

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

(Клинический разбор в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева)

Н.А. Мухин, Т.М. Игнатова, Д.Т. Абдурахманов, Э.З. Бурневич, Т.Н. Лопаткина, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

На примере клинического наблюдения обсуждаются основные механизмы и факторы прогрессирования хронического гепатита С, современные возможности и перспективы противовирусной терапии, вопросы индивидуализации лечения и повышения ее эффективности на основе профилактики и коррекции факторов неблагоприятного ответа, прежде всего метаболических нарушений (ожирения, стеатоза печени).

Ключевые слова: вирус гепатита С, противовирусная терапия, стеатоз печени

POSSIBILITIES PROVIDED BY PERSONALIZED THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C
(CASE CONFERENCE AT E.M.TAREEV CLINIC OF NEPHROLOGY, INTERNAL AND OCCUPATIONAL DISEASES)

N.A. Mukhin, T.M. Ignatova, D.T. Abdurakhmanov, E.Z. Burnevich, T.N. Lopatkina, T.P. Rozina, E.N. Nikulkina
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The presented clinical case gave rise to discussion of the main mechanisms and factors behind the progress of chronic hepatitis C. Special emphasis is laid on the currently available possibilities of antiviral therapy and its future prospects. The efficacy of personalized treatment and approaches to its improvement are considered based on the proper preventive measures and correction of factors responsible for poor responsiveness to the treatment, in the first place metabolic disorders (obesity, hepatic steatosis).

Key words: hepatitis C virus, antiviral therapy, hepatic steatosis

Н.А. Мухин. В 1888 г. С.П. Боткин, анализируя клиническое наблюдение желтухи у молодого человека, писал «...таким образом я пришел постепенно к убеждению, что *icterus catarrhalis*, которую прежде считали за желудочно-кишечный катарр с механической задержкой желчи, на самом деле есть только один из симптомов общего заболевания, проявляющегося не только желтухой, но и увеличением селезенки и иногда нефритом, наконец, с самостоятельным поражением печени....Если бы могли открыть какой-нибудь микроб для *icterus catarrhalis*, то я уверен, что эти формы более тяжелых катарральных желтух, которые недавно описаны, обуславливались бы тем же самым микробом или разве, может быть, какой-либо его разновидностью. Если мы встанем по отношению к катарральной желтухе на эту точку зрения, если взглянем на нее, как на процесс инфекционный, то вся ее симптоматология станет нам гораздо яснее и понятнее» [1]. Выдающийся отечественный клиницист, один из основоположников российской терапевтической школы, одним из первых в мире опроверг доминировавшее тогда мнение о слизистой пробке в общем желчном протоке как причине так называемой катарральной желтухи и создал новое представление об этой болезни как инфекционном поражении печени.

Первые экспериментальные исследования, положившие начало методу прямого доказательства вирусной природы сывороточного (парентерального) гепатита, были проведены П.Г. Сергиевым, Е.М. Тареевым и сотрудниками в 1939 г. при изучении эпидемии «вирусной желтухи» у лиц, которых иммунизировали против лихорадки паппатачи вакциной, содержащей 0,01 мл донорской сыворотки [2]. В это же время появились публикации о возможности парентерального пути заражения «желтухой» [3].

Эти исследования стали мощным стимулом в изучении так называемого парентерального или посттрансфузионного гепатита во всем мире. В 1965 г. Барух Бламберг с коллегами

сообщили об открытии нового белка в сыворотке крови, который оказался поверхностным антигеном вируса гепатита В, вызывающим развитие парентерального (сывороточного) гепатита [4]. В 1989 г. группа ученых из США под руководством М. Houghton сообщила об открытии нового вируса (вирус гепатита С), вызывающего парентеральный гепатит, и представила методику обнаружения антител к нему в сыворотке крови [5]. Сегодня вирусы гепатита В и С являются основными причинами развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Применение современных методов молекулярной биологии, изучение строения вирусов гепатита, механизмов их репликации, взаимодействия с иммунной системой организма позволили по новому оценить механизмы и факторы прогрессирования поражения печени, разработать принципиально новые методы диагностики и лечения, приблизить противовирусную терапию к конкретному пациенту. Таким образом, широко обсуждаемый сегодня персонализированный подход получил реальное развитие и в области гепатологии, что подтверждает представленное клиническое наблюдение.

Е.Н. Никулкина. Б о л ь н а я Б., 48 лет, экономист. В 1973 г. (в 10-летнем возрасте) проводилось оперативное лечение в связи с автотравмой, сопровождавшееся гемотрансфузиями. В июне 2004 г. при обследовании в поликлинике по месту жительства выявлены анти-НСV и повышение активности сывороточных аминотрансфераз. В дальнейшем для уточнения диагноза и лечения госпитализирована в клинику нефрологии, внутренних и профболезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. При осмотре обращали на себя внимание выраженное абдоминальное ожирение (индекс массы тела 36 кг/м²) и повышение АД (160 и 90 мм рт.ст.). При пальпации выявлено увеличение печени в размерах (по Курлову 11/2/-10-9 см), край печени плотный, острый, селезенка не пальпировалась.

Таблица 1. Факторы прогрессирования гепатита С

Немодифицируемые факторы	Модифицируемые факторы
Факторы вируса	Метаболический синдром
Пол	Инсулинорезистентность
Возраст	Синдром перегрузки железом
Раса	HBV, HIV-инфекция
Генетические факторы	Алкоголь
Факторы болезни	Курение

Из анамнеза известно, что мать и бабушка больной страдают ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.

При лабораторном обследовании отмечены повышение активности АЛТ/АСТ до 3 норм и гипертриглицеридемия. В сыворотке крови выявлены анти-НСV и РНК НCV (1 генотип, уровень вирусемии 570 000 МЕ/мл). Серологические маркеры HBV, криоглобулины, ревматоидный фактор и сывороточные аутоантитела (антинуклеарные, антитела к гладкой мускулатуре, антимиохондриальные) не обнаружены. Гемолитическая активность комплемента в пределах нормы. Выявлен синдром инсулинорезистентности (НОМА-индекс — 3.1). Альфа-фетопrotein в пределах нормы. При УЗИ подтверждена гепатомегалия, ровный контур печени, признаков портальной гипертензии нет. При эзофагогастроскопии варикозно-расширенные вены пищевода и кардии желудка не обнаружены.

Выполнена пункционная биопсия печени: отмечены нарушение долькового и балочного строения, ложные дольки, диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с формированием жировых кист, выявляется лимфомакрофагальная инфильтрация портальных трактов с проникновением инфильтрата за пределы пограничной пластинки, широкие порто-портальные и порто-центральные септы. В перипортальных отделах долек очаговые некрозы гепатоцитов, в единичных — внутридольковые некрозы с лимфомакрофагальным инфильтратом, цепочки лимфоцитов в синусоидах. Индекс гистологической активности (ИГА) по R.G. Knodell и соавт. 10 баллов, индекс фиброза (ИФ) 4 балла.

Диагностирован цирроз печени (класс А по Чайлд-Пью) в исходе хронического гепатита С (1b генотип НCV, высокая вирусемия) умеренной степени активности. Метаболический синдром. Ожирение II степени, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия I степени, стеатогепатит.

Н.А. Мухин. У молодой женщины диагностирован цирроз печени через 32 года после вероятного инфицирования вирусом гепатита С, что позволяет говорить о средних темпах прогрессирования фиброза. Сегодня уже хорошо известны некоторые факторы риска прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени, в том числе вирусного гепатита С.

Т.М. Игнатова. Темпы прогрессирования фиброза при хронической НCV-инфекции характеризуются значительной вариабельностью. Выделяют быстрый, средний и медленный темпы прогрессирования фиброза с развитием цирроза печени через 10—15, 30 и более 50 лет [6], которые обусловлены влиянием множества факторов — как самого организма (возраст, пол, генетические факторы и метаболические нарушения), так и вируса, а также целый ряд внешних воздействий (алкоголь, лекарства и токсические вещества, курение). Очень важно выделение модифицируемых и немодифицируемых факторов прогрессирования заболевания (табл. 1).

В представленном наблюдении среди немодифицируемых факторов прогрессирования заболевания следует обратить внимание на возраст в период инфицирования и пол — в значительном числе исследований убедительно доказано, что у пациентов мужского пола и у лиц старше 40 лет в период инфицирования наблюдаются более высокие темпы прогрессирования фиброза, риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Больная в представленном наблюдении была инфицирована в детском возрасте. Для такой возрастной категории характерны очень медленные темпы прогрессирования фиброза с низким (менее 10%) риском развития цирроза печени через 30 лет наблюдения. Поэтому в данном наблюдении можно говорить о влиянии дополнительных

факторов прогрессирования фиброза. Выявление у больного модифицируемых факторов имеет очень большое клиническое значение, поскольку их устранение или коррекция способны существенно влиять на прогноз заболевания.

Н.А. Мухин. В этой связи, безусловно, большое значение имеет наличие у больной целого ряда метаболических нарушений, прежде всего ожирения и синдрома инсулинорезистентности, а также выраженного стеатоза печени.

Т.М. Игнатова. Метаболический синдром (МС) и инсулинорезистентность (ИР), имевшие место у обсуждаемой нами больной, рассматриваются в настоящее время в качестве наиболее значимых факторов прогрессирования ХГС и неблагоприятного ответа на противовирусную терапию (ПВТ). В соответствии с новым определением международной диабетической ассоциации метаболический синдром определяется у лиц с центральным ожирением (окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин), имеющих по крайней мере 2 из 4 перечисленных ниже факторов [7]:

1) повышенный уровень триглицеридов (> 1,7 ммоль/л) или проведение специфического лечения, направленного на это липидное нарушение;

2) сниженный холестерин липопротеинов высокой плотности (< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин) или проведение специфического лечения, направленного на коррекцию этого изменения;

3) повышенное артериальное давление (систолическое АД > 130 или диастолическое АД > 85 мм рт.ст.) или проведение лечения в связи с ранее диагностированной артериальной гипертензией;

4) повышенный уровень глюкозы в плазме натощак (> 5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный диабет 2-го типа.

Одним из проявлений МС является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая в большинстве случаев может быть представлена стеатозом печени (жировая дистрофия более 5% гепатоцитов), однако у части больных (около 10%) развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), т. е. стеатоз печени с воспалением и повреждением гепатоцитов, который может прогрессировать до цирроза печени и его осложнений. В патогенезе МС ведущую роль играет развитие ИР, которая представляет собой нарушение биологического ответа (чувствительности) периферических тканей на воздействие эндогенного инсулина [8]. Одним из наиболее распространенных методов оценки ИР служит НОМА (Homeostasis Model Assessment) — индекс, который рассчитывается на основании показателей инсулина и глюкозы в одной порции сыворотки крови по формуле: уровень инсулина натощак (мкд/мл) × уровень глюкозы натощак (ммоль/л)/22,5.

Широкое распространение в популяции МС (20—30% населения развитых стран) и НCV-инфекции обуславливает частое сочетание этих патологий. Кроме того, показана возможность развития вирусиндуцированных метаболических нарушений и стеатоза печени прежде всего вследствие прямого цитопатического действия вируса. ИР и стеатоз печени при ХГС способствуют прогрессированию фиброза печени. Более того, установлено, что у больных ХГС с ожирением и стеатозом печени частота достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) в 2—3 раза ниже, чем у больных с нормальной массой тела [9]. В исследовании, проведенном в клинике имени Е.М. Тареева, было показано, что наличие ожирения, гипергликемии, НОМА-индекса более 4 и стеатоза печени является независимым отрицательным прогностическим фактором эффективности ПВТ [10].

Устранение или коррекция ожирения, ИР, стеатоза печени могут приводить к замедлению прогрессирования ХГС, а также, что особенно важно, к повышению эффективности ПВТ. Поэтому всем больным ХГС с ожирением и ИР необходимо рекомендовать снижение массы тела (примерно на 10% от исходной), что повышает частоту СВО на последующую ПВТ.

Эффективность препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, у больных ХГС с МС пока еще не доказана.

Е.Н. Никулкина. С целью повышения эффективности планируемой противовирусной терапии (ПВТ) совместно с

диетологом и психоневрологом была разработана индивидуальная программа по снижению массы тела, включающая гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки. Для коррекции синдрома инсулинорезистентности был назначен метформин в дозе 1500 мг/сут. Через 6 мес лечения в январе 2005 г. отмечено снижение массы тела на 12 кг, активности аминотрансфераз (до 2 норм) и НОМА-индекса (до 2,6), уменьшение слабости и нормализация АД.

Н.А. Мухин. Большинство хронических диффузных заболеваний печени характеризуется неуклонным прогрессирующим с нарастанием степени фиброза и формированием, в конечном итоге, цирроза печени (ЦП). Биопсия печени по-прежнему остается основным и наиболее достоверным методом оценки фиброза печени (ФП). Кроме того, в данном наблюдении морфологическое исследование позволило подтвердить предполагавшийся у больной стеатоз и стеатогепатит, обусловленный метаболическими нарушениями. Однако хорошо известно, что биопсия печени имеет ряд ограничений, в связи с чем продолжается поиск альтернативных методов оценки морфологических изменений печени.

Г.Н. Лопаткина. Используемые в течение многих лет ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют выявлять изменения, как правило, уже на стадии ЦП. В то же время с практической точки зрения важным, особенно при хроническом вирусном гепатите, остается выявление более ранних стадий ФП, в том числе с целью определения показаний к противовирусной терапии. В связи с этим в настоящее время разрабатываются альтернативные биопсии печени методы выявления и оценки степени выраженности ФП:

1. Неинвазивные методы.
2. Серологические методы:
 - прямые сывороточные маркеры;
 - не прямые сывороточные маркеры;
 - профиль сывороточных цитокинов.
3. Визуализирующие методы:
 - ультразвуковое исследование;
 - компьютерная томография;
 - магнитно-резонансная томография.
4. Эластография печени.
5. Генетические исследования.

Э.З. Бурневич. Одним из новых многообещающих методов диагностики ФП является эластография печени (ЭГП), оценивающая эластичность печени. ЭГП — метод инструментального (с использованием отраженных ультразвуковых волн) определения эластичности ткани печени с помощью аппарата ФиброСкан, который позволяет быстро и надежно определить наличие и степень выраженности ФП. Показано, что в оценке фиброза печени результаты ЭГП коррелируют с данными, полученными при морфологическом исследовании ткани печени, в том числе при хроническом вирусном гепатите [11].

Сывороточные маркеры ФП подразделяются на прямые (биомаркеры), отражающие метаболизм ЭЦМ, и не прямые (суррогатные), свидетельствующие о нарушении функции печени при развитии тяжелого фиброза или цирроза печени [12].

Прямые сывороточные маркеры ФП непосредственно вовлечены в метаболизм внеклеточного матрикса и включают маркеры фиброгенеза, фибролиза и ряд цитокинов. В настоящее время показана прямая корреляция между уровнем прямых сывороточных маркеров и стадией ФП, в связи с чем они применяются для определения стадии заболевания, оценки эффективности лечения и прогнозирования течения заболевания. В качестве маркеров ФП также выступают цитокины, например ТФР-β.

Для улучшения диагностической силы различных лабораторных тестов было разработано несколько индексов, основанных на комбинации не прямых маркеров ФП (табл.2). Наиболее распространенной является диагностическая панель тестов ФиброТест, включающая определение уровней γ-ГТ, общего билирубина, аполипопротеина А1, α₂-макроглобулина

Таблица 2. **Мультикомпонентные не прямые серологические маркеры фиброза печени**

Индекс	Серологические маркеры	Чувствительность, %	Специфичность, %
APRI	АСТ/тромбоциты	89	75
PGA	ПТИ, γ-ГТ, аполипопротеин А1,	91	81
PGAA	ПТИ, γ-ГТ, аполипопротеин А1, α ₂ -макроглобулин	79	89
Forns	Возраст, тромбоциты, γ-ГТ, холестерин	94	51
ФиброТест (FibroSure)	γ-ГТ, билирубин, аполипопротеин А1, α ₂ -макроглобулин, гаптоглобин	75	85
FibroIndex	Тромбоциты, АСТ, γ-глобулины	81	79

Примечание: АСТ — аспаратаминотрансфераза, ПТИ — протромбиновый индекс, γ-ГТ — γ-глутамил-транспептидаза.

и гаптоглобина. Благодаря применению ФиброТеста число необходимых биопсий печени сокращается на 50%.

Необходимо отметить, что сывороточные неинвазивные тесты сегодня позволяют не только определять степень выраженности ФП (ФиброТест), но и учитывать выраженность воспаления (АктиТест), стеатоза (СтеатоТест), стеатогепатита (НэшТест), алкогольного гепатита (ЭшТест), которые вместе сегодня представляют панель тестов ФиброМакс.

Е.Н. Никулкина. Обсуждаемой нами больной с января 2005 г. начата комбинированная ПВТ ПегИФН-альфа-2b (1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю) и рибавирином (15 мг/кг массы тела ежедневно). Через 4 нед лечения отмечен быстрый вирусологический ответ (снижение уровня РНК HCV до неопределяемого).

Н.А. Мухин. Быстрый вирусологический ответ (БВО) представляет собой наиболее достоверный и надежный прогностический параметр оценки результативности ПВТ. Известно, что у больных, инфицированных 1 генотипом HCV, при достижении авиремии на 4-й неделе лечения вероятность СВО составляет почти 90%. Кроме того, у ряда больных с БВО возможно сокращение сроков лечения. Сегодня уже наряду с хорошо известными и традиционными исходными факторами, определяющими вероятность достижения СВО (генотип вируса, уровень виремии, выраженность фиброза печени), широко обсуждается влияние генетически детерминированных факторов организма пациента.

Г.П. Розина. D.Ge и соавт. выявили простой нуклеотидный полиморфизм (rs12979860), ассоциированный с достижением СВО, который располагается в области гена ИЛ-28В. Выделены аллели rs12979860 С (цитозин) и rs12979860 Т (тимин). Ge D. и соавт. определили, что у носителей генотипа rs12979860 СС СВО наблюдался в 2 раза чаще по сравнению с носителями генотипа rs12979860 СТ или ТТ как среди пациентов европейского происхождения, так и среди афроамериканцев [13].

Е.Н. Никулкина. В нашем наблюдении мы не обсуждали возможное сокращение длительности терапии, так как у больной имелась стадия цирроза печени. Определение полиморфизма гена интерлейкина 28В в момент начала терапии в тот период не проводилось (лечение было начато в 2004 г.). В 2011 г. у пациентки при обследовании был выявлен благоприятный для лечения СС-генотип по гену ИЛ-28В, что, вероятно, и обусловило быстрый ответ на ПВТ.

Н.А. Мухин. Большое значение для повышения результативности лечения и приверженности пациента имеет своевременная профилактика и коррекция нежелательных явлений ПВТ.

Е.Н. Никулкина. На 4—6-й неделе лечения у больной наблюдалось усиление слабости, появление одышки при физической нагрузке. При обследовании выявлено развитие умеренной рибавирин-индуцированной гемолитической

анемии (Hb-88 г/л), которая, как правило, требует снижения дозы рибавирина не менее чем на 30-50% от исходной, но в этом случае снижается эффективность проводимой ПВТ. В качестве альтернативы предлагается использование росто-вых факторов, в частности эритропоэтина. Для сохранения оптимальной дозы рибавирина (15 мг/кг массы тела) больной был назначен эритропоэтин-бета (Рекормон в дозе 10.000 МЕ) в режиме «по требованию». В результате лечения эритропоэтином Hb сохранялся на уровне не менее 100 г/л, лечение рибавирином было продолжено в прежнем режиме.

К 12-й неделе лечения отмечена нормализация активности аминотрансфераз. Комбинированная терапия ПВТ продолжалась в течение 48 нед с достижением вирусологического и биохимического ответа. Масса тела больной на момент окончания лечения составила 67 кг (индекс массы тела < 25 кг/м²), НОМА-индекс менее 2. После окончания лечения пациентка продолжала соблюдать рекомендованный режим питания и дозированных физических нагрузок. Прием метформина продолжен еще в течение 6 мес после окончания ПВТ. При динамическом наблюдении авиремия сохранялась через 6 (стойкий вирусологический ответ), 12 и 24 мес (длительный вирусологический ответ) после окончания ПВТ. К настоящему времени (май 2012 г.) период наблюдения после окончания лечения составил почти 6 лет, авиремия сохраняется.

Н.А. Мухин. Индивидуализация лечения (персонифицированная терапия) – оптимизация длительности лечения в зависимости от динамики виремии, повышение приверженности пациента к лечению, своевременная профилактика и коррекция нежелательных явлений, психологическая поддержка обеспечивают повышение эффективности лечения но, в целом, почти в 40% случаев противовирусная терапия оказывается неэффективной. Соответственно в более эффективном лечении нуждается целый ряд категорий больных ХГС, особенно тех, у кого первый курс лечения оказался неудачным. В этой связи перспективным представляется опыт использования препаратов с прямым противовирусным действием, которые блокируют репликацию HCV.

Д.Т. Абдурахманов. В настоящее время изучается целый ряд препаратов с различным механизмом действия (иммуномодуляторы, терапевтические вакцины, новые молекулы интерферонов, ингибиторы репликации вируса и блокирующие проникновение вируса в клетку). Наибольший интерес сейчас

представляют препараты с прямым противовирусным действием, прежде всего ингибиторы протеазы и полимеразы вируса. К настоящему времени в мире (в США и странах Западной Европы) для лечения больных ХГС зарегистрированы теллапревир и боцепревир. В настоящее время эти препараты применяются в составе комбинированной терапии с ПЭГ-ИФН и рибавирином в течение 12 нед (теллапревир) или 24–44 нед (боцепревир) у больных ХГС, инфицированных 1 генотипом HCV. Тройная терапия увеличивает частоту стойкого вирусологического ответа почти в 1,5–2 раза по сравнению со стандартной [14, 15]. Другим несомненным преимуществом тройной терапии является возможность сокращения общей длительности лечения. Недавно появились данные о возможности сокращения до 12 нед (!) общей длительности терапии комбинацией теллапревира, ПЭГ-ИФН и рибавирина прежде всего у больных с 1 генотипом HCV, не имеющих цирроза печени, с СС-генотипом гена IL-28B и достигших быстрого вирусологического ответа.

Сейчас в мире проходит несколько пилотных исследований II и III фазы комбинации препаратов с прямым противовирусным действием (ингибиторы протеазы в сочетании с ингибиторами полимеразы) без использования интерферона-альфа и рибавирина. Данные схемы лечения позволяют значительно расширить возможности противовирусной терапии особенно у пациентов с непереносимостью или развитием осложнений в результате применения интерферона-альфа.

Н.А. Мухин. Таким образом, в ближайшее десятилетие мы можем ожидать существенного прогресса в лечении хронического гепатита С, связанного с широким внедрением в клиническую практику нового класса препаратов, которые напрямую подавляют репликацию вируса. Совершенствование противовирусной терапии ХГС позволит увеличить эффективность и уменьшить продолжительность лечения, а в перспективе улучшить возможности лечения ряда категорий больных, у которых применение интерферона-альфа сопряжено с высоким риском развития осложнений (пациенты с декомпенсированным циррозом печени, после трансплантации печени и других органов, с аутоиммунными нарушениями). Все это позволит в ближайшем будущем утвердить в реальной клинической практике, а не только в научных исследованиях, персонифицированный подход в оценке прогноза заболевания и тактики лечения при хроническом гепатите С.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Кафедра терапии и профессиональных болезней

Мухин Николай Алексеевич — д-р мед. наук, проф., академик РАН и РАМН, зав. кафедрой, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им.Е.М. Тареева.

Абдурахманов Джамал Тинович — д-р мед. наук, проф.; e-mail: abdjamal@mail.ru

Лопаткина Татьяна Николаевна — канд. мед. наук, доцент.

Бурневич Эдуард Збигневич — канд. мед. наук, доцент.

Никулкина Елена Николаевна — ассистент кафедры.

НИИ ревматологии РАМН

Лаборатория изучения ревматологических проблем заболеваний печени

Игнатова Татьяна Михайловна — д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник.

Розина Тэона Павловна — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Боткин С.П.** Острый инфекционный катарр желчных протоков. (Лекция читана на амбулаторном больном). Еженедел. клин. газета 1888; 37—38: 795—803.
2. **Сергиев П.Г., Тареев Е.М., Гонгаева А.А.** и др. Вирусная желтуха (эпидемический гепатит в связи с иммунизацией человеческой сывороткой). Тер. арх. 1940; 6: 596-611.
3. Findley, MacCallum. Trans. Roy. Trop. Med. Hyg. 1937; 31: 297.
4. **Blumberg B., Alter H., Visnich S.** New antigen in leukaemia sera. J.A.M.A. 1965; 191(15): 541—546.
5. **Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J.** et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359—362.
6. **Poynard T., Bedossa P., Opolon P.** Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet, 1997; 349: 825—832.
7. **Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L.** et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. Diabetes 2004; 53(8): 2087—2094.
8. **Reaven G.M.** Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595—1607.
9. **Romero-Gomez M., Del Mar Vitoria M., Andrade R.J.** et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Gastroenterology 2005; 128: 636—641.
10. **Байжанова Ж.Ж., Игнатова Т.М., Некрасова Т.П.** и др. Метаболический синдром у больных хроническим гепатитом С, обусловленным 1 генотипом вируса. Вестн. РАМН 2011; 1: 3—7.
11. **Martínez S.M., Crespo G., Navasa M., Forns X.** Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology 2011; 53(1): 325—335.
12. **Clark P.J., Patel K.** Noninvasive tools to assess liver disease. Curr Opin Gastroenterol. 2011; 27(3): 210—216.
13. **Ge D., Fellay J., Thompson A.J.** et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 46: 399—401.
14. **Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G.** et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study. Hepatology 2010; 52: 427A.
15. **Poordad F., McCone J., Bacon B.R.** et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (p/R) for treatment-naïve patients with hepatitis C virus (HVR) genotype (G) 1: SPRINT-2 final results. Hepatology 2010; 52: 402A.

Поступила 01.06.12