

Диагностика, ведение и лечение HCV-инфекции*

(Часть 2-я)

Diagnosics, management and treatment of HCV-infection (Part 2)

Ранний вирусологический ответ

Понятие *ранний вирусологический ответ* (РВО) подразумевает снижение вирусной нагрузки на 2 log и более по сравнению с исходным значением либо отрицательный результат ПЦР (HCV RNA) в сыворотке крови на 12-й неделе *противовирусной терапии* (ПВТ). Наличие и отсутствие РВО имеют разную прогностическую значимость. Так, в ретроспективных мультицентровых исследованиях отсутствие раннего вирусологического ответа у пациентов, ранее не получавших ПВТ и инфицированных 1-м генотипом HCV, ассоциировалось с отсутствием *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) в 97–100% случаев. Это свидетельствует о том, что отсутствие РВО наиболее точно прогнозирует ожидаемую неэффективность лечения. Поэтому пациентам без раннего вирусологического ответа продолжение терапии нецелесообразно.

Какова же предсказательность наличия у больного раннего вирусологического ответа? Установлено, что лишь у 65–72% пациентов с РВО отмечается устойчивый вирусологический ответ, т. е. наличие РВО менее точно прогнозирует устойчивый вирусологический ответ. Полный РВО (негативный результат HCV RNA на 12-й неделе терапии) в отличие от частичного (снижение вирусной нагрузки на 2 log и более) в большей степени предсказывает вероятность УВО, что составляет 83 и 21% соответственно.

Принимая во внимание высокую эффективность современных схем противовирусной терапии у пациентов со 2-м или 3-м генотипом HCV определение РВО у этой категории больных не имеет большой клинической значимости.

Быстрый вирусологический ответ

Быстрый вирусологический ответ (БВО) также позволяет с высокой точностью предсказывать вероятность устойчивого вирусологического ответа независимо от генотипа HCV и схемы ПВТ. Однако частота БВО составляет лишь 15–20% у пациентов с 1-м генотипом HCV и несколько выше – со 2-м или 3-м генотипом (66%). Значимость определения БВО наглядно продемонстрирована в результате ретроспективного анализа исследований, в которых пациенты с 1-м генотипом HCV получали терапию *пегинтерфероном альфа-2а* (Пег-ИФН α -2а). Устойчивый вирусологический ответ отмечался у 91% больных с быстрым вирусологическим ответом, у 75% – с полным ранним вирусологическим ответом и лишь у 45% – с отрицательным тестом на HCV RNA на 24-й неделе терапии. Полученные данные позволили предположить некоторым экспертам возможность сокращения сроков противовирусного лечения у пациентов с быстрым вирусологическим ответом. И напротив, низкая негативная прогностическая значимость отсутствия БВО не дает оснований для применения этого параметра в качестве аргумента для прекращения терапии.

* Продолжение. Часть 1-я опубликована в 1-м номере журнала за 2010 год.

Значимость быстрого вирусологического ответа у пациентов с 1-м генотипом HCV

Клиническая значимость БВО у пациентов с 1-м генотипом HCV была оценена в нескольких исследованиях. В одном из них больные получали 24- или 48-недельную терапию Пег-ИФН α -2а в комбинации с рибавирином, доза которого была фиксированной (800 мг/сут) либо рассчитывалась с учетом массы тела (800–1200 мг/сут). Быстрый вирусологический ответ, независимо от дозы рибавирина, был зарегистрирован у 24% обследованных пациентов, получавших лечение в течение 24 нед. Устойчивый вирусологический ответ отмечен у 89% больных с БВО и лишь у 19% пациентов без БВО независимо от продолжительности терапии (24 или 48 нед). Благоприятными факторами в достижении быстрого вирусологического ответа были низкая вирусная нагрузка до начала лечения ($\leq 200\ 000$ МЕ/мл) и 1b подтип HCV.

В другом исследовании пациенты с 1-м генотипом HCV и низкой вирусной нагрузкой ($< 600\ 000$ МЕ/мл) получали терапию Пег-ИФН α -2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином в дозе от 800 до 1400 мг/сут в течение 24 нед. В общей популяции УВО отмечен у 50% больных, однако при дополнительном анализе выявлена существенно более высокая его частота у пациентов с быстрым вирусологическим ответом (89%) в сравнении с пациентами без БВО (20%).

Представленные выше результаты дали основание предположить возможность сокращения сроков противовирусного лечения до 24 нед у больных с 1-м генотипом HCV, у которых получен быстрый вирусологический ответ.

Быстрый вирусологический ответ у пациентов со 2-м или 3-м генотипом HCV

Возможность сокращения продолжительности ПВТ у таких пациентов была исследована в нескольких клинических испытаниях. Сделано заключение, что у пациентов со 2-м или 3-м генотипом HCV в случае получения быстрого вирусологического ответа возможно сокращение сроков лечения до 12–16 нед, так как частота УВО у них (62–94%) сопоставима с таковой у лечившихся в течение 24 нед (70–95%). Однако, несмотря на отсутствие различий в эффективности терапии, сокращение ее продолжительности сопровождалось почти двукратным увеличением числа рецидивов HCV-инфекции (10–30% при 12–16-недельном курсе лечения и 3–13% — при 24-недельном). Вместе с тем проведение повторного курса терапии длительностью 24 нед пациентам с рецидивом HCV-инфекции после 12–16 нед лечения приводило к УВО в абсолютном большинстве случаев.

Благоприятными прогностическими факторами УВО у рассматриваемой категории больных

были: 1) 2-й генотип HCV; 2) низкая вирусная нагрузка до начала лечения ($\leq 800\ 000$ МЕ/мл); 3) отсутствие тяжелого фиброза и *цирроза печени* (ЦП). У пациентов, получавших ПВТ в течение 24 нед, отсутствие быстрого вирусологического ответа (преимущественно у больных с 3-м генотипом HCV, высокой вирусной нагрузкой и ЦП) ассоциировалось с низкой частотой УВО. В этой связи такие пациенты, возможно, нуждаются в более продолжительном лечении.

С учетом полученных данных возникла концепция о сокращении сроков противовирусной терапии с 24 нед до 12–16 нед у больных со 2-м или 3-м генотипом HCV в случаях наличия быстрого вирусологического ответа. Причиной пересмотра указанной концепции послужили результаты клинического исследования, в котором 1469 пациентов со 2-м и 3-м генотипами HCV получали комбинированную терапию (Пег-ИФН α -2а 180 мкг/нед + рибавирин 800 мг/сут) длительностью 16 или 24 нед независимо от быстрого вирусологического ответа. В отличие от результатов, полученных в предшествующих наблюдениях, в настоящем исследовании эффективность 24-недельной терапии достоверно превосходила таковую при 16-недельной: частота УВО составляла 76 и 65% соответственно ($p < 0,001$) независимо от наличия БВО (85 и 79%).

Таким образом, у пациентов со 2-м или 3-м генотипом HCV с быстрым вирусологическим ответом сокращение 24-недельного курса терапии до 12–16 нед возможно либо при мотивации больного, либо при плохой переносимости лечения. При этом необходимо информировать пациента о повышенном риске рецидива HCV-инфекции в случае сокращения сроков терапии и, как следствие, о потребности проведения повторного курса длительностью от 24 до 48 нед. Учитывая более низкую эффективность лечения у больных с 3-м генотипом HCV, имеющих высокую вирусную нагрузку, в сравнении с пациентами со 2-м генотипом HCV и низкой вирусной нагрузкой, первая категория больных нуждается в увеличении продолжительности лечения.

Роль определения быстрого вирусологического ответа у пациентов с 4-м генотипом HCV

Роль определения БВО оценивалась у тех пациентов, которым назначали терапию Пег-ИФН α -2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед в сочетании с рибавирином в дозе 10,6 мг/кг/сут различной длительности: 48 нед — независимо от раннего или быстрого вирусологического ответа, 24 нед — при наличии быстрого вирусологического ответа, 36 нед — при полном раннем вирусологическом ответе, 48 нед — при выявлении негативного результата ПЦР на HCV RNA после 12 нед лечения. Частота УВО в группах составила 58, 86, 76, и 56% соответ-

ственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что сокращение сроков ПВТ у пациентов с 4-м генотипом HCV возможно только при условии получения быстрого вирусологического ответа.

Эффективность применения высоких доз препаратов и увеличения продолжительности лечения

Методы повышения эффективности ПВТ у пациентов, относящихся к категории трудно поддающихся лечению, включают применение более высоких в сравнении со стандартными доз пегинтерферона и/или рибавирина и увеличение продолжительности лечения. Назначение высоких индукционных доз интерферона оказалось неэффективным. В одном из исследований эффективность индукционной терапии высокими дозами Пег-ИФН α -2b (3 мкг/кг в течение первой недели, 1,5 мкг/кг/нед в последующие 3 недели и затем 1 мкг/кг/нед на протяжении 44 нед) была сопоставима с таковой при назначении низких доз Пег-ИФН α -2b (0,5 мкг/кг/нед в течение 48 нед). Применение высоких доз пегинтерферона сопровождалось более ранним наступлением вирусологического клиренса по сравнению с пациентами, получавшими стандартные дозы (22 и 4% соответственно). Однако частота вирусологического ответа на момент окончания лечения не имела значимых различий между группами (71 и 61,5% соответственно). Результаты относительно частоты УВО в данном исследовании представлены не были.

Оценка действия высоких доз рибавирина (1600–3000 мг/сут) в комбинации со стандартными дозами пегинтерферона проводилась в пилотном исследовании, включавшем 10 пациентов с 1-м генотипом HCV и высокой вирусной нагрузкой ($\geq 800\,000$ МЕ/мл). Устойчивый вирусологический ответ отмечался у 90% больных. Однако, несмотря на такие результаты, возникает вопрос, насколько безопасно применение столь высоких доз рибавирина. Выраженная анемия наблюдалась у всех пациентов, что потребовало назначения факторов роста. У 2 больных проведены гемотрансфузии.

В попытке повысить эффективность противовирусного лечения у пациентов, ранее не получавших его, в случаях отсроченного вирусологического ответа (HCV RNA обнаружена на 12–24-й неделе терапии) было предложено увеличить продолжительность последней. В исследованиях были включены лица, ранее не получавшие противовирусные средства. В первом исследовании рандомизация проводилась следующим образом: при выявлении HCV RNA на 12-й неделе лечение продолжалось в течение 48 или 72 нед. Во втором исследовании длительность ПВТ была определена

с момента ее начала (48 или 72 нед). Несмотря на некоторые различия в популяциях пациентов, результаты двух исследований указывают на более высокую частоту устойчивого вирусологического ответа при увеличении сроков терапии до 72 нед. Так, в первом исследовании частота УВО составила 18% при стандартной длительности лечения (48 нед) и 38% — при 72-недельном курсе. Во втором случае аналогичные показатели составили от 17 до 29% соответственно. Одной из причин возрастания доли пациентов с УВО, получавших терапию в течение 72 нед, послужило снижение частоты рецидивов HCV-инфекции.

В другом исследовании было продемонстрировано, что увеличение лечебного курса до 72 нед у пациентов без быстрого вирусологического ответа (HCV RNA обнаружена на 4-й неделе терапии) также позволяет улучшить эффективность лечения. Частота УВО была достоверно выше (45%) у лечившихся в течение 72 нед в сравнении с аналогичным показателем в группе получавших терапию в течение 48 нед (32%). Очевидно, что увеличение сроков лечения не может гарантировать повышение его эффективности, однако в настоящее время существует мнение, что для пациентов с медленным клиренсом HCV (обнаружение HCV RNA между 12-й и 24-й неделями терапии) целесообразно более продолжительный курс. Оптимальную длительность ПВТ для пациентов без быстрого вирусологического ответа предстоит определить в будущем.

Побочные эффекты

Побочное действие пегинтерферона и рибавирина в процессе терапии наблюдается у большинства пациентов и служит основной причиной снижения дозы препаратов либо преждевременного прекращения лечения. В исследованиях с применением Пег-ИФН α -2a или 2b в комбинации с рибавирином отмена терапии в связи с развитием побочных действий потребовалась у 10–14% пациентов. Преимущественно в ходе терапии встречаются гриппоподобный синдром (более 50%) и психические расстройства в виде депрессии, раздражительности, бессонницы (22–31%).

В исследованиях III фазы отклонения лабораторных параметров были наиболее частой причиной уменьшения дозы препаратов, в частности нейтропения регистрировалась в среднем в 18–20% случаев. *Абсолютное количество нейтрофилов* (АКН) в норме составляет 1500 клеток/мкл. В клинических исследованиях при АКН 750 клеток/мкл дозу рибавирина снижали до 50%, при тяжелой нейтропении, наблюдавшейся у 4% пациентов (АКН < 500 клеток/мкл), лечение прекращалось. Несмотря на значительное снижение количества нейтрофилов, серьезные

инфекционные осложнения у таких пациентов встречаются нечасто, поэтому назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора требуется в редких случаях, главным образом пациентам с ЦП.

Анемия имела место у $1/3$ пациентов. Наиболее выраженное снижение уровня гемоглобина отмечалось на 6–8-й неделе терапии. В исследованиях III фазы коррекция дозы рибавирина вследствие развития анемии (падение уровня гемоглобина <10 г/дл) требовалась у 9–15% пациентов. Применение факторов роста (эритропоэтин, дарбепоэтин) при анемии, развившейся в процессе терапии пегинтерфероном и рибавирином, приводило к улучшению качества жизни и позволяло увеличить дозу последнего, но не способствовало увеличению частоты устойчивого вирусологического ответа.

Пероральный прием агониста рецепторов тромбopoэтина в течение 12 нед (эльтромбопаг), стимулирующего тромбопоэз, позволяет проводить терапию пациентам с HCV-инфекцией при уровне тромбоцитов от 20 до 70 клеток/мкл. Ответ на вопрос, позволит ли данный препарат завершить полный курс ПВТ, будет получен в будущем. Несмотря на свойства факторов роста, в настоящее время не рекомендуется рутинное их применение. Основным способом лечения цитопений признана коррекция дозы препаратов.

К числу нейропсихических расстройств, возникающих на фоне противовирусной терапии, относят депрессию, тревогу, бессонницу, эмоциональную лабильность, изменения настроения, психоз, суицидальные мысли, попытки самоубийства. Большинство факторов риска развития депрессии – наличие симптомов расстройства настроения, беспокойства еще до начала терапии. Указания в анамнезе на депрессию или прием высоких доз интерферона, женский пол относят к факторам риска возникновения нейропсихических нарушений.

Депрессия, индуцированная интерферонотерапией, сочетает в себе 2 синдрома. Первый характерен для депрессии и включает изменения настроения, тревогу и когнитивные расстройства. Второй подразумевает нейровегетативные симптомы и характеризуется слабостью, анорексией, болью, психомоторной медлительностью. В отличие от нейровегетативных симптомов, свойственных депрессии, первые проявления хорошо поддаются терапии серотонинергическими антидепрессантами. Лица с нейровегетативными симптомами чувствительны к средствам, регулирующим катехоламинергические функции. При назначении лечения необходимо учитывать лекарственные взаимодействия, нарушения функции печени и потенциальную гепатотоксичность препарата. Пациентам рекомендуется консультация и дальнейшее динамическое наблюдение психиатра.

Пегилированный интерферон обладает способностью как индуцировать аутоиммунные заболевания (например, аутоиммунный тиреозит), так и вызывать обострение уже существующей патологии. Поэтому аутоиммунные заболевания служат относительным противопоказанием для терапии препаратами интерферона.

Наиболее частое побочное действие рибавирина – гемолитическая анемия. Учитывая особенности фармакокинетики препарата, необходимо с осторожностью применять его в случаях нарушения функции почек, особенно при почечной недостаточности. К другим возможным побочным эффектам относятся лимфопения, гиперурикемия, кожный зуд, кожная сыпь, кашель и др. В эксперименте рибавирин может вызывать гибель и нарушения развития плода у животных. В этой связи пациентам, получающим рибавирин, настоятельно рекомендуется соблюдать барьерные методы контрацепции в процессе лечения, а также на протяжении 6 мес после его отмены.

Информирование больного о всех возможных побочных эффектах является неотъемлемой частью подготовки к терапии.

Отбор пациентов для лечения

Современные рекомендации по ведению пациентов с хронической HCV-инфекцией разработаны с учетом результатов рандомизированных регистрационных исследований. Учитывая, что участники этих исследований не могут в полной мере соответствовать всей популяции больных гепатитом С, в каждом конкретном случае необходимо придерживаться баланса между потенциальным риском и ожидаемой эффективностью лечения. Ниже приводятся характеристики больных, которым **показана** противовирусная терапия:

- возраст старше 18 лет;
- позитивный результат ПЦР на HCV RNA;
- по данным биопсии печени признаки хронического воспаления с выраженным фиброзом печени (мостовидный и более выраженный);
- компенсированный цирроз печени – общий билирубин $<1,5$ мг/дл, протромбиновое время 1,5, сывороточный альбумин $>3,4$, количество тромбоцитов 75 000 и отсутствие признаков декомпенсации функции печени (асцит или печеночная энцефалопатия);
- гематологические и биохимические показатели (гемоглобин >13 г/дл для мужчин и 12 г/дл для женщин, количество нейтрофилов 1500 клеток/мкл и сывороточного креатинина $<1,5$ мг/дл);
- мотивация пациента к проведению противовирусной терапии и приверженность рекомендациям врача;
- отсутствие противопоказаний.

Категории пациентов, которым **противопоказано** проведение противовирусной терапии:

- с трудом поддающееся коррекции психическое заболевание с депрессией;
- реципиенты солидных органов (почки, сердце или легкие);
- аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные состояния с риском обострения на фоне терапии интерфероном или рибавирином;
- нелеченное заболевание щитовидной железы;
- беременность или нежелание пациента соблюдать меры контрацепции;
- тяжелые конкурирующие заболевания, такие как тяжелая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, тяжелая коронарная болезнь, декомпенсированный сахарный диабет, ХОБЛ;
- возраст менее 2 лет;
- известная гиперчувствительность к препаратам для лечения HCV-инфекции.

Необходимо отметить, что рекомендации по отбору и ведению пациентов с хронической HCV-инфекцией для проведения противовирусной терапии не имеют жестких ограничений. Решение данного вопроса должно рассматриваться в каждом конкретном случае с учетом индивидуального клинического опыта врача и риска для больного.

Оценка состояния пациента до начала терапии, ведение в процессе и после отмены лечения

До начала терапии рекомендуется выяснить состояние сердечно-сосудистой системы, а также наличие других сопутствующих заболеваний. Обязателен скрининг каждого пациента для исключения симптомов депрессии.

В процессе противовирусного лечения оценивают вирусологический ответ на него и побочные эффекты. В течение первых 12 нед визиты к врачу должны быть ежемесячными, затем 1 раз в 8–12 нед до окончания терапии. Во время каждого визита необходимо исключать наличие или отсутствие побочных эффектов, включая депрессию. Обязателен расспрос пациента на предмет приверженности к лечению. Лабораторный мониторинг включает клинический анализ крови, исследование сывороточного креатинина, АлАТ, HCV RNA (с применением наиболее чувствительного метода) на 4, 12, 24-й неделе терапии, затем через 4–12 нед до ее окончания и через 24 нед после завершения. Исследование гормонов щитовидной железы необходимо проводить каждые 12 нед в ходе лечения.

У пациентов с устойчивым вирусологическим ответом в большинстве случаев происходит улучшение гистологической картины печени, что ассоциируется с благоприятным отдаленным жизненным прогнозом. Больные ЦП, несмотря на эффективность терапии, имеют риск декомпенсации цирроза, развития *гепатоцеллюлярной*

карциномы (ГЦК) и смерти в течение 5 лет после завершения терапии. В этой связи данная категория пациентов нуждается в постоянном динамическом наблюдении, включая скрининг ГЦК.

Пациентам с устойчивым вирусологическим ответом проведение повторной биопсии печени не обязательно.

Рекомендации

9. Решение вопроса о противовирусной терапии должно быть индивидуальным с учетом тяжести заболевания печени, потенциального риска развития тяжелых побочных проявлений, ожидаемой эффективности лечения, наличия сопутствующих заболеваний и мотивации больного на проведение терапии.

10. Противовирусная терапия показана пациентам с выраженным фиброзом (по результатам биопсии печени) или компенсированным циррозом печени при отсутствии противопоказаний к лечению.

11. Оптимальная схема терапии хронической HCV-инфекции включает комбинацию препаратов пегинтерферона и рибавирина.

12. Исследование HCV RNA необходимо осуществлять наиболее чувствительным методом либо непосредственно перед началом лечения, либо незадолго до него, а также на 12-й неделе терапии.

Генотипы 1 и 4 HCV

13. Длительность комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином составляет 48 нед. Пег-ИФН α -2а назначается в дозе 180 мкг/нед подкожно в комбинации с рибавирином в дозе 1000 мг для пациентов с массой тела ≤ 75 кг и 1200 мг при ее величине >75 кг. Доза Пег-ИФН α -2b составляет 1,5 мкг/кг/нед подкожно в комбинации с рибавирином в следующих дозах: 800 мг для пациентов с массой тела <65 кг, 1000 мг – при ее величине 65–85 кг, 1200 мг – при 85–105 кг и 1400 мг – при >105 кг.

14. Лечение может быть прекращено у пациентов без раннего вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки ≥ 2 log на 12-й неделе терапии).

15. Больные без полного раннего вирусологического ответа (отрицательный результат ПЦР на HCV RNA на 12-й неделе терапии) должны быть повторно тестированы на 24-й неделе (если результат ПЦР на HCV RNA сохраняется позитивным, лечение целесообразно прекратить).

16. Для пациентов с 1-м генотипом HCV и вирусологическим клиренсом в более поздние сроки (тест на HCV RNA становится негативным в период с 12-й по 24-ю неделю терапии) необходимо рассмотрение вопроса об увеличении продолжительности лечения до 72 нед.

17. Пациентам с 1-м генотипом HCV и дли-

тельностью лечения от 48 до 72 нед, у которых высокочувствительным методом ПЦР получен негативный результат на HCV RNA к моменту окончания лечения, требуется провести повторное исследование HCV RNA через 24 нед после окончания терапии для оценки устойчивого вирусологического ответа (негативный результат HCV RNA через 24 нед после отмены лечения).

Генотип 2 или 3 HCV.

18. Лечение пегинтерфероном в комбинации с рибавирином продолжается 24 нед, доза рибавирина составляет 800 мг/сут.

19. Пациентам, получающим противовирусную терапию в течение 24 нед, имеющим негативный результат на HCV RNA (измеренным высокочувствительным методом ПЦР), для оценки устойчивого вирусологического ответа показано повторное исследование HCV RNA через 24 нед после окончания лечения.

20. Больные циррозом печени HCV-этиологии с устойчивым вирусологическим ответом независимо от генотипа HCV нуждаются в дальнейшем динамическом наблюдении с интервалом в 6–12 мес для скрининга гепатоцеллюлярной карциномы.

Лечение пациентов, не ответивших на противовирусную терапию

Возможности лечения пациентов, не ответивших на стандартную противовирусную терапию, зависят от нескольких обстоятельств: первичного ответа на лечение, схемы противовирусной терапии, а также факторов вируса и «хозяина». У 20–50% больных, получающих терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, не возникает устойчивый вирусологический ответ. Причинами могут быть отсутствие первичного ответа на терапию, вирусологический прорыв или рецидив HCV-инфекции. Другие причины – низкая приверженность пациента к лечению, неадекватное снижение дозы препаратов, а также образование антител к пегинтерферону.

Отсутствие ответа на лечение

Приблизительно у 30% пациентов, получающих терапию пегинтерфероном и рибавирином, не происходит клиренс HCV RNA в сыворотке крови. Возможности лечения данной категории больных в настоящее время ограничены. Так, повторное применение аналогичной схемы терапии позволяет достичь УВО лишь у 5% пациентов, и поэтому не может быть рекомендовано для широкого применения.

В странах Европы и США продолжаются исследования по оценке эффективности длительной терапии пегинтерфероном у пациентов, не ответивших на стандартную комбинированную

терапию. Цель исследований – изучить влияние длительного лечения пегинтерфероном на прогрессирование заболевания в цирроз печени и/или развитие декомпенсации цирроза. В одном из таких исследований (HALT-C) продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в прогрессировании заболевания между группами пациентов, длительно получавших терапию пегинтерфероном и не получавших ее (34,1 и 33,8% соответственно). Учитывая результаты данного исследования, больным хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом или циррозом, не ответившим на стандартную схему лечения (пегинтерферон + рибавирин), назначение длительного приема Пег-ИФН α -2а в дозе 90 мкг/нед нецелесообразно. До получения результатов других исследований по оценке альтернативных схем лечения в отношении больных, не ответивших на курс ПВТ, вопрос решается в индивидуальном порядке.

Пациентов с выраженным фиброзом печени, не ответивших на терапию пегинтерфероном и рибавирином, рекомендуется наблюдать согласно положениям по скринингу ГЦК и варикозного расширения вен пищевода, разработанным Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD). При наличии показаний проводится анализ на предмет постановки пациента в Лист ожидания трансплантации печени. Для больных с мягким фиброзом (по шкалам METAVIR и EASL ≤ 1 , по шкалам Batts-Ludwig и Ishak ≤ 2) рекомендуется динамическое наблюдение, так как противовирусная терапия в таких случаях не показана.

Оценка эффективности терапии Пег-ИФН α -2а или 2b у пациентов, не ответивших на комбинированную терапию стандартным интерфероном с рибавирином или монотерапию интерфероном, осуществлялась в 3 исследованиях. Частота УВО была выше у больных, ранее получавших монотерапию интерфероном (20–40%), чем при комбинированной терапии рибавирином и интерфероном (8–10%). Выделены следующие факторы, которые ассоциировались с более высокой частотой УВО в данных исследованиях: 1) не 1-й генотип HCV; 2) низкая исходная вирусная нагрузка; 3) слабо выраженный фиброз печени; 4) европеоидная раса; 5) интерферонотерапия в анамнезе.

Рецидив HCV-инфекции

В большинстве случаев вирусологический рецидив происходит в течение первых 12 нед после окончания лечения. В более поздние сроки (спустя 24 нед) он встречается значительно реже. Несмотря на эффективность повторного курса аналогичной схемы ПВТ, риск рецидива HCV-инфекции у данной категории пациентов сохраняется. В клинических исследованиях комбинированная терапия различными дозами Пег-ИФН α -2b

и рибавирин после рецидива HCV-инфекции сопровождалась УВО в целом у 42% больных. Однако рекомендации для таких пациентов нуждаются в дальнейшей разработке.

Рекомендации

21. Больным, не ответившим на полноценный курс противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, повторное назначение аналогичной схемы лечения (пегилированный интерферон + рибавирин), а также назначение другого вида пегинтерферона не рекомендуется.

22. Для пациентов с циррозом или выраженным фиброзом печени, с рецидивом HCV-инфекции или не ответивших на терапию стандартным интерфероном и рибавирином либо на монотерапию стандартным или пегилированным интерфероном возможно рассмотрение повторного курса противовирусной терапии пегинтерфероном в комбинации с рибавирином.

23. Пациентам с циррозом печени или выраженным фиброзом печени, не ответившим на комбинированную терапию пегинтерфероном и рибавирином, поддерживающая противовирусная терапия не рекомендуется.

Особые группы пациентов

Лечение пациентов с нормальной активностью трансаминаз

Накопленный опыт позволил внести изменения относительно ведения пациентов с хронической HCV-инфекцией, имеющих нормальные значения трансаминаз, прежде всего АлАТ. Как известно, верхнюю границу любого исследуемого показателя в лабораториях устанавливают с помощью проведения скрининга практически здоровых добровольцев и определяют среднее значение ± 2 стандартных отклонения. Принимая во внимание тот

факт, что показатель АлАТ может варьировать в зависимости от возраста, расы, пола и индекса массы тела человека, верхним лимитом его нормы для мужчин принято считать 30 МЕ/л, для женщин – 19 МЕ/л. Учитывая способность АлАТ к колебаниям, для констатации стойко нормального уровня аминотрансфераз принято считать значение АлАТ менее 40 МЕ/л в 2–3 разных пробах, выполненных с интервалом как минимум 1 мес в течение периода длительностью более 6 мес.

Известно, что при стойко нормальных значениях АлАТ фиброз печени выражен существенно меньше, чем при повышенных. Вместе с тем, согласно опубликованным данным, у 5–30% больных с нормальной активностью АлАТ выявляют выраженный фиброз, а у 1,3% – цирроз печени. Поэтому пациенты с нормальными показателями АлАТ и выраженным фиброзом печени нуждаются в противовирусной терапии. В серии клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность и безопасность современных схем ПВТ у таких больных. Частота УВО у них сопоставима с аналогичным показателем у пациентов с повышенной активностью АлАТ.

Рекомендации

24. Независимо от сывороточного уровня АлАТ решение о проведении противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином должно приниматься индивидуально с учетом тяжести гистологических изменений (по результатам биопсии печени), потенциального риска развития побочных эффектов, ожидаемой эффективности лечения и сопутствующих заболеваний.

25. Пациентам с нормальной активностью трансаминаз противовирусная терапия проводится с применением схем, предлагаемых для больных, у которых регистрируются их повышенные значения.