

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

И.А. Зайцев, В.В. Потий

Донецкий национальный медицинский университет

Оценка эффективности противовирусной терапии вирусных гепатитов (ВГ) В и С построена на использовании информации о степени фиброза и возможных метаболических изменений печени. Использование неинвазивных тестов ФиброТест, ФиброМакс, ГеноФиброТест в качестве диагностических и мониторинговых инструментов позволяет осуществлять этиопатогенетическую терапию ВГ и наблюдение за пациентами в соответствии со стандартами диагностики и лечения ВГ, предложенными EASL (European Association for the Study of Liver).

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, неинвазивные тесты печени, ФиброТест, ФиброМакс, фиброз печени, противовирусная терапия вирусного гепатита.

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 (ГЦК). 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 [1]. ЦП развивается у 25–30% больных, а ГЦК – примерно у 10% больных в год. У больных хроническим гепатитом С (ХГС) ГЦК развивается в основном у больных с ЦП. По данным Kiyosawa и соавторов, ЦП был документирован у 18 из 21 больного с посттрансфузионным гепатитом С и ГЦК. У 3 пациентов, у которых не было клинически очевидных признаков ЦП, на аутопсии были выявлены распространенный фиброз и нарушение архитектоники печени. Это позволило авторам утверждать, что ГЦК является непосредственным продолжением ЦП. Дополнительная серия аутопсий позволила сделать вывод, что у 10% погибших от осложнений ЦП, вызванного вирусом гепатита С, была и ГЦК. Примерно с такой же частотой выявляют и ГЦК в удаленной при трансплантации печени. Столь высокая связь между ЦП и ГЦК при ВГС объясняется тем, что именно узловатая трансформация при ЦП является необходимой предпосылкой развития ГЦК [2, 3]. Однако при хроническом гепатите В ГЦК может возникать как у пациентов с ЦП, так и без него, включая носителей вируса. В объяснении механизма онкогенного действия HBV основное значение придают его длительному многолетнему персистенции в гепатоцитах, приводящему, в конечном счете, к их малигнизации.

Вероятность развития конечных стадий заболевания печени (КСЗП) выше у больных, инфицированных одновременно двумя гепатотропными вирусами или вирусом гепатита и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Систематическое употребление алкоголя в дозах более 20–40 г чистого этанола в день существенно увеличивает риск развития ЦП и ГЦК. С прогрессией в ЦП ассоциированы также мужской пол, повышенный уровень сывороточных трансаминаз, а у больных с персистентно нормальным уровнем АЛТ, который зафиксирован у 30% пациентов, – наличие умеренного или тяжелого фиброза и высокая некрвоспалительная активность гепатита (генотип вируса, вирусная нагрузка не играют существенной роли) [4]. Влияние курения, стеатоза и стеатогепатита не столь очевидно, однако последние влияют на эффективность противовирусной терапии (ПВТ).

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

Главными факторами вируса, влияющими на 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, меньше – при инфицировании генотипами 3, 5, 6. Наименьшие шансы на излечение имеют пациенты с 1-м и 4-м генотипами вируса. Низкая вирусная нагрузка (меньше 800 тыс. МЕ/мл) увеличивает шансы на излечение у больных ХГС, а меньше  $2 \times 10^8$  МЕ/мл – у больных гепатитом В при лечении интерфероном.

Полиморфизм гена IL28B (rs12979860) определяет вероятность излечения от гепатита С больных, инфицированных 1-м генотипом вируса. У пациентов с генотипом СС она максимальна. Наименьшие шансы имеют больные с СТ- и ТТ-вариантами аллели этого гена. Частота распределения аллели СС определяет более низкую эффективность лечения у афроамериканцев и латиноамериканцев, нежели у европейцев (рис. 1).

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

Имеется большое количество шкал для оценки выраженности фиброза. Наиболее популярной в Европе и чаще всего используемой в рутинной практике является шкала METAVIR [5]. Она предполагает оценку степени активности (А) и стадии фиброза (F). Выделяют четыре степени активности, которая определяется по степени выраженности ступенчатых некрозов и лобулярного воспаления (A0 – ак-

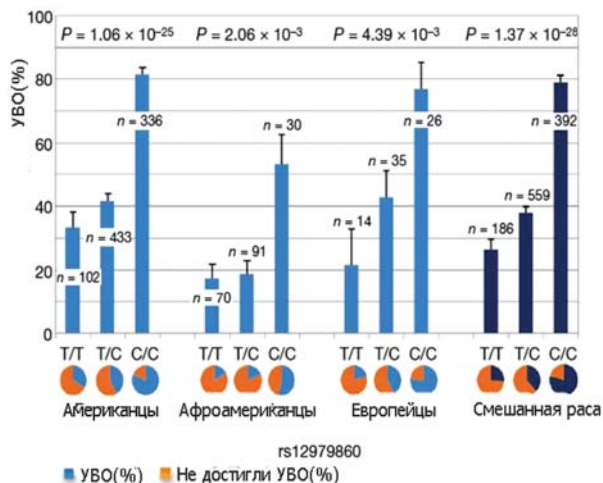


Рис. 1. Частота УВО в зависимости от полиморфизма гена IL28B и расы больных

тивность отсутствует; A1 – минимальная; A2 – умеренная; A3 – выраженная активность), и четыре стадии фиброза (F0 – фиброз отсутствует; F1 – портальный фиброз без септ; F2 – портальный фиброз с одиночными септами; F3 – много септ без ЦП; F4 – ЦП).

Стеатоз печени и стеатогепатит могут способствовать прогрессии заболевания в ЦП и модулируют ответ на ПВТ [6–8]. Они часто сопутствуют ожирению, сахарному диабету 2-го типа и гиперлипидемии [6–8]. С другой стороны, в развитии этих состояний первую скрипку может играть сам ви-

рус гепатита С: стеатогенный потенциал наиболее выражен у 3-го генотипа, а развитие инсулинорезистентности ассоциируется с 1-м генотипом вируса [9, 10]. Прямой стеатогенный эффект 3-го генотипа HCV подтверждается прямой корреляцией между вирусной нагрузкой и стеатозом и разрешением последнего в случае успешной ПВТ [11].

Не в последнюю очередь эффективность ПВТ зависит от используемых для лечения препаратов: она минимальна при монотерапии интерфероном (изредка используется у больных с противопоказаниями к лечению рибавирином) и составляет около 20%, выше – при лечении линейным интерфероном и рибавирином (около 45%) или при комбинации пегилированного интерферона и рибавирина (от 54% до 63%). Таким образом, от 50% до 80% пациентов, получивших стандартный курс лечения, не выздоравливают. В настоящее время в Украине доступна «тройная» терапия пегилированным интерфероном, рибавирином и ингибитором NS3 протеазы вируса Боцепревиром. Эффективность такой комбинации у больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом, составляет около 75–80%. Упомянутые предикторы неблагоприятного ответа оказывают существенно меньшее влияние на результаты тройной терапии, однако продолжительность лечения (соответственно – и стоимость) напрямую зависит от наличия/отсутствия у больного цирроза.

Указанные обстоятельства делают особенно актуальным обоснованный отбор пациентов на лечение и требуют учета всех вышеперечисленных факторов организма больного и вируса, определяющих, в конечном счете, эффективность ПВТ.

Хотелось бы отметить, что благодаря прогрессу в лабораторных исследованиях и интеграции клинических и лабораторных данных процесс прогнозирования исходов ПВТ в настоящее время существенно упростился. Если раньше прогноз делал врач, основываясь на личном опыте и учете

Пациент		Биомаркеры		Гепатит С	
Дата рождения	1946	Дата сдачи анализов	2012-01-27	Вирусная нагрузка при гепатите С	1,200,000 IU/ml (6.1 log)
Пол	Ж	Альфа2 Макроглобулин	3.53 g/l	Дата определения вирусной нагрузки	2012-02-04
Возраст	65	Гаптоглобин	1.06 g/l	Генотип ВГС	Генотип I
генотип IL-28B	С/Т	Аполипопротеин А1	1.76 g/l	Дата определения генотипа	2012-02-08
дата IL-28B	2012-02-08	Билирубин	12 μmol/l		
		Гамма ГТ	47 IU/l		
		АЛТ	36 IU/l		

Результаты тестов

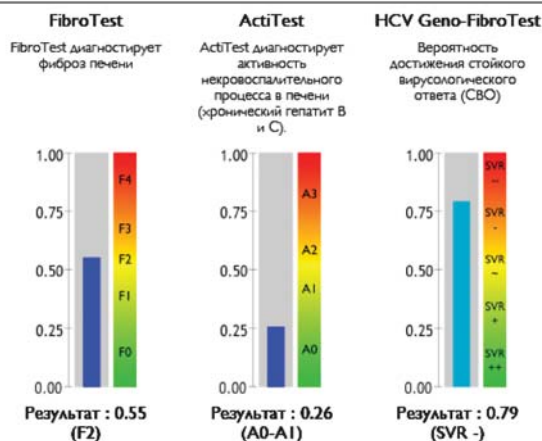


Рис. 2. Результаты ГеноФиброТеста больной И., 1946 г.р.

известных ему факторов, как повышающих, так и снижающих эффективность ПВТ, то сейчас это можно сделать, используя некоторые диагностические алгоритмы, предлагаемые, например, компанией BioPredictive в виде HCV-ГеноФиброТеста.

Для выполнения теста у больного гепатитом С забирается кровь, в которой определяется содержание гаптоглобина, альфа-2-макроглобулина, билирубина, аполипопротеина и АЛТ, необходимых для неинвазивной диагностики активности и стадии гепатита (АктиТест и ФиброТест соответственно), вариант аллели гена IL28B, вирусная нагрузка и генотип вируса. После соответствующей математической обработки результатов выдается результат теста в виде значения вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) в результате лечения. Дополнительными учитываемыми параметрами являются возраст и пол пациента.

Первоначально предполагалось, что потребуется определение полиморфизма трех генов (интерферона-лямбда-3 (IL28B), инозинтрифосфатазы (ITPA) и билирубин-уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT1A1), связанных с эффективностью и приверженностью к терапии гепатита С интерфероном и рибавирином, в сочетании с данными о стадии и активности заболевания, генотипе и вирусной нагрузке. Однако комбинация ФиброТеста с информативностью о полиморфизме гена IL28B, вирусной нагрузкой и генотипом вируса оказалось достаточно для статистически значимого предсказания исходов ПВТ гепатита С [12].

Так, например, на рис. 2 представлены результаты ГеноФиброТеста пациентки И., 1946 г.р., которые свидетельствуют о невысокой вероятности развития УВО (менее 25%).

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

Хотелось бы отметить, что результаты ГеноФиброТеста должны учитываться при принятии решения о ПВТ, но решение лечиться–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. Во-вторых, даже при неблагоприятном прогнозе на излечение решающим в вопросе о терапии будет мнение пациента. Поэтому результаты ГеноФиброТеста должны быть использованы врачом при обсуждении с больным предположительных выгод и рисков предстоящей терапии. Так, например, обсуждаемая пациентка приняла решение о терапии несмотря на результаты ГеноФиброТеста, поскольку была (а) высокомотивирована на лечение; (б) у нее отсутствовали заболевания других органов и систем, которые могли бы ограничить продолжительность предстоящей жизни; (в) родители больной прожили более 90 лет.

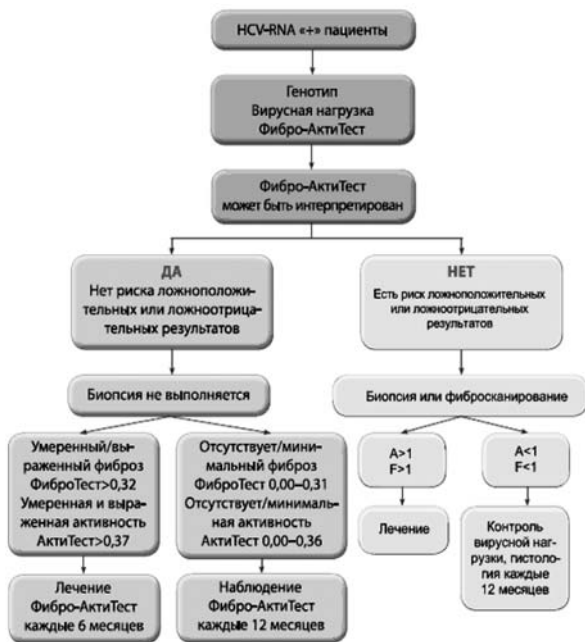
ГеноФиброТест является предиктором ответа на лечение пегилированным интерфероном и рибавирином. Если больному предстоит лечение линейным интерфероном и

рибавирином, прогноз на излечение будет хуже приблизительно на 20%, если предполагается лечение тремя препаратами – на 20–30% лучше.

Важнейшей составляющей ГеноФиброТеста 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 ГеноФиброТест может быть использован только у больных гепатитом С, то Акти- и ФиброТест – у больных вирусным гепатитом В, С, в том числе коинфицированных ВИЧ с жировой болезнью печени (стеатозом, неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом).

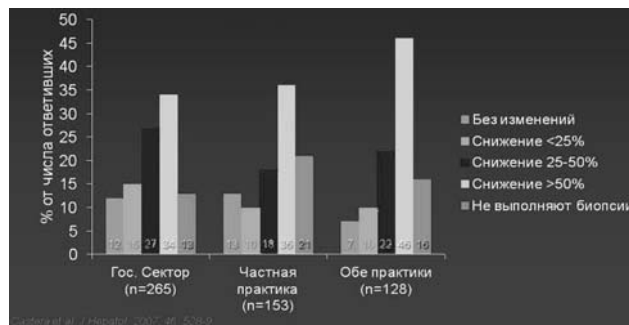
Необходимо отметить, что АктиТест и ФиброТест не являются первыми или единственными неинвазивными тестами, отражающими активность и стадию гепатита. В рутинной практике раньше использовали более простые и дешевые, однако менее надежные в предсказании стадии заболевания неинвазивные тесты (Forns, FibroIndex, APRI, Bonacini). 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.). Главным недостатком всех упомянутых тестов – не очень высокая надежность и воспроизводимость. Все они, в большей или меньшей степени, подходят для прогнозирования наличия ЦП или отсутствия фиброза, однако их способность отличать F1 от F2 и F2 от F3 весьма ограничена. Для нас же это является очень важным. У больных, инфицированных 1-м 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-й стадией и выше лечение показано, в то время как пациенты с 1-й 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, имеют приблизительно одинаковые шансы 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. (см. рис. 2) имеет место 2-я стадия фиброза печени при минимальной активности гепатита. Известно, что пациентка заразилась гепатитом при гемотрансфузии более 20 лет 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 особой необходимости в лечении заболевания печени не было бы. 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 серьезным препятствием при лечении некоторых заболеваний (например, химиотерапии рака). Ниже приведен вариант алгоритма принятия решения о ПВТ, основывающийся на проведении ФиброТеста (рис. 3).



**Рис. 3. Алгоритм принятия решения о тактике ведения больного хроническим гепатитом С в зависимости от результатов ФиброТеста**

Маловажным также является тот факт, что информирование пациента об активности и стадии заболевания печени увеличивает его приверженность терапии. Например, в случае плохой переносимости терапии пациент, знающий о наличии у него тяжелого фиброза, будет прилагать все усилия, чтобы продолжать лечение. Это же в полной мере мож-



**Рис. 4. Влияние использования неинвазивных тестов на частоту проведения биопсии печени у больных ХВГС во Франции**

но отнести и к врачу: он скорее будет склонен помочь больному преодолеть побочные эффекты, нежели рекомендовать ему прекратить терапию ввиду ее плохой переносимости.

Все вышесказанное понятно и близко врачу-гепатологу, а учитывая, что для получения столь важной информации нужно всего лишь сдать кровь, неудивительно, что неинвазивные тесты, что называется, завоевали мир. Как видно из рис. 4, только 7% врачей во Франции продолжают использовать только биопсию для определения активности и стадии гепатита С, в то время как примерно 45% специалистов более чем у 50% больных отдали предпочтение неинвазивным тестам перед биопсией.

Является ли это данью моде или же неинвазивные тесты являются серьезной альтернативой биопсии?

Непременными условиями успешности биопсии печени являются наличие врача, имеющего опыт проведения биопсий, аппарата УЗИ для локации места проведения биопсии, а иногда и для визуального контроля за ее проведением, и определенная доля удачи. Биоптат должен содержать не менее 6 порталных трактов для того, чтобы его описание можно бы-

**Преимущества и недостатки ФиброТеста по сравнению с биопсией печени**

Биопсия	Фибротест
⚠ Осложнения: 0,6% ⚠ Летальный исход: 0,03%	⚡ Риск отсутствует
⚠ Госпитализация	⚡ Сдача анализов крови в местной лаборатории
⚠ Неправильный забор биопсийного материала ⚠ Произвольный размер биоптата: от 5 до 30 мм	⚡ Точность биохимического анализа (коэффициент вариации < 5%)
⚠ Собственная изменчивость и вариабельность результатов у разных исследователей	⚡ Высокая внутри- и межлабораторная воспроизводимость
⚠ Несовершенный золотой стандарт: риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов при небольшом размере биопсийного материала	⚡ Такая же диагностическая и прогностическая ценность, как при исследовании биоптата размером 25 мм
⚠ Сложно провести повторно	⚡ Легко воспроизводим (анализы крови)
⚠ Не проводится через межреберное пространство при нарушении свертываемости крови, асците ⚠ Противопоказана при острой респираторной недостаточности	⚠ Не проводится при остром гепатите, внепеченочном холестазах, остром гемолизе, синдроме Жильбера с выраженной неконъюгированной гипербилирубинемией ⚠ В случае острых воспалительных заболеваний необходимо перенести дату сдачи анализов
⚠ Крайне неблагоприятное соотношение польза/риск	⚡ Положительное соотношение польза/риск
⚡ Позволяет диагностировать поражения, связанные с фиброзом: некрвоспалительная активность, стеатоз, перегрузка железом, гранулемы и другие менее распространенные поражения	⚡ Другие неинвазивные тесты BioPredictive также позволяют прогнозировать развитие наиболее частых, связанных с фиброзом патологических изменений: некрвоспалительная активность (ActiTest) и стеатоз (SteatoTest)

ло без излишних допущений распространить на остальную печень. Полученный образец печени не должен быть фрагментированным, чего иногда трудно добиться при биопсии больных с ЦП. Ну, и наконец главное: биоптат должен оценить опытный патолог. Если хотя бы одно из этих условий не выполняется, следует предпочесть неинвазивный тест биопсии. Ниже приведена таблица, в которой сопоставляются преимущества и недостатки ФиброТеста и биопсии печени.

Важнейшим преимуществом ФиброТеста перед биопсией является возможность частого повторного использования данного теста. Это может быть полезным при мониторинге естественного течения гепатита у больных, которые не получают ПВТ (например, у неответчиков на ПВТ, ожидающих появления новых, более эффективных препаратов). Кроме того, у больных с ЦП, даже излечившихся от ХГС, сохраняется риск прогрессии заболевания, что, очевидно, также требует мониторинга.

К сожалению, в некоторых случаях ФиброТест не может заменить биопсию. Прежде всего, речь идет об использовании биопсии для диагностики аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, гемохроматоза, холестатических болезней печени и пр. Надо заметить, что данные заболевания встречаются редко, по сравнению с вирусными гепатитами и жировой болезнью печени, при которых Фибро- и АктиТест имеют существенные преимущества. Станете ли Вы направлять больного на биопсию, если можете получить те же данные путем простого биохимического исследования крови? Очевидно – нет. Точность ФиброТеста доказана более чем в 40 клинических исследованиях и колеблется от 0,84 до 1,0 (Auroc) по сравнению с результатами биопсии [13, 14]. Это соответствует различиям в оценке одного и того же биоптата при повторной его оценке тем же или другим патологом [13].

Гарантией точности получаемых результатов является правильный отбор больных для проведения неинвазивного теста. Так, в исследовании Могга R. с соавторами, в которое были вовлечены более 5000 пациентов, установлено, что риск получения ложноположительного или ложноотрицательного результата при использовании ФиброТеста составляет только 5% [15]. В основном это касалось больных, которые имели в качестве сопутствующего диагноза синдром Жильбера, гемолиз, были больны острым гепатитом или получали антиретровирусную терапию.

ФиброТест крайне чувствителен к повышению билирубина, так как у больных с хроническими заболеваниями печени желтуха легко выдает пациентов с тяжелым фиброзом и ЦП. Понятно, что если повышение билирубина вызвано другими причинами (синдромом Жильбера или острым гепатитом, приемом Индинавира или Атазанавира ВИЧ-инфицированным), ФиброТест даст ложноположительный результат, свидетельствующий о наличии у больного тяжелого фиброза.

Гемолиз может быть причиной желтухи, а также снижения гаптоглобина. В последнем случае результаты ФиброТеста вообще не могут быть интерпретированы (при уровне гаптоглобина менее 0,12 г/л). При наличии у больного тяжелого инфекционного процесса уровень гаптоглобина может повышаться, что ведет к ложнонегативным результатам ФиброТеста.

В отличие от острого гепатита, при хроническом гепатите АЛТ редко повышается более чем в 10 раз, поэтому при высоких значениях показателя (более 622 МЕ/мл) и заведомо известном диагнозе хронического гепатита ФиброТест проводить не следует. То же можно сказать и о больных с уровнем альфа-2-макроглобулина более 5,0 г/л. У пациентов с перечисленными заболеваниями (состояниями) следует прибегнуть к другим неинвазивным тестам (например эластомерии) или провести биопсию печени.

Несоблюдение этих элементарных правил может привести к серьезным ошибкам, весьма болезненно переживаемых больным. Например, у пациента Н., 32 года, результаты обследования которого приведены на рис. 5, при назначении ФиброТеста не было учтено наличие сопутствующего синдрома Жильбера (на момент сдачи анализа билирубин составлял 27,4 мкмоль/л). В результате была получена информация о наличии у него ЦП, хотя биопсия, проведенная за 3 года до этого, свидетельствовала о наличии слабого фиброза. Разрешение ситуации потребовало проведения фиброэластомерии печени, подтвердившей у него стадию гепатита F2 по шкале METAVIR, хотя из-за низкого уровня гаптоглобина (0,07 г/л) ФиброТест у этого пациента вообще не должен был быть интерпретирован.

Как уже отмечалось выше, больные гепатитом могут иметь сопутствующие заболевания печени и, в первую очередь, – стеатоз или стеатогепатит. Подтвердить или опровергнуть их наличие можно при помощи ФиброМакса. Последний включает известные нам Фибро- и АктиТест, а также тесты на стеатоз: СтеатоТест, алкогольный (ASH) и наличие неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Для выполнения ФиброМакса дополнительно к анализам, необходимым для проведения Фибро- и АктиТеста, добавляются АСТ, определение уровня глюкозы натощак, триглицеридов и общего холестерина. СтеатоТест определяет наличие и степень выраженности стеатоза в зависимости от процента гепатоцитов с жировой дистрофией. Результаты СтеатоТеста выражаются в буквенно-числовых значениях от S0 до S4 (S0 – нет стеатоза; S1 – минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом; S2 – умеренный стеатоз, 6–32% гепатоцитов со стеатозом; S3–S4 – выраженный стеатоз, 33–100% гепатоцитов со стеатозом). Результаты AshTest заключены в пределах от 0 до 1, в соответствии с уровнем активности (от N0 до N3). В зависимости от полученного результата в указанных выше пределах (чем ближе значение к 1, тем выраженнее алкогольный стеатогепатит) дается заключение о тяжести заболевания алкогольным стеатогепатитом: N1 – минимальный, N2 – умеренный, N3 – выраженный алкогольный стеатогепатит. И наконец, NASH-тест определяет наличие либо отсутствие неалкогольного стеатогепатита у пациентов с избыточной массой тела, инсулинорезистентностью, гиперлипидемией, сахарным диабетом. Результаты выражаются в соответствующих значениях: N0 – нет неалкогольного стеатогепатита, N1 – возможен (пограничное состояние), N2 – неалкогольный стеатогепатит.

Полученные с помощью ФиброМакса данные чрезвычайно важны и могут использоваться для диагностики жировой болезни печени как самостоятельного заболевания или же сопутствующего вирусному гепатиту. Безусловно, выявление симптомов алкогольного заболевания печени не дает нам возможности утверждать, что пациент злоупотребляет алкоголем, тем не менее, у врача появляется повод обсудить с больным его привычки и объяснить, что прием алкоголя, с одной стороны, способствует прогрессии заболевания в ЦП, с другой – снижает эффективность ПВТ. В случае выявления стеатоза печени (стеатогепатита) – попытаться установить его причины и решить вопрос о необходимости медикаментозной коррекции. В том случае, если врач связывает развитие стеатоза или инсулинорезистентности непосредственно с инфекцией вирусом гепатита С, целесообразно после окончания ПВТ провести контрольное исследование ФиброМакс и определить необходимость дальнейшего мониторинга или лечения жировой болезни печени. Как видно из рис. 6, 6-месячный курс ПВТ ХГС у больного Г., инфицированного 3-м генотипом вируса (сопутствующий диагноз – сахарный диабет, тип 2), привел к существенному снижению активности гепатита и выраженности стеатоза печени. Не-

# ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Дата сдачи анализов 10/12/2010	
Основные клинические данные Неизвестно	
Альфа2 Макроглобулин (г/л)	1.43
Галтоглобин (г/л)	0.07
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Это значение очень мало, менее 1%. Проверьте это значение и отсутствие гемолиза. При наличии гемолиза рекомендуется использовать среднее значение галтоглобина, которое обычно составляет 0,89 г/л (89 мг/дл). Общепринятое минимальное значение составляет 0,08. Выраженное отклонение от среднего значения.	
Алипопротеин А1 (г/л)	1.33
Билирубин (ммоль/л)	27.40
Гамма ГТ (МЕ/л)	182
АЛТ (МЕ/л)	81
АСТ (МЕ/л)	35
Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)	4.74
Триглицериды (ммоль/л)	1.63
Общий холестерин (ммоль/л)	4.67
Вес (кг)	92.00
Рост (м)	1.78

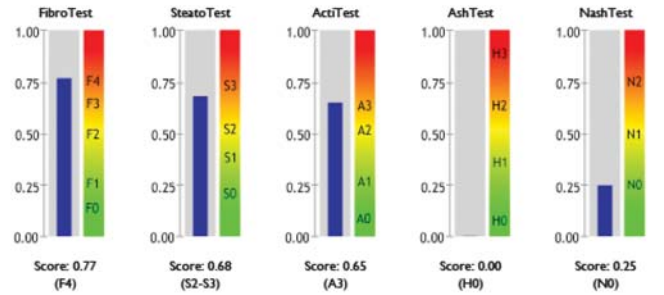
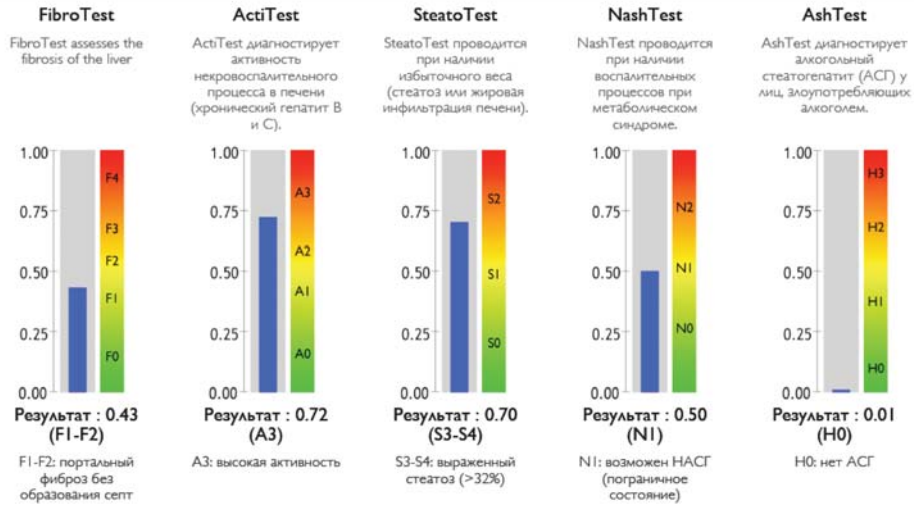


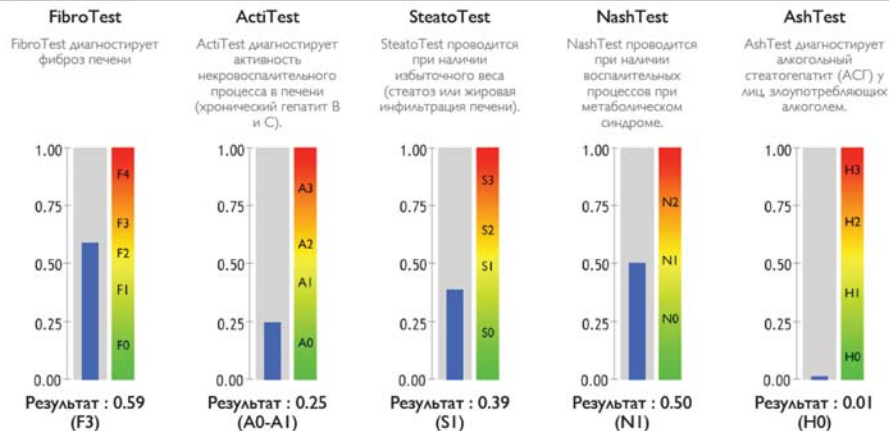
Рис. 5. Результаты Фибромакса больного Н., 32 года

## Результаты тестов



(А)

## Результаты тестов



(Б)

Рис. 6. Динамика показателей Фибромакса у больного Г. до (А) и после (Б) лечения противовирусными препаратами

смотря на развитие УВО, выраженность стеатогепатита не претерпела существенной динамики, что, очевидно, диктует необходимость пересмотра получаемой больным терапии метаболического синдрома и сахарного диабета в частности.

Таким образом, приведенные данные со всей очевидностью свидетельствуют о том, что современные неинвазивные тесты (Фибро-, АктиТест, ФиброМакс) являются методом выбора для определения стадии и активности заболевания,

наличия сопутствующих заболеваний печени у большинства больных хроническим вирусным гепатитом В или С. Использование этих тестов в комбинации с информацией о вирусной нагрузке, полиморфизме гена IL28B (HCV-ГеноФиброТест) дает врачу возможность прогнозировать результаты противовирусной терапии, что позволяет избрать оптимальную схему лечения и существенно повышает приверженность больных к терапии.

**Прогнозування результатів протівірусної терапії хронічного гепатиту на основі дослідження неінвазивних маркерів фіброзу**

**І.А. Зайцев, В.В. Потій**

Оцінка ефективності протівірусної терапії вірусних гепатитів (ВГ) В і С побудована на використанні інформації про ступінь фіброзу і можливих метаболічних змін печінки. Використання неінвазивних тестів ФіброТест, ФіброМакс, ГеноФіброТест в якості діагностичних та моніторингових інструментів дозволяє здійснювати етіопатогенетичну терапію ВГ і спостереження за пацієнтами відповідно до стандартів діагностики та лікування ВГ, запропонованими EASL (European Association for the Study of Liver).

**Ключові слова:** вірусні гепатити, неінвазивні тести печінки, ФіброТест, ФіброМакс, фіброз печінки, протівірусна терапія вірусного гепатиту.

**Prediction of the results of antiviral therapy for chronic hepatitis C on the basis of studies of non-invasive markers of fibrosis**

**IA Zaitsev, VV Potiy**

Evaluation of antiviral therapy of viral hepatitis B and C based on the use of information on the degree of fibrosis and the possible metabolic changes in the liver. Using non-invasive tests FibroTest, FibroMaks, GenoFibroTest as diagnostic and monitoring tools allows etiopathogenic therapy HS and monitoring of patients in accordance with the standards of diagnosis and treatment of HS proposed EASL (European Association for the Study of Liver).

**Key words:** viral hepatitis, non-invasive tests of liver, FibroTest, FibroMaks, liver fibrosis, antiviral therapy of hepatitis.

**Сведения об авторах**

**Зайцев Игорь Анатольевич** – Донецкий государственный медицинский университет, 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: (062) 385-95-04

**Потій Вікторія Витальевна** – Донецкий государственный медицинский университет, 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, 16

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Stephen L. et al. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection // International Journal of Medical Sciences, California 2006 3(2):47–52.
2. Kiyosawa K., Sodeyama T., Tanaka E. et al. Interrelation of blood transfusion, non\_A, non\_B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus // Hepatology. – 1990. – Vol. 12. – P. 671–675.
3. Зайцев И.А., Кириенко В.Т. и соавт. Естественное течение вирусного гепатита С // Сучасна гастроентерологія, № 6 (26), 2005 г.
4. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию Сучасні інфекції. – 2007;4:41–50.
5. Bedossa P., Pournard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. – 1996. – Vol. 24, N 2. – P. 289–293.
6. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. Hepatology 2001;33:1358–64.
7. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. J Hepatol 2004;40:993–9.
8. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. Gastroenterology 2003;125:1695–704.
9. Fartoux L, Pujol-Robert A, Guechot J, et al. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. Gut 2005;54:1003–8.
10. Pournard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. Hepatology 2003;38:75–85.
11. Kumar D, Farrell GC, Fung C, et al. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. Hepatology 2002;36:1266–72.
12. Costa J.M., Telehin D., Munteanu M., et al. HCV-genofibrotest: A combination of viral, liver and genomic (IL28B, ITPA, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C // Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Mar;35(3):204–13.
13. Pournard T. and al; Meta-analyses of Fibro Test diagnostic value in chronic liver disease; BMC Gastroenterology, 2007,7:40.
14. Sebastiani G. and al; «Stepwise combination of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C.»; Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Padova, Italy; Journal of Hepatology (2006). – 686–693.
15. Morra R, Lebray P, Ingiliz P, et al. FibroTest has better diagnostic and prognostic values than the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2008 Jan; 47(1):353–4.

Статья поступила в редакцию 10.12.2013

**Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво**