

И.А. Зайцев, д.м.н., профессор, В.В. Потий, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии Донецкого национального медицинского университета

# Прогнозирование результатов противовирусной терапии хронического гепатита С на основании исследования неинвазивных маркеров фиброза

Вирусами гепатита В и С в мире инфицировано около 500 млн человек. Ежегодно около 1,8 млн пациентов умирают от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы. Точное число инфицированных в Украине не известно, однако на основании ряда исследований можно полагать, что вирусом гепатита В инфицировано около 1%, а вирусом гепатита С – 3-4% популяции.

**Острый гепатит В у взрослых редко переходит в хроническую форму (не более чем у 5% пациентов), в то время как С, напротив, очень часто – в 75-80% случаев. Трансформация острого гепатита С в хронический зависит от многих факторов, включая возраст на момент инфицирования, пол, этническую принадлежность и развитие желтухи в ходе острой инфекции.**

Вероятность развития конечных стадий заболевания печени выше у больных, инфицированных одновременно двумя гепатотропными вирусами или вирусом гепатита и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Противовирусная терапия (ПВТ) является, пожалуй, единственным фактором, сдерживающим прогрессирование заболевания. Ее эффективность зависит от факторов хозяина (организма больного) и вируса.

Главными факторами вируса, определяющими эффективность ПВТ, являются генотип, вирусная нагрузка. Эффективность интерферонотерапии гепатита В выше у пациентов, инфицированных генотипом А вируса, и существенно ниже – генотипом D. Больные, инфицированные генотипом 2 вируса гепатита С, имеют наибольшие шансы на излечение и меньше шансов – при инфицировании генотипами 3, 5, 6. Наименьшие шансы на излечение имеют пациенты с 1 и 4 генотипами вируса. Низкая вирусная нагрузка (менее 2 млн копий/мл) увеличивает шансы на излечение у больных хроническим гепатитом С, а менее 10<sup>9</sup> копий/мл – у пациентов с гепатитом В при лечении интерфероном.

Полиморфизм гена IL28B (rs12979860) определяет вероятность излечения от гепатита С больных, инфицированных 1 генотипом вируса. У пациентов с генотипом СС она максимальна. Наименьшие шансы имеют больные с СТ и ТТ вариантами аллеля этого гена.

Вторым по важности фактором является выраженность фиброза. Наибольшие шансы на излечение имеют пациенты с начальными стадиями фиброза, наименьшие – пациенты с ЦП. Больные с высокой гистологической активностью гепатита имеют большие шансы на излечение, нежели пациенты с минимальной выраженностью воспаления.

Стеатоз печени и стеатогепатит могут способствовать прогрессированию заболевания в ЦП и модулируют ответ на ПВТ. Они часто сопутствуют ожирению, сахарному диабету 2 типа и гиперлипидемии. Вместе с тем в развитии этих состояний ведущую роль может играть сам вирус гепатита С: стеатогенный потенциал наиболее выражен у 3 генотипа, а развитие инсулинорезистентности ассоциируется с 1 генотипом вируса.

Указанные обстоятельства обуславливают особую актуальность обоснованного отбора пациентов на лечение и требуют учета всех вышеперечисленных факторов организма больного и вируса, определяющих в конечном счете эффективность ПВТ.

Благодаря прогрессу в лабораторных исследованиях и интеграции клинических и лабораторных данных процесс прогнозирования исходов ПВТ в настоящее время существенно упростился. Если раньше врач делал прогноз, основываясь на личном опыте и учете известных ему факторов, как увеличивающих, так и снижающих эффективность ПВТ, то сейчас это можно сделать, используя некоторые диагностические алгоритмы, предлагаемые, например, компанией BioPredictive в виде HCV-Гено-Фибротеста.

Для выполнения теста у больного гепатитом С забирается кровь, в которой определяются содержание гаптоглобина, альфа-2-макроглобулина, билирубина, аполипопротеина и АЛТ, необходимых для неинвазивной диагностики активности и стадии гепатита (Актитест и Фибротест соответственно), вариант аллеля гена IL28B, вирусная нагрузка и генотип вируса. После соответствующей математической обработки полученных данных выдается результат теста в виде значения

вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) в результате лечения. Дополнительными учитываемыми параметрами являются возраст и пол пациента. Так, на рисунке 1 представлены результаты Гено-Фибротеста пациентки И., 1946 года рождения, которые свидетельствуют о невысокой вероятности УВО (менее 25%).

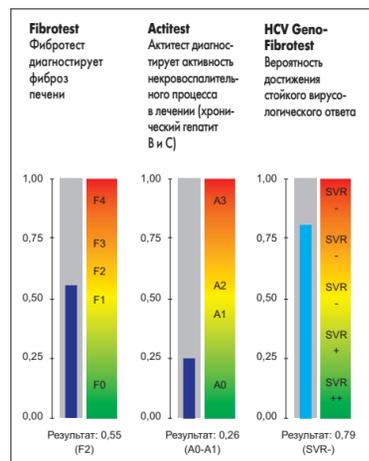


Рис. 1. Результаты Гено-Фибротеста больной И.

Факторами, увеличивающими шансы на получение УВО у этой пациентки, являются женский пол, отсутствие выраженного фиброза (F2 по шкале METAVIR), относительно невысокая вирусная нагрузка. Факторы, снижающие вероятность УВО, более весомы: 1 генотип вируса, неблагоприятный вариант аллеля гена IL28B, возраст пациентки, низкая гистологическая активность гепатита (A0-A1 по шкале METAVIR). Совокупность данных факторов снижает вероятность излечения с 40-45% (среднестатистические данные, полученные по результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований) до 21%.

Хотелось бы отметить, что результаты Гено-Фибротеста следует учитывать при принятии решения о ПВТ, но решение о том, лечиться или не лечиться, не должно приниматься исключительно на основе данного исследования.

Например, известно, что развитие быстрого вирусологического ответа на лечение является более значимым прогностическим фактором развития УВО, нежели полиморфизм гена IL28B. Следовательно, не начав лечение, невозможно однозначно определить прогноз терапии. При этом, даже при неблагоприятном прогнозе на излечение решающим в вопросе о терапии будет мнение пациента. Потому врач должен использовать результаты Гено-Фибротеста при обсуждении с больным предположительных выгод и рисков предстоящей терапии. Например, обследуемая пациентка приняла решение о проведении терапии, несмотря на результаты Гено-Фибротеста, поскольку была высокомотивирована на лечение, у нее отсутствовали заболевания других органов и систем, которые могли бы ограничить продолжительность предстоящей жизни, родители больной прожили более 90 лет.

Важнейшей составляющей Гено-Фибротеста являются Акти- и Фибротест, позволяющие на основании интерпретации упомянутых выше биохимических тестов определить активность и стадию заболевания

и представить их в терминах шкалы METAVIR. Если Гено-Фибротест может быть использован только у больных гепатитом С, то Акти- и Фибротест – у больных вирусным гепатитом В, С, в том числе коинфицированных ВИЧ, с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом.

Необходимо отметить, что Актитест и Фибротест не являются первыми или единственными неинвазивными тестами, отражающими активность и стадию гепатита.

В рутинной практике могут использоваться и более простые, дешевые, однако менее надежные в предсказании стадии заболевания неинвазивные тесты. В большинстве своем они основаны на использовании «непрямых» маркеров фиброза – простых лабораторных показателей, характеризующих синтетическую, выделительную, дезинтоксикационную функцию печени (АЛТ, АСТ, альбумин, ГГТП, холестерин, тромбоциты и др.). Кроме того, разработаны тесты, основанные на комбинации «непрямых» и «прямых», или сывороточных маркеров фиброза. Последние представляют собой продукты синтеза или деградации экстрацеллюлярного матрикса (гиалуроновая кислота (ГК), PIIINP-фрагмент проколлагена a1(III), сывороточный YKL-40, ламинин коллаген IV типа и др.). С одной стороны, определение данных маркеров нельзя назвать рутинным, и выполнение этих тестов производится не в каждой лаборатории. С другой стороны, большинство из этих маркеров неспецифичны для печени и, ввиду ее высоких компенсаторных возможностей,



И.А. Зайцев

наличие ЦП или отсутствие фиброза, однако их способность различать F1 от F2 и F2 от F3 весьма ограничена. Для нас же это является очень важным. У больных, инфицированных 1 генотипом вируса, с персистентно нормальным уровнем трансаминаз и ограниченными материальными возможностями, вопрос о лечении комбинацией линейного интерферона и рибавирина сводится к установлению стадии заболевания. У пациентов со 2 стадией и выше лечение показано, в то время как пациенты с 1 стадией фиброза могут некоторое время не получать терапию. С другой стороны, прогрессия заболевания определяется не только стадией заболевания, но и его активностью. Пациенты, имеющие соответственно A3F2 и A2F3, располагают приблизительно одинаковыми шансами достичь ЦП, что также должно быть учтено при планировании лечения. Вышеперечисленные «простые» тесты отражают лишь выраженность фиброза печени, а не активность гепатита.

Таким образом, совместное применение Актитеста и Фибротеста позволяет решить многие проблемы, связанные с принятием решения о лечении.

Например, у обследованной нами пациентки И. (рис. 1) 2 стадия фиброза печени при минимальной активности гепатита. Известно, что пациентка заразилась гепатитом при гемотрансфузии более 20 лет тому назад. Мягкое течение гепатита обусловило медленную прогрессию заболевания. Скорее всего, и в последующие годы течение заболевания было бы благоприятным, и ожидать развития ЦП по крайней мере в течение ближайших 5 лет, не приходится. Вполне вероятно, что ЦП у этой пациентки при жизни развиться бы не успел, и особенной необходимости в лечении заболевания печени не было. Однако необходимо учесть тот факт, что пациентка мотивирована на лечение. С другой стороны, с возрастом увеличивается риск приобретения сопутствующей патологии. В этом случае сопутствующие заболевания или их терапия могут ускорить прогрессию гепатита в ЦП. В свою очередь гепатит может стать непреодолимым препятствием при лечении некоторых заболеваний (например, химиотерапии рака).

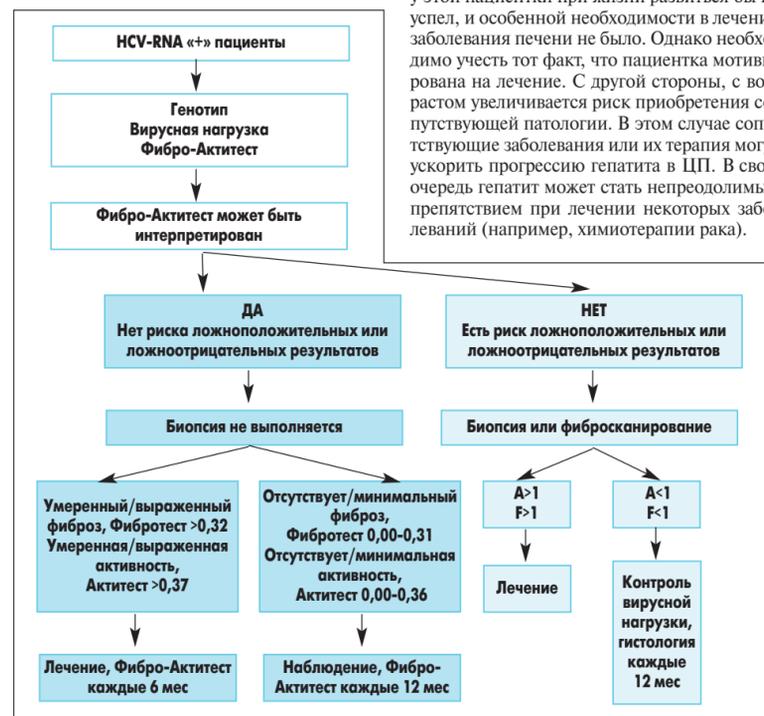


Рис. 2. Алгоритм принятия решения о тактике ведения больного хроническим гепатитом С в зависимости от результатов Фибротеста

даже у больных ЦП, их количественные значения часто остаются нормальными. Кроме того, они дорогостоящи.

Главная проблема упомянутых тестов – их надежность и воспроизводимость. Все они более или менее хорошо прогнозируют

Предлагаем вариант алгоритма принятия решения о ПВТ, основывающийся на проведении Фибротеста (рис. 2).

Продолжение в следующем номере. 3