

Новые возможности противовирусной терапии хронического гепатита С у больной с неблагоприятными прогностическими факторами

Клинический разбор в клинике нефрологии, внутренних и профболезней
им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Академик РАН и РАМН Н.А.Мухин, профессор Д.Т.Абдурахманов, доцент Т.П.Розина, доцент Т.Н.Лопаткина, ассистент Е.Н.Никулкина, клинический ординатор Е.Е.Старостина, клинический ординатор Е.И.Сидорова

Н.А.Мухин. Основным приоритетом в клинике внутренних болезней в последние годы является изучение течения заболевания, прогноза, эффективности и безопасности лечения на основе учета индивидуальных (клинических, генетических) характеристик конкретного больного – персонифицированная медицина. В настоящее время персонифицированный подход широко используется в лечении хронического гепатита С.

Е.Е.Старостина. Больная Ш., 40 лет, белой расы, домохозяйка. В 2009 году при случайном обследовании впервые выявлены anti-HCV и повышение АЛТ до 112 Ед/л, АСТ до 74 Ед/л. Факторы риска точно не известны. Пациентка обследована в областной больнице по месту жительства, выявлена РНК HCV, генотип 1b, уровень виремии – 500000 копий/мл; показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы – в пределах нормы. Был установлен диагноз хронического гепатита С. В ноябре 2009 года начата противовирусная терапия реафероном по 5 млн ЕД 3 раза в неделю и рибавирином 1200 мг в сутки с удовлетворительной переносимостью. В ходе терапии отмечено снижение виремии к 3 и 6 месяцу лечения, но вирус определялся в крови, в связи с чем противовирусная терапия была прекращена в мае 2010 года. В дальнейшем пациентка курсами принимала урсосан, фосфоглив. В августе 2011 года при эластометрии установлена стадия фиброза F3 по шкале METAVIR. В феврале 2012 года пациентка впервые была госпитализирована в клинику им. Е.М.Тареева. Пациентка предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, кровоточивость десен, периодические носовые кровотечения. На момент госпитализации ИМТ пациентки составлял 32 кг/м². При

обследовании выявлены тромбоцитопения до 47 тыс./мкл, повышение активности АСТ до 70 Ед/л, АЛТ до 81 Ед/л, синтетическая функция печени полностью сохранна, АФП и гормоны щитовидной железы в норме, виремия HCV RNA 370 000 МЕ/мл. При УЗИ органов брюшной полости – выраженные диффузные изменения печени и поджелудочной железы, признаки хронического холецистита, спленомегалия. По результатам ЭГДС выявлено варикозное расширение вен пищевода 0-1 ст, эластометрия печени – F4 по METAVIR (34,2 кПА). При генетическом исследовании выявлен СТ полиморфизм гена интерлейкина-28В (IL-28В). Диагностирован цирроз печени вирусной (HCV, генотип 1b) этиологии, умеренной степени активности, с синдромом портальной гипертензии (ВРВП, спленомегалия, тромбоцитопения, расширение диаметра воротной и селезеночной вены), отсутствие ответа на терапию ИФН-α и рибавирином.

Н.А.Мухин. Учитывая стадию цирроза печени с начальными признаками портальной гипертензии и высокую активность печеночного процесса, у больной можно предполагать достаточно высокий риск декомпенсации заболевания, включая и развитие гепатоцеллюлярной карциномы?

Т.Н.Лопаткина. При сохранении репликативной активности вируса 10-летний риск развития осложнений цирроза печени (асцит, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия), гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной смерти составляет в среднем 40%, 32% и 35% соответственно. В то же время элиминация вируса в результате успешной противовирусной терапии ассоциируется со значительным снижением риска описанных выше осложнений хронического гепатита С даже у больных на стадии

Таблица 1. Прогностические факторы эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С

Благоприятные	Неблагоприятные
F0-F2 стадия фиброза Белая или азиатская раса Генотип 2/3 вируса Полиморфизм СС по гену IL-28B (rs860) Уровень виремии <400000 МЕ/мл	Цирроз печени Афроамериканцы, латиноамериканцы Генотип 1 Полиморфизм СТ/ТТ по гену IL-28B (rs860) Уровень виремии >400000 МЕ/мл Неэффективность предшествующей противовирусной терапии Ожирение Синдром инсулинорезистентности

цирроза печени.

Н.А.Мухин. Таким образом, элиминация вируса в данном наблюдении является основным условием радикального улучшения прогноза и выживаемости больной. В этой связи очень важным представляется анализ прогностических факторов эффективности противовирусной терапии, среди которых можно выделить благоприятные и неблагоприятные (табл. 1).

Т.П.Розина. На основании данных анамнеза и клинико-лабораторных исследований у больной можно выделить целый ряд исходных прогностически неблагоприятных факторов эффективности возможной терапии: наличие цирроза печени, генотип 1 вируса, СТ полиморфизм по гену IL-28B (rs860), неэффективность предшествующей противовирусной терапии и ожирение.

Н.А.Мухин. В последние годы важное, если не решающее, значение в оценке прогноза противовирусной терапии при хроническом гепатите С отводят гене-

тическим маркерам, прежде всего, полиморфизму гена интерлейкина 28В (IL-28В). Кроме того, в этом направлении обсуждается использование других генетических и биологических маркеров.

Т.Н.Лопаткина. Благодаря успехам молекулярной биологии стало возможным открытие и использование в клинической практике однонуклеотидных полиморфизмов генов человека, которые могут определять различия между людьми в некоторых генах. Геномные вариации могут влиять на экспрессию генов и синтез, кодируемых ими белков. В 2009 г. появились первые публикации, посвященные результатам анализа влияния однонуклеотидных полиморфизмов на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С, в которых было показано, что полиморфизм rs12979860 гена IL-28В оказывает значимое влияние на частоту достижения СВО. Так, у больных, инфицированных 1 генотипом вируса, с генотипом СС (т. е. гомозиготы по аллели С), СТ и ТТ (т. е. гомозиготы

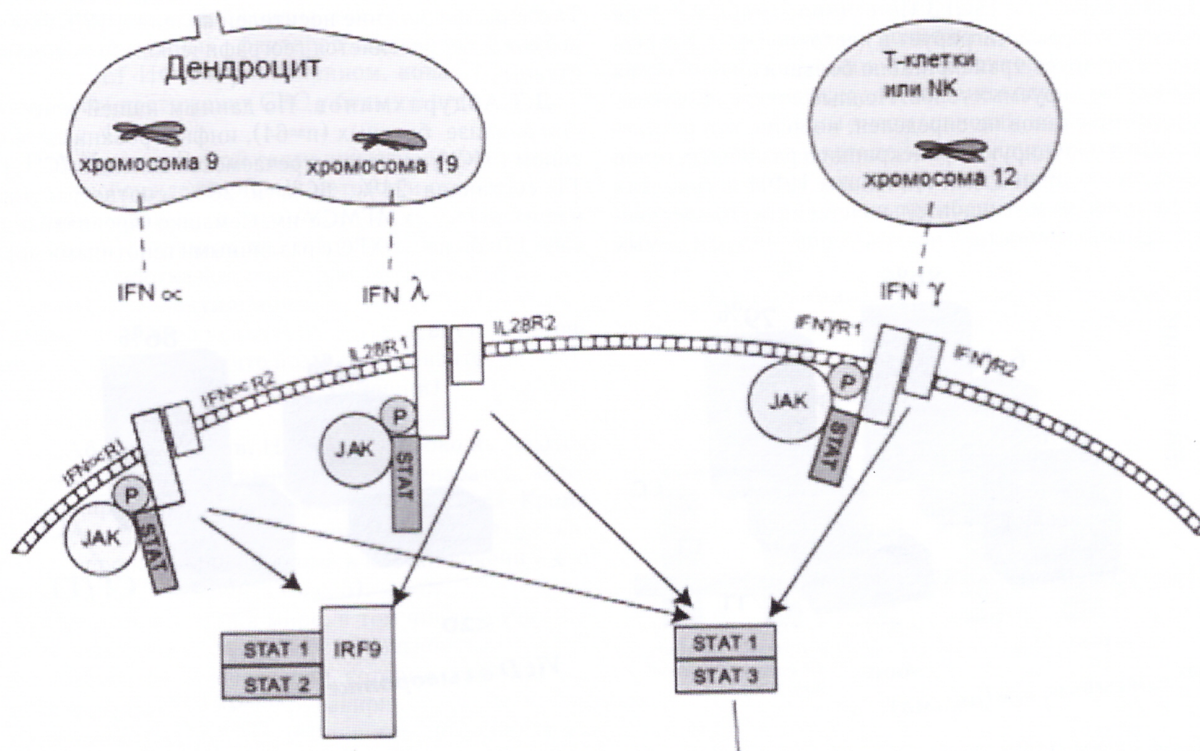


Рис. 1. Механизм иммунного ответа организма на вирус гепатита С

ты по аллели Т) частота СВО при лечении ПЕГ-ИФН альфа и рибавирином составила 69%, 33% и 27%, соответственно. Ген IL-28В кодирует синтез интерферона- λ , которые является одним из ключевых факторов, определяющих иммунный ответ организма на вирус (рис. 1).

ИЛ-28В (ИФН- λ 3), является представителем семейства ИФН- λ наряду с ИФН- λ 1 и ИФН- λ 2 (ИЛ-29 и ИЛ-28А, соответственно). Состав белка ИЛ-28В (200 аминокислот) на 96% идентичен ИЛ-28А и на 81% идентичен ИЛ-29, но обладает более низкой гомологичностью по отношению к ИЛ-10, ИФН-А2 и ИЛ-22. ИЛ-28В имеет консервативный участок цистеина и амфипатический профиль, похожий на других членов группы спиральных цитокинов. Установлено, что ген ИЛ-28В содержит 6 экзонов, в отличие от ИФН 1 типа. Семейство ИФН- λ классифицируется как ИФН 3 типа, его представители являются сильными эндогенными противовирусными цитокинами. ИФН- λ 3 действует посредством рецепторов, состоящих из двух цепочек и располагающихся на поверхности клеток. Первая (IFN λ receptor 1, IFNLR1) специфична к ИФН- λ , а вторая (interleukin-10 receptor 2, IL10R2) к ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-26. В отличие от рецептора IL10R2, который экспрессируется во всех клетках, экспрессия рецептора IFNLR1 является строго регулируемой. Формирование тройного комплекса ИФН- λ 3 и рецепторов IFNLR1 и IL10R2 приводит к активации киназ JAK-1,2 (Janus kinase) и TYK-2 (tyrosine kinase), которые инициируют фосфорилирование STAT (signal transducers and activators of transcription). STAT-2 и STAT-1 формируют совместно с IRF9 (interferon regulatory factor 9), фактор транскрипции ISGF3 (interferon stimulated gene factor 3), который мигрирует в клеточное ядро и, наконец, активирует транскрипцию большого количества ИФН-стимулируемых генов. Полный спектр ИФН-стимулируемых генов не определен, но ясно, что различные ИФН индуцируют транскрипцию различных генов и изменение одной аминокислоты ИФН в участках связывания, может значительно изменять его противовирусную активность. Спектры генов, индуцируемых

ИФН- λ 3 и ИФН- α различаются, с этим связано различие в их противовирусном действии, однако часть генов перекрестно индуцируется обоими ИФН.

Т.П.Розина. Среди других иммунных и биологических факторов рассматриваются концентрация в сыворотке крови белка IP-10 (отражает выраженность интерферон индуцированного ответа организма) и витамина D (наряду с регуляцией обмена кальция обладает иммуномодулирующими свойствами). Возможное сочетанное использование этих факторов значительно повышает их прогностическую значимость (рис. 2).

Н.А.Мухин. Последние 2 метода используются пока только в клинических и научных исследованиях, в то время как определение полиморфизма гена IL-28В уже становится повседневной клинической практикой при обследовании больных хроническим гепатитом С. Какова в целом распространенность различных полиморфизмов данного гена в популяции, в том числе и по нашим данным?

Т.Н.Лопаткина. Исследование генотипа rs12979860 у населения в различных регионах мира показало, что аллель rs12979860 С обнаруживалась с высокой частотой у представителей Восточной Азии, с промежуточной частотой – в Европе, в Центральной и Южной Америке, и реже – в Африке (рис. 3). Распространенность генотипов ИЛ-28В на территории РФ в данный момент изучается. По данным D.Thomas в группе 309 человек различных национальностей носительство аллеля rs12979860 С на европейской части РФ было соизмеримо с европейской популяцией и увеличивалось у населения восточных областей РФ. Такое распределение носителей аллеля rs12979860 С возможно определяется географическим положением страны.

Д.Т.Абдурахманов. По данным нашей клиники при анализе больных (n=64), инфицированных генотипом 1 HCV, частота встречаемости аллелей СС, СТ и ТТ составила 24%, 66% и 20% соответственно, наших коллег из МГМСУ им. Семашко (проанализировано 176 больных ХГС с различными генотипами виру-

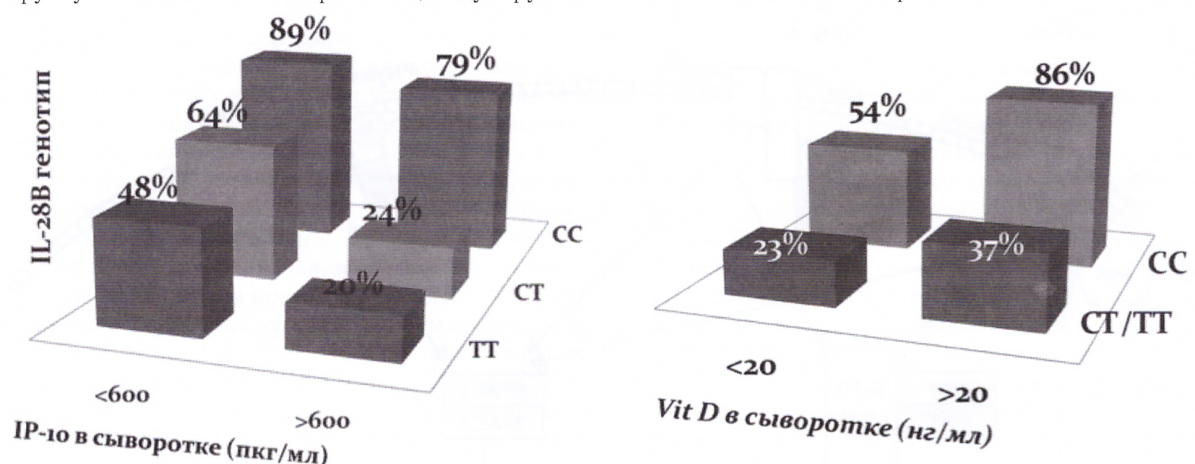


Рис. 2. Стойкий вирусологический ответ при лечении ПЕГ-ИФН альфа и рибавирином у не леченных ранее пациентов, инфицированных 1 генотипом HCV в зависимости от полиморфизма гена IL-28В и концентрации белка IP-10 (А) или витамина D (Б) в сыворотке крови.



Рис. 3. Распространенность генотипов ИЛ-28В в мире

са) – 37%, 52% и 11% соответственно.

Н.А.Мухин. Учитывая сочетание нескольких неблагоприятных факторов (частичный ответ на предыдущий курс терапии, стадию цирроза печени, полиморфизм СТ по гену IL-28В, ожирение), какая прогнозируемая результативность у больной стандартной противовирусной терапии?

Е.Н.Никулкина. Анализ влияния каждого из вышеперечисленных факторов на эффективность терапии ПЕГ-ИФН и рибавирином, показывает, что вероятность достижения СВО у больной не превышает 20% (рис. 4).

Н.А.Мухин. В этой связи представляется целесообразным обсуждение новых методов и схем противовирусной терапии, в том числе с использованием препаратов с прямым противовирусным действием (ППД), разработка которых стала возможным благодаря успехам молекулярной биологии. Сегодня уже известны основные механизмы и этапы внутриклеточной репликации HCV, что позволило выявить потенциальные точки приложения (мишени) для новых препаратов.

Д.Т.Абдурахманов. Наиболее широко изучаются два новых класса противовирусных препаратов, которые блокируют протеазу и полимеразу вируса. Кроме того обсуждается использование препаратов, блокирующих проникновение вируса в клетки печени и его сборку внутри гепатоцита (рис. 5).

В настоящее время в мире, в том числе и России, разрешены для использования два ингибитора протеазы – теллапревир и боцепревир, которые применяются в сочетании с ПЕГ-ИФН и рибавирином. Сейчас тройная терапия (ПЕГ-ИФН, рибавирин и ингибитор протеазы) считается первой линией при ХГС у больных, инфицированных 1 генотипом HCV.

Е.Е.Старостина. Учитывая частичный ответ на

предыдущий курс терапии, стадию болезни (цирроз печени), неблагоприятный генотип по IL28В, ожирение, принято решение о начале тройной противовирусной терапии (теллапревиром в суточной дозе 2250 мг/сут, рибавирином 1200 мг в сутки и Пегасисом 180 мг в неделю).

Н.А.Мухин. Обращает на себя внимание выраженная тромбоцитопения ($47000/\text{мм}^3$) у больной, которая серьезно ограничивает возможность проведения противовирусной терапии. Тромбоцитопения у больной является, по-видимому, следствием портальной гипертензии, хотя, как мы знаем, описаны наблюдения прямого цитотоксического действия вируса на тромбоциты в костном мозге или вирус-индуцированного аутоиммунного повреждения тромбоцитов. Какие возможности коррекции тромбоцитопении имеются в настоящее время?

Е.Е.Старостина. При стеральной пункции признаков угнетения костномозгового кроветворения, в

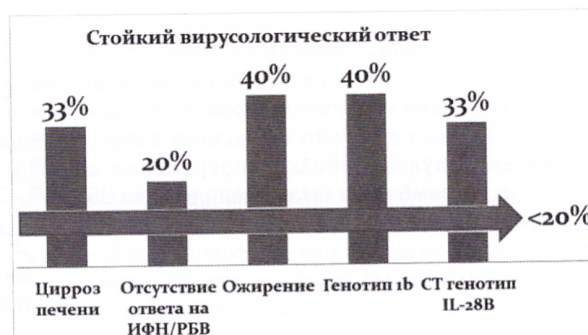


Рис. 4. Результативность терапии ПЭГ-ИФН альфа и рибавирином при ХГ-С в зависимости от исходных прогностических факторов.

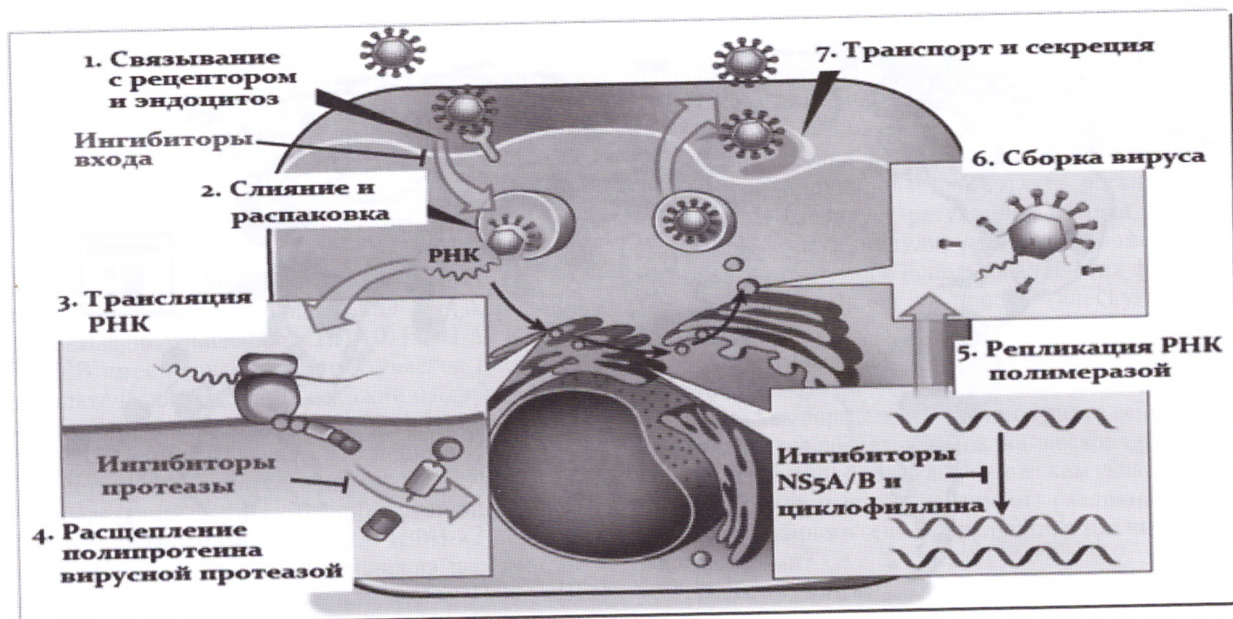


Рис. 5. Основные механизмы и этапы репликации HCV

том числе и тромбопоэза, не выявлено. Антитромбоцитарные антитела в сыворотке не обнаружены.

Д.Т.Абдурахманов. Для лечения тромбоцитопении, в том числе и у больных ХГС, используется элтромбопаг, который представляет собой пероральный, низкомолекулярный, непептидный агонист рецепторов тромбопоэтина, взаимодействующий с его трансмембранным доменом. Он стимулирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов в костном мозге, результатом чего является дозозависимое увеличение нормально функционирующих тромбоцитов в крови. Изначально элтромбопаг был зарегистрирован в качестве средства для терапии хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у пациентов, которым не помогло лечение кортикостероидами, иммуноглобулинами, а также хирургическое вмешательство по удалению селезенки. Целью лечения элтромбопагом является не нормализация количества тромбоцитов, а поддержание их на уровне, который бы позволил начать и продолжать противовирусную терапию.

Е.Е.Старостина. Лечение элтромбопагом начато в дозе 12,5 мг в сутки. Через неделю терапии отмечено увеличение уровня тромбоцитов до 87 тыс./мкл, что позволило начать противовирусную терапию, одновременно с этим доза элтромбопага была увеличена до 25 мг в сутки. В дальнейшем доза элтромбопага варьировала в зависимости от уровня тромбоцитов (рис. 6). Целью терапии элтромбопагом было поддерживать уровень тромбоцитов не менее 50 тыс./мкл (это позволяло сохранить оптимальную дозу ПЭГ-ИФН), но и не более 180 тыс./мкл (так как в противном случае возрастал риск тромбозов, прежде всего воротной вены).

Спустя две недели противовирусной терапии отмечены исчезновение HCV RNA из сыворотки крови и нормализация активности АСТ и АЛТ. Авиремия сохранялась на 4 (быстрый вирусологический ответ) и 12 (продолгированный быстрый вирусологический ответ) неделе и на протяжении всего периода лечения. На 10-й неделе противовирусной терапии пациентка отметила появление высыпаний на коже шеи и груди, сопровождающихся чувством сильного зуда, с незначительным шелушением, не затрагивающих слизистые, усиливающихся после приема очередной дозы телпревира. К врачам больная не обращалась. Спустя неделю область высыпаний значительно увеличилась. При осмотре на коже бедер по передней и боковой поверхности, груди, живота, верхней части спины, шеи множественные высыпания, носящие характер пятен, минимальным диаметром 1 мм, местами сливного характера, ярко гиперемизированных, без изъязвлений, пузырьков, мацераций, покрытые чешуйками,

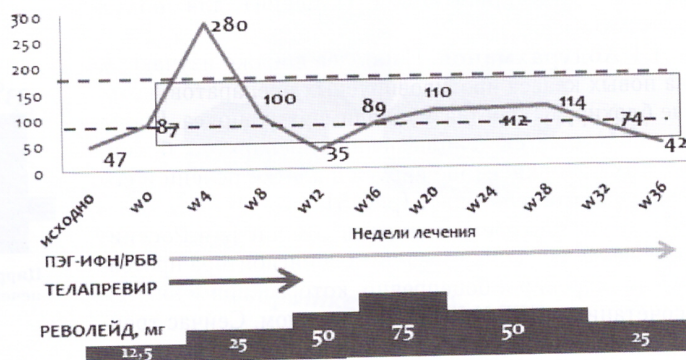


Рис. 6. Динамика уровня тромбоцитов у больной на протяжении терапии

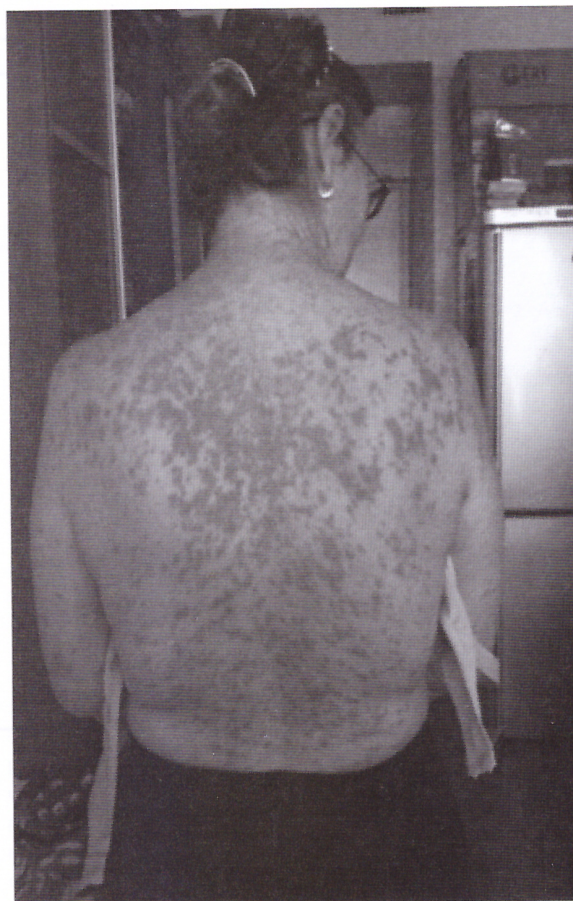


Рис. 7. Кожная сыпь у больной

сопровождающихся чувством зуда (рис. 7). Высыпания затрагивали слизистую оболочку рта без некроза. Общая площадь высыпаний составила более 50% поверхности тела и тяжесть сыпи была расценена как умеренная.

При обследовании уровень лейкоцитов составлял $4,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 105 г/л, тромбоциты 55 тыс./мкл, СОЭ 5 мм/ч, уровень эозинофилов и IgE в пределах нормальных значений, показатели АСТ и АЛТ в пределах 2N. Пациентка проконсультирована дерматологом, диагностирована тяжелая токсикоаллергическая реакция на теллапревир, признаков синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной эритемы, токсического эпидермального некролиза, DRESS, острого генерализованного экзентематозного пустулеза не выявлено. Учитывая позднее начало сыпи (11 неделя) и низкий уровень тромбоцитов, принято решение о прекращении приема теллапревира, пропуске очередной инъекции Пегасиса, снижении дозы рибавирина до 600 мг в сутки, а также выполнена инъекция Дипроспана 2,0 мл однократно, назначена терапия Скин-кап местно; Дипросалик-мазь местно; Телфаст 30 мг в сутки внутрь. Постепенно в течение 4 недель высыпания полностью регрессировали (рис. 8).

Н.А.Мухин. Как часто наблюдаются изменения

кожи при лечении теллапревиром и какие возможности профилактики и лечения кожной сыпи?

Е.Н.Никулкина. По данным рандомизированных клинических исследований и первых результатов использования теллапревира в повседневной клинической практике кожные реакции различной степени тяжести наблюдались в среднем в 30-45% случаев. Кожную реакцию расценивают как мягкую (степень 1) при локальном повреждении кожи и/или ограниченного участка кожи, возможно с зудом, как умеренную (степень 2) – при диффузном поражении кожи (но менее 50% поверхности тела), в том числе с поверхностным шелушением, зудом, или повреждением слизистых, но без изъязвлений и тяжелую (степень 3) при генерализованной сыпи (>50% поверхности тела) или сыпи с везикулами, изъязвлениями слизистых, отслойкой эпидермиса, с пальпируемой пурпурой и эритемой и опасную для жизни (степень 4) при развитии DRESS синдрома, синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла. Патогенез возникновения сыпи при назначении теллапревира до сих пор остается неясным. Возможные предикторы также не установлены. Для профилактики возникновения сыпи при лечении теллапревиром больным рекомендуют ежедневное использование увлажняющего крема или лосьона для тела.

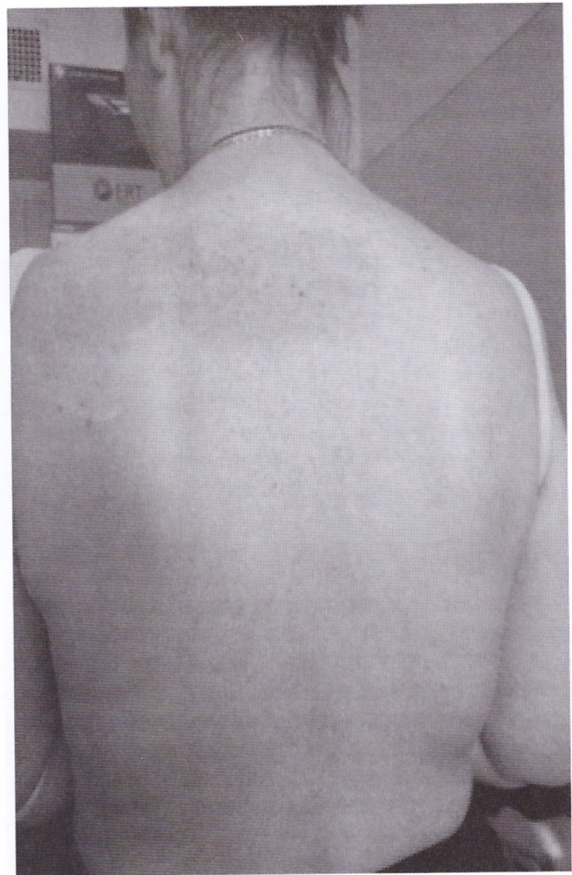


Рис. 8. Динамика кожной сыпи у больной

При развитии сыпи 1 и 2 степени тяжести отмена телопревира обычно не требуется, для лечения используются местные глюкокортикостероиды 2 и 3 класса (предникарбат, бетаметазон, мометазон), антигистаминные препараты, перед назначением которых необходимо проверить взаимодействие с телопревиrom (который является ингибитором CYP3A). При прогрессировании сыпи (3 степень тяжести) в первую очередь отменяют телопревир, если в течение 7 дней не отмечено улучшения, следует затем отменить рибавирин. После прекращения телопревира не может быть назначен вновь! Системные глюкокортикостероиды для лечения сыпи 1 и 2 степени тяжести обычно не требуются, а их назначение без явных показаний считается нежелательным, так как преднизолон увеличивает уровень ингибирования CYP3A телопревиrom, а дексаметазон — индуцирует CYP3A — увеличивает концентрацию телопревира в крови. При развитии признаков синдрома Стивена-Джонсона, мультиформной эритемы, токсического эпидермального некролиза, DRESS, острого генерализованного экзентематозного пустулеза следует полностью прекратить противовирусную терапию, больной должен быть госпитализирован в дерматологический стационар.

Е.И.Сидорова. На 41-й неделе противовирусной терапии у пациентки появилась лихорадка и признаки

декомпенсации цирроза печени (желтушность склер, увеличение живота в объеме за счет жидкости, отечность лодыжек). Повторно госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При поступлении состояние больной средней степени тяжести и определялось выраженной общей слабостью, повышенной утомляемостью, субфебрильной температурой и лабораторными признаками активности печеночного процесса (повышение АСТ до 6 норм, билирубина за счет обеих фракций), нарушения синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, гипотрансферринемия) (табл. 2) и цитопенией (анемия и тромбоцитопения) (табл. 3). При осмотре обращала на себя внимание иктеричность склер, пастозность голеней и лодыжек. В связи с вышеуказанными жалобами и тяжестью состояния больной было принято решение приостановить противовирусную терапию препаратами ИФН-альфа и рибавирина (на момент госпитализации и проведения консилиума пациентка прошла 40 недель лечения, с 4 недели терапии отмечалась авиремия).

Н.А.Мухин. Какие возможные причины и механизмы обострения активности печеночного процесса и декомпенсации цирроза печени могут обсуждаться у больной, принимая во внимание отсутствие рецидива вирусной инфекции? Необходимо ли в данном случае

Таблица 2. Биохимическое исследование крови

	15/01/13	24/01/13	18/02/13	Единица	Норма
Кальций	2,01	-	2,10	ммоль/л	2,08 – 2,65
Железо	29,74	29,01	-	Мкмоль/л	9 – 31,3
Трансферрин	1,3	1,87	-	г/л	2.15-3.80
% насыщения железом	90,5	61,4	-	%	20-55
Щелочная фосфатаза	489	573	343	ед/л	0 – 270
Г-ГТ	150	203	57	ед/л	1 - 30
АСТ	216	211	75	ед/л	0 – 40
АЛТ	95	90	37	ед/л	0 – 41
Холинэстераза	2052	1843	2441	ед/л	3650 – 12920
Общий белок	55,3	54,8	65,2	г/л	57 – 82
Альбумин	28,7	28,0	33,8	г/л	32 – 48
Креатинин	0,72	0,70	0,60	мг/дл	0,5 – 1,2
Глюкоза	4,1	4,4	4,2	ммоль/л	4.1 – 5.9
Общий билирубин	55,8	57	31,2	мкмоль/л	5.0 – 21.0
Прямой билирубин	33,5	35,2	-	мкмоль/л	0.0 – 5.0
Na ⁺	140	140	-	мэкв/л	132 – 149
K ⁺	4,1	4,8	-	мэкв/л	3.5 – 5.5
ЛДГ	887	-	-	ед/л	240-480
Амлаза	59	-	145	ед/л	30 – 118
КФК	483	-	-	ед/л	0-190
Белковые фракции	52,5	-	48,8	%	55,4 – 67,4
Альфа-1	4,5	-	4,1	%	2,8 – 5,6
Альфа-2	9,4	-	9,2	%	6,6 – 11,2
Бета	7,4	-	9,3	%	8,5 – 13,1
Гамма	26,2	-	28,6	%	11,7 – 17,7
Общий холестерин	3,73	-	-	ммоль/л	3.88-6.47

прерывание или прекращение противовирусной терапии?

Д.Т.Абдурахманов. В связи с тяжестью состояния больной было принято решение приостановить, а затем и прекратить противовирусную терапию препаратами ИФН-α и рибавирина. Среди возможных причин обострения заболевания могут обсуждаться: прогрессирование заболевания вследствие естественного течения хронического гепатита С, (так, в ряде случаев, даже несмотря на подавление и элиминацию вируса у больных циррозом печени болезнь может прогрессировать), в том числе развитие ГЦК; развитие вторичной инфекции (с учетом лихорадки), которая описана при интерферонотерапии (инфекции легких, мочевых путей, абсцессы печени); тромбоз воротной вены (достаточно частое осложнение при циррозе печени, в особенности при лечении элтромбопагом); лекарственный гепатит (в рамках интерферон-индуцированного токсического или аутоиммунного поражения печени).

Е.И.Сидорова. Выполнено МР томография органов брюшной полости с контрастным усилением: в брюшной полости определяется большое скопление свободной жидкости в брюшной полости – асцит. Печень увеличена за счет левой доли, контуры её четкие и ровные. В 8 сегменте печени определяется участок округлой формы, с четкими ровными контурами, гипоинтенсивного МР-сигнала на T1-взвешенных изображениях размерами 9х5 мм и не визуализирующийся на T2-взвешенных изображениях – регенеративный узел? В остальных отделах участки патологического МР-сигнала не выявлены. В воротах печени определяется увеличенный единичный лимфатический узел размерами 12х10 мм. Воротная вена не рас-

ширена (диаметр до 13 мм). Визуализируется неувеличенный желчный пузырь размерами около 55х43х45 мм, форма его правильная без перетяжек и перегибов, стенка утолщена (до 6 мм) и отечная. МР-сигнал от содержимого однородный – МР-признаки воспалительных изменений. Селезенка увеличена в размерах (70х120х150 мм), контуры её четкие и ровные, структура однородная. Дольчатость поджелудочной железы сглажена. Головка, тело, хвост в размерах не увеличены (до 26 мм, до 22 мм, до 26 мм соответственно), имеет четкие и ровные контуры, однородную структуру. Аорта и нижняя полая вена не расширены (17-20 мм и до 26 мм соответственно). В парааортальной области определяются увеличенные единичные лимфатические узлы размерами 18х10 мм. В брюшной полости определяются варикозно расширенные вены. После введения контрастного препарата (Примовист) побочных реакций на введение не отмечено. При мультифазном исследовании вышеописанный участок в 8 сегменте печени не накапливает контрастный препарат в артериальную, портовенную, отсроченную и гепатоспецифичную фазы. В остальных отделах уча-

Таблица 3. Общий анализ крови

	15/01/13	18/01/13	11/02/13	Норма
НЬ, г/л	88,2	93	102,4	115-160
Ht, %	25,89	24,9	30,05	36.0-48.0
MCV	101,2	93	101,6	75-95
МСН	34,5	34,8	34,65	24-34
МСНС	34,06	37,5	34,09	30-38
Эритроциты, ×10 ⁹ /л	2,556	2,68	2,957	3.90-5.00
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	3,35	4,1	5,3	4.0-9.0
Тромбоциты×10 ¹² /л	22,0	57,0	86,5	150-400
СОЭ, мм/ч	5	10	7	2-15
Цветовой показатель	1,03	-	1,03	-

стков его патологического накопления не выявлено. Заключение: МР-картина скорее всего регенеративного узла в 8 сегменте печени. МР-картина гепатоспленомегалии. По данным МРТ, КТ и УЗИ органов брюшной полости было исключено развитие абсцесса печени, спонтанного бактериального перитонита (клиническая картина также не соответствовала развитию данного состояния). Исключена бронхолегочная инфекция (по данным рентгенографии органов грудной клетки: легкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений, слева в средних отделах определяются участки линейного фиброза, лёгочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента, больше в прикорневых отделах, корни лёгких структурны. Плевральные синусы свободны. Сердце и аорта без особенностей. Учитывая длительность лихорадки, проведена чреспищеводная эхокардиография: данных за наличие патологических образований на осмотренных клапанах не выявлено. Не было получено данных за развитие ГЦК (α -ФП в норме). Поэтому наиболее вероятным представляется развитие лекарственного поражения печени вследствие токсического действия интерферона- α . После прекращения терапии отмечено постепенное восстановление синтетической функции печени, нормализация уровня билирубина, трансаминаз, увеличение уровня тромбоцитов до 80-100 тыс./мкл без приема Элтромбопага. Спустя 3-6 месяцев после окончания противовирусной терапии состояние больной стабильное. HCV RNA не обнаруживается, что позволяет говорить о достижении стойкого вирусологического ответа.

Н.А.Мухин. У пациентки удалось добиться успеха в лечении — элиминации вируса, что должно обеспечить значимое улучшение прогноза, прежде всего снижение риска декомпенсации цирроза и, главное,

развития гепатоцеллюлярной карциномы. Наличие серьезных осложнений в результате применения интерферона, невозможность или существенные ограничения его использования в целом ряде клинических ситуаций (пациенты с выраженными аутоиммунными нарушениями, декомпенсированным циррозом печени, после трансплантации печени и др.) обуславливает поиск новых препаратов и сочетаний, которые могут использоваться без интерферона.

Д.Т.Абдурахманов. В настоящее время в мире проходит около 10 исследований противовирусной терапии ХГС, где используются различные сочетания нескольких препаратов с прямым противовирусным действием (ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы и др.). Предварительные результаты подобной терапии демонстрируют ее высокую эффективность, значительно меньший риск развития нежелательных явлений и лекарственной резистентности, а также короткую длительность даже при 1 генотипе вируса (до 12 недель). Некоторые из этих препаратов и схем лечения ожидают своей регистрации и внедрения клиническую практику в ближайшие 2-3 года.

Н.А.Мухин. Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует современные возможности персонализированной терапии, которая применяется с учетом анализа особенностей течения заболевания, характеристики этиологического фактора, генетического статуса пациента, своевременной диагностики и коррекции нежелательных явлений, что позволяет добиться успеха даже у трудной для лечения категории больных. В настоящее время современное противовирусное лечение ХГС при грамотном ее применении отвечает практически всем требованиям персонализированной терапии.