

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Э.З. Бурневич, Т.Н. Лопаткина

Кафедра терапии и профзаболеваний Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Обсуждаются эпидемиология, особенности течения и осложнений хронического гепатита С (ХГС) у лиц пожилого возраста. Представлены показания и возможные противопоказания к назначению противовирусной терапии (ПВТ) у этой категории больных. Отмечается, что у пожилых больных ХГС часто отмечаются неудовлетворительные результаты ПВТ, что может быть обусловлено сочетанием ряда неблагоприятных факторов (продвинутый фиброз печени, инфицирование 1-м генотипом HCV, высокая вирусная нагрузка, наличие стеатогепатита метаболического и алкогольного генеза, низкая приверженность ПВТ в связи с плохой переносимостью лечения и т. д.). Вопрос о целесообразности ПВТ у больного ХГС пожилого возраста с оценкой соотношения польза/риск должен быть решен в каждом наблюдении в индивидуальном порядке с учетом всех факторов (сопутствующие заболевания, активность ХГС, стадия заболевания и т. д.).

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, хронический гепатит С, пожилые, противовирусная терапия, интерферон  $\alpha$ , рибавирин

The present article discusses the epidemiology, the course and complications of chronic hepatitis C (CHC) in elderly patients. Indications and possible contraindications to antiviral therapy (AVT) in this category of patients are presented. It is noted that in elderly patients with chronic hepatitis C unsatisfactory results of AVT have been frequently reported, perhaps due to a combination of a number of adverse factors (progressive hepatic fibrosis, genotype 1 HCV infection, high viral load, presence metabolic and alcoholic steatohepatitis, low adherence to AVT due to poor tolerability of treatment, etc.). The problem of advisability of AVT in elderly patient with chronic hepatitis C adjusted for risk-benefit ratio should be resolved in each case individually, taking into account all factors (comorbidity, activity of chronic hepatitis C and stage of disease, etc.).

**Key words:** hepatitis C virus, chronic hepatitis C, elderly, antiviral therapy, interferon  $\alpha$ , ribavirin

**И**нфекция, вызываемая вирусом гепатита С (*Hepatitis C virus* — HCV), представляет собой клиническую проблему мирового масштаба, поскольку на сегодня ею поражено около 3 % населения планеты, что составляет, по данным ВОЗ, 170 млн человек [1]. При этом известно, что 10–20 % хронически инфицированных лиц достигают стадии цирроза печени (ЦП), а у 5 % отмечается развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2]. Среди HCV-инфицированных значительную долю составляют лица пожилого возраста ( $\geq 65$  лет).

### Эпидемиология HCV-инфекции у лиц пожилого возраста

Как известно, частота хронической HCV-инфекции нарастает с возрастом и в группе лиц старше 60 лет составляет 4,1 %, что существенно выше считающейся высокой распространенности инфекции (0,5–1,5 %) в популяциях Японии, Африки, юга США и Европы [2, 3]. Известно, что среди доноров в Италии anti-HCV (антитела к HCV) выявляются в 0,87 % наблюдений, но при этом отмечается различие в частоте

их обнаружения у пожилых доноров в возрасте 59–65 лет (2,5 %) и молодых доноров 18–28 лет (0,6 %) [4].

Распространенность HCV-инфекции среди лиц пожилого возраста колеблется в зависимости от региона. Например, в США показатели инфицированности пожилых относительно невысоки. Так, по данным эпидемиологического исследования National Health and Nutrition Examination Survey IV (1999–2002), частота обнаружения anti-HCV в общей популяции США составляет 1,6 %, причем наибольшая доля HCV-инфицированных выявляется в возрастной группе 45–49 лет (7,1 % среди мужчин и 2,3 % среди женщин), а среди лиц  $\geq 60$  лет anti-HCV выявляются в 1 % наблюдений [5]. Предыдущее эпидемиологическое исследование National Health and Nutrition Examination Survey III (1988–1994) также показало, что у лиц в возрасте 60–69 лет частота выявления anti-HCV составляет 0,9 %, а у лиц  $\geq 70$  лет — 1,0 % [6]. Более высокой частота HCV-инфекции оказалась в США у представители черной расы — 2,5 и 2,8 % соответственно в возрасте 60–69 и  $\geq 70$  лет

[6]. В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey IV показано, что наличие такого фактора риска, как гемотрансфузии, проведенные до 1992 г., частота выявления anti-HCV среди лиц  $\geq 60$  лет повышается до 4,9 % [5].

В Израиле частота выявления HCV-инфекции у лиц пожилого возраста также относительно невысока — 1,8 % [7].

В странах северо-западного региона Европы частота HCV-инфекции также невелика как в общей популяции, так и среди лиц пожилого возраста. Так, в Британии частота выявления anti-HCV колеблется от 0,7 до 1,07 %, при этом наибольшая инфицированность отмечена среди лиц, рожденных в 1946–1970 гг. [8]. В Германии инфицированность HCV составляет всего 0,4 % [9].

В противовес США и северо-западным регионам Европы в Японии и южных европейских странах (Италия, Испания, Франция) HCV-инфекция не просто часто выявляется у лиц пожилого возраста — она представляет собой болезнь пожилых. Так, по данным одного из исследо-

ваний, в Японии частота выявления anti-HCV у лиц  $\geq 60$  лет, госпитализированных в многопрофильный стационар, составляет 8,8 %, а на аутопсии частота инфицирования HCV достигает у этих больных 13,1 % [10]. По другим данным, в Японии частота выявления anti-HCV у лиц 80–89 лет достигает 41 % [11].

В Южной Европе, по данным эпидемиологических исследований, отмечена мозаичность распространения HCV-инфекции у лиц пожилого возраста. Если одни исследования указывают на относительно невысокую частоту выявления anti-HCV (5 % у лиц в возрасте 58–67 лет и 2 % в возрасте 68–77 лет [12], 3,3 % у лиц  $\geq 60$  лет [2]), то, по другим данным, частота выявления anti-HCV достигает 11 % с максимальной инфицированностью в возрастном интервале 70–79 лет [13]. По данным ряда исследований, в Южной Европе распространенность HCV-инфекции среди лиц  $\geq 60$  лет колеблется от 16,0–18,4 % [14, 15] до 42,0 % [16]. Во многих странах этого региона двое из трех человек  $> 80$  лет инфицированы HCV [17, 18].

У подавляющего числа лиц пожилого возраста с выявленными anti-HCV в сыворотке крови обнаруживается HCV RNA – 54,3 % [2], 87,4 % [5], 95 % [19], а лидирующим генотипом HCV является 1-й (63 %) [19].

Основным фактором риска инфицирования HCV в популяции лиц пожилого возраста являются гемотрансфузии, хотя показано значение хирургических операций, использования многоразовых шприцев, участия в боевых действиях, нанесения татуировок, медицинской профессии [2, 19]. Отмечается, что низкий социально-экономический уровень жизни также повышает возможность инфицирования населения пожилого возраста [7].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что в Южной Европе и Японии большинство лиц пожилого возраста с HCV-инфекцией были инфицированы в 1940–1960 гг., в то время как в США и Северной Европе большинство случаев инфицирования пришлось на 1960–1980 гг. В настоящее время в США и Северной

Европе отмечается постепенное старение инфицированного населения, что приводит к увеличению часты HCV-инфекции среди лиц пожилого возраста [20].

Особенно высока частота инфицирования HCV у пожилых больных, находящихся на программном гемодиализе. Нозокомиальная передача инфекции является лидирующей среди факторов риска заражения HCV в данной группе пациентов. Так, из 198 больных с терминальной почечной недостаточностью у 86 (43,4 %) больных в возрасте  $65,0 \pm 9,2$  года выявлены anti-HCV (преимущественно у мужчин – 62,8 %). Остальные 112 больных без маркеров HCV-инфекции были значительно моложе – средний возраст составил  $49,0 \pm 5,8$  года. Частота выявления HCV-инфекции не зависела от количества перелитых доз крови, но четко коррелировала с длительностью программного гемодиализа. Так, в группе 86 больных с anti-HCV средняя продолжительность гемодиализа составила  $50,0 \pm 8,6$  месяца, а у 112 больных без anti-HCV средние сроки лечения составили  $29,0 \pm 5,9$  месяца. Самые высокие показатели частоты обнаружения anti-HCV – 55,3 % – отмечены у больных в возрасте 55–64 лет [21]. В Японии среди пациентов на гемодиализе распространенность хронической HCV-инфекции увеличивается с возрастом и достигает пика в 60 лет [22]. Известно, что риск инфицирования HCV возрастает после первых десяти сеансов гемодиализа и составляет 10 % за год лечения. У пациентов с хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2, получающих программный гемодиализ, частота выявления HCV-инфекции повышается до 60,7 % [23].

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о серьезности проблемы HCV-инфекции у лиц пожилого возраста.

### Течение HCV-инфекции в пожилом возрасте

Как известно, хронический гепатит С (ХГС) развивается у 60–80 % инфицированных [24]. Несмотря на частое выявление фиброза печени при

ХГС, прогрессирование до ЦП отмечается только у 2–20 % пациентов при длительном течении инфекции. Как известно, частота ЦП нарастает с увеличением продолжительности инфицирования, в связи с чем продвинутые стадии заболевания (включая осложнение) часто свойственны лицам зрелого и пожилого возраста [25–28]. Как известно, средний возраст больных на стадии ХГС составляет 39,5 лет, при ЦП возрастает до 65,4 года, а ГЦК чаще выявляется у больных в возрасте  $\geq 70$  лет [29]. Р. Simmonds и соавт. отметили, что частота выявления ЦП среди 608 больных ХГС увеличивалась с возрастом от 3 % у моложе 30 лет до 7 % в возрастной группе 30–39 лет и 43 % у больных старше 60 лет [30]. В группе больных ХГС старше 50 лет смертность была в 6 раз выше независимо от наличия или отсутствия ЦП и в 20 раз выше, если имел место ЦП. У больных пожилого возраста, инфицированных HCV, регулярное употребление алкоголя драматически повышает риск развития ЦП [2].

Риск развития ЦП особенно высок при инфицировании во взрослом возрасте. Так, среди больных с четкими данными о сроке инфицирования (гемотрансфузии в анамнезе) наблюдается обратная зависимость между возрастом инфицирования и средним сроком формирования ЦП: при инфицировании в возрасте 21–30 лет среднее время формирования ЦП составляет 33 года, в то время как в группе инфицированных в возрасте  $> 40$  лет – 16 лет [26]. Аналогичные данные представили Tong M.J. и соавт. при оценке течения HCV-инфекции у 103 больных, имевших гемотрансфузии в возрасте до 50 лет, и у 28 пациентов, получивших гемотрансфузию в возрасте  $\geq 50$  лет. В первой группе среднее время развития ЦП составило 23,6, во второй – 9,8 года [27]. Roynard T. и соавт. показали, что скорость нарастания фиброза с F0- до F4-стадии значительно выше у лиц старше 50 лет [28].

Риск развития ГЦК при HCV-инфекции ассоциируется со стадией ЦП и составляет 3–8 % за год наблюдения [31], при этом средний срок развития ГЦК составляет 28–30 (8–42)

лет [27]. Риск ГЦК увеличивается с возрастом больных, при этом опухольный процесс развивается более быстрыми темпами у пожилых [27]. Так, по данным Tong M.J. и соавт., среднее время формирования ГЦК в группе больных, инфицированных в возрасте < 50 лет, составило 31,5, а в возрасте ≥ 50 лет — 14,7 года [27]. Сходные данные о быстром прогрессировании HCV-инфекции до ГЦК у лиц пожилого возраста приводятся в других работах [32]. Японские авторы оценили скорость формирования ГЦК у anti-HCV-позитивных лиц ≥ 80 лет на стадии ЦП и без ЦП [33]. Оказалось, что кумулятивная частота ГЦК продолжает расти через 7 лет наблюдения как при наличии, так и в отсутствие ЦП.

Как известно, развитие ГЦК возможно у 3,5 % лиц, достигших стойкого вирусологического ответа (СВО) в результате противовирусной терапии (ПВТ) [34]. Оказалось, что больные с формированием ГЦК были старше (58 и 49 лет;  $p = 0,002$ ).

При длительном течении HCV-инфекции нарастает частота внепеченочных поражений, свойственных в большей степени женщинам среднего и пожилого возраста. Наиболее частым внепеченочным проявлением HCV-инфекции является смешанная криоглобулинемия II типа, наблюдаемая у 20–50 % больных, из которых 10–30 % пациентов демонстрируют клинические проявления криоглобулинемического васкулита — сосудистую пурпуру, артралгии, полиневропатию, криоглобулинемический гломерулонефрит. У части пожилых больных криоглобулинемический васкулит может определять прогноз заболевания и становиться причиной смерти при развитии быстро прогрессирующего гломерулонефрита с исходом в хроническую почечную недостаточность или генерализованного васкулита с мультиорганным поражением [35].

Причины быстрого прогрессирования HCV-инфекции в пожилом возрасте многообразны, включая в т. ч. снижение перфузии печени [28]. Это подтверждается тем фактом, что в прогрессировании фиброза печени после ортотопической трансплантации пече-

ни большее значение имеет возраст донора, а не реципиента [36].

По данным исследования, проведенного во Франции, показано, что при HCV-инфекции у лиц > 65 лет в сравнении с молодыми по данным биопсии печени чаще отмечаются мостовидный фиброз и ЦП. Так, у 58 % пациентов старше 80 лет, у 37 % в возрасте 65–80 лет и у 14 % моложе 65 лет был выявлен ЦП [25]. В другом исследовании при обследовании лиц, инфицированных в возрасте < 20 лет, по данным биопсии печени частота ЦП составила в возрасте 26–40 лет 11 %, 41–60 — 33 %, старше 60 лет — 78 % [37]. Многофакторный анализ показал, что в случае продолжительности инфекционного процесса более 50 лет ЦП развивается у подавляющего числа инфицированных.

Brind A.M. и соавт. показали, что среди 20 больных > 65 лет с HCV-инфекцией ЦП был выявлен у 12 человек, ЦП и ГЦК — у 6, ХГС — только у 2. Еще у 3 больных, которым не проводилась биопсия печени, отмечено развитие ГЦК. Из 25 наблюдавшихся пациентов 9 умерли, причем 7 из них — от HCV-ассоциированных причин (включая внепеченочные поражения — неходжкинскую лимфому и фиброзирующий альвеолит) [19].

Таким образом, HCV-инфекция у лиц пожилого возраста характеризуется агрессивностью течения с высокой частотой формирования ЦП, ГЦК, внепеченочных поражений.

### Противовирусная терапия ХГС у пожилых

Серьезный прогноз HCV-инфекции (риск развития ЦП, его декомпенсации, формирование ГЦК) у лиц пожилого возраста заставляет рассматривать целесообразность ПВТ у этой категории больных. Особенно серьезным представляется прогноз пожилых пациентов с HCV-инфекцией при обнаружении смешанной криоглобулинемии II типа, сопряженной с риском развития криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, что заставляет в обязательном порядке проводить ПВТ у данной категории больных.

Важным фактором, определяющим решение о проведении ПВТ, является

стадия фиброза. Однако проведение биопсии печени для оценки стадии заболевания затруднительно у лиц пожилого возраста. Вероятно, что внедряемые в практическую гепатологию современные неинвазивные методы определения активности и стадии HCV-инфекции (ФиброТест, АктиТест, ФиброМакс, эластография печени) могут облегчить работу врача. Однако следует помнить, что одним из учитываемых в тесте ФиброТест параметров является возраст больных, что может приводить к гипердиагностике стадии фиброза.

В то же время сопутствующая соматическая патология в виде признаков распространенного атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, почек, головного мозга, облитерирующий атеросклероз магистральных артерий конечностей), поражения дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких) может в значительной степени затруднять проведение ПВТ в связи с развитием интерферон- и рибавирин-индуцированной анемии, усиливающей органный ишемии и риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта, нарастания степени дыхательной недостаточности. Считается, что ПВТ не показана лицам с неблагоприятным прогнозом из-за тяжелой артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, с плохо контролируемым сахарным диабетом, при наличии тяжелой хронической обструктивной болезни легких, других декомпенсированных заболеваний [38]. В связи с этим всем больным пожилого возраста, инфицированным HCV, при планировании ПВТ показано детальное обследование, направленное на уточнение состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек.

Нарушение пуринового обмена (гиперурикемия, гипоурикозурия), свойственное лицам пожилого возраста, может реализовываться в повышении риска развития острого подагрического артрита и острой мочекаменной блокады в результате гиперурикемического эффекта рибавирина.

Наконец, нередкое наличие иммуноопосредованных заболеваний (болез-

ни ревматического круга, псориаз, воспалительные заболевания кишечника) делают проведение ПВТ у лиц пожилого возраста невозможным.

Как известно, современным стандартом ПВТ ХГС является комбинация пегилированного интерферона  $\alpha$  (Пег-ИФН- $\alpha$ ) и рибавирина [39]. В качестве основной цели ПВТ следует достижение клиренса НСV, что обеспечивает профилактику развития ЦП, его декомпенсации, формирования ГЦК и внепеченочных поражений. Настоящие рекомендации по ПВТ ХГС основаны на результатах крупных клинических исследований [40, 41], в которые не включались больные > 65 лет [42]. Из этих исследований исключались также больные с тяжелым поражением сердца, легких, мозга, почек, с деменцией, депрессией и анемией. Поэтому интерпретация полученных данных на популяцию лиц пожилого возраста в значительной степени затруднена. В то же время существует ряд исследований, посвященных ПВТ ХГС у лиц пожилого возраста, хотя число их невелико.

### Монотерапия ИФН- $\alpha$

Ряд исследований по оценке ПВТ у лиц пожилого возраста был проведен еще в эпоху монотерапии ИФН- $\alpha$ , когда эффект лечения оценивался по нормализации уровня аминотрансфераз. Bresci G. и соавт. сравнили результаты ПВТ ИФН- $\alpha$  в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в группах больных < 65 и  $\geq$  65 лет и не получили разницы ( $p = 0,85$ ) [43]. Не отмечено также разницы по результатам монотерапии ИФН- $\alpha$ , по данным японских авторов, у больных < 60 и  $\geq$  60 лет [44]. Van Thiel D.H. и соавт. приводят аналогичные результаты применения ИФН- $\alpha$  в дозе 5 млн МЕ 3 раза в неделю у больных  $\geq$  65 лет и у пациентов, чей средний возраст составлял 44 года [45].

Alessi N. и соавт. изучили СВО и долгосрочный вирусологический ответ (14–82 месяца), последний оказался в группе пожилых — 8 % в сравнении с 13 % в группе молодых ( $p = 0,4$ ) [46].

В ретроспективном исследовании в Японии частота СВО в результате монотерапии ИФН- $\alpha$  (разные режимы и продолжительность) среди 84 боль-

ных в возрасте  $\geq$  65 лет составила 37,5 % (контрольной группы не было) [47].

По данным одного из исследований, при монотерапии ИФН- $\alpha$  частота СВО была одинаковой у больных  $\geq$  60 и < 60 лет (18 и 20 % соответственно) [46]. В другом исследовании показано, что монотерапия ИФН- $\alpha$  снижает печеночно-ассоциированную смертность у лиц > 60 лет [48]. Еще в одной работе продемонстрировано, что ПВТ ИФН- $\alpha$  у пациентов с ЦП в исходе ХГС (средний возраст — 57 лет) снижает риск развития ГЦК и улучшает выживаемость в сравнении с больными, не получавшими лечения [49].

### Комбинированная терапия ИФН- $\alpha$ и рибавирином

Комбинированная ПВТ ИФН- $\alpha$  и рибавирином у лиц пожилого возраста позволяет рассчитывать на более высокую частоту СВО. Так, по данным одного из исследований, частота СВО у лиц > 65 лет составила 45 % [25], по данным другого, — у больных со средним возрастом 65 лет — 33 % (у более молодых — 51 %) [50]. При срав-

Региональная Общественная организация «Профессиональная медицинская  
Ассоциация клинических фармакологов Санкт-Петербурга»  
Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга



Санкт-Петербург  
**13-14 октября 2010**  
гостиница «Парк Инн Пулковская»,  
пл. Победы, 1  
[www.clinicpharm.ru](http://www.clinicpharm.ru)

### При поддержке:

Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО)  
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)  
Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (СПбГПМА)

## Начало 13 октября 2010 г. Регистрация в 9.30, открытие в 10.00

Обращаем внимание, что Конгресс внесен в план научно-практических мероприятий  
Минздравсоцразвития на 2010 г. (приказ МЗСР №147 от 15.03.2010).

Участие в Конгрессе врачей, провизоров, фармацевтов, студентов, государственных служащих —  
бесплатное. Все участники обеспечиваются материалами Конгресса.

Для регистрации необходимо заполнить анкету на сайте [www.clinicpharm.ru](http://www.clinicpharm.ru) и прислать ее на [clinicpharm@mail.ru](mailto:clinicpharm@mail.ru) либо передать на мероприятии сотрудникам Конгресса.

Планируется издание тезисов V Конгресса «Рациональная фармакотерапия и клиническая фармакология». Авторские материалы принимаются до 10.09.2010 по адресу [clinicpharm@mail.ru](mailto:clinicpharm@mail.ru). Стоимость публикации 200 рублей.

Секретариат: тел.: (921) 8864786, (921) 3405764, e-mail: [clinicpharm@mail.ru](mailto:clinicpharm@mail.ru)  
[www.clinicpharm.ru](http://www.clinicpharm.ru)

Реклама



нении эффективности ПВТ комбинацией ИФН- $\alpha$  (6–10 млн МЕ ежедневно первые 2 недели, затем 3 млн МЕ 3 раза в неделю еще 22 или 46 недель) и рибавирина (600–800 мг/сут) у лиц < 60 и  $\geq$  60 лет оказалось, что частота СВО была сопоставимой (38,3 и 31,8 %;  $p = 0,3589$ ) [51].

В проспективном японском исследовании больные, получавшие комбинированную ПВТ (ИФН- $\alpha$  6–10 млн МЕ ежедневно первые 2 недели, затем 3 млн МЕ 3 раза в неделю еще 22 недели и рибавирин 600–800 мг/сут) больные были подразделены на три группы: < 50 лет, 50–59 и  $\geq$  60 лет. Частота СВО составила 50, 34 и 32 % соответственно ( $p = 0,078$ ) [52].

#### Комбинированная терапия Пег-ИФН- $\alpha$ и рибавирином

Как уже было сказано выше, больным пожилого возраста свойственна разнообразная соматическая патология, что может отражаться на фармакокинетике Пег-ИФН- $\alpha$ . У здоровых добровольцев от 20 до 80 лет была показана сходная фармакокинетика Пег-ИФН- $\alpha 2b$  в разных возрастных группах [53], в то время как среди лиц пожилого возраста продемонстрировано замедление абсорбции Пег-ИФН- $\alpha 2a$  и значительное увеличение периода его полужизни [54].

Как известно, в ряде исследований по оценке эффективности ПВТ Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирином в популяции больных ХГС было показано, что возраст > 40 лет является независимым отрицательным фактором достижения СВО [40, 41]. В настоящее время накоплен опыт ПВТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирина у лиц пожилого возраста. Так, среди больных ХГС, средний возраст которых составил 70,2 года, при ПВТ Пег-ИФН- $\alpha 2b$  в дозе 1,5 мкг/кг/нед и рибавирином по 10,6 мг/кг/сут в течение 6 и 12 месяцев в зависимости от генотипа HCV частота СВО составила 45,5 % (в контрольной группе лиц со средним возрастом 45,2 года – 69,7 %;  $p = 0,02$ ) [55]. В ретроспективном итальянском исследовании (Пег-ИФН- $\alpha 2a$  или  $\alpha 2b$  и рибавирин в течение 6 или 12 месяцев в зависимости от генотипа HCV) СВО оценивалась в группах больных

< 40, 40–49, 50–64 и  $\geq$  65 лет. При многофакторном анализе частота СВО оказалась выше в группе < 40 лет, чем 40–49 лет ( $p = 0,006$ ), 50–64 лет ( $p = 0,002$ ) и  $\geq$  65 лет ( $p = 0,0037$ ) [56]. В исследовании WIN-R (Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед и рибавирин 800–1400 мг/сут) также не выявлено значимых различий в частоте достижения СВО в группах больных ХГС в возрасте 26–35 (41 %), 36–45 (44 %), 46–55 (42 %), 56–65 лет (40 %) и, что особенно важно в аспекте решаемой проблемы,  $\geq$  65 лет (45 %). Лишь группа больных в возрасте 18–25 лет продемонстрировала значительно более высокие результаты лечения (СВО – 57 %) по сравнению с остальными возрастными группами (41–45 %,  $p < 0,05$ ) [57]. Во французском исследовании также не показано влияние возраста на результаты ПВТ, но продемонстрировано преимущество комбинации Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирина над монотерапией ИФН- $\alpha$ , комбинацией ИФН- $\alpha$  и рибавирина и монотерапией Пег-ИФН- $\alpha$  [25]. В другом исследовании, проведенном во Франции, не показано различий в частоте СВО у лиц пожилого возраста и в контрольной группе ( $p = 0,13$ ) [50]. Установлено, что ПВТ в возрасте > 60 лет снижает риск развития ГЦК, а кумулятивная 5-летняя выживаемость составляет 95,7 %, 10-летняя – 86,4 %, а 15-летняя – 78,0 % [58].

Таким образом, на основании анализа представленных исследований имеет место снижение эффективности различных вариантов ПВТ у лиц пожилого возраста. Можно предположить, что причиной резистентности пожилых больных к ПВТ может быть более частое инфицирование HCV 1-го генотипа, при котором эффективность лечения ниже. Так, хорошо известна гетерогенность частоты достижения СВО в зависимости от инфицирования HCV 1-го (46–48 %) и 2-го или 3-го генотипов (76–88 %) при современной ПВТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирина [40, 41]. При сочетании HCV 1-го генотипа и высокой вирусной нагрузки – другого неблагоприятного вирусного фактора ответа на лечение – частота СВО снижается при использовании комби-

нации Пег-ИФН- $\alpha 2b$  и рибавирина до 37 % [40].

Пожилый возраст больных может отражать большую длительность болезни (с учетом, как правило, инфицирования в молодом и среднем возрасте) и, следовательно, более продвинутое поражение печени с высокой частотой F3–F4-стадий фиброза. Зависимость результатов ПВТ от стадии фиброза печени также хорошо известна: первые регистрационные исследования комбинированной терапии Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирином показали, что у больных с “мягким” (F0–F1) и умеренным фиброзом (F2) шанс на достижение СВО выше (57 %), чем при выраженном фиброзе (F3–F4; СВО – 44 %) [40, 41]. При более детальной оценке частоты СВО в исследовании POWeR (Пег-ИФН- $\alpha 2b$  в дозе 1,5 мкг/кг/нед и рибавирин 800–1200 мг/сут) в зависимости от стадии фиброза показано, что эффективность лечения у больных с HCV-инфекцией снижается по мере прогрессирования фиброза: при F0–F1 она составляет 74 %, при F2 – 64 %, при F3 снижается до 41 %, а при F4 – до 38 % [59].

Еще одним объяснением низкой эффективности ПВТ у лиц пожилого возраста может быть высокая частота метаболического синдрома с инсулинорезистентностью, в рамках которого часто имеют место стеатоз и стеатогепатит [60]. Указанная проблема нередко дополняется воздействием ряда других факторов – приемом большого числа лекарств (в т. ч. гепатотоксических), регулярным употреблением алкоголя, что приводит к нарастанию частоты стеатоза и стеатогепатита у лиц пожилого возраста, способствуя в свою очередь быстрому прогрессированию фиброза печени при HCV-инфекции [60]. В настоящее время в исследовании IDEAL (Пег-ИФН- $\alpha 2b$  по 1,5 мкг/кг/нед и рибавирин 800–1400 мг/сут) показано, что наличие стеатоза печени ухудшает результаты ПВТ у больных ХГС, инфицированных HCV 1-го генотипа независимо от степени его выраженности (даже при незначительном – < 5 % гепатоцитов – стеатозе печени, не говоря уж о выраженном стеатозе и наличии стеатогепатита) [61]. Неблагоприятными

факторами ответа на лечение у пожилых являются синдром перегрузки железом, а также HCV/HBV- и HCV/HIV-коинфекции [62].

Таким образом, сочетание множества неблагоприятных факторов (со стороны как вируса, так и больного) у лиц пожилого возраста реализуется в торпидность динамики вирусной нагрузки в ходе ПБТ; в частности, снижается частота быстрого и полного раннего вирусологических ответов — главных независимых факторов ответа на ПБТ, что в совокупности может приводить к низкой частоте СВО у лиц пожилого возраста, страдающих ХГС.

Как известно, приверженность лечению (правило “80/80/80”) является одной из ключевых позиций современной ПБТ [63]. Наряду со всеми вышеперечисленными факторами низкая приверженность ПБТ лиц пожилого возраста из-за плохой переносимости является фактором, обуславливающим снижение эффективности лечения. Так, в одном из исследований показано, что при ПБТ ИФН- $\alpha$  и рибавирином у больных в возрасте < 50, 50–59 и  $\geq$  60 лет частота прекращения лечения или снижения доз противовирусных препаратов составила 38, 48 и 77 % соответственно, а при многофакторном анализе возраст больных оказался важнейшим фактором приверженности ПБТ [52]. Факт более частого прекращения лечения или снижения доз препаратов пожилыми подтвержден во многих исследованиях [50–52, 55]. С другой стороны, исследование WIN-R продемонстрировало, что у пожилых больных чаще реги-

стрировались нежелательные явления, однако частота серьезных осложнений и прекращения ПБТ была сопоставимой с другими возрастными группами [65].

Среди нежелательных явлений, приводящих к снижению доз противовирусных препаратов или отмене ПБТ, наиболее частой является рибавирин-индуцированная анемия. Рибавирин у больных пожилого возраста потенциально более токсичен из-за возможного нарушения функции почек. Показано, что риск развития рибавирин-индуцированной анемии возрастает с возрастом больных [65]. По данным одного из исследований, частота снижения дозы рибавирина составила 38 % у лиц > 55 лет и 21 % в возрасте < 55 лет [66].

Наряду с гематологической токсичностью у лиц пожилого возраста более высок риск развития депрессии при проведении ПБТ [67].

### Заключение

Таким образом, необходимо признать, что у пожилых больных ХГС часто отмечаются неудовлетворительные результаты ПБТ. Низкие результаты лечения у данной категории больных определяются в первую очередь комбинацией неблагоприятных факторов ответа на лечение: продвинутый фиброз печени (F3–F4), инфицирование 1-м генотипом HCV, высокая вирусная нагрузка, наличие стеатогепатита метаболического и алкогольного генеза, низкая приверженность ПБТ в связи с плохой переносимостью лечения. В этом аспекте первостепенная задача клиници-

ста — ранняя диагностика и лечение как острого гепатита С, так и ХГС на ранних этапах течения болезни, что позволяет рассчитывать, с одной стороны, на высокую эффективность современной ПБТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирина, с другой — позволяет избежать ряда нежелательных явлений, наиболее часто встречающихся у лиц пожилого возраста при проведении ПБТ.

Безусловно при обсуждении целесообразности ПБТ необходимо учитывать среднюю продолжительность жизни в популяции. Так, в Японии 80-летний мужчина живет в среднем 8,45, 80-летняя женщина — 11,32 года [68]; в США — 75-летний мужчина живет в среднем 10,3, женщина — 12,4 года [69]. На этих основаниях в целом представляется целесообразность проведения ПБТ до 75 лет [70, 71]. В Российской Федерации ожидаемая продолжительность жизни мужчин составляет 61,83, женщин — 74,16 года [72].

Вопрос о целесообразности ПБТ у больного ХГС пожилого возраста с оценкой соотношения польза/риск должен быть решен в каждом наблюдении в индивидуальном порядке с учетом всех факторов (сопутствующие заболевания, активность ХГС, стадия заболевания, вероятность ответа на лечение, риск развития серьезных нежелательных явлений, потенциальное взаимодействие противовирусных препаратов и принимаемых пожилыми лекарств). В любом случае сам по себе пожилой возраст не может быть причиной лишения больного шанса на выздоровление от HCV-инфекции [42, 73].

### ЛИТЕРАТУРА

1. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/)
2. Monica F, Lirussi F, Nassuato G, et al. Hepatitis C virus infection and related chronic liver disease in a resident elderly population: the Silea study. *J Viral Hepat* 1998;5:345–51.
3. Van der Poel CL, Kuypers HT, Reesink HW. Hepatitis C virus six years on. *Lancet* 1994;344:1475–79.
4. Sirchia G, Almini D, Bellobuono A, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in Italian blood donors. *Vox Sang* 1990; 59:26–29.
5. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705–14.
6. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556–62.
7. Marcus EL, Dahoudi N, Tur-Kaspa R. Hepatitis C virus infection among elderly patients in a geriatric hospital. *Arch Gerontol Geriatrics* 1994;19:213–21.
8. Balogun MA, Ramsay ME, Hesketh LM, et al. The prevalence of hepatitis C in England and Wales. *J Infect* 2002;45:219–26.
9. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, et al. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population: results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:429–35.
10. Sawabe M, Arai T, Esaki Y, et al. Persistent infection of hepatitis C virus in the elderly: a

- clinical and quantitative pathological study of autopsy cases. *Liver* 1999;19:335–42.
11. Okayama A, Stuver SO, Tabor E, et al. Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan. *J Viral Hepat* 2002;9:43–51.
12. Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S, et al. Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut*, 2003;52:1030–34.
13. Baldo V, Floreani A, Menegon T, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the elderly: a seroepidemiological study in a nursing home and in an open population. *Gerontology* 2000;46:194–98.
14. Maggi G, Armitano S, Brambilla L, et al. Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999;19:427–31.
15. Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, et al. High prevalence of hepatitis C virus in small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:235–38.
16. Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T, et al. Hepatitis C virus infection and alanine aminotransferase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol* 2000;33:116–20.
17. Garcia-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodriguez T, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain: an unlinked community-based serosurvey of 2,203 adults. *Scand. J Infect Dis* 1996;28:17–20.
18. Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, et al. Hepatitis C in a French population based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. *Hepatology* 1997;25:1490–96.
19. Brind AM, Watson JP, James OF, et al. Hepatitis C virus infection in the elderly. *Q J M* 1996;89:291–96.
20. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, et al. The past incidence of hepatitis C infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31:777–82.
21. Berenguer M. Treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Hepatology* 2008;48:1690–99.
22. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1996;334:1485–90.
23. Saxena AK, Panhotra BR. The vulnerability of middle-aged and elderly patients to hepatitis C Virus infection in a high-prevalence hospital-based hemodialysis setting. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:242–46.
24. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;6(1):35–46.
25. Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, et al. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? *Am J Gastroenterol* 2006;101:1260–67.
26. Minola E, Prati D, Suter F, et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood* 2002;99:4588–91.
27. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463–66.
28. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730–39.
29. Подымова С.Д., Азов А.Г. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов. Особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. 2001. № 1. С. 3–12.
30. Simmonds P, Mellor J, Craxi A, et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *J Hepatol* 1996;24:517–24.
31. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:47–53.
32. Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand. J Gastroenterol* 2003;38:894–900.
33. Hoshida Y, Ikeda K, Kobayashi M, et al. Chronic liver disease in the extremely elderly of 80 years or more: clinical characteristics, prognosis and patient survival analysis. *J Hepatol* 1999;31:860–66.
34. Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int* 2007;27:186–91.
35. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12:611–36.
36. Wali M, Harrison RP, Gow PJ, et al. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002;51:248–52.
37. D'Souza R, Glynn MJ, Ushiro-Lumb I, et al. Prevalence of hepatitis C-related cirrhosis in elderly Asian patients infected in childhood. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:910–17.
38. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–71.
39. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335–74.
40. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin compared with interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
41. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
42. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(1):226–36.
43. Bresci G, Del Corso L, Romanelli AM, et al. The use of recombinant interferon alfa-2b in elderly patients with anti-HCV-positive chronic active hepatitis. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:857–62.
44. Horiike N., Masumoto T., Nakanishi K, et al. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:246–49.
45. Van Thiel DH, Friedlander L, Caraceni P, et al. Treatment of hepatitis C virus in elderly persons with interferon alpha. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:330–33.
46. Alessi N, Freni MA, Spadaro A, et al. Efficacy of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C. *Infez Med* 2003;11:208–12.
47. Koyama R, Arase Y, Ikeda K, et al. Efficacy of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Intervirolgy* 2006;49:121–26.
48. Imai Y, Kasahara A, Tanaka H, et al. Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. *J Gastroenterol* 2004;39:1069–77.
49. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;142:105–14.
50. Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, et al. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can. J Gastroenterol* 2006;20:589–92.
51. Honda T, Katano Y, Urano F, et al. Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged  $\geq 60$  years with chronic hepatitis C.

- J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:989–95.
52. Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, et al. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:54–63.
53. Gupta SK, Glue P, Jacobs S, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of pegylated interferon- $\alpha$ 2b in young and elderly healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:131–34.
54. Martin NE, Modi MW, Reddy KR. Characterization of pegylated (40 kDa) interferon  $\alpha$ -2a in the elderly. *Hepatology* 2000;32(4):755.
55. Floreani A, Minola E, Carderi I, et al. Are elderly patients poor candidates for pegylated interferon plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C? *J Am Geriatr Soc* 2006;54:549–50.
56. Antonucci G, Longo MA, Angeletti C, et al. The effect of age on response to therapy with peginterferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1383–91.
57. Maddrey WC, Afdhal NH, Jacobson IM, et al. HCV management today and tomorrow: tailoring therapy by genotype, viral response, and novel targets. *Gastroenterol Hepatol* 2007;3:4–14.
58. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Long-term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Intervirology* 2007;50:16–23.
59. Marotta P, Feinman SV, Ghent C, et al. Final results of the canadian POWeR (Pegatron Prospective Optimal Weight-Based Dosing Response) program. Sustained virologic response to weight-based peginterferon alfa-2b + ribavirin in a large, mixed, community and academic observational study. *Hepatology* 2007;46:254.
60. Fabris P, Floreani A, Carlotto A, et al. Impact of liver steatosis on virological response in elderly Italian patients with chronic hepatitis C treated with peg-interferon alpha-2b plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1173–78.
61. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580–93.
62. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874–80.
63. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061–69.
64. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971–81.
65. Nomura H, Tanimoto H, Kajiwara E, et al. Factors contributing to ribavirin-induced anemia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1312–27.
66. Gish RG, Arora S, Nelson D, et al. End-of-treatment response in therapy-naïve patients treated for chronic hepatitis C with viramidine in combination with pegylated interferon  $\alpha$ -2a. *Hepatology* 2004;40:519.
67. Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, et al. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon- $\alpha$  therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:34–8.
68. www.mhlw.go.jp
69. Arias E. United States life tables, 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1–38.
70. Mindikoglu AL, Miller RR. Hepatitis C in the elderly: epidemiology, natural history, and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:128–34.
71. Cainelli F. Hepatitis C virus infection in the elderly: epidemiology, natural history and management. *Drugs Aging* 2008;25:9–18.
72. www.gks.ru/free\_doc/new\_site/population/demo/demo26.htm
73. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005;41:1610–11.

#### Информация об авторах:

**Бурневич Эдуард Збигневич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и профболезней МПФ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

E-mail: eduard.z.burnevich@mtu-net.ru;

**Лопаткина Татьяна Николаевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профболезней МПФ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Тел. 8 (495) 248-52-55