прогностическими признаками отсутствия ответа на терапию. Некоторое повышение уровня В-лимфоцитов может отражать преимущественный Тх2-ответ в группе не ответивших на терапию. Активация функции макрофагов с повышением показателей фагоцитоза (значимым для фагоцитарного индекса,  $p < 0,05$ ) является неблагоприятным прогностическим признаком ответа на терапию.

### ***Заключение***

Среди больных ХГС с 1b генотипом HCV с умеренной активностью АЛТ ранний вирусологический ответ регистрировался у 58,3 %, что статистически значимо чаще ( $p = 0,0407$ ), чем у пациентов с нормальной активностью АЛТ (0 %). Статистически значимых отличий в эффективности интерферонотерапии у больных ХГС с другими генотипами HCV с различной биохимической активностью в разные сроки лечения выявлено не было.

У больных ХГС с 1b генотипом HCV с умеренной степенью гистологической активности первичный биохимический ответ был у 68,8 %, что статистически значимо чаще, чем у больных со слабой активностью ( $p = 0,0342$ ,  $\chi^2 = 4,49,37,5$  %). 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 ( $p = 0,0367$ , 73,3 %). Первичный биохимический ответ наблюдался у 12,5 %, 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 ( $p = 0,0238$ , 50 %) и умеренным фиброзом ( $p = 0,0204$ , 55,5 %).



Устойчивый или длительный вирусологический ответ статистически значимо чаще ( $p = 0,0325$ ,  $\chi^2 = 4,57$ ) наблюдался у пациентов с вирусной нагрузкой менее 500 тыс. копий/мл (42,1 %), чем у больных с вирусной нагрузкой более 500 тыс. копий/мл (17,9 %).

Ранний вирусологический ответ наблюдался статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) при применении высоких начальных доз (87,5 % при 1b генотипе HCV, 95 % при других генотипах), чем при лечении препаратами ИФН в стандартном режиме у больных как с 1b генотипом HCV (18,2 %), так и с другими генотипами HCV (60 %). Первичный вирусологический ответ наблюдался статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) при применении высоких начальных доз (73,3 %), чем при лечении препаратами ИФН и рибавирином (27,8 %) и при применении интерферонотерапии в стандартном режиме (12,5 %) у больных с 1b генотипом HCV. При лечении препаратами ИФН больных с 1b генотипом HCV устойчивый или длительный вирусологический ответ не был зарегистрирован ни у одного больного, в то время как при высокодозном начале и комбинированной терапии этот ответ встречался с примерно одинаковой частотой (18,75 и 22,2 %). Промежуточные результаты (во время лечения) определения РНК HCV не всегда совпадали с устойчивым или длительным вирусологическим ответом после окончания лечения.

К устойчивому или длительному вирусологическому ответу достоверно чаще приводили 12-месячные курсы терапии (в  $40,2 \pm 5,1$  % случаев,  $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 15,58$ ), чем 6-месячные ( $11,1 \pm 4$  %). Чаще устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у женщин ( $37,3 \pm 6,3$  %, у мужчин —  $18,5 \pm 3,6$  %,  $p = 0,0062$ ,  $\chi^2 = 7,49$ ).

Повышение гематологических показателей интоксикации (в частности, ККП и ЛИИ) перед началом этиотропного лечения ХГС является прогностическим признаком эффективности терапии (ККП у ответивших перед началом терапии составлял  $1,45 \pm 0,16$ , у неответивших —  $0,93 \pm 0,12$ , ЛИИ у ответивших —  $0,76 \pm 0,13$ , у не ответивших —  $0,43 \pm 0,07$ ,  $p < 0,05$ ).

У больных ХГС с устойчивым или длительным вирусологическим ответом реже выявлялись анти-NS5 (33,3 %,  $p = 0,012$ ), ранний вирусологический ответ на курс интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом HCV значимо чаще ассоциировался с обнаружением анти-HCV IgM (64,7 %,  $p = 0,042$ ). Анти-HCV IgM и анти-NS5 могут использоваться в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии у больных ХГС.

Уровни лейкоцитов ( $5,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ ), относительное содержание Т-лимфоцитов ( $60,6 \pm 1,6$  %) и ТФЧ-Т-лимфоцитов ( $22,9 \pm 2,7$  %) у пациентов с ХГС с полным (вирусологическим и биохимическим) ответом к окончанию терапии ИФН были статистически значимо выше, чем с его отсутствием ( $4,5 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ ,  $56,2 \pm 1,3$  %,  $15,3 \pm 2,5$  % соответственно,  $p < 0,05$ ). Низкие уровни лейкоцитоза, относительного содержания Т-лимфоцитов и ТФЧ-Т-лимфоцитов являются прогностическими признаками отсутствия

ответа на терапию. Активация функции макрофагов с повышением показателей фагоцитоза (значимым для фагоцитарного индекса:  $60,33 \pm 2,25$  % у не ответивших и  $50,83 \pm 3,13$  % у ответивших,  $p < 0,05$ ) является неблагоприятным прогностическим признаком ответа на терапию.

Более высокие уровни ( $p = 0,039$ ) провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\alpha$  (Ме  $95,94$  пг/мл) в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV ответивших на терапию через 6 месяцев и более после окончания лечения, чем у не ответивших (Ме  $21,11$  пг/мл), свидетельствуют о значении активации макрофагов вследствие персистенции в организме HCV у этих больных перед началом лечения. У лиц с ХГС с не 1b генотипом HCV с ранним вирусологическим ответом отмечался более высокое содержание ИЛ-4 (Ме  $26,26$  пг/мл,  $p = 0,026$ ), чем у не ответивших в эти сроки лечения (Ме  $0,25$  пг/мл), что указывает на значение системного Т-хелперного 2 ответа в начале терапии препаратами ИФН у этих больных. При проведении ROC-анализа показано значение уровней ИЛ-1  $\alpha$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  для прогнозирования вирусологического ответа в группе больных ХГС с не 1b генотипом HCV. Так, для ИЛ-1  $\alpha$  при точке разделения  $\leq 57,76$  пг/мл можно прогнозировать отсутствие эффективности лечения через 3 месяца от начала терапии (чувствительность 100 %, специфичность 57,1 %,  $p = 0,0447$ ), и при оценке устойчивого или длительного ответа (чувствительность 100%, специфичность 71,4 %,  $p = 0,0079$ ). Терапия препаратами ИФН будет неэффективна при прогнозировании раннего ответа при точке разделения  $\leq 0,56$  пг/мл (чувствительность 80 %, специфичность 93,7 %,  $p = 0,0049$ ), и первичного ответа при точке разделения  $\leq 15,58$  пг/мл (чувствительность 80 %, специфичность 84,6%,  $p = 0,0116$ ) при исследовании содержания ИЛ-4. При прогнозировании раннего ответа имеет значение и уровень ФНО- $\alpha$  (точка разделения  $\leq 4,2$  пг/мл, чувствительность 80 %, специфичность 68,7 %,  $p = 0,0453$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барбакадзе, Г. Г. Лечение пегилированным интерфероном- $\alpha$  больных хроническим гепатитом С / Г. Г. Барбакадзе, Г. В. Пипия, Г. К. Камкамидзе // Тер. архив. — 2005. — № 1. — С. 73–75.
2. Васильев, В. С. Практика инфекциониста / В. С. Васильев, В. И. Комар, В. М. Цыркунов. — Минск: Выш. шк., 1994. — 495 с.
3. Волкова, Л. В. Современные лекарственные формы интерферона и их клинические свойства / Л. В. Волкова, В. П. Кузнецов // Антибиотики и химиотер. — 2002. — Т. 47, № 11. — С. 30–37.
4. Гепатит С (диагностика, эпидемиология, лечение, профилактика) (Российский консенсус) // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Инф. бюл. — 2000. — № 3. — С. 3–9.
5. Глицирризиновая кислота в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С / С. Н. Жаров [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2005. — № 1. — С. 33–35.
6. Ершов, Ф. И. Новые лекарственные средства в терапии вирусных гепатитов / Ф. И. Ершов, Н. В. Касьянова // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 1–8.
7. Заключение международной конференции по гепатиту С / Европейская ассоциация по изучению печени, Париж, 1999 // Клин. фармакол. и терапия. — 2000. — № 9 (1). — С. 9–12.
8. Ключарева, А. А. Современные подходы к лечению хронических вирусных гепатитов В и С / А. А. Ключарева // Медицинские новости. — 2000. — № 11. — С. 7–12.
9. Комбинированное лечение реафероном и йодантипирином больных хроническими вирусными гепатитами В и С / Э. И. Белобородова [и др.] // Тер. архив. — 2005. — № 1. — С. 75–78.
10. Крель, П. Е. Противовирусная терапия хронических заболеваний печени / П. Е. Крель // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1997. — № 3. — С. 84–88.
11. Латентная фаза хронического гепатита С: критерии диагностики и терапевтическая тактика / С. Н. Соринсон [и др.] // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Инф. бюл. — 1999. — № 1. — С. 17–21.
12. Лобзин, Ю. В. Фармакоэкономический анализ терапии  $\alpha$ -интерфероном хронического гепатита С у пациентов с минимальными изменениями в печени / Ю. В. Лобзин, П. Ф. Хвещук, А. В. Рудакова // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2002. — № 4. — С. 30–33.
13. Макашова, В. В. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии / В. В. Макашова, А. К. Токмалаев, Л. Е. Павлова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 3. — С. 36–40.
14. Мамаев, С. Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии / С. Н. Мамаев // Клиническая лабораторная диагностика. — 2002. — № 7. — С. 15–18.

15. *Никитин, И. Г.* Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 6. — С. 11–16.

16. *Оскирко, А. Н.* Побочные эффекты этиотропной терапии хронического гепатита С: учеб.-метод. пособие для врачей / А. Н. Оскирко. — Минск: БелМАПО, 2004. — 26 с.

17. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2001. — № 3. — С. 24–29.

18. Отдаленные результаты интерферонотерапии острого HCV-гепатита / И. Г. Никитин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 1. — С. 50–53.

19. *Подымова, С. В.* Проблема хронических вирусных гепатитов (диагностика и лечение) / С. В. Подымова // Рос. мед. журн. — 1996. — № 11. — С. 74–77.

20. *Подымова, С. Д.* Современный взгляд на перспективы диагностики и лечения гепатита С / С. Д. Подымова, А. О. Буеверов // Клиническая фармакология и терапия. — 1996. — № 1. — С. 28–31.

21. Пути оптимизации эффективности лечения хронических вирусных гепатитов / Н. В. Матиевская [и др.] // Мед. новости. — 2001. — № 11. — С. 63–68.

22. Система диагностики диффузных паренхиматозных поражений печени у различных групп населения с повышенным риском инфицирования вирусными гепатитами В, С, D, G: метод. рекомендации / С. В. Жаворонок [и др.]. — Минск, 1998. — 52 с.

23. *Соринсон, С. Н.* Вирусные гепатиты / Соринсон С. Н. — СПб.: ТЕ-ЗА, 1998. — 325 с.

24. Справочник по иммунотерапии для практического врача / под ред. А. С. Симбирцева. — М.: Диалог, 2002. — 480 с.

25. *Сюткин, В. Е.* Современные стратегии лечения хронического гепатита С препаратами пегилированных интерферонов и рибавирином / В. Е. Сюткин, Е. И. Каленикова // Здоровье. — 2005. — № 1. — С. 66–76.

26. Хронический вирусный гепатит / под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.

27. *Цыркунов, В. М.* Морфологический ответ на интерферонотерапию у больных хроническим гепатитом С / В. М. Цыркунов // Медицинская панорама. — 2003. — № 6. — С. 7–10.

28. *Чесноков, Е. В.* Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии / Е. В. Чесноков, Э. А. Кашуба. — Тюмень: ИПП Тюмень, 2000. — 288 с.

29. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей: практ. рук. (пер. с англ.) / Ш. Шерлок, Дж. Дули. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 864 с.

30. Эффективность комбинированной терапии пегинтерфероном альфа-2b (ПегИнтроном) и рибавирином (Ребетолом) первичных больных хроническим гепатитом С / Е. Н. Никулкина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2004. — Т. 13, № 2. — С. 48–52.

31. A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C / F. Nevens [et al.] // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 38. — P. 1290–1296.

32. A randomized trial comparing different alpha-interferon-2b different dose and duration as therapy for chronic hepatitis C / Fruili-Venezi-Giolia (FGV) HCV Study group, Italy // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 26 (1). — 204 p.

33. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C / J. G. McHutchison [et al.] // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123, № 4. — P. 1061–1069.

34. *Alberti, A.* Management of hepatitis C / A. Alberti, L. Benvegnu // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 38, № 1. — P. 104–118.

35. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis / G. Mazzella [et al.] // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 24. — P. 141–147.

36. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis c virus / D. Lamarre [et al.] // *Nature*. — 2003. — Vol. 426. — P. 186–189.

37. *Bacon, B. R.* Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels / B. R. Bacon // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 179–184.

38. *Colombo, M.* Multicentre randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in patients with acute non-A, non-B type hepatitis after transfusion / M. Colombo, P. Lampertico, M. Runi // *Gut*. — 1993. — № 34 (Suppl. 2). — P. 141.

39. Comparative efficacy of interferon alpha in cirrhotic and non-cirrhotic patients with non-A, non-B hepatitis / P. Jont [et al.] // *Gastroenterol.* — 1994. — № 106. — P. 686–690.

40. Daily dose interferon regimen for chronic hepatitis C: a prospective , randomized study / R. Bruno [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28, № 4. — P. 572.

41. Daily therapy for 12 weeks IFN  $\alpha$ -2b +ribavirin in non-responders with HCV-RNA genotype 1 / Y. Lurie [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28. — P. 285 A, abstr. 489.

42. *Davis, J. L.* Early virological response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / J. L. Davis // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 38. — P. 645–652.

43. Detection and localization by in situ molecular biology techniques and immunohistochemistry of hepatitis C virus in livers of chronically infected patients / F. M. Walker [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* — 1998. — Vol. 46, № 5. — P. 653–660.

44. Di Bisceglie A. M. Chronic hepatitis C viral infection in patients with normal serum alanine aminotransferases // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 27, № 107 (6B). — P. 53–55.

45. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa / N. P. Lam [et al.] // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 26, № 1. — P. 226–231.

46. Early prediction of response in interferon monotherapy and in interferon-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C: HCV RNA at 4 weeks versus ALT / J. T. Brouwer [et al.] // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30, № 2. — P. 192–198.

47. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30, № 2. — P. 956–961.

48. Efficacy of 5 MU of interferon in combination with ribavirin for naive patients with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial / A. Mangi [et al.] // *J. Hepatol.* — 2001. — Vol. 34, № 3. — P. 441–446.

49. Efficacy of interferon dose and prediction response in chronic hepatitis C: Benelux study in 336 patients / J. Brouwer [et al.] // *J. Hepatol.* — 1998. — № 28. — P. 951–959.

50. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Germany: the practice study / T. Witthoef [et al.] // 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). — Milan, Italy, 2008. — <http://www.science20.com>). — Дата обращения 20.05.2010).

51. *Fried, M. W.* Side effects of therapy of hepatitis C and their management / M. W. Fried // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 237–244.

52. *Fried, M. W.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M. W. Fried // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 975–982.

53. *Glue, P.* Pegylated interferon alfa-2<sub>b</sub>: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data / P. Glue, J. W. Fang, R. Rouzier-Panis // *Clin. Pharm. Ther.* — 2000. — Vol. 68. — P. 556–567.

54. Hepatitis C viral kinetics in difficult to treat patients receiving high dose interferon and ribavirin / F. C. Bekkering [et al.] // *J. Hepatol.* — 2001. — Vol. 34. — P. 435–440.

55. Hepatitis C: molecular virology and antiviral targets / D. Moradpour [et al.] // *Trends Mol. Med.* — 2002. — Vol. 36. — P. 476–482.

56. High sustained response rate in patients with histologically mild (low grade and stage) chronic hepatitis C infection. A randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin / H. P. Verbaan [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — № 14. — P. 627–633.

57. *Hoofnagle, J. H.* The treatment of chronic viral hepatitis / J. H. Hoofnagle, A. M. Di Bisceglie // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336 (5). — P. 347–356.

58. Immunological and virological predictors of outcome during interferon-alpha therapy of chronic hepatitis C / H. Saito [et al.] // *J. Viral Hepat.* — 2000. — Vol. 7, № 1. — P. 64–74.

59. Influence of therapeutic regimens on rates of HCV quasispecies diversification / D. R. Gretch [et al.] // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 28, № 4. — P. 397.

60. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group / J. McHutchison [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1485–1492.

61. Interferon alpha induces disorder of lipid metabolism by lowering postheparin lipases and cholesterol ester transfer protein activities in patients with chronic hepatitis C / E. Shinohara [et al.] // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 25. — P. 1502–1506.

62. Interferon alpha therapy for chronic hepatitis: effectiveness of two different dose based on HCV genotype / O. Fracassem [et al.] // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 20 (Suppl. 1). — CO 1/133, 211 p.

63. Interferon alpha-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates / R. Lin [et al.] // *J. Hepatol.* — 1995. — Vol. 23. — P. 487–496.

64. Interferon alpha-2b therapy reduces liver fibrosis in chronic non-A, non-B hepatitis: a qualitative histological evaluations / N. Manabe [et al.] // *Hepatology*. — 1993. — № 18. — P. 1344–1349.

65. Interferon-alpha and ribavirin versus interferon-alpha alone as therapy treatment for chronic hepatitis C — a randomized double-blind placebo controlled study / O. Reichard [et al.] // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 24, suppl. 1. — P. 356A.

66. Interferon improves liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / F. Serejo [et al.] // Abstracts 35<sup>th</sup> Annual Meeting EASL, April 28-May 3. — 2000. — Rotterdam.

67. International Consensus Conference EASL (European Association for the Study of the Liver), International Consensus Conference on Hepatitis B, 13–14 September 2002 Geneva, Switzerland, Consensus statement // *J. Hepatol.* — 2003. — № 38. — P. 533–540.

68. *Koff, R.* Therapy in chronic hepatitis C: say good-bye to the 6-month interferon regiment, hello extended therapy / R. Koff // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 2073–2075.

69. *Lam, N.* Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype virus with interferon alpha / N. Lam, A. U. Meumann // *Hepatology*. — 1997. — № 26. — P. 226–231.

70. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy / P. Marcellin [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 127. — P. 875–881.

71. *Marcellin, P.* Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels / P. Marcellin, S. Levy, S. Erlinger // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 26, suppl. 1. — P. 133–136.

72. Metaanalysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration / T. Poynard [et al.] // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 24. — P. 778–789.

73. Modeling the impact of interferon- $\alpha$  treatment of liver fibrosis progressing in chronic hepatitis C: A dynamic view / R. Sobesky [et al.] // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 116 (2). — P. 378–386.

74. *Moussalli, J.* Management of hepatitis C / J. Moussalli, P. Opolon, T. Poynard // *J. Viral Hepat.* — 1998. — Vol. 5. — P. 73–82.

75. National Institute of Health USA Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36, № 5 (Suppl. 1). — P. 2–20.

76. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels / M. Persico [et al.] // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118, № 4. — P. 760–764.

77. Pawlotsky, J. M. Development of new drugs and clinical trials: Promises and pitfalls / J. M. Pawlotsky, J. G. McHutchison, C. Hepatitis // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 39. — P. 554–567.

78. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose / S. J. Hadziyannis [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 36. — P. 21–29.

79. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M. P. Manns [et al.] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 958–965.

80. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M. W. Fried [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347, № 13. — P. 975–982.

81. Persistent hepatitis C viraemia predict late relapse after sustained response to interferon alpha in chronic hepatitis C / L. Chemello [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — № 124. — P. 1054–1060.

82. Possible mechanisms of action and reason for failure of antiviral therapy in chronic hepatitis C / H. C. Tomas [et al.] // *J. Hepatol.* — 1999. — № 31 (Suppl. 1). — P. 152–159.

83. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy / T. Berg [et al.] // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 600–609.

84. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis / S. Nishiguchi [et al.] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 196–197.

85. Quantitative liver parameters of HCV infection: relation to HCV genotype, viremia and response to interferon treatment / G. Ballardini [et al.] // *J. Hepatology*. — 1997. — № 26. — P. 779–789.

86. Randomized controlled trial of interferon alpha-2b in the treatment of Chinese patients with acute posttransfusion hepatitis C / S. J. Hwang [et al.] // *J. Hepatol.* — 1994. — № 21 (1). — P. 31–36.

87. Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a interferon in chronic hepatitis C / L. Chemello [et al.] // *Hepatology*. — 1995. — Vol. 22. — P. 700–706.

88. Randomized trial of interferon- $\alpha$ -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus / T. Poynard [et al.] // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 1426–1432.



89. Response to ribavirin, to interferon and to a combination of both in patients with chronic hepatitis C and its relation to HCV genotypes / L. Chemello [et al.] // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 21. Suppl. 1. — P. 12.

90. Ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of 95 patients / F. Zoulim [et al.] // *J. Vir. Hepat.* — 1998. — Vol. 5. — P. 193–198.

91. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile / R. C. Tam [et al.] // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30, № 3. — P. 376–382.

92. Serologic response against hepatitis C virus as a predictive factor to the treatment with interferon / A. Garrido [et al.] // *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* — 2000. — Vol. 18, № 10. — P. 512–515.

93. *Shiffman, M. L.* Improvement of liver histopathology associated with interferon therapy in patients with chronic hepatitis C / M. L. Shiffman, L. Mitchel // *Viral hepatitis*. — 1999. — Vol. 5, № 1. — P. 27–43.

94. Should patients with early loss of serum HCV-RNA during alpha interferon therapy for chronic hepatitis C be treated for 6 or 12 months? / A. Bellobuono [et al.] // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30, № 1. — P. 8–13.

95. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C / Y. Falck-Ytter [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 136. — P. 288–292.

96. Sustained response rate in patients with mild chronic hepatitis C / B. Naplas [et al.] // *J. Viral. Hepat.* — 2000. — № 5. — P. 131–141.

97. The importance of initial daily administration of interferon alpha for the eradication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C; A multicenter randomized trial / H. Nakamura [et al.] // *Hepato-Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 45, № 22. — P. 1045–1055.

98. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alpha / H. F. Lohr [et al.] // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 25, № 3. — P. 292–300.

99. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha-2b: results of a multi-centre randomized study in 80 patients / P. E. Queneau [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — Vol. 13, № 2. — P. 143–147.

100. Viral and host factors in the prediction of response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C after long-term follow-up / P. Knolle [et al.] // *J. Viral Hepatit.* — 1998. — Vol. 5, № 6. — P. 399–406.

101. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases / G. Marc [et al.] // *Hepatology* — 2011. — P. 1433–1444.

ISBN 978-985-506-404-7



Научное издание

**Красавцев Евгений Львович**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С И ИХ РОЛЬ  
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ**

**Редактор** *О. В. Кухарева*

**Компьютерная верстка** *С. Н. Козлович*

Подписано в печать 29.03.2012.

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс».  
Усл. печ. л. 9,53. Уч.-изд. л. 10,30. Тираж 100 экз. Заказ № 72.

Издатель и полиграфическое исполнение

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.

Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.

