Диагностика, ведение и лечение HCV-инфекции (Часть 1-я)

Diagnostics, management and treatment of HCV-infection (Part 1)

Настоящие рекомендации по ведению пациентов с HCV-инфекцией были разработаны с учетом опубликованных в мире за последние годы мета-анализов (в «Medline» с сентября 2008 г.), практических рекомендаций Американской коллегии врачей и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), а также сообщений других сотрудников здравоохранения, занимающихся данной проблемой.

Актуальность изучаемой проблемы и необходимость разработки рассматриваемого документа обусловлены высокой распространенностью вируса гепатита С во многих странах. Сегодня в мире насчитывается около 180 млн инфицированных HCV. В США в период с 1999 по 2002 г. HCV Ab обнаружен у 4,1 млн (1,6%) человек, из них у 80% выявлена HCV RNA. Хронический гепатит С служит в штатах основной причиной смерти от *цирроза печени* (ЦП), *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и постановки в лист ожидания трансплантации печени. По предварительным подсчетам у пациентов с хронической HCV-инфекцией ожидается рост смертности в результате печеночной недостаточности и ГЦК в ближайшие два десятилетия. Принимая во внимание приведенные выше данные статистики, **цель** настоящих рекомендаций состоит в предоставлении клиницистам мер профилактики, способов диагностики и лечения HCV-инфекции.

В рекомендациях представлены следующие **разделы**.

I. Скрининг и меры профилактики HCV-инфекции.

II. Методы диагностики HCV.

III. Диагностика острой и хронической HCV-инфекции и интерпретация результатов обследования.

IV. Биопсия печени и неинвазивные методы диагностики фиброза печени.

V. Общие вопросы противовирусной терапии HCV-инфекции.

VI. Схемы противовирусной терапии: пегинтерферон-α и рибавирин.

I. Скрининг и меры профилактики HCV-инфекции

Скрининг. Оптимальный метод выявления HCV-инфекции — проведение скрининга лиц из групп повышенного риска инфицирования, а также обследование пациентов, имеющих установленные факторы риска. Основным путем инфицирования HCV служит введение внутривенных наркотиков. По этой причине все лица, когда-либо употреблявшие внутривенные или интраназальные формы наркотиков, подлежат тестированию на HCV. Скрининг HCV-инфекции показан также лицам с указаниями на трансфузии крови и ее компонентов, реципиентам трансплантации органов и тканей до 1992 г., пациентам с гемофилией, получавшим факторы свертывания крови до 1987 г., лицам с повышенной активностью трансаминаз — *аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы* (АлАТ/АсАТ) неуточненного происхождения, пациентам, находящимся на гемодиализе, детям от матерей, инфицированных HCV, ВИЧ-инфицированным.

Другие источники инфицирования HCV — сексуальный партнер(ры), передача вируса через компоненты крови среди медицинского персонала, нанесение татуировок. Установлено, что риск инфицирования половым путем выше у лиц, имеющих несколько сексуальных партнеров, и, напротив, существенно ниже в моногамных парах. В этой связи в некоторых странах, в том числе в США, моногамным парам в отличие от лиц с множеством партнеров применение барьерных методов контрацепции не рекомендуется. Носитель HCV должен информировать своего партнера о риске инфицирования вирусом. Несмотря на низкую вероятность передачи HCV в моногамных парах, у 1–5% сексуальных партнеров обнаруживают HCV Ab. Лица, инфицированные HCV, не нуждаются в ограничении повседневной бытовой активности, так как передача данного вируса не происходит при объятиях, рукопожатиях, поцелуях, пользовании посудой или грудном вскармливании. Применение средств личной гигиены (зубные

щетки, бритвенные станки, маникюрные принадлежности) должно быть строго раздельным.

При условии несоблюдения надлежащих санитарно-гигиенических норм передача HCV может происходить при лечении методом акупунктуры, при скарификации, нанесении татуировок и пирсинге.

В число нуждающихся в скрининге HCV-инфекции входят следующие группы пациентов.

• Лица, когда-либо употреблявшие внутривенные формы наркотиков

• Лица с высоким риском инфицирования HCV:

– ВИЧ-инфицированные;

– больные гемофилией, получавшие факторы свертывания крови до 1987 г.;

– пациенты, когда-либо подвергавшиеся гемодиализу;

– лица, у которых наблюдалось повышение активности аминотрансфераз неуточненного происхождения

• Реципиенты гемотрансфузий или трансплантатов органов до 1992 г.:

– получавшие препараты крови от донора, у которого в последствии была диагностирована HCV-инфекция;

– лица, получавшие переливания крови, ее препараты и компоненты;

– реципиенты органных трансплантатов

• Дети, рожденные от матерей, инфицированных HCV

• Медицинский персонал, в том числе работающий в сфере оказания экстренной медицинской помощи; после укола инфицированной иглой или попадания крови, контаминированной HCV, на слизистые оболочки

• Сексуальные партнеры лиц, инфицированных HCV

Рекомендации

1. Для решения вопроса о скрининге HCV-инфекции требуется предварительно оценить степень риска инфицирования пациента.

2. В случае принадлежности пациента к группе высокого риска инфицирования показан скрининг на наличие HCV-инфекции.

3. Лиц, инфицированных HCV, необходимо информировать о мерах профилактики передачи вируса контактным лицам.

Мероприятия, направленные на предупреждение инфицирования контактных лиц вирусом гепатита С, предусматривают следующее.

• Лица, инфицированные HCV, должны быть извещены о необходимости индивидуального пользования средствами личной гигиены (зубные щетки, бритвенные принадлежности, маникюрные наборы и др.). В случае наружного кровотечения обязательна перевязка раны во избежание контакта контаминированной крови с неинфицированными лицами.

• Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения применения наркотиков. В случае продолжения внутривенного введения наркотических средств важно информировать о недопустимости многоразового применения шприцев, игл, воды для инъекций, ватных шариков и других индивидуальных принадлежностей.

• Лица, инфицированные HCV, должны знать о том, что они не могут выступать в качестве доноров крови, органов, тканей и семенной жидкости.

• Пациента, инфицированного HCV, необходимо информировать о низком риске передачи инфекции сексуальным путем, а также о том, что факт его инфицирования не может служить причиной изменений в сексуальной жизни (например, длительные взаимоотношения с одним партнером не требуют применения барьерных средств контрацепции, однако для пациентов с множеством партнеров предпочтителен «безопасный» секс).

II. Методы диагностики HCV

В диагностике HCV-инфекции выделяют две группы методов обследования: серологические, которые позволяют выявлять специфические антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), и молекулярные, способные обнаружить нуклеиновую кислоту вируса.

Серологические методы применяются как в скрининге, так и в диагностике HCV-инфекции. Материал для исследования HCV Ab – плазма или сыворотка крови. Исследование anti-HCV может быть проведено с помощью *иммуноферментного анализа* (ИФА) или метода хемилюминесценции. Специфичность современных методов ИФА более 99%. Причиной ложноположительных результатов может служить проведение данного исследования в популяции с низкой распространенностью HCV-инфекции. Ложнонегативный результат может быть получен у лиц с выраженной иммуносупрессией, например у ВИЧ-инфицированных, реципиентов трансплантатов солидных органов, при наличии гипо- и агаммаглобулинемии, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Молекулярные методы объединяют большой перечень коммерческих методов *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) для качественного и количественного определения HCV RNA. Исторически более чувствительными считались качественные методы. Однако с разработкой метода ПЦР в режиме реального времени, имеющей нижний лимит определения HCV RNA 10–50 МЕ/мл, качественные методы утратили свою значимость. Принимая во внимание высокую чувствительность ПЦР в режиме реального времени, данный метод признан оптимальным в оценке эффективности противовирусной терапии. Все современные молекулярные методы диагностики HCV RNA обладают высокой чувствительностью

Таблица 1

Интерпретация результатов обследования

Anti-HCV	HCV RNA	Интерпретация
+	+	Острая или хроническая HCV-инфекция в зависимости от клинических проявлений
+	–	Разрешение HCV-инфекции; острая HCV-инфекция в период низкой виремии
–	+	Ранний период острой HCV-инфекции; хроническая HCV-инфекция у пациентов с иммунодефицитом; ложнопозитивный результат на HCV RNA
–	–	Отсутствие HCV-инфекции

(98–99%). В 1997 г. ВОЗ приняла решение о первом международном стандарте диагностики HCV RNA. В последние годы измерение HCV RNA все чаще стало производиться в МЕ/л, а не в копиях вируса. Важно помнить, что для оценки *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) на лечение вирусологическую нагрузку целесообразно измерять одним выбранным методом.

Определение генотипа HCV – данный метод широко применяется не только в эпидемиологических исследованиях, но и в повседневной практике для прогнозирования эффективности лечения и определения его длительности. Выделяют 6 основных генотипов вируса (генотипы 1–6). В США наиболее широко распространен 1-й (1a и 1b) генотип HCV, меньше 2-й и 3-й генотипы, остальные (4–6-й) встречаются реже. Частота неверного определения генотипа вируса С среди основных генотипов составляет менее 3%. Менее чем в 5% случаев генотип вовсе не удается установить. В качестве возможных причин в последнем случае рассматриваются низкая вирусная нагрузка и очень высокая изменчивость генома вируса.

III. Диагностика острой и хронической HCV-инфекции и интерпретация результатов обследования

Диагностика острой и хронической HCV-инфекции включает исследование HCV Ab и HCV RNA.

Дифференциальная диагностика острой и хронической HCV-инфекции основана на надлежащей интерпретации клинических (желтуха и другие клинические симптомы) и лабораторных данных. Инфицирование вирусом гепатита С сопровождается появлением HCV RNA в сыворотке крови и обычно опережает обнаружение HCV Ab. Так, HCV RNA может быть определена через 2 нед от момента инфицирования HCV, в то время как anti-HCV – не ранее чем через 8–12 нед. Эти два маркера HCV-инфекции могут встречаться в различных комбинациях, что требует осторожной интерпретации (табл. 1).

Ниже рассмотрены возможные варианты HCV-инфекции.

Ситуация 1. *Позитивный тест на HCV Ab и HCV RNA у пациента с недавно обнаруженным повышением активности АлАТ*. Интерпретация: 1) острый гепатит С при наличии указаний на известный риск инфицирования в ближайшее время; 2) обострение хронического гепатита С; 3) острый гепатит иной этиологии у пациента с хроническим гепатитом С.

Ситуация 2. *Позитивный тест на HCV Ab, негативный результат ПЦР на HCV RNA*: 1) острый гепатит С в период транзиторного клиренса HCV RNA; 2) ложнопозитивный или ложнонегативный результаты исследования; 3) разрешение острого гепатита С. Для подтверждения разрешения острого гепатита С показано повторное исследование HCV RNA через 4–6 мес.

Ситуация 3. *Негативный тест на HCV Ab, позитивный на HCV RNA*: 1) ранняя стадия острого гепатита С (до синтеза HCV Ab); 2) хроническая HCV-инфекция у пациентов с иммуносупрессией; 3) ложноположительный результат на HCV RNA (встречается редко). Во всех случаях рекомендуется повторное исследование HCV Ab и HCV RNA через 4–6 мес.

Ситуация 4. *Отрицательные результаты HCV Ab и HCV RNA* у пациента с повышенной активностью АлАТ свидетельствуют об отсутствии у пациента HCV-инфекции и требуют исключения других заболеваний печени. В данной ситуации рекомендуется повторное исследование HCV Ab через 4–6 мес.

Рекомендации

4. Пациентам с подозрением на острую или хроническую HCV-инфекцию первоначально показано исследование HCV Ab.

5. Исследование HCV RNA рекомендуется следующим категориям пациентов:

а) с позитивным тестом на HCV Ab;

б) лицам, которым планируется противовирусная терапия – им показано проведение количественной ПЦР для определения исходного значения вирусной нагрузки (HCV RNA);

в) пациентам с иммуносупрессией, имеющим признаки заболевания печени и негативный

результат HCV Ab, и лицам с подозрением на острый гепатит С.

6. Определение генотипа HCV показано всем пациентам, инфицированным вирусом, до начала противовирусной терапии, с целью выбора дозы препаратов, длительности лечения и определения ожидаемой его эффективности.

IV. Биопсия печени и неинвазивные методы диагностики фиброза печени

Несмотря на появление множества неинвазивных методов оценки фиброза печени, «золотым» стандартом остается пункционная биопсия печени. Имеется ряд причин, по которым этот метод предпочтителен: 1) биопсия печени дает возможность установить выраженность воспалительного компонента (степень некровоспалительной активности); 2) оценить степень фиброза печени (стадия заболевания); 3) определить патоморфологические особенности, которые могут играть роль при выборе терапии.

Существует несколько систем балльной оценки активности и стадии гепатита С, из которых наиболее широкое применение получили французская шкала METAVIR, шкала Batts-Ludwig, шкала Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (IASL) и шкала Ishak (табл. 2).

Установлено, что у пациентов с хроническим гепатитом С стеатоз печени и избыточное отложение железа в ней могут способствовать прогрессированию заболевания и снижать эффективность противовирусного лечения. Эти два состояния не должны выступать аргументами для отказа от терапии, но дают важную дополнительную информацию в отношении ее ожидаемой эффективности.

Несмотря на статус «золотого» стандарта, биопсия печени не лишена некоторых недостатков. К их числу относят: риск кровотечения и перфорации органов, недостаточное количество материала (биоптата), требуется интерпретация специалистом в области гистопатологии печени.

Неинвазивные методы диагностики основаны на определении сывороточных маркеров фиброза печени. Однако спектр приложения данных методов ограничен при минимально выраженном фиброзе и циррозе печени, так как их использование для выявления промежуточных стадий фиброза недостаточно информативно. Относительно новый метод — эластография, основанный на ультразвуке и низкочастотных эластических волнах, обладает способностью определять промежуточные стадии фиброза, особенно в комбинации с другими неинвазивными маркерами. Ограничение применения метода — ожирение пациента. Интерес представляют данные о том, что индекс фиброза при проведении эластографии больным острым гепатитом (высокая некровоспалительная активность) с минимальным фиброзом или отсутствием последнего может иметь завышенное значение.

Учитывая высокую эффективность современных схем противовирусной терапии (УВО более 80%), у больных со 2-м и 3-м генотипами HCV проведение биопсии печени не обязательно.

Таблица 2

Сравнительная оценка шкал в определении стадии заболевания

Стадия	IASL	Batts-Ludwig	METAVIR	Ishak
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Мягкий фиброз	Фиброз портальных трактов	Перипортальное распространение фиброза	Фиброз распространяется на некоторые портальные тракты с/или без коротких фиброзных септ
2	Умеренно выраженный фиброз	Редкие порто-портальные или портоцентральные септы	Перипортальные септы 1 (септа)	Фиброз распространяется на большинство портальных трактов с/или без коротких фиброзных септ
3	Тяжелый фиброз	Множественные портопортальные или портоцентральные септы	Портоцентральные септы	Фиброз распространяется на большинство портальных трактов с отдельными портопортальными септами
4	Цирроз	Цирроз	Цирроз	Фиброз распространяется на большинство портальных трактов с портопортальными и портоцентральными септами
5	–	–	–	Выраженные портопортальные и портоцентральные септы с формированием отдельных узлов (неполный цирроз)
6	–	–	–	Цирроз

Высказываются две точки зрения в отношении выполнения биопсии печени пациентам с 1-м генотипом: в одном случае ее считают обязательной перед началом противовирусной терапии, в другом — нет. В первом случае у пациентов с минимальным или умеренным фиброзом (стадия заболевания ≤2) от противовирусного лечения можно воздержаться и, напротив, при выраженном фиброзе (стадия ≥3) показана терапия. Во втором случае биопсия печени не рассматривается как обязательная процедура, так как ее результат не влияет на решение о проведении противовирусной терапии.

Ранее существовавшее мнение об отсутствии необходимости выполнения биопсии печени больным с 1-м генотипом HCV, имеющим постоянно нормальные значения трансаминаз и не нуждающимся в противовирусном лечении, в последующем было пересмотрено. Установлено, что как минимум четверть таких пациентов имеет выраженный фиброз печени, а эффективность противовирусной терапии сопоставима с таковой у лиц с повышенной активностью трансаминаз. Поэтому решение вопроса о биопсии печени должно приниматься с учетом предполагаемого лечения, генотипа вируса, согласия больного на процедуру и его мотивации на проведение терапии. В случае отказа как от биопсии печени, так и от лечения за пациентом должно быть продолжено динамическое наблюдение с периодичностью 1 раз в год. Вопрос о биопсии может быть обсужден повторно при обнаружении повышения уровня трансаминаз или других проявлений прогрессирования заболевания.

Рекомендации

7. Биопсия печени показана пациентам с хроническим гепатитом С при условии желания больного и врача получить информацию о стадии фиброза печени или в случае принятия решения о противовирусной терапии.

8. Применение современных неинвазивных методов возможно для диагностики выраженного фиброза или его отсутствия, однако не может заменить биопсию печени в повседневной клинической практике.

V. Общие вопросы противовирусной терапии HCV-инфекции

Предпосылки для проведения противовирусной терапии. Установлено, что у 55–85% больных острым гепатитом С, не получавших противовирусную терапию, инфекция принимает хроническое течение. У новорожденных и женщин молодого возраста спонтанное разрешение острого гепатита С происходит значительно чаще, чем у лиц, инфицированных HCV в более зрелом возрасте. Все пациенты, инфицированные вирусом гепатита С, имеют повышенный риск развития ЦП и ГЦК в сравнении с общей популяцией. Риск формирования цирроза составляет 5–25% на протяжении от 25 до 30 лет. В проспективных исследованиях частота его развития у женщин, а также у детей, инфицированных HCV в раннем возрасте, составила от 1 до 3% в течение 20–30 лет наблюдения.

Выделяют следующие факторы риска, способствующие прогрессированию ЦП: старший возраст, ожирение, иммуносупрессия (например, ВИЧ-инфекция), систематическое употребление алкоголя в дозе более 50 г в сутки. Риск развития декомпенсации у больных циррозом составляет 30% на протяжении 10 лет, формирования ГЦК — 1–3% в год.

В связи с тем что выявление индивидуальных факторов риска у конкретного пациента может быть затруднено, в настоящее время предпочтение отдается оценке стадии фиброза по результатам биопсии печени с применением систем балльной оценки, таких как Ishak, IASL, METAVIR и Batts-Ludwig. Пациенты с отсутствием или минимально выраженным фиброзом печени имеют низкий риск развития отдаленных исходов хронической HCV-инфекции, в том числе наступления смерти. Напротив, выявление мостовидного фиброза (стадия 3 по шкале METAVIR) представляет собой важный фактор прогрессирования цирроза и соответственно служит показанием для противовирусного лечения.

HCV-инфекция может иметь также внепеченочные проявления, включая смешанную криоглобулинемию типа II и III. Симптоматическая криоглобулинемия служит показанием для противовирусной терапии HCV-инфекции независимо от стадии фиброза.

Цели лечения и варианты ответа на лечение. Цель противовирусной терапии состоит в предупреждении развития отдаленных исходов и наступления смерти, связанных с HCV-инфекцией. Учитывая медленные (в течение десятилетий) темпы прогрессирования хронической HCV-инфекции, врачу нередко бывает сложно объяснить пациенту с хроническим гепатитом С, что противовирусная терапия направлена на предупреждение отдаленных последствий заболевания. Однако оценка эффективности лечения основана не на клинических признаках, а на параметрах, отражающих вирусологический ответ. В целом ответ на терапию объединяет известные критерии: биохимические (нормализация показателей АлАТ), вирусологические (отсутствие HCV RNA в сыворотке крови методом ПЦР) и гистологические (уменьшение индекса гистологической активности на 2 и более баллов, отсутствие ухудшения фиброза).

Выделяют несколько вариантов вирусологического ответа, из них наиболее важное значение имеет ***устойчивый вирусологический ответ***,

Таблица 3

Варианты вирусологического ответа

Вариант	Определение	Клиническая значимость
Быстрый вирусологический ответ	Негативный результат ПЦР (HCV RNA) на 4-й неделе терапии	Можно сократить курс терапии у пациентов со 2-м и 3-м генотипами HCV и, вероятно, у пациентов с 1-м генотипом и низкой вирусной нагрузкой
Ранний вирусологический ответ	Отрицательный результат HCV RNA (ПЦР с нижним лимитом определения 50 МЕ/мл) на 12-й неделе лечения	Отсутствие раннего вирусологического ответа предсказывает отсутствие устойчивого вирусологического ответа
Вирусологический ответ на момент окончания лечения	Отрицательный тест ПЦР на HCV RNA на момент окончания 24- или 48-недельного курса	–
Устойчивый вирусологический ответ	Отсутствие РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР через 24 нед после завершения противовирусного лечения	Наилучший фактор, свидетельствующий об отдаленной эффективности лечения
Вирусологический прорыв	Обнаружение HCV RNA после полученного ранее вирусологического ответа на фоне продолжающейся терапии	–
Вирусологический рецидив	Появление HCV RNA в сыворотке крови после окончания лечения и достижения ответа на момент его окончания	–
Отсутствие ответа на лечение	Сохранение HCV RNA после 24 нед терапии	–
Полное отсутствие вирусологического ответа	Снижение вирусной нагрузки менее чем на 2 log после 24 нед терапии	–
Частичное отсутствие ответа	Снижение HCV RNA ≤2 log МЕ/мл и персистенция HCV в концентрации, превышающей нижний лимит ПЦР	–

который определяют как отсутствие РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР через 24 нед после окончания противовирусного лечения (табл. 3, рисунок). УВО подразумевает выздоровление («вирусологическое выздоровление»), однако у пациентов с УВО на стадии цирроза печени в будущем сохраняется риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Вирусологический ответ на момент окончания лечения подразумевает отсутствие РНК вируса гепатита С в сыворотке крови на момент окончания 24- или 48-недельного курса противовирусной терапии. Этот вид ответа не позволяет с большой точностью прогнозировать вероятность устойчивого вирусологического ответа. Для достижения УВО необходим ответ на момент окончания лечения.

Быстрый вирусологический ответ – отрицательный результат HCV RNA с применением метода ПЦР с нижним лимитом определения 50 МЕ/мл на 4-й неделе противовирусной терапии. Данный вид ответа позволяет прогнозировать с высокой вероятностью устойчивый вирусологический ответ.

Понятие ***ранний вирусологический ответ*** подразумевает снижение вирусной нагрузки более чем на 2 log по сравнению с исходным значением или отсутствие HCV RNA в сыворотке крови на 12-й неделе противовирусной терапии. Установлено, что отсутствие раннего вирусологического ответа наиболее точно прогнозирует отсутствие устойчивого вирусологического ответа. Принимая во внимание изложенное выше, динамическое мониторирование вирусной нагрузки в процессе противовирусного лечения позволяет вполне точно предсказывать вероятность устойчивого вирусологического ответа.

Вирусологический прорыв – обнаружение HCV RNA после полученного ранее вирусологического ответа на фоне продолжающейся противовирусной терапии.

Вирусологический рецидив – появление HCV RNA в сыворотке после окончания лечения и достижения ответа на момент его окончания.

У пациентов со снижением вирусной нагрузки менее чем на 2 log после 24 нед терапии вирусологический ответ расценивается как «нулевой» – ***полное отсутствие вирусологического ответа***.

Частичное отсутствие ответа — подразумевает снижение HCV RNA менее чем на 2 log МЕ/мл и персистенцию HCV в концентрации, превышающей нижний лимит ПЦР.

VI. Схемы противовирусной терапии: пегинтерферон-α и рибавирин

Современные схемы противовирусной терапии хронической HCV-инфекции включают комбинацию пегилированного интерферона-α и рибавирина. Выбор в пользу данной схемы лечения был основан на результатах трех основных рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших преимущества этих препаратов перед применением стандартного интерферона и рибавирина. Несмотря на отсутствие возможности прямого сравнения результатов указанных исследований, были определены ключевые вопросы терапии, в частности дозы препаратов, оптимальная длительность лечения и дифференцированный подход в зависимости от генотипа HCV.

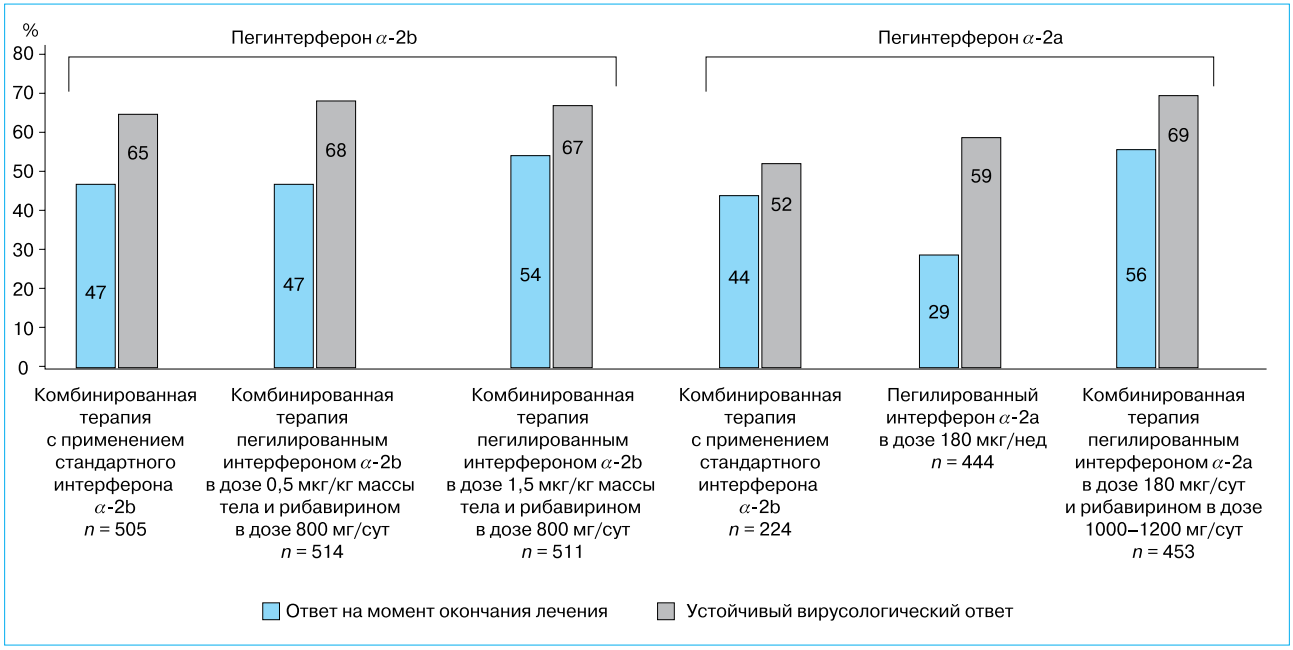
В США зарегистрированы два типа пегилированных интерферонов — пегинтерферон α-2b (Пег-Интрон, Schering Plough Corp, Kenilworth, NJ) с молекулярной массой ПЭГ 12 кD, ковалентно связанной с молекулой стандартного интерферона α-2b, и пегинтерферон α-2a (Pegasys, Hoffman-La Roche, Nutley, NJ) с молекулярной массой ПЭГ 40 кD, ковалентно связанной с молекулой стандартного интерферона α-2a.

Оптимальная доза пегинтерферона α-2b основана на первоначальном регистрационном исследовании и составляет с учетом массы тела пациента из расчета 1,5 мкг/кг/нед (см. рисунок). В первоначальных регистрационных исследованиях доза рибавирина была фиксированной и составляла 800 мг/сут. Последующие исследования позволили установить, что для пациентов с 1-м генотипом HCV эффективность лечения выше при условии расчета дозы препарата с учетом массы тела больного: 800 мг при ее величине <65 кг; 1000 мг — при 65–85 кг, 1200 мг — при 85–105 кг, 1400 мг — при 105–125 кг.

Пегилированный интерферон α-2a назначается в фиксированной дозе 180 мкг/нед подкожно в комбинации с рибавирином 1000 или 1200 мг/сут (масса тела <75 кг — 1000 мг/сут, ≥75 кг — 1200 мг/сут). В ходе регистрационных исследований выявлены два основных преимущества применения рибавирина — увеличение частоты вирусологического ответа на момент окончания лечения и значимое снижение частоты рецидива обнаружения HCV по сравнению с монотерапией пегилированным интерфероном α.

Третье рандомизированное исследование позволило установить, что оптимальная длительность терапии определяется генотипом HCV. Для пациентов с 1-м генотипом продолжительность лечения пегилированным интерфероном α-2a и рибавирином (расчет дозы с учетом массы тела больного) составляет 48 нед, для пациентов со 2-м или 3-м генотипом — пегилированным интерфероном α-2a и рибавирином в дозе 800 мг/сут — 24 нед.

Согласно данным мета-анализа шести рандомизированных исследований, для пациентов с 4-м генотипом HCV оптимальная схема противовирусной терапии предусматривает 48-недельный прием пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином (расчет дозы на 1 кг массы



Вирусологический ответ на пегилированный интерферон и рибавирин в двух регистрационных исследованиях, проведенных в США

тела). Результаты другого рандомизированного исследования предлагают для данной категории пациентов комбинацию пегинтерферона α-2b и рибавирина в фиксированной дозе 10,6 мг/кг/сут в течение 36 нед. Последние данные нуждаются в дальнейшем изучении.

Количество работ, посвященных изучению эффективности противовирусной терапии у пациентов с 5-м и 6-м генотипами HCV, невелико, что обусловлено низкой распространенностью указанных генотипов в мире. Недавно выполненный ретроспективный анализ исследований по этой проблеме позволил сделать заключение, что лечение пегинтерфероном α в комбинации с рибавирином в течение 48 нед превосходит по эффективности аналогичную схему терапии длительностью 24 нед. Принимая во внимание недостаточное количество данных, рекомендации по противовирусной терапии и ее продолжительности для пациентов с 5-м генотипом HCV находятся в стадии разработки.

В настоящее время проблемы противовирусной терапии состоят в том, чтобы увеличить частоту устойчивого вирусологического ответа в следующих сложных в терапевтическом отношении группах: 1) пациенты с 1-м генотипом HCV и высокой вирусной нагрузкой; 2) инфицированные HCV афро-американцы; 3) лица, у которых не получен устойчивый вирусологический ответ после применения современных схем противовирусной терапии.

Прогностические факторы ответа на лечение дают возможность предоставить пациенту информацию относительно вероятности получения у него устойчивого вирусологического ответа в результате противовирусной терапии еще до начала ее проведения. В то же время отсутствие таких факторов не служит поводом для отказа от противовирусного лечения.

Источниками получения прогностических факторов послужили исследования с включением различных групп больных, однако они нередко не отражали популяцию пациентов с HCV в целом. Тем не менее, мультивариантный анализ позволил выделить две группы прогностических факторов: генотип HCV и вирусную нагрузку. Частота устойчивого вирусологического ответа выше у пациентов с не 1-м генотипом HCV (в основном со 2-м или 3-м), с вирусной нагрузкой менее 60 000 МЕ/мл. Другие менее достоверные характеристики, ассоциированные с более высоким ответом, включают: дозы пегилированного интерферона (1,5 мкг/кг/нед против 0,5 мкг/кг/нед) и рибавирина (более 10,6 мг/кг/сут); женский пол; возраст моложе 40 лет; не афро-американское происхождение; масса тела <75 кг; отсутствие инсулинорезистентности; повышенный уровень АлАТ (≥3 нормы); отсутствие мостовидных некрозов или признаков цирроза по результатам биопсии печени.

Роль динамического исследования вирусной нагрузки. Динамическое определение вирусной нагрузки на конкретных этапах противовирусной терапии позволяет прогнозировать эффективность лечения у пациентов с хроническим гепатитом С и устанавливать оптимальную длительность терапии. В соответствии с этим в последние годы возрос интерес к разработке схем противовирусной терапии с учетом индивидуальной вирусной кинетики. Такой подход может потенциально способствовать сокращению сроков лечения, уменьшению частоты побочных эффектов и стоимости терапии.

Часть 2-я методических рекомендаций планируется к опубликованию в следующем номере журнала.