Успешная противовирусная терапия хронического гепатита С у пациента после хирургического лечения гепатоцеллюлярной карциномы (клиническое наблюдение)

И.Г. Никитин[1], И.Е. Байкова[1], Л.М. Гогова[1], В.М. Волынкина[1], П.О. Богомолов[2], О.С. Кузьмина[2], А.Л. Пылев[3], И.В. Сагайдак[3], Ю.И. Патютко[3]

[1]ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава;
[2]Гепатологический центр МОНИКИ; [3]РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

***Контакты:** Игорь Геннадиевич Никитин nig@aha.ru*

Описано клиническое наблюдение успешного противовирусного лечения хронического вирусного гепатита С после оперативного лечения гепатоцеллюлярной карциномы, развившейся на фоне сформированного компенсированного цирроза печени. Также представлены современные подходы к тактике выбора противовирусной терапии и оценены ее возможности у пациентов с различными способами хирургического лечения гепатоцеллюлярной карциномы.

***Ключевые слова:** хронический гепатит С, гепатоцеллюлярная карцинома, противовирусная терапия*

Successful antiviral therapy for chronic hepatitis C in a patient after surgery for hepatocellular carcinoma (a clinical observation)

I.G. Nikitin[1], I.E. Baikova[1], L.M. Gogova[1], V.M. Volynkina[1], P.O. Bogomolov[2], O.S. Kuzmina[2], A.L. Pylev[3], I.V. Sagaidak[3], Yu.I. Patyutko[3]

[1]N.I. Pirogov Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care;
[2]Hepatology Center, Moscow Regional Clinical Research Institute;
[3]N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes a case of successful treatment for chronic viral hepatitis C after surgery for hepatocellular carcinoma developing in the presence of evolved compensated hepatic cirrhosis. It also gives current approaches to choosing antiviral therapy and estimates its possibilities in patients with different surgical options for hepatocellular carcinoma.

***Key words:** chronic hepatitis C, hepatocellular carcinoma, antiviral therapy*

Хронический гепатит С (ХГС) в настоящее время рассматривается как одна из основных причин развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 2]. Длительное наблюдение как за естественным течением заболевания, так и за течением его в особых популяционных группах (лица с избыточной массой тела, синдромом перегрузки железом, сопутствующим хроническим алкоголизмом, ВИЧ-коинфекцией), а также морфологической картиной выявляемых изменений позволило обозначить основную линию терапевтической стратегии ХГС. В настоящее время с позиции доказательной медицины основным и, наверное, единственным эффективным методом лечения ХГС считается комбинированная терапия пегилированными аналогами интерферона (ИФН) альфа в сочетании с рибавирином, нуклеозидным аналогом гуанозина [3–5]. Главная цель такого лечения заключается в достижени устойчивого вирусологического ответа (УВО), который подразумевает прежде всего стойкую и неопределенно длительную авиремию после окончания противовирусной терапии (ПВТ). Именно это состояние в настоящее время ассоциируется с принципиальной возможностью излечения пациентов от ХГС [6, 7].

На сегодня накоплен большой опыт, оценивающий результативность стандартной ПВТ ХГС, позволивший выявить ряд существенных факторов, с которыми ассоциировано достижение УВО. Известно, например, что такие факторы, как избыточная масса тела, метаболический синдром, перегрузка железом, коинфекция с другими гепатотропными вирусами, злоупотребление алкоголем, расовые различия, рассматриваются как негативные факторы, связанные с конкретным пациентом и ассоциированные с более низкой частотой достижения УВО. Кроме того, сам вирус гепатита С (HCV) характеризуется генетической неоднородностью и, например, его генотипы 1, 4, 6 также сопряжены с более низкой частотой достижения УВО [8, 9]. Очевидно, и это подтверждают последние научные и клинические исследования, среди пациентов с ХГС имеется и генетическая составляющая, позволяющая у части пациентов предсказать вероятность достижения УВО на фоне стандартной ПВТ. Так, например, опубликованы данные многих

исследовательских групп, изучивших полиморфизм гена *ILB28* у пациентов с ХГС, которым была проведена стандартная ПВТ пегилированными ИФН и рибавирином. При этом практически все исследователи сходятся во мнении, что именно TT- генотип *ILB28* ассоциирован с достоверно более высокой частотой достижения УВО независимо от генотипа, что позволяет рассматривать исследование полиморфизма гена *ILB28* как дополнительный критерий для индивидуализации ПВТ [10,11]. Благодаря современным знаниям о динамике виремии в процессе ПВТ, возможности коррекции индивидуальных факторов, отрицательно влияющих на эффективность терапии, сопоставлению этих данных с результатами генетического и морфологического исследований специалист с большей или меньшей степенью вероятности может прогнозировать достижение УВО у конкретного пациента. К сожалению, на практике наблюдаются случаи «неудачной» ПВТ ХГС — отсутствие ответа на лечение, рецидив после завершения и «прорыв» виремии в процессе казалось бы успешной вначале ПВТ. Именно эта категория пациентов в настоящее время рассматривается специалистами как особая и нуждающаяся в совершенствовании подходов в модернизации ПВТ («тройная терапия» с использованием ингибиторов протеазы/полимеразы HCV, ингибиторов циклофиллина) — с одной стороны, поиск неких дополнительных причин (возможно, генетических или иных индивидуальных факторов), способных повлиять на результаты ПВТ ХГС, — с другой. В связи с этим весьма актуален вопрос о повторной ПВТ ХГС [12, 13]. Сегодня уже понятно, что далеко не все пациенты смогут достичь УВО при повторной ПВТ. Принимая решение о повторной ПВТ, мы учитываем множество параметров, среди которых данные и морфологические, и о предшествующей вирусной кинетике на фоне ПВТ, и о возможной редукции негативных факторов пациента (метаболический синдром, перегрузка железом, злоупотребление алкоголем), а в последнее время и генетические данные [14]. Каждый случай достижения УВО у пациента с ХГС — это заслуга практикующего врача, особенно в случае повторной ПВТ.

Ниже описан клинический случай успешного повторного противовирусного лечения с достижением полного УВО, наблюдаемого уже в течение 2 лет у пациента после хирургического лечения ГЦК.

Пациент К., 48 лет. В 2004 г. впервые был диагностирован ХГС. В клинику госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РГМУ пациент поступил в марте 2005 г. для возможного включения в протокол международного мультицентрового плацебоконтролируемого клинического исследования, призванного оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость нуклеозидного аналога вирамидина в сочетании с пегилированнным ИФН альфа-2а (пегасис) в сравнении с сочетанным использованием рибавирина и пегилированного ИФН альфа-2а (пегасис) в стандартных дозировках у пациентов с ХГС в параллельных группах (международное название протокола «VISER–II»). Результаты обследования пациента на этапе скрининга приведены ниже.

Клинический анализ крови: *гемоглобин — 146 г/л, эритроциты — $4,8\times10^{12}$/л, лейкоциты — $6,4\times10^{9}$/л, палочкоядерные лейкоциты — 4%, сегментоядерные лейкоциты — 63%, эозинофилы — 1%, базофилы — 2%, моноциты — 4%, лимфоциты — 26%, тромбоциты — 202×10^{9}л, СОЭ — 15 мм/ч.*

Биохимический анализ крови: *аланинаминотрансфераза — 126 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза — 92 МЕ/л, гамма-глутамилтранспептидаза — 90 МЕ/л, щелочная фосфотаза — 64 МЕ/л, альбумин — 46 г/л, K^+ — 4,2 ммоль/л, Na^+ — 140 ммоль/л, Cl^- — 110 ммоль/л, глюкоза — 4,8 ммоль/л, мочевина — 6,4 ммоль/л, креатинин — 86 мкмоль/л, ферритин — 460 ммоль/л, железо сыворотки — 31 мкмоль/л.*

Коагулограмма: *международное нормализованное отношение — 1,24, протромбиновый индекс — 78%.*

Иммунологические и серологические исследования *позволили исключить маркеры инфекций вируса гепатита В (HBV), гепатита D (HDV), ВИЧ-антитела I–II, а также такие заболевания, как наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, дефицит альфа1-антитрипсина.*

Исследование *спектра соответствующих* ***аутоантител*** *позволило исключить аутоиммунный генез цитолиза.*

Иммуноферментный анализ: *анти-HCV_{total} — положительный с подтверждающим тестом.*

ПЦР-РТ *(Cobas Amplicor Taqman 2.0) — HCV RNA 10680000 МЕ/мл при нижнем пороге чувствительности 50 МЕ/мл.*

Ультразвуковое исследование *(УЗИ) печени не выявило очаговых образований, отмечалось незначительное увеличение печени при нормальных размерах селезенки и диаметра портальной и селезеночной вен.*

Показатель ***уровня альфа-фетопротеина*** *составил 30 ЕД/мл, что согласно требованиям протокола послужило формальным поводом выполнить пациенту компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости.*

По данным ***КТ****, выявили незначительную гепатомегалию при нормальных размерах селезенки, а также нормальные размеры диаметров портальной и селезеночной вен. Очаговой патологии при этом не выявлено.*

Пункционная биопсия печени: *картина формирующегося ЦП с признаками умеренной гистологической активности; A2F4 по METAVIR.*

Все лабораторные тесты на этапе скрининга и в процессе участия пациента в протоколе клинического исследования выполнялись в центральной лаборатории COVANCE, Брюссель. Морфологическая оценка препаратов проводилась профессором V.J. Desmet на медицинском факультете Брюссельского Университета.

Анализ данных скринингового исследования пациента К. позволил констатировать, что, во-первых, пациент полностью отвечал критериям включения данного протокола, во-вторых, наличие у пациента ЦП несмотря на отсутствие лабораторных признаков печеночно-клеточной недостаточности и инструментальных признаков портальной гипертензии. Только морфологическое исследование позволило диагностировать цирротическую трансформацию (согласно требованиям протокола допускалось включение не более 20 % пациентов с циррозом печени без признаков декомпенсации).

Динамическая оценка лабораторных показателей, данных инструментальных методов обследования, кинетики виремии подтвердила отсутствие ответа на ПВТ, основу которого составлял пегилированный ИФН альфа-2а (пегасис) в стандартной дозировке 180 мкг с однократным приемом в неделю совместно с исследуемым препаратом (расслепление кодов продемонстрировало, что пациент получал рибавирин в дозе 1000 мг/сут). С учетом основной цели исследования VISER II (оценка профиля безопасности, переносимости и клинической эффективности основного исследуемого препарата — вирамидина) пациенту был проведен полный курс ПВТ в течение 48 нед, несмотря на отсутствие достоверно значимой положительной динамики виремии с последующим периодом наблюдения в течение 24 нед. Что дополнительно обращало на себя внимание в процессе наблюдения за пациентом во время участия его в протоколе? Отсутствие достоверной положительной динамики виремии сочеталось у пациента пусть и не со столь значительным, но все же стабильным и прогредиентным повышением уровня альфа-фетопротеина: его уровень к концу периода наблюдения составлял уже 80 ЕД/мл. Выполненное повторное УЗИ органов брюшной полости по-прежнему не выявляло очаговых изменений в паренхиме печени. Пациент был выписан под амбулаторное наблюдение с рекомендацией динамической оценки лабораторных показателей, УЗИ органов брюшной полости и уровня альфа-фетопротеина с периодичностью как минимум 1 раз в 6 мес. К сожалению, пациент был доступен только при телефонных контактах, результаты рекомендованных обследований присылались большей частью по электронной почте. Очередные результаты анализов выявили чрезвычайно высокий уровень альфа-фетопротеина, достигающий 1600 ЕД/мл (!). Это обстоятельство послужило основанием для УЗИ органов брюшной полости, благодаря которому в феврале 2007 г. обнаружили очаговое образование правой доли диаметром более 13 см. Дополнительно проведенное КТ-исследование с контрастированием позволило диагностировать ГЦК с локализацией во всех сегментах правой доли с переходом на 4-й сегмент; размер опухолевого конгломерата составил 17 см. Пациент был направлен в РОНЦ РАМН для определения дальнейшей тактики ведения.

Пациент К. поступил в отделение опухолей печени и поджелудочной железы 7 марта 2007 г., где были проведены некоторые дополнительные исследования, позволившие подтвердить диагноз ГЦК (T4N0M0) на фоне сформированного ЦП без признаков декомпенсации в исходе ХГС. Дополнительно проведенное ангиографическое обследование выявило субтотальное опухолевое поражение правой доли печени с вовлечением правой ветви воротной вены и наличием проллабирующего тромба в просвете левой ветви воротной вены. 27 марта 2007 г. пациенту была проведена операция. Приводим краткий протокол: Двухподреберный доступ. При ревизии в брюшной полости выявлено незначительное количество свободной жидкости. В печени определяются умеренные цирротические изменения. Всю правую долю печени с вовлечением 4-го сегмента занимает опухолевое образование до 15 см в диаметре. Произведена лимфодисекция ворот печени. Скелетированы воротные структуры печени. Выделен, перевязан и пересечен пузырный проток, пузырная артерия. Выделены, перевязаны и пересечены правая печеночная артерия, правая ветвь воротной вены и правый печеночный проток. Мобилизирована правая доля печени. Выделены и перевязаны короткие печеночные вены. Сформирован туннель между нижней полой веной и паренхимой печени от портальных до кавальных ворот печени. В сформированный туннель проведена лигатура. В кавальных воротах перевязана правая печеночная вена. Пережата гепатодуоденальная связка (9 мин). С использованием аппарата HABIB SEALER выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Раневая поверхность печени прошита, обработана аргоновым коагулятором и укрыта гемостатической губкой «Тахокомб». Гемостаз. Брюшная полость дренирована двумя дренажами и ушита послойно. Обработка йодом. Асептическая повязка. Объем кровопотери — 1500 мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений и 10 апреля 2007 г. пациент был выписан под амбулаторное наблюдение. 15 мая 2007 г. пациент явился в клинику госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РГМУ, где при обследовании существенных изменений в показателях клинического и биохимического анализов не отмечено, а уровень альфа-фетопротеина составил 10 МЕ/мл. Отсутствие признаков декомпенсации заболевания печени, полная нормализация уровня альфа-фетопротеина позволили рассмотреть вопрос о повторной ПВТ. Ввиду того, что пациент проживал в Московской области, ПВТ проводилось на базе Гепатологического центра МОНИКИ. Лечение включало применение пегилированного ИФН альфа-2а (пегасис) в дозе 180 мкг 1 раз в неделю в сочетании с рибавирином в дозе 1200 мг/сут в 2 приема (масса тела у пациента на тот момент равнялась 80 кг). Длительность ПВТ составила 48 нед с последующим периодом наблюдения. Серьезных побочных эффектов в процессе такого лечения не наблюдали (хотя вероятность их развития была высока вви-

ду сформированного ЦП), к коррекции доз и кратности введения ИФН и рибавирина не прибегали. Интересно отметить, что при динамическом исследовании уровня HCV RNA на 4-й и 12-й неделях ПВТ у пациента отмечалась авиремия, при том, что в предшествующий период ПВТ с использованием абсолютно идентичного режима лечения никакой значимой динамики виремии не наблюдалось.

Описанный клинический случай представляет, по нашему мнению, ценность по целому ряду позиций. Во-первых, интересен сам факт достижения УВО у пациента со сформированным циррозом печени, к тому же инфицированного генотипом 1 HCV. Во-вторых, с большой долей вероятностью, можно предполагать, что неудачная предшествующая ПВТ ХГС у пациента К. была связана, возможно, с формирующейся ГЦК, которая, несмотря на проводимые ранее методы обследования, не была диагностирована. Интересен и тот факт, что, несмотря на столь значительные размеры ГЦК в виде большого солитарного образования, была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия; это стало возможным еще потому, что ГЦК в данном случае была осложнена развитием тромбоза правой ветви воротной вены, вероятно, сдерживающего процессы распространения опухоли на левые отделы печени. И, если в отношении результатов лечения ХГС в нашем случае имеются более или менее четкие представления, то вероятность рецидива ГЦК у подобных пациентов остается серьезной проблемой.

Известно, что ГЦК является одной из основных причин смертности среди пациентов с онкологическими заболеваниями [15]. Последние достижения в области оценки естественного течения, совершенствование методов лабораторной и инструментальной диагностики, внедрение методов локальной (региональной) терапии (радиочастотная абляция, химиоабляция и др.) позволили улучшить показатели выживаемости пациентов с ГЦК. При этом многими исследователями подчеркивается, что частота рецидива ГЦК после успешного на первом этапе лечения, составляет около 50% [16]. Данное обстоятельство, конечно же, диктует необходимость поиска адъювантной терапии, позволяющей улучшить показатели выживаемости и снизить частоту рецидива ГЦК. Одним из таких методов, по мнению некоторых исследователей, может рассматриваться применение ИФН альфа. На чем базируется подобное решение специалистов? Во-первых, на основных биологических эффектах самого ИФН альфа: антипролиферативного, противоопухолевого и иммуномодулирующего. Во-вторых, в большинстве случаев развитие ГЦК тесно связано с вирусами гепатита B, C и D, что подтверждает целесообразность использования ИФН альфа. В одной из недавно опубликованных работ был представлен систематический обзор, включивший метаанализ рандомизированных и когортных исследований за период с 2004 по 2008 г. [17]. Анализировались исследования, в которых фигурировали пациенты с четко доказанной вирусной природой ГЦК в исходе вирусного гепатита B и C, прошедших терапию ИФН альфа и подвергшихся затем методам хирургического лечения (резекция или абляция) (I группа анализа); пациенты с различными вариантами ПВТ с использованием ИФН альфа и группой контроля (II группа анализа); пациенты с рецидивом ГЦК, у которых оценивалась дальнейшая продолжительность жизни и общая выживаемость (III группа анализа). Всего было выбрано 13 исследований (9 строго рандомизированных, 4 когортных), включивших в себя в общей сложности 1180 пациентов. Хирургические методы лечения ГЦК применяли в 9 исследованиях, абляция была использована в качестве метода лечения в 8 исследованиях. Во всех исследованиях использовался ИФН альфа как рекомбинантный (различные его варианты), так и натуральный. Результаты анализа продемонстрировали, что назначение адъювантной терапии ИФН альфа у пациентов с ГЦК достоверно повышало выживаемость пациентов и снижало частоту рецидивов опухоли на первом году наблюдения на 7,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 3,7–11,8%), на 2-м году — на 35,4% (95% ДИ 30,7–40,0%) и на 3-м году — на 14% соответственно (95% ДИ 8,6–19,4%) ($p < 0,01$). Кроме того, установлено, что множественные формы ГЦК и использование абляции были независимыми предикторами худшего прогноза результатов лечения. Наилучшие результаты интерферонотерапии у пациентов с ГЦК в качестве адъювантного лечения отмечены в случаях, когда ГЦК возникала на фоне ЦП, ассоциированного с ХГС.

Полученные таким образом данные, по нашему мнению, вполне обоснованно позволяют рассматривать использование ИФН альфа у пациентов с ГЦК в исходе ХГС, позволяющее не только снизить частоту рецидива опухоли, но и в ряде случаев достичь УВО в отношении ХГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009;49:1335–74.

2. El–Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007;132:2557–76.

3. McHutchinson J.G., Lawitz E.J., Schiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2009;361:580–93.

4. Pegintron. Summary of Product Characteristics. Bruxelles, Belgium: SP Europe.

5. Jensen D.M., Freilich B., Andreone P. et al. Pegylated interferon alfa-2a (40kDa) plus ribavirin (RBV) in prior non-responders to pegylated interferon alfa-2b (12kDa)/RBV: final efficacy and safety outcomes of the REPEAT study. Hepatology 2007;46:291A.

6. Ferenci P., Freid M.W., Schiffman M.L. et al. Predicting sustained virological responces in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alfa-2a (40kDa)/ribavirin. J Hepatol 2006;43:425–33.

7. Sanchez-Tapias J.M., Diago M., Escartin P. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. Gastroenterology 2006;131:451–60.

8. Freid M., Jensen D., Rodriguez Torres M. et al. Improved sustained virological response (SVR) rates with higher, fixed doses of peginterferon alfa-2a (40kDa) (PEGASYS) plus ribavirin (RBV) (COPEGUS) in patients with “difficult-to-cure” characteristics. Hepatology 2006;44:314A.

9. Ferenci P, Laferl H., Scherzer T.M. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. Gastroenterology 2008;135:451–8.

10. Ge D.L., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in *ILB28* predicts hepatitis C treatment — induced viral clearance. Nature 2009;469:399–401.

11. Tanaka Y., Nishida N., Sugiama M. et al. Genome-wide association of *ILB28* with response to pegylated interferon-alfa and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009;41:110–09.

12. Jensen D.M., Marcellin P., Freilich B. et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alfa2b: a randomized trial. Ann Int Med 2009;15:528–40.

13. Bacon B.R., Shiffman M.L., Everson G.T. et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with daily interferon alacon-1/ribavirin after non-response to pegylated interferon/ribavirin: DIRECT results. Hepatology 2009;49:1838–46.

14. Clinical Dillemas in viral liver disease. Foster G., Rajender K. (eds). Wiley-Blackwell, 2011.

15. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M. et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology 2004;127:5–16.

16. Kubo S., Nishigushi S., Hirogashi K. et al. Effects of long-term postoperative interferon-alfa therapy on intrahepatic reccurence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. Ann Int Med 2001;134:963–67.

17. Shen Y.C., Hsu C., Chen L.T. et al. Adjuvant interferon therapy after curative for hepatocellular carcinoma (HCC): A meta-regression approach. J Hepatol 2010.