

УДК 616.36-002.12:578.891

Диагностика, лечение и ведение пациентов с гепатитом С

По материалам практических рекомендаций Американского общества по изучению заболеваний печени (AASLD)

В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C

According to the American Association for the Study of Liver Diseases' (AASLD)
Practice Guidelines

V.T. Ivashkin

Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology Clinic, Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Вирус гепатита С (HCV) является серьезной проблемой здравоохранения и одной из ведущих причин хронических заболеваний печени. По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в США насчитывается около 2,7 млн людей с HCV-инфекцией [1], которая занимает первое место среди причин смерти от заболеваний печени [2]. В России заболеваемость гепатитом С впервые официально была зарегистрирована в 1994 г. и составила 3,2 на 100 тыс. населения. В 2002 г. официально регистрируемая заболеваемость острым гепатитом С (ОГС) составила 7,1 на 100 тыс. населения, причем в сравнении с 2001 г. этот показатель снизился более чем в 2 раза (заболеваемость ОГС в 2001 г. составляла 16,6 на 100 тыс. населения). Общее количество HCV-инфицированных по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора МЗ РФ на 2002 г. в России составило 1 771 771 человек.

В статье представлены подходы к диагностике, лечению и профилактике HCV-инфекции, основанные на рекомендациях американских обществ, занимающихся этой проблемой [3–5], на опубликованных в литературе данных и на опыте ведущих специалистов по проблеме вирусных гепатитов. Настоящие рекомендации составлены с целью

ознакомления практических врачей с наиболее предпочтительными диагностическими и терапевтическими подходами, которые в отличие от стандартов диагностики и лечения являются гибкими, что позволяет модифицировать их в каждом конкретном клиническом случае. Для каждой из представленных рекомендаций указана категория доказательности. Эти категории были предложены Комитетом по разработке практических рекомендаций Американского общества по изучению заболеваний печени (AASLD) и отражают качество доказательств, на которых основаны рекомендации (табл. 1).

Тестирование и консультирование пациентов

Тестирование

Оптимальной стратегией выявления HCV-инфекции является скрининг различных популяций на наличие в анамнезе факторов риска и последующее тестирование отдельных лиц с установленными факторами риска. При тщательном опросе и сборе анамнеза выявить факторы риска развития HCV-инфекции удается в 90% случаев [7].

Основным источником HCV является кровь

Таблица 1. Категории доказательности данных, на которых основаны рекомендации [6]

Категория	Определение
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследования без рандомизации
II-2	Когортные исследования или исследования типа «случай – контроль»
II-3	Описания серий случаев, значимые результаты неконтролируемых исследований
III	Мнения ведущих экспертов, описательные эпидемиологические данные

или ее препараты, полученные от инфицированных доноров. Не менее значимым является наличие в анамнезе внутривенной наркомании, поэтому следует тестировать всех людей, которые когда-либо применяли наркотики внутривенно [1, 7]. AASLD также рекомендует тестировать всех лиц, которым проводилось переливание препаратов крови или трансплантация органов до введения эффективного скрининга на антитела к HCV [6].

К другим возможным путям передачи HCV относятся контакты с инфицированным половым партнером или наличие нескольких половых партнеров, частый контакт с инфицированной кровью медицинских работников, а также инфицирование ребенка от матери в перинатальном периоде [8, 9].

При закономерно более высокой распространенности HCV-инфекции среди лиц, имеющих нескольких половых партнеров, вероятность инфицирования HCV половым путем при наличии одного постоянного партнера остается относительно низкой [7, 10]. Поскольку вероятность инфицирования HCV возрастает при наличии нескольких половых партнеров и их частой смене, HCV-инфицированные пациенты должны соблюдать меры предосторожности и использовать барьерные методы контрацепции.

У HCV-инфицированных пациентов отсутствует необходимость введения ограничений в выполнении каких-либо видов повседневной деятельности, за исключением тех, которые могут приводить к контакту других лиц с инфицированной кровью (например, использование несколькими людьми одной бритвы или зубной щетки). Необходимо помнить, что HCV не передается при объятиях и рукопожатиях, а также при использовании общей посуды и кухонных принадлежностей.

Эксперты AASLD рекомендуют также тестировать пациентов с гемофилией, у которых переливание препаратов крови проводилось до того, как при их приготовлении стали использовать процедуры инактивации вируса [6].

Целесообразно тестировать на HCV-инфекцию пациентов, у которых имеет место необъяснимое другими причинами повышение уровня аминотран-

сфераз (АлАТ/АсАТ), пациентов, получавших гемодиализ, и ВИЧ-инфицированных пациентов [8].

К другим предполагаемым путям передачи HCV относятся некоторые разновидности народной медицины (например, акупунктура), а также выполнение пирсинга и татуировок [11, 12].

Категории лиц, у которых рекомендовано проводить тестирование на HCV [8]:

- лица, которые используют или использовали в прошлом внутривенные наркотики, включая тех, кто «пробовал» их только один раз и не считает себя внутривенным наркоманом;
- пациенты, у которых имеются состояния, обуславливающие высокий риск наличия HCV-инфекции:
 - ВИЧ-инфицированные;
 - больные гемофилией, которые получали факторы свертывания крови до момента внедрения в практику процедур инактивации вируса при приготовлении препаратов крови;
 - пациенты, получавшие гемодиализ;
 - пациенты с необъяснимым повышением уровня аминотрансфераз;
- лица, которым ранее проводилось переливание крови или трансплантация органов:
 - пациенты, получавшие кровь от доноров, у которых в последующем при проведении тестирования на HCV-инфекцию были получены положительные результаты;
 - пациенты, которым проводилось переливание крови или ее препаратов до того, как для скрининга доноров стали использовать тесты по определению в крови антител к HCV;
 - пациенты, которым проводилась трансплантация органов до того, как для скрининга доноров стали использовать тесты по определению в крови антител к HCV;
- дети, рожденные от матерей с HCV-инфекцией;
- медицинские работники, лица, оказывающие неотложную медицинскую помощь, а также сотрудники служб, обеспечивающих общественную безопасность, в случае прокола кожи иглой или попадания на слизистые крови от HCV-инфицированных пациентов;

- половые партнеры пациентов с HCV-инфекцией (несмотря на низкий риск передачи HCV половым путем, тестирование половых партнеров пациентов с HCV-инфекцией дает важную клиническую информацию, особенно в случае отрицательного результата).

Следует отметить, что для некоторых из перечисленных категорий, таких как внутривенные наркоманы и больные гемофилией, распространенность HCV-инфекции остается высокой (около 90%), тогда как для других категорий (например, медицинские работники в случае прокола кожи иглой, половые партнеры пациентов с HCV-инфекцией) риск инфицирования является достаточно низким (2–5%).

Рекомендация:

(1) *тестирование на HCV-инфекцию следует проводить у выше перечисленных групп пациентов [8] (категория III).*

Консультирование

Со всеми пациентами с подтвержденной HCV-инфекцией следует проводить беседу по вопросам предотвращения ее передачи другим лицам. Все HCV-инфицированные пациенты должны быть предупреждены о том, что вирус может передаваться при контакте с их кровью, поэтому они должны принимать все меры предосторожности для предотвращения такого контакта. Это предупреждение имеет особенно большое значение для внутривенных наркоманов, которые являются одним из ведущих источников HCV-инфекции. Ниже представлены рекомендации по консультированию пациентов с HCV-инфекцией:

- HCV-инфицированные лица должны иметь индивидуальную зубную щетку и бритвенные принадлежности;
- HCV-инфицированные лица должны закрывать раны повязками для предотвращения контакта других лиц с их кровью;
- HCV-инфицированные лица должны прекратить употребление наркотических веществ. Те лица, которые продолжают использовать внутривенные наркотики, должны избегать многократного использования или использования общих шприцев, игл, растворителей, тампонов и других индивидуальных принадлежностей; каждый раз обрабатывать место инъекции новым тампоном; уничтожать безопасным способом шприцы и иглы после их одноразового использования;
- HCV-инфицированные лица должны быть предупреждены о том, что риск передачи вируса половым путем является низким и что инфекция

сама по себе не является причиной для изменения сексуальных привычек;

- HCV-инфицированные лица не должны выступать в качестве доноров крови, органов, тканей и семенной жидкости.

Рекомендация:

(2) *пациентов с HCV-инфекцией следует консультировать по вопросам предотвращения передачи HCV другим лицам, как указано выше (категория III).*

Лабораторная диагностика

Стратегия тестирования

В рутинной клинической практике обычно используют следующий подход: сначала определяют наличие в крови антител к HCV (анти-HCV) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), а затем наличие HCV РНК с целью подтверждения вирусемии. Так как у большинства пациентов с текущей HCV-инфекцией уровень HCV РНК находится в рамках диапазона, который может быть определен количественными методами, а также из-за того, что количество HCV РНК является показателем, необходимым для проведения лечения [13], многие эксперты предпочитают в рутинной практике для подтверждения вирусемии использовать количественные, а не качественные методы определения HCV РНК [14]. В то же время количественные методы в целом характеризуются относительно низкой чувствительностью, поэтому некоторые эксперты предпочитают в качестве начального теста проводить качественное определение HCV РНК или использовать методы качественного определения с целью подтверждения HCV-инфекции у пациентов с анти-HCV, но отрицательными результатами количественного определения HCV РНК [15, 16]. Отрицательный результат определения HCV РНК (при условии использования чувствительного теста) у пациента с наличием антител к HCV, скорее всего, указывает на то, что HCV-инфекция разрешилась. Другими объяснениями в данной ситуации могут быть: а) ложноположительный результат определения антител к HCV; б) ложноотрицательный результат определения HCV РНК; в) наличие у пациента низкой вирусемии (наиболее редкий вариант).

Отрицательный результат определения антител к HCV у пациентов с подозрением на заболевание печени не исключает наличие HCV-инфекции. Данная ситуация может иметь место при острой HCV-инфекции или у пациентов с иммуносупрессией. Для подтверждения острой HCV-инфекции

Таблица 2. Методы для определения HCV РНК в сыворотке крови ([15] с изм.)

Название метода (производитель)	1 МЕ/л равен	Принцип метода	Динамический диапазон, МЕ/л
Amplicor HCV Monitor, версия 2.0 (Roche Molecular Systems)	0,9 копий/мл	Ручная конкурентная отПЦР	600–500 000
Cobas Amplicor Monitor HCV, версия 2.0 (Roche Molecular Systems)	2,7 копий/мл	Полуавтоматическая конкурентная отПЦР	600–500 000
Versant HCV RNA, версия 3.0, количественный метод (Bayer Diagnostics)	5,2 копий/мл	Полуавтоматическая «branched DNA»	615–700 000
LCx HCV RNA, количественный метод (Abbott Diagnostics)	3,8 копий/мл	Полуавтоматическая конкурентная отПЦР	25–2 630 000
SuperQuant (National Genetics Institute)	3,4 копий/мл	Полуавтоматическая конкурентная отПЦР	30–1 470 000

можно использовать методы определения HCV РНК, поскольку она может быть выявлена уже через 1–2 нед после контакта с вирусом, тогда как антитела к HCV становятся определяемыми только в среднем через 8 нед [17]. Определение HCV РНК также может использоваться для выявления HCV-инфекции у пациентов с отрицательными результатами определения антител к HCV и наличием состояний, сопровождающихся сниженной продукцией антител, таких как ВИЧ-инфекция и хронический гемодиализ [15].

Методы определения HCV РНК

Методы качественного определения. HCV РНК в сыворотке крови можно определять с помощью амплификационных методов, таких как *полимеразная цепная реакция* (ПЦР) или *транскрипционно опосредованная амплификация* (transcription-mediated amplification – ТМА) [18]. Примерами коммерческих тест-систем ПЦР для количественного определения HCV РНК являются Amplicor Hepatitis C Virus Test, версия 2.0, и Cobas Amplicor Hepatitis C Virus Test, версия 2.0 (Roche Molecular Systems, США), порог чувствительности которых составляет около 50 МЕ/мл.

Методы количественного определения. Определить количество HCV РНК в крови можно с помощью методов амплификации мишени (ПЦР, ТОА) или методов амплификации сигнала (Branched DNA). Определение уровня HCV РНК помогает предсказать вероятность ответа на терапию, а оценка изменений уровня HCV РНК на фоне лечения может использоваться для контроля ответа на терапию. Следует отметить, что результаты, полученные при использовании этих методов, с целью стандартизации данных следует выражать в международных единицах (МЕ) [19], хотя динамические диапазоны у различных методов различаются (табл. 2), что может затруднять сравнение

данных. Учитывая, что изменение уровня HCV РНК используется для контроля ответа на терапию, важно в начале лечения определить *точный* уровень HCV РНК, а не просто подтвердить, что он превышает верхнюю границу определяемого диапазона. Это связано с тем, что иногда уровень HCV РНК у пациента превышает линейный диапазон используемых в настоящее время методов количественного определения. Для адекватной интерпретации данных также важно, чтобы на протяжении всего периода лечения у одного пациента использовался один и тот же метод количественного определения HCV РНК.

Генотипирование HCV

В настоящее время известно 6 генотипов вируса гепатита С [20]. Несмотря на то, что исход HCV-инфекции не зависит от генотипа, однако знание его позволяет предсказать вероятность ответа на терапию и во многих случаях определяет ее длительность [21–23]. Генотипирование может проводиться путем прямого секвенирования, обратной гибридизации с зондами, специфичными для определенных генотипов, или с помощью определения полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ). Примерами существующих коммерческих тест-систем для использования в клинической практике являются: Trugene HCV 5'NC Genotyping Kit (Visible Genetics, Канада) и Inno LiPA HCV II (Innogenetics, Бельгия) [24, 25].

Генотипирование HCV у одного пациента проводится однократно, повторное тестирование не требуется. С помощью доступных в настоящее время коммерческих тест-систем генотип вируса не удастся определить в небольшом проценте (<3%) случаев HCV-инфекции [26]. Приблизительно у такого же количества пациентов (1–4%) одновременно выявляется несколько генотипов HCV [26, 27].

Рекомендации:

- (3) у пациентов с подозрением на хроническую HCV-инфекцию следует определять антитела к HCV в сыворотке крови (категория II-2);
- (4) определение HCV РНК следует проводить у пациентов:
- а) с положительными результатами теста на наличие антител к HCV (категория II-2);
 - б) рассматриваемых в качестве кандидатов для проведения противовирусной терапии, при этом должен использоваться метод количественного определения HCV РНК (категория II-2);
 - в) с необъяснимым заболеванием печени и отрицательными результатами теста на наличие антител к HCV при наличии у них иммуносупрессии или подозрения на острую HCV-инфекцию (категория II-2);
- (5) генотипирование HCV следует проводить у всех HCV-инфицированных пациентов до начала лечения, для того чтобы определить длительность терапии и вероятность достижения ответа на терапию (категория I).

Биопсия печени

Роль биопсии печени при ведении пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) в настоящее время остается спорной. В ранних исследованиях биопсия печени считалась важной процедурой для определения тактики ведения и лечения пациентов, особенно в случаях плохого ответа на терапию. В последующем, по мере повышения эффективности терапии значение биопсии печени было поставлено под сомнение из-за возможного риска, связанного с этой процедурой, и наличия такой проблемы, как ошибки при взятии образцов [28]. В результате некоторые эксперты пришли к мнению, что биопсия печени не является обязательной процедурой, которую следует проводить до начала лечения. Однако, учитывая тот факт, что современная терапия ХГС оказывается эффективной приблизительно лишь в 50% случаев, сопровождается развитием значимых нежелательных явлений и требует больших материальных затрат, вероятно, у многих пациентов начало противовирусной терапии может быть отложено на более поздние сроки.

Биопсия печени дает информацию о выраженности и распространенности фиброза и степени активности воспалительного процесса в печени. Эти патогистологические характеристики позволяют до известной степени предсказать естественное течение заболевания и, следовательно, определить необходимость относительно срочного начала тера-

пии [29, 30]. Для определения степени активности воспалительного процесса в печени, а также выраженности и распространенности фиброза (**стадия заболевания**) в разное время были предложены три системы балльной оценки: гистологический индекс Knodell, шкала Metavir [31] и шкала Ishak и соавт. [32]. Последние две системы получили в настоящее время наиболее пристальное внимание (табл. 3). В то же время в России по-прежнему широко используется индекс Knodell.

Многие авторы в качестве критерия, определяющего необходимость начала терапии, используют только степень выраженности и распространенности фиброза. В этом случае лечение рекомендуют начинать, если при исследовании биоптата печени оценка по шкале Metavir составляет ≥ 2 баллов или по шкале Ishak ≥ 3 баллов. Некоторые эксперты предлагают одновременно учитывать и степень активности воспалительного процесса, однако до настоящего времени такие системы не разработаны. Более того, оценка степени фиброза печени и особенно активности воспалительного процесса может затрудняться из-за ошибок, связанных с взятием образцов и интерпретацией патогистологических изменений.

По результатам большинства исследований, распространенность фиброза печени является независимым фактором прогноза ответа на лечение. Пациенты с менее выраженным фиброзом в целом лучше отвечают на терапию, чем пациенты с более распространенным фиброзом (мостовидные некрозы или цирроз печени) [33, 34]. В то же время необходимость лечения пациентов с менее выраженным фиброзом ниже, чем у пациентов с более выраженным фиброзом. Экономическая эффективность лечения пациентов без фиброза печени также ставится под сомнение, так как они имеют благоприятный прогноз даже без лечения [35]. Все это еще раз подчеркивает важность точного определения стадии хронического гепатита.

В настоящее время различные клинические, лабораторные и рентгенологические показатели позволяют выявить многих пациентов с циррозом печени, но не пациентов с менее выраженным фиброзом [36]. Следовательно, у пациентов без отчетливых клинических признаков цирроза биопсия печени позволяет получить информацию о степени связанного с хронической инфекцией повреждения печени, которая до сих пор остается наилучшим прогностическим фактором. Более того, ни один из имеющихся коммерческих тестов для выявления маркеров фиброза печени не является точным в той степени, которая позволяет использовать их в рутинной практике [37]. Таким образом, до

Таблица 3. Системы балльной оценки гистологических изменений при хроническом гепатите

Стадия	Шкала Metavir [31]	Шкала Ishak и соавт. [32]
0	Нет фиброза	Нет фиброза
I	Перипортальный фиброз	Фиброз нескольких портальных трактов с/без коротких фиброзных септ
II	Порто-портальные септы (>1 септы)	Фиброз большинства портальных трактов с/без коротких фиброзных септ
III	Порто-центральные септы	Фиброз большинства портальных трактов с единичными мостовидными некрозами (порто-портальные)
IV	Цирроз печени	Фиброз портальных трактов с выраженными мостовидными некрозами (порто-портальные или порто-центральные)
V	–	Выраженные мостовидные некрозы (порто-портальные или порто-центральные) с единичными узелками (неполный цирроз печени)
VI	–	Цирроз печени

тех пор, пока не будут разработаны чувствительные сывороточные маркеры, которые бы позволяли точно определить любую стадию фиброза и точно отражали бы изменения, выявляемые при исследовании образцов ткани печени, биопсия остается единственным способом, позволяющим определить степень тяжести повреждения печени, вызванного HCV, у многих пациентов.

Наиболее опытные клиницисты в рутинной практике проводят биопсию печени у пациентов с инфекцией, вызванной HCV генотипом 1 (характеризуется худшим ответом на терапию), используя ее результаты для определения тактики лечения. Однако эта процедура у таких пациентов проводится только после тщательного взвешивания риска, преимуществ и стоимости как терапии ХГС, так и самой биопсии печени. Наоборот, пациенты, инфицированные HCV генотипом 2 или 3, имеют высокую вероятность достижения ответа на терапию. Учитывая это, многие эксперты считают, что всех пациентов с HCV-инфекцией, вызванной генотипом 2 или 3, следует лечить независимо от степени тяжести заболевания, не прибегая к проведению биопсии печени. У пациентов без фиброза или с незначительно выраженным фиброзом (оценка по шкале Metavir < 2 баллов или по шкале Ishak < 3 баллов), у которых начало терапии часто откладывают на более поздние сроки, биопсию печени можно использовать для контроля прогрессирования заболевания. У таких пациентов для выявления значимых изменений в степени повреждения печени может потребоваться проведение биопсии с интервалом в 4–5 лет [38].

В целом у пациентов с ХГС более высокий уровень печеночных аминотрансфераз сочетается с более распространенным фиброзом [39]. В то же время даже при стойких нормальных уровнях

ферментов у 14–24% пациентов фиброз является достаточно выраженным и со временем также наблюдается его прогрессирование [39, 40]. У пациентов с нормальными уровнями ферментов печени в крови и распространенным фиброзом (мостовидные некрозы или цирроз) следует рассмотреть вопрос о начале противовирусной терапии, и биопсия печени является единственным доступным способом получения информации, которая помогает в выборе такой тактики. У пациентов с хронической инфекцией и клиническими признаками выраженного цирроза печени биопсия не дает значимой дополнительной (к клиническим данным) информации и может сопровождаться более высоким риском, чем у пациентов с менее тяжелым течением заболевания.

Рекомендации:

- (6) независимо от уровня АлАТ биопсию печени следует проводить в тех случаях, когда ее результаты могут повлиять на принятие решения о необходимости начала специфической терапии; однако биопсия печени не является обязательной процедурой для того чтобы начать терапию (категория III);
- (7) биопсия печени может проводиться с целью получения информации о прогнозе заболевания (категория III).

Первичная терапия HCV-инфекции

Обоснование терапии

Известно, что при естественном течении HCV-инфекции у 55–85% пациентов острый гепатит С переходит в хронический. Из них у 5–20% в

течение последующих 20–25 лет развивается цирроз печени [41, 42]. Пациенты с циррозом, связанным с HCV-инфекцией, имеют риск развития печеночной недостаточности (приблизительно у 30% за 10 лет) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), составляющий около 1–2% в год [43]. У остальных 15–45% пациентов ОГС разрешается полностью (HCV РНК не определяется в крови) без отдаленных последствий, поэтому им не требуется проведение противовирусной терапии.

Однако в клинической практике острая HCV-инфекция часто остается нераспознанной, поэтому у большинства пациентов диагностируется уже ХГС. У пациентов с персистирующей инфекцией основную проблему представляет собой цирроз печени, который развивается приблизительно в течение 20 и более лет. Чаще всего развитие цирроза наблюдается у пациентов, инфицированных в пожилом возрасте (особенно у мужчин), употребляющих более 50 г алкоголя в сутки, лиц с ожирением или выраженным стеатозом печени, а также у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ [44–46]. Наличие у пациента оценки по шкале Metavir ≥ 3 баллов или по шкале Ishak ≥ 2 баллов, полученной при исследовании биоптата печени, является прогностическим фактором прогрессирования заболевания печени и определяет необходимость начала специфической терапии HCV-инфекции [29, 45].

HCV-инфекция также может сопровождаться различными внепеченочными проявлениями, основным из которых является так называемая смешанная криоглобулинемия. Следствием этого состояния является развитие васкулита, характеризующегося нарушениями со стороны кожи и поражением внутренних органов, преимущественно почек. Наличие у пациента клинических симптомов криоглобулинемии служит показанием к проведению противовирусной терапии HCV-инфекции независимо от стадии заболевания.

Цель лечения

Целью лечения является предотвращение развития осложнений HCV-инфекции, что достигается главным образом путем эрадикации вируса. В связи с этим ответ на терапию часто устанавливают по результатам определения HCV РНК. Эрадикацией инфекции считается достижение *стойкого вирусологического ответа* (СВО), а именно определенное чувствительным методом отсутствие в сыворотке крови HCV РНК в конце терапии и через 6 мес после ее завершения. У пациентов с СВО практически всегда уже на ранних сроках лечения наблюдается выраженное снижение уровня HCV РНК, которое в некоторых исследованиях определяется

как снижение на 2 log или исчезновение из крови HCV РНК в течение первых 12 нед терапии и называется *ранним вирусологическим ответом* (РВО). Сохраняющееся отсутствие вируса в сыворотке крови в конце лечения называется *ответом по окончании терапии* (ООТ).

«Рецидивом» HCV-инфекции считается, когда HCV РНК исчезает из крови во время лечения, а затем снова начинает определяться после завершения терапии. Пациенты, у которых во время лечения уровень HCV РНК остается стабильным, считаются «не ответившими на терапию». Пациенты, у которых в результате лечения уровень HCV РНК снижается (более чем на 2 log), но определяется постоянно (т.е. HCV РНК никогда не исчезает из крови), считаются «частично ответившими на терапию».

Оптимальная терапия HCV-инфекции: пегинтерферон-альфа + рибавирин

За последние годы достигнуты значительные успехи в терапии HCV-инфекции (рис. 1). Доступные в настоящее время препараты для лечения ХГС представлены в табл. 4.

Из всех существующих режимов терапии HCV-инфекции наиболее оптимальным является комбинированная терапия: еженедельные подкожные инъекции пегилированного интерферона- α в сочетании с ежедневным приемом рибавирина внутрь. В рандомизированных клинических исследованиях наиболее высокая частота СВО достигалась именно при применении данной комбинации, которая представляет собой стандарт лечения ХГС. Более того, у пациентов, получавших такую терапию, наблюдалось улучшение гистологической кар-

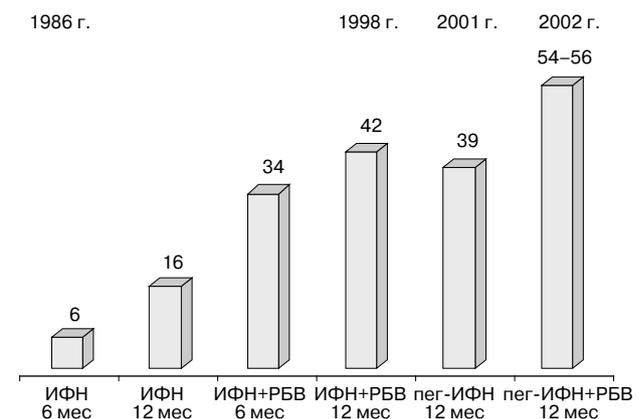


Рис. 1. Сравнительная частота (в %) стойкого вирусологического ответа (СВО) при лечении ХГС в различные годы. ИФН – интерферон; пег-ИФН – пегилированный интерферон; РБВ – рибавирин.

Таблица 4. Лекарственные препараты, используемые для лечения хронического гепатита С

Международное непатентованное название (МНН)	Торговое название* (производитель)	Рекомендуемые дозы и схемы лечения
<i>Для комбинированной терапии: пегилированный интерферон + рибавирин</i>		
Пегилированный ИФН- α 2a	Пегасис (Hoffman-La Roche)	180 мкг подкожно 1 раз в неделю, независимо от массы тела
Пегилированный ИФН- α 2b	ПегИнtron (Schering-Plough)	1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю
Рибавирин	Ребетол (Schering-Plough)	800–1200 мг в сутки внутрь в 2 приема. Доза зависит от генотипа вируса и массы тела пациента
<i>Для режимов терапии в особых клинических ситуациях</i>		
Пегилированный ИФН- α 2a в качестве монотерапии	Пегасис (Hoffman-La Roche)	180 мкг подкожно 1 раз в неделю, независимо от массы тела
Пегилированный ИФН- α 2b в качестве монотерапии	ПегИнtron (Schering-Plough)	1,0 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю
<i>Интерфероны</i>		
ИФН- α 2a	Роферон-А (Hoffman-La Roche)	3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю
ИФН- α 2b	Инtron-А (Schering-Plough)	3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю

Примечание. * В России зарегистрировано большое количество интерферонов и рибавирина различных производителей (в том числе отечественных), однако большинство из них не проходили адекватных клинических испытаний.

тины печени, включая уменьшение степени выраженности фиброза; при этом наиболее отчетливая положительная динамика отмечалась у пациентов, достигших СВО на терапию [47].

Пегилированные интерфероны получают путем связывания инертного полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулой интерферона. Это позволяет добиться снижения скорости метаболизма пегинтерферона, уменьшения почечного клиренса и, соответственно, увеличения периода его полувыведения [48]. В настоящее время применяются 2 вида пегинтерферонов: альфа-2b и альфа-2a. Благодаря более длительному пребыванию в организме эти препараты могут вводиться подкожно всего 1 раз в неделю.

В трех крупных рандомизированных контролируемых исследованиях наиболее часто СВО достигался у пациентов, получавших еженедельные инъекции пегинтерферона- α в комбинации с рибавирином (2 раза в сутки), чем у пациентов, получавших инъекции интерферона- α (3 раза в неделю) в комбинации с рибавирином или монотерапию пегинтерфероном- α [21–23]. Дозы пегинтерферонов- α , применявшиеся в этих исследованиях, представлены в табл. 4. Рибавирин применялся в различных дозах (800–1200 мг), которые определялись массой тела пациента. Рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивались бы между собой 2 пегинтерферона- α в комбинации с одинаковой дозой рибавирина, не проводилось, поэтому их относительная эффективность остается неизвестной. Тем не менее, в указанных исследованиях использовались одинаковые

индикаторы ответа на терапию и были зарегистрированы сходные нежелательные явления. Несмотря на то, что не все данные, важные для создания рекомендаций по лечению, дублировались для обоих пегинтерферонов, разработанные по результатам этих исследований рекомендации являются общими для пегинтерферона α 2a и α 2b.

Эффективность и предикторы ответа на терапию

Вероятность достижения СВО может быть в известной степени определена на основании некоторых характеристик пациента до начала лечения, а также наличием/отсутствием РВО во время лечения. По результатам проведенных проспективных исследований одним из самых надежных предикторов ответа на терапию является генотип HCV. В указанном выше контролируемом исследовании комбинации пегинтерферон- α 2b + рибавирин частота СВО была выше у пациентов с HCV генотипом 2 или 3, у пациентов с более низким уровнем HCV РНК в крови до начала лечения, пациентов молодого возраста, пациентов с низкой массой тела и у пациентов с отсутствием мостовидных некрозов и цирроза печени [21]. В другом исследовании у пациентов, получавших комбинацию пегинтерферон- α 2a + рибавирин, независимыми предикторами СВО были: инфекция, вызванная HCV генотипом 2 или 3 (рис. 2), возраст <40 лет и масса тела <75 кг [22].

Генотип HCV. В этих двух исследованиях у большинства пациентов определялся генотип 2 или 3

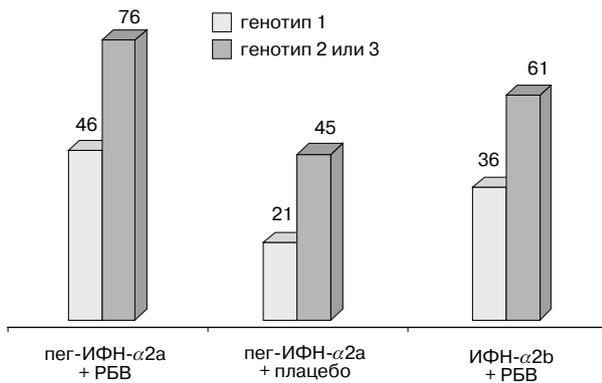


Рис. 2. Сравнительная частота СВО (в %) при применении пегинтерферона- α 2а \pm рибавирин (РБВ) и комбинации интерферон- α 2b (ИФН) + рибавирин в зависимости от генотипа HCV [22].

и редко генотипы 4, 5 или 6 [21, 22]. У пациентов, получавших в комбинации с рибавирином пегинтерферон- α 2b и пегинтерферон- α 2а, частота СВО при инфекции, вызванной HCV генотипом 1, составила соответственно 42 и 46%, тогда как при инфекции, вызванной генотипами 2 и 3, была значительно выше – 82 и 76% соответственно.

Вирусная нагрузка. Другим предиктором ответа на терапию является уровень HCV РНК в сыворотке крови до начала лечения. В исследовании эффективности комбинации пегинтерферон- α 2b + рибавирин частота СВО была значительно выше у пациентов с низким исходным уровнем HCV РНК ($\leq 2 \times 10^6$ копий/мл), чем у пациентов с высокой вирусной нагрузкой ($> 2 \times 10^6$ копий/мл) – 78 и 42% соответственно [21]. В исследовании эффективности комбинации пегинтерферон- α 2а + рибавирин также было проведено сравнение частоты СВО в зависимости от совокупности таких характеристик, как HCV генотип и вирусная нагрузка [22]. При инфекции, вызванной генотипом 1, частота СВО составила 41% у пациентов с высоким уровнем HCV РНК до начала лечения и 56% у пациентов с низкой вирусной нагрузкой. Напротив, у пациентов с HCV генотипом 2 или 3 и высокой вирусной нагрузкой до начала лечения частота СВО составила 74%, тогда как у пациентов с инфекцией, вызванной этими генотипами, и с низкой вирусемией достигала 81% [22].

Ранний вирусологический ответ (РВО). В указанных исследованиях также оценивалась прогностическая ценность такого показателя, как наличие/отсутствие РВО (снижение уровня HCV РНК в крови через 12 нед лечения минимум на 2 log, по сравнению с исходным значением). В исследовании комбинации пегинтерферон- α 2а + рибавирин у 65% пациентов с РВО в последующем был достигнут

СВО [22]. Напротив, из тех пациентов, у которых не наблюдался РВО, в 97% случаев не был достигнут и СВО. Сходные данные были получены для комбинации пегинтерферон- α 2b + рибавирин [49]. Среди пациентов с РВО в 72% случаев в конечном итоге был достигнут СВО; ни у одного пациента без РВО не был достигнут СВО.

Длительность лечения и доза рибавирина

Оптимальную длительность лечения и дозу рибавирина изучали в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором пациенты получали пегинтерферон- α 2а в дозе 180 мкг в комбинации с одним из 2 режимов рибавирина (в дозе 800, 1000 или 1200 мг, определяемой по массе тела) в течение 24 или 48 нед [23]. Полученные данные анализировались с учетом не только генотипа HCV, но и вирусной нагрузки до начала лечения ($> 2 \times 10^6$ или $\leq 2 \times 10^6$ копий/мл) у пациентов с генотипом 1. Среди пациентов с генотипом 1 и низкой вирусемией частота СВО была наибольшей (61%) у тех, кто получал самые высокие дозы рибавирина в течение 48 нед. Этот режим дозирования рибавирина также оказался наиболее оптимальным у пациентов с генотипом 1 и высокой вирусной нагрузкой – частота СВО составила 46%. Напротив, у пациентов с генотипом 2 или 3, независимо от уровня HCV РНК в крови до начала лечения, значимых различий в частоте СВО между 4 группами не наблюдалось. Это позволяет говорить о том, что у таких пациентов в комбинации с пегинтерфероном- α 2а может адекватно использоваться доза рибавирина 800 мг и длительность терапии 24 нед [23].

Нежелательные явления

В целом частота и виды *нежелательных явлений* (НЯ), развивающихся при применении комбинации пегинтерферон- α + рибавирин, сходны с таковыми для комбинации интерферон- α + рибавирин.

Приблизительно у 75% пациентов, получающих пегинтерферон- α + рибавирин, наблюдается 1 и более из перечисленных ниже НЯ, которые можно разделить на две группы:

– *НЯ, обычно связанные с интерфероном- α* : нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом или гипертиреозом, раздражительность, нарушения внимания и памяти, нарушения зрения, слабость, миалгии, головная боль, тошнота и рвота, раздражение кожи, субфебрильная температура, потеря массы тела, бессонница, снижение слуха, звон в ушах, интерстициальный фиброз легких, истончение волос. По результатам исследований, гриппоподобные симп-

Таблица 5. Характеристики, используемые при отборе пациентов для лечения [6]

Проведение терапии допустимо	Противопоказания для назначения терапии	Ситуации, в которых терапия должна быть индивидуализирована
<p>Возраст ≥ 18 лет</p> <p>Повышенный уровень АлАТ</p> <p>Обнаружение при биопсии печени хронического гепатита с выраженным фиброзом (оценка по шкале Metavir ≥ 2 баллов или по шкале Ishak ≥ 3 баллов)</p> <p>Компенсированная форма заболевания (общий билирубин $< 1,5$ г/дл; международное нормализованное отношение $< 1,5$; альбумин > 34 г/л; количество тромбоцитов $> 75 \times 10^9$/л; отсутствие признаков печеночной энцефалопатии и асцита)</p> <p>Приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин > 130 г/л для мужчин и > 120 г/л для женщин; количество нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9$/л; креатинин сыворотки крови $< 1,5$ мг/дл)</p> <p>Пациенты, ранее получавшие лечение по поводу HCV-инфекции</p> <p>Допускается наличие в анамнезе депрессии при условии, что она хорошо поддается лечению</p> <p>Желание пациента получать лечение и соблюдать указания врача</p>	<p>Большое депрессивное расстройство, не поддающееся лечению</p> <p>Предшествующая операция трансплантации почки, сердца или легких</p> <p>Аутоиммунный гепатит или другие состояния, которые могут обостряться при назначении интерферона и рибавирина</p> <p>Не леченный гипертиреоз</p> <p>Беременность или нежелание/невозможность использовать адекватные методы контрацепции</p> <p>Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как тяжелая гипертензия, сердечная недостаточность, тяжелая ишемическая болезнь сердца, плохо контролируемый сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких</p> <p>Возраст < 3 лет</p> <p>Наличие в анамнезе реакций гиперчувствительности к лекарственным препаратам, используемым для лечения HCV-инфекции</p>	<p>Сохраняющийся нормальный уровень АлАТ</p> <p>Неэффективность предшествующей терапии («отсутствие ответа на терапию» или «рецидив»), состоящей из интерферона без/с рибавирином или представляющей собой монотерапию пегинтерфероном</p> <p>Пациенты, являющиеся активными внутривенными наркоманами или злоупотребляющие алкоголем, но желающие участвовать в программе лечения наркотической зависимости (например, заместительная терапия метадонем) или в программе лечения алкоголизма</p> <p>Отсутствие или незначительно выраженный фиброз (оценка по шкале Metavir < 2 баллов или по шкале Ishak < 3 баллов)</p> <p>Острый гепатит С</p> <p>Коинфекция ВИЧ и HCV</p> <p>Возраст < 18 лет</p> <p>Хроническая почечная недостаточность (независимо от необходимости проведения гемодиализа)</p> <p>Декомпенсированный цирроз печени</p> <p>Предшествующая операция трансплантации печени</p>

Примечание. У всех пациентов должны быть положительные результаты определения HCV РНК в сыворотке крови.

томы и депрессия развиваются значительно реже у пациентов, получающих пегинтерферон- α + рибавирин, чем интерферон- α + рибавирин [22];

– *НЯ, обычно связанные с рибавирином:* гемолитическая анемия, слабость, кожный зуд, сыпь, синусит, подагра. Рибавирин также приводит к формированию врожденных пороков развития, поэтому пациенты, получающие препарат, обязательно должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и еще в течение 6 месяцев после его завершения.

В ряде исследований для предотвращения НЯ, связанных с рибавирином и интерфероном- α , использовались соответственно эритропоэтин и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Однако в настоящее время количество данных для того, чтобы рекомендовать рутинное использование этих гемопоэтических ростовых факторов в качестве способа предотвращения или уменьшения количества случаев снижения дозы пегинтерферона и рибавирина, в клинической практике недостаточно.

НЯ, как правило, протекают более тяжело в первые недели лечения и во многих случаях могут эффективно устраняться путем применения анальгетиков, таких как парацетамол ($< 2,0$ г в сутки) или других НПВС, антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и в некоторых случаях ростовых факторов.

Отбор пациентов для лечения

Существующие рекомендации по лечению пациентов с ХГС основаны на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований (см. выше). Однако следует отметить, что пациенты, участвовавшие в этих исследованиях, проходили очень тщательный отбор с целью избежать включения больных с состояниями/заболеваниями, которые потенциально могут влиять на ответ на терапию. В связи с этим в отношении некоторых категорий HCV-инфицированных пациентов, таких как пациенты с депрессией и наркоманы (состояния, часто встречающиеся у лиц с ХГС), а также у детей (клинические исследования не про-

водились), количество данных крайне ограничено. Более того, из клинических исследований исключались пациенты с состояниями, которые могут повышать риск и уменьшать преимущества лечения – 2 основных фактора, которые всегда следует взвешивать при принятии клинических решений. В связи с этим применение к конкретному пациенту приведенных ниже общих принципов может оказаться проблематичным. Отражением этого является большое количество характеристик пациентов, которые необходимо учитывать при принятии решения о необходимости лечения (табл. 5), и вариабельность категорий доказательности приведенных ниже рекомендаций.

Более того, в настоящее время недостаточно данных для создания рекомендаций по лечению пациентов с HCV-инфекцией, вызванной генотипами 4, 5 и 6, поэтому тактика ведения и лечения таких пациентов должна определяться наиболее опытными специалистами индивидуально в каждом конкретном случае.

Рекомендации:

- (8) *терапией выбора у пациентов с HCV-инфекцией является пегинтерферон- α в комбинации с рибавирином (категория I);*
- (9) *при наличии результатов гистологического исследования печени лечение показано пациентам с оценкой по шкале Metavir ≥ 2 баллов или по шкале Ishak ≥ 3 баллов (категория III);*
- (10) *решение о проведении терапии должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае с учетом тяжести заболевания, возможности развития серьезных побочных эффектов, вероятности достижения ответа на терапию и наличия сопутствующих заболеваний/состояний (категория III).*

Инфекция, вызванная HCV генотипом 1

- (11) *длительность терапии комбинацией пегинтерферон- α + рибавирин должна составлять 48 нед; доза рибавирина должна быть 1000 мг у пациентов с массой тела ≤ 75 кг и 1200 мг у пациентов с массой тела >75 кг (категория I);*
- (12) *определение уровня HCV РНК в сыворотке крови должно проводиться в начале или непосредственно перед началом терапии, а также через 12 нед после ее начала (категория I);*
- (13) *лечение может быть досрочно прекращено у пациентов, у которых не достигнут РВО через 12 нед лечения, однако в каждом конкретном случае это решение должно быть принято с учетом переносимости терапии, тяжести заболевания и выраженности имеющегося био-*

химического и/или вирусологического ответа на терапию (категории I, III);

- (14) *у пациентов, получивших терапию в течение полных 48 нед и имеющих на момент ее завершения отрицательные результаты количественного определения HCV РНК в крови, следует повторно определить уровень HCV РНК через 24 нед с целью подтверждения СВО (категория II-1).*

Инфекция, вызванная HCV генотипом 2 или 3

- (15) *длительность терапии комбинацией пегинтерферон- α + рибавирин должна составлять 24 нед; доза рибавирина должна быть 800 мг (категория I);*
- (16) *у пациентов, получивших терапию в течение полных 24 нед и имеющих на момент ее завершения отрицательные результаты количественного определения HCV РНК в крови, следует повторно определить уровень HCV РНК через 24 нед с целью подтверждения СВО (категория II-1).*

Лечение пациентов, не ответивших на предшествующую терапию

Выбор тактики лечения пациентов, у которых первичная терапия оказалась неэффективной, зависит от характера первичного ответа, активности первичной терапии, а также от особенностей взаимодействия вируса и макроорганизма. Все случаи неэффективности предшествующей терапии можно разделить на две категории: «отсутствие ответа на терапию» и «рецидив».

Отсутствие ответа или частичный ответ на терапию. СВО при использовании комбинации пегинтерферон- α + рибавирин в качестве повторной терапии может быть достигнут у 25–40% пациентов, не ответивших на предшествующую монотерапию интерфероном- α , и приблизительно у 10% пациентов, не ответивших на предшествующую терапию комбинацией интерферон- α + рибавирин [50, 51]. В одном исследовании показано, что СВО при проведении повторной терапии может быть достигнут только у пациентов с частичным ответом на предшествующую терапию и не наблюдается у лиц, не ответивших на лечение [50]. Как показывают исследования, в которых участвовали пациенты, не ответившие на предшествующую терапию интерфероном в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином, к факторам, определяющим высокую вероятность ответа на повторное лечение, относятся: инфекция, вызванная не 1-м генотипом HCV, низкий исходный уровень HCV РНК в крови; меньшая выраженность фиброза; принадлежность к европеоидной расе [51].

Рецидив. В целом, у пациентов, у которых после первичного ответа на терапию развивается рецидив заболевания, можно еще раз достичь ответа на фоне повторного лечения. Факторами, определяющими благоприятный исход лечения рецидива, также являются инфекция, вызванная HCV генотипом 2 или 3, и низкий исходный уровень HCV РНК в крови. Несмотря на то, что исследования эффективности комбинации пегинтерферон- α + рибавирин в качестве режима терапии рецидивов пока не завершены, тем не менее можно сделать вывод, что оптимальный ответ на повторную терапию может быть достигнут только при использовании наиболее активного режима.

Поддерживающая терапия. Несмотря на то, что первичной целью лечения пациентов с ХГС является эрадикация HCV, накапливается все больше и больше доказательств того, что терапия может обладать и другими преимуществами, а именно: замедлять прогрессирование фиброза и, соответственно, эволюцию его в цирроз печени или даже способствовать обратному развитию цирроза на ранних стадиях. В различных исследованиях показано, что, несмотря на отсутствие вирусологического ответа, у пациентов, получающих терапию, может наблюдаться улучшение гистологической картины печени [21, 47], снижение частоты прогрессирования фиброза в цирроз или обратное развитие цирроза печени [52] и, возможно, снижение частоты развития ГЦК [53]. Однако гипотеза о том, что противовирусная терапия ХГС может замедлять прогрессирование заболевания даже при отсутствии эрадикации HCV, не изучалась в контролируемых исследованиях, поэтому в настоящее время не может быть сделано никаких рекомендаций, касающихся значения поддерживающей терапии.

Рекомендации:

- (17) необходимо рассмотрение вопроса о проведении повторной терапии с использованием комбинации пегинтерферон- α + рибавирин у пациентов, не ответивших на терапию, или пациентов с рецидивом, у которых имеется выраженный фиброз или цирроз печени и предшествующая терапия не включала пегилированный интерферон (категория II-3);
- (18) повторная терапия с использованием комбинации пегинтерферон- α + рибавирин с целью эрадикации HCV не показана пациентам, которые не ответили на предшествующую терапию пегинтерфероном в комбинации с рибавирином, даже если планируется использовать другой вид пегинтерферона (категория III).

Особые категории пациентов

В большинстве клинических исследований по анализу эффективности терапии HCV-инфекции проводился очень тщательный отбор пациентов с использованием большого количества критериев исключения, в связи с чем изучаемые популяции были очень «селективными». Поэтому для некоторых категорий пациентов очень трудно предсказать эффективность и безопасность существующих режимов терапии. В настоящее время проводятся исследования, основное внимание которых уделено «неизученным» популяциям пациентов с HCV-инфекцией, которые в будущем смогут предоставить дополнительную информацию, касающуюся особенностей естественного течения и выбора оптимальной терапии в этих клинических ситуациях. В этом разделе приведены некоторые данные и общие рекомендации, касающиеся HCV-инфекции у особых категорий пациентов, которые основаны главным образом на мнениях экспертов и отдельных наблюдениях.

Пациенты с нормальным уровнем аминотрансфераз

Ведение пациентов с нормальным уровнем аминотрансфераз имеет большое значение, поскольку до 60% пациентов с HCV-инфекцией, которые выявляются во время первого донорства или являются внутривенными наркоманами, имеют нормальные уровни аминотрансфераз в крови [54]. Одной из проблем, возникающих при разработке рекомендаций для таких пациентов, является определение того, какой уровень АЛАТ считать верхней границей нормы. В данной статье будет считаться, что пациенты имеют «нормальный» уровень АЛАТ, если определенные 2 и более раз в течение 6 мес значения АЛАТ соответствуют нормальному диапазону, используемому в конкретной сертифицированной лаборатории.

В настоящее время не существует единого мнения по поводу того, требуется ли проводить противовирусную терапию у HCV-инфицированных пациентов с подтвержденным нормальным уровнем АЛАТ [39, 55, 56]. С одной стороны, пациенты с сохраняющимся нормальным уровнем АЛАТ, как правило, имеют менее тяжелое заболевание, чем пациенты с отклонением от нормы уровня аминотрансфераз. В связи с этим некоторые авторы считают, что поскольку прогрессирование заболевания у этих пациентов встречается редко, то риск развития НЯ, которые характерны для современной терапии ХГС, может перевешивать ее возможные преимущества. С другой стороны, у пациентов с

нормальным уровнем аминотрансфераз при проведении биопсии в 1–10% случаев выявляются мостовидные некрозы или цирроз печени и у еще большего процента пациентов фиброз как минимум портальных трактов [30, 39, 40]. Несмотря на то, что у большинства пациентов с HCV-инфекцией и минимальным фиброзом заболевание редко прогрессирует, однако в исследованиях отчетливо показано, что, несмотря на сохраняющийся нормальный уровень аминотрансфераз, могут наблюдаться выраженные клинические и гистологические изменения [40, 57]. Более того, частота ответа на терапию комбинацией интерферон- α + рибавирин в этой группе сходна с таковой у пациентов с отклонениями от нормы уровня аминотрансфераз.

Рекомендация:

(19) независимо от уровня аминотрансфераз в сыворотке крови решение о начале терапии комбинацией интерферон- α + рибавирин следует принимать индивидуально в каждом конкретном случае с учетом тяжести заболевания, установленной по результатам биопсии печени, возможности развития серьезных побочных эффектов, вероятности достижения ответа на терапию и наличия сопутствующих заболеваний/состояний (категория III).

Дети с HCV-инфекцией

По данным Американской академии педиатрии, доля серопозитивных по гепатиту С детей в возрасте до 12 и 12–19 лет составляет 0,2 и 0,4% соответственно [58]. Группу риска по инфицированию HCV составляют дети, рожденные от матерей с HCV-инфекцией, и дети, получающие препараты крови. В настоящее время вертикальная передача вируса от матери к плоду (перинатальное инфицирование) является основным источником HCV инфекции у детей. Риск перинатального инфицирования составляет в среднем 5–6%, при этом передача вируса происходит только от матерей, у которых на момент родов в крови обнаруживается HCV РНК.

Естественное течение HCV-инфекции у детей имеет ряд отличий от такового у взрослых. У детей инфекция чаще протекает бессимптомно, с нормальным или близким к нормальному уровнем аминотрансфераз, характеризуется более высокой вероятностью спонтанной эрадикации вируса (зависит от возраста, в котором произошло инфицирование, и обычно наблюдается в течение первого года после развития острой инфекции), а также менее частым прогрессированием в хроническую печеночную недостаточность [59, 60]. Исследования

показывают, что характерные для HCV-инфекции патогистологические изменения в печени встречаются у детей с такой же частотой, как и у взрослых [61, 62]. Относительно часто у детей наблюдается перипортальный фиброз, который прогрессирует с возрастом, по мере увеличения длительности течения инфекции [61, 62]. Согласно имеющимся данным, заболевание у детей характеризуется легким течением в первые 20 лет с момента инфицирования. Так же как и у взрослых, основную проблему у детей представляет собой выявление тех пациентов, которые являются подходящими кандидатами для проведения специфической терапии. Относительно легкое течение заболевания, наблюдающееся у большинства детей в ранние сроки, и вероятность разработки в будущем более эффективных режимов терапии являются аргументами против проведения рутинной терапии. Однако следует понимать, что ребенок среднего возраста будет жить с HCV-инфекцией более 50 лет, что определяет необходимость проведения терапии.

В США для лечения гепатита С у детей в возрасте 3–17 лет одобрена комбинация интерферон- α 2b + рибавирин, основанием для использования которой являются результаты исследований, показавшие, что переносимость и эффективность монотерапии интерфероном и комбинации интерферона с рибавирином у детей с HCV-инфекцией сравнима с таковыми у взрослых. У детей с HCV-инфекцией частота СВО на монотерапию интерфероном составляла 33–45% и была сходной или даже более высокой, чем частота СВО на монотерапию у взрослых [63–65]. По результатам анализа опубликованных исследований, общая частота СВО у детей, получавших монотерапию интерфероном, составляет 35%, варьируя от 25% у детей с инфекцией, вызванной HCV генотипом 1, до 70% у детей с другими HCV генотипами [66]. Монотерапия интерфероном переносится детьми хорошо, серьезные нежелательные явления встречаются редко. Одним из характерных для детей НЯ является влияние интерферона- α на массу тела, которая имеет тенденцию к увеличению после отмены терапии [67].

Проведено несколько исследований по изучению эффективности и безопасности комбинации интерферон + рибавирин при лечении ХГС у детей. В одном исследовании, в котором дети в возрасте 5–11 лет получали интерферон- α 2b (3 млн МЕ/м² 3 раза в неделю) в сочетании с рибавирином (8, 12 или 15 мг/кг в сутки ежедневно), частота СВО составила в целом 38%, а у детей с HCV генотипом 1 – 31% [68]. Гемолитическая анемия, которая является дозозависимым НЯ, регистрировалась реже, чем у взрослых. При применении рибавирина

в дозе 15 мг/кг отмечалась самая высокая частота СВО и частота НЯ, сравнимая с таковой для более низких доз. В другом исследовании также была продемонстрирована высокая частота СВО и меньшая, по сравнению со взрослыми, частота НЯ, при применении стандартной комбинированной терапии [69].

Учитывая, что риск передачи HCV во время родов составляет 1–5%, а распространенность HCV-инфекции среди женщин детородного возраста – 1,2%, большое значение приобретают способы снижения возможности передачи вируса от матери к новорожденному. С этой целью в случаях, когда будущая мать ребенка является HCV-инфицированной, педиатры советуют избегать использования электродов, накладываемых на волосистую часть головы, проводить роды в течение 6 ч с момента разрыва плодного пузыря и не рекомендуют выбирать в качестве способа родоразрешения кесарево сечение. Имеются данные о том, что HCV проникает в грудное молоко, поэтому HCV-инфицированные матери не должны кормить детей своим грудным молоком. Горизонтальная передача вируса от одного ребенка к другому встречается редко, поэтому у детей с HCV-инфекцией не следует ограничивать посещение школы и занятия контактными видами спорта.

Рекомендации:

- (20) диагностика и тестирование (включая биопсию печени) у детей с подозрением на наличие хронической HCV-инфекции должны проводиться так же, как и у взрослых (категория II-2);
- (21) в связи с высокой частотой спонтанной эрадикации вируса на первом году жизни и высоким уровнем тревожности, который может быть вызван выявленными в ранние сроки положительными результатами тестирования на ХГС, рутинное определение HCV РНК в крови у грудных детей, рожденных от HCV-инфицированных матерей, проводить не рекомендуется. Определение антител к HCV можно проводить, начиная с 18-месячного возраста. При необходимости установления раннего диагноза ПЦР для определения HCV РНК можно проводить в возрасте 1–2 мес (категория I);
- (22) дети с HCV-инфекцией в возрасте 3–17 лет, которые рассматриваются как подходящие кандидаты для проведения специфической терапии, могут получать комбинацию интерферон- $\alpha 2b$ + рибавирин, которая должна назначаться специалистами, имеющими опыт

лечения таких детей (категория I, III);
(23) лечение детей в возрасте до 3 лет противопоказано (категория III).

Пациенты с коинфекцией HCV/ВИЧ

В западных странах около 25% ВИЧ-инфицированных пациентов имеют ХГС [70]. По расчетам, до 10% пациентов с HCV-инфекцией в США могут быть инфицированы ВИЧ [70]. С 1996 г., когда началось внедрение в практику антиретровирусной терапии, становится очевидным, что вирусные гепатиты являются все более значимой причиной смертности ВИЧ-инфицированных пациентов [71, 72].

Учитывая высокую распространенность коинфекции HCV/ВИЧ, все ВИЧ-инфицированные пациенты должны тестироваться на HCV и наоборот – все HCV-инфицированные пациенты с факторами риска ВИЧ-инфекции должны тестироваться на ВИЧ. Подход к диагностике HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных такой же, как и у других пациентов: сначала определяют антитела к HCV, а затем подтверждают положительные результаты путем определения в сыворотке крови HCV РНК. Однако следует отметить, что приблизительно у 6% пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ антитела к HCV не обнаруживаются. Таким образом, у всех ВИЧ-инфицированных с невыясненным заболеванием печени и отсутствием антител к HCV следует проводить определение HCV РНК [73].

Раннее начало терапии у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ имеет большее значение, чем у пациентов только с HCV-инфекцией. Прогрессирование заболевания печени при коинфекции HCV/ВИЧ происходит значительно быстрее, а риск развития цирроза печени у этих пациентов приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [74, 75]. Более того, HCV-инфекция повышает риск развития гепатотоксичности, связанной с высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ), поэтому ее лечение может улучшать переносимость ВААРТ [76].

По данным опубликованных исследований, вероятность достижения СВО у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ ниже, чем у пациентов с моноинфекцией HCV [77–79]. Из-за неравномерного распределения у ВИЧ-инфицированных разных факторов, определяющих плохой ответ на терапию, остается неясным, в какой степени сама ВИЧ-инфекция снижает частоту СВО, а также в какой степени выраженная иммуносупрессия (например, количество CD4-клеток <200/мкл) дополнительно уменьшает вероятность достижения ответа на терапию.

В настоящее время отсутствуют специфические рекомендации по лечению ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Результаты нескольких проведенных крупных рандомизированных контролируемых исследований показывают, что частота СВО у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ, которые получали пегинтерферон- α (2a или 2b) в комбинации с рибавирином, достоверно выше, чем у пациентов, получавших стандартный интерферон- α + рибавирин [79–82]. Так, в указанных исследованиях частота СВО у коинфицированных пациентов с HCV генотипом 1, которые получали пегинтерферон- α + рибавирин, составила от 14 до 29%, а у пациентов с HCV генотипом 2 или 3 – от 62 до 73% [79, 81]. В целом СВО был достигнут у 29–40% пациентов в группе пегинтерферон + рибавирин, тогда как у пациентов, получавших стандартный интерферон- α + рибавирин или монотерапию пегинтерфероном, этот показатель составил 12–20% [80, 81]. Ни в одном из исследований не наблюдалось отрицательного влияния терапии на контроль репликации ВИЧ и снижения относительного содержания CD4+ клеток. Таким образом, несмотря на различия в характеристиках пациентов, включенных в проведенные исследования, их результаты показывают, что оптимальной терапией для большинства пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ является комбинация пегинтерферон- α (2a/2b) + рибавирин.

В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие установить оптимальные дозы рибавирина и пегинтерферона- α , а также оптимальную длительность терапии, которые у ВИЧ-инфицированных, возможно, отличаются от таковых у пациентов с HCV-инфекцией без ВИЧ. В связи с этим у этой категории пациентов рекомендуется использовать такие же дозы пегинтерферона и рибавирина, что и у пациентов без ВИЧ-инфекции, при условии их переносимости. В большинстве проведенных исследований пациенты с коинфекцией HCV/ВИЧ получали указанную комбинацию в течение 48 нед, а некоторые авторы предлагают использовать более длительные курсы (например, 18 мес.). Более короткие (24 нед) курсы пегинтерферона- α в комбинации с рибавирином для ВИЧ-инфицированных пациентов с инфекцией, вызванной HCV генотипом 2 или 3, не изучались в контролируемых исследованиях.

Неясно также, следует ли ориентироваться на такой показатель, как количество CD4+ клеток, при решении вопроса о необходимости лечения HCV-инфекции. В некоторых проведенных исследованиях у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ вероятность достижения СВО была тем выше, чем больше абсолютное количество CD4+ клеток. В то

же время пациенты с очень низким числом CD4+ клеток (100–200/мкл) исключались из исследований, поэтому в настоящее время не определен порог, ниже которого лечение HCV-инфекции будет противопоказано.

Одной из серьезных проблем, связанных с лечением HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных, является вопрос его безопасности. Например, такое характерное для рибавирина НЯ, как анемия, может быть более серьезной проблемой у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ из-за более высокой распространенности у них сопутствующей анемии и ограниченного резерва миелоидных клеток [83]. Благодаря способности ингибировать инозит-5-монофосфатдегидрогеназу рибавирин потенцирует антиретровирусную активность диданозина (ddI) и повышает его токсичность [84]. Учитывая это, а также зарегистрированные случаи клинически манифестной и даже фатальной гиперлактатемии у пациентов с коинфекцией HCV/ВИЧ, одновременно получавших рибавирин и ddI, не рекомендуется при наличии эквивалентных альтернативных препаратов применение рибавирина у лиц, получающих ddI [84–86]. Клинически значимых взаимодействий между рибавирином и такими препаратами, как зидовудин, зальцитабин и ставудин (аналоги нуклеотидов), не выявлено [87, 88], однако пациенты, получающие их одновременно с рибавирином, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Терапия интерфероном- α вызывает дозозависимое снижение количества лейкоцитов и абсолютного количества CD4+ клеток. Однако процентное содержание CD4+ клеток не изменяется, и применение интерферона не сопровождается развитием оппортунистических инфекций [87, 88]. В действительности, у некоторых пациентов при применении пегинтерферона- α наблюдается снижение уровня РНК ВИЧ приблизительно на 0,4 log, позволяя предположить наличие способности у интерферона подавлять репликацию ВИЧ.

Как и у пациентов без ВИЧ-инфекции, решение о необходимости проведения терапии следует принимать на основании результатов биопсии печени, соотнесенных с другими факторами, которые могут снижать преимущества терапии (например, стадия ВИЧ-инфекции или употребление алкоголя), и наличием сопутствующих состояний, которые могут повышать токсичность терапии. При необходимости перед началом терапии HCV-инфекции следует провести оптимизацию антиретровирусной терапии. Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени (класс В или С по шкале Child-Pugh) не подходят для проведения лечения

НСV-инфекции и должны рассматриваться как кандидаты для трансплантации печени.

Рекомендации:

- (24) у всех ВИЧ-инфицированных пациентов следует проводить тест на наличие антител к НСV (категория III);
- (25) определение НСV РНК в сыворотке крови с целью подтверждения НСV-инфекции следует проводить у ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием антител к НСV, а также у пациентов с отсутствием антител к НСV и симптомами необъяснимого заболевания печени (категория III);
- (26) лечение ХГС следует проводить у тех пациентов с коинфекцией НСV/ВИЧ, у которых вероятность развития тяжелого заболевания печени и ответа на терапию перевешивает риск, связанный с потенциальными нежелательными эффектами терапии (категория III);
- (27) для первичной терапии ХГС у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов следует использовать комбинацию пегинтерферон- α + рибавирин в течение 48 нед (категория III);
- (28) учитывая высокую вероятность развития нежелательных явлений, пациенты с коинфекцией НСV/ВИЧ должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения НСV-инфекции (категория III);
- (29) рибавирин следует с осторожностью применять у пациентов с ограниченным резервом миелоидных клеток, а также у пациентов, получающих зидовудин и ставудин. Пациентов, получающих диданозин, до начала лечения рибавирином следует по возможности перевести на эквивалентную антиретровирусную терапию (категория III);
- (30) ВИЧ-инфицированные пациенты с декомпенсированным заболеванием печени могут быть кандидатами для ортотопической трансплантации печени (категория III).

Пациенты с нарушенной функцией почек

Связь между НСV-инфекцией и заболеваниями почек, особенно почечной недостаточностью, хорошо известна. Одним из наиболее распространенных внепеченочных проявлений НСV-инфекции является криоглобулинемия, которая, в свою очередь, может приводить к развитию мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита [89]. Более того, пациенты с нарушенной функцией почек имеют повышенный риск инфицирования НСV при проведении гемотрансфузий, гемодиализа (при условии контаминации оборудования НСV) и реже при

трансплантации почки. НСV-инфекция является самым распространенным заболеванием печени у пациентов, получающих гемодиализ, составляя, по различным данным, от 5 до 50% [90] и повышая у них риск развития летального исхода [91]. Более того, ХГС оказывает отрицательное влияние на долгосрочную выживаемость пациентов и донорской почки после операции трансплантации [92, 93], что придает особое значение лечению НСV-инфекции у пациентов, получающих гемодиализ и являющихся кандидатами для трансплантации почки.

Ниже представлены категории пациентов с заболеваниями почек, у которых можно рассматривать вопрос о лечении НСV-инфекции:

- пациенты с НСV-индуцированным гломерулонефритом, не получающие гемодиализ (у большинства из них имеет место криоглобулинемия);
- НСV-инфицированные пациенты, получающие гемодиализ;
- пациенты с умеренно выраженным нарушением функции почек, которые инфицировались НСV;
- пациенты, инфицированные до, во время или после трансплантации почки (эта категория рассматривается отдельно).

Данные проведенных до настоящего времени исследований по эффективности и безопасности терапии смешанной криоглобулинемии и связанного с ней гломерулонефрита интерфероном- α (2a/2b), а также его комбинацией с рибавирином у пациентов с НСV-инфекцией остаются противоречивыми. В одних исследованиях отмечается улучшение течения заболевания почек, но несмотря на это, сохранение высокой частоты рецидивирования; в других сообщается об ухудшении во время терапии интерфероном- α как криоглобулинемии, так и самого заболевания почек [94–97]. Комбинация пегинтерферон- α + рибавирин у этой категории пациентов не изучалась. Другие терапевтические подходы включают применение глюкокортикоидов, циклофосфамида, плазмафереза и использование моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) [98].

Другой нерешенной проблемой является лечение пациентов, находящихся на гемодиализе. Эти пациенты имеют повышенный риск, связанный с проведением биопсии печени с целью определения необходимости проведения терапии, и высокую вероятность развития токсичности из-за нарушенного выведения почками препаратов, используемых для лечения НСV-инфекции. Целью лечения пациентов, находящихся на гемодиализе, а также пациентов с менее выраженным нарушением функции почек является замедление прогрессирующего

ния заболевания печени и/или эрадикация HCV у тех пациентов, которым в последующем может потребоваться проведение трансплантации почки. Однако количество исследований, которые помогли бы определить тех пациентов, которые больше всего нуждаются в терапии, ограничено.

Особенностью пациентов, получающих гемодиализ, является то, что у них нельзя исключить возможность тяжелого заболевания печени даже при нормальном уровне АлАТ. Исследования показывают, что у пациентов на гемодиализе с выраженным фиброзом отклонения от нормального уровня АлАТ, скорее всего, будут наблюдаться реже, чем у HCV-инфицированных пациентов с такой же гистологической картиной печени, но без заболевания почек [99, 100]. Теоретически существующий повышенный риск развития кровотечения при проведении биопсии печени у пациентов на гемодиализе не подтвержден проведенными исследованиями, в которых редко регистрировались тяжелые побочные эффекты, связанные с этой процедурой [99, 100]. Учитывая это, биопсия печени может проводиться у пациентов с почечной недостаточностью, для которых лечение HCV-инфекции является высокоприоритетным мероприятием.

Рибавирин противопоказан таким пациентам с HCV-инфекцией, поскольку этот препарат не удаляется при традиционном гемодиализе и его кумуляция вызывает развитие дозозависимой гемолитической анемии, вероятность которой при лечении интерфероном- α в комбинации с рибавирином, как показано в исследованиях, зависит от исходного значения клиренса креатинина [101–103]. Соответственно, рибавирин противопоказан пациентам с почечной недостаточностью, и в случае необходимости лечения HCV-инфекции следует проводить монотерапию интерфероном- α . В проведенных многочисленных исследованиях с небольшим размером выборки, в которых для лечения пациентов на гемодиализе использовался интерферон- α , частота СВО варьировала от низкой (14%) до высокой (51%) [104–106]. Более того, лечение сопровождалось развитием большого количества НЯ (26%), потребовавших снижения дозы или отмены препарата. Пегилированный интерферон- α , который у пациентов с нормальной функцией почек обладает более выраженной эффективностью, также может играть большую роль в лечении пациентов с HCV-инфекцией, получающих гемодиализ, однако доза его должна быть снижена. Результаты исследований терапии пегинтерфероном- α у таких пациентов отсутствуют.

Лечение пациентов с небольшим и умеренно выраженным нарушением функции почек (т.е.

не требующие проведения гемодиализа) должно быть индивидуализировано. Чем более близкая к нормальной функция почек, тем более безопасно использование рибавирина. Этот препарат в настоящее время не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин. Что касается применения пегинтерферона, то рекомендации по дозированию у пациентов на гемодиализе (135 мкг подкожно 1 раз в неделю) существуют только для пегинтерферона- $\alpha 2a$ [98].

Рекомендации:

- (31) *вопрос о проведении биопсии печени у пациентов с заболеванием почек следует решать индивидуально в каждом конкретном случае на основании клинической оценки необходимости терапии и необходимости установления тяжести заболевания печени (категория III);*
- (32) *подходящие пациенты с нарушением функции почек или почечной недостаточностью, инфицированные HCV, могут получать лечение интерфероном (категория II-2);*
- (33) *у пациентов, находящихся на гемодиализе, можно рассматривать вопрос о монотерапии пегинтерфероном- $\alpha 2a$ в дозе 135 мкг подкожно 1 раз в неделю, при этом следует проводить тщательное наблюдение за симптомами токсичности, связанной с интерфероном. Однако однозначно рекомендовать монотерапию пегинтерфероном можно только после завершения текущих исследований (категория III);*
- (34) *пациентам с почечной недостаточностью противопоказана терапия рибавирином (категория II-2).*

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени

Для пациентов с декомпенсированным циррозом печени терапией выбора является проведение трансплантации печени. В то же время реинфекция пересаженной печени вирусом гепатита С и прогрессирование заболевания трансплантата после операции является обычным и распространенным явлением. Показано, что эрадикация HCV, проведенная до трансплантации печени, сопровождается низкой вероятностью развития посттрансплантационной инфекции, определяя необходимость лечения HCV-инфекции до трансплантации, учитывая приемлемый риск, связанный с лечением, проводимым именно в этот период [107].

В отличие от пациентов с декомпенсированным циррозом, специфическая терапия HCV-инфекции однозначно показана пациентам с компенсированным циррозом, вызванным HCV, и сохраненной

синтетической функцией печени, а также адекватными гематологическими показателями, определяющими переносимость терапии (см. табл. 5).

В настоящее время крайне ограничено количество данных по рискам и преимуществам противовирусной терапии у пациентов с декомпенсированным циррозом и клинически выраженными осложнениями заболевания печени и/или более глубокой, чем указано в табл. 5, тромбоцитопенией и/или лейкопенией. У этой категории пациентов проведение терапии потенциально опасно, что связано с повышенной вероятностью развития угрожающей жизни инфекции, а также с тем, что лечение интерфероном- α может усугублять декомпенсацию печеночной функции.

Две группы исследователей изучали риск и преимущества противовирусной терапии целенаправленно у этой категории пациентов. В исследовании, проведенном G. Everson и соавт., 102 пациента с HCV-инфекцией и декомпенсированным циррозом, ожидающие трансплантации печени (около 50% – класс А по шкале Child-Pugh, т.е. клинически компенсированный цирроз; другие 50% – более выраженная степень декомпенсации; средняя оценка по шкале Child-Pugh-Turcotte – 7 баллов), получали интерферон- α + рибавирин, начиная с $1/2$ дозы для каждого препарата с последующим ступенчатым ее повышением каждые 2 нед под контролем переносимости [107, 108]. Несмотря на высокую частоту НЯ (27%), у 39% пациентов наблюдался положительный ответ на лечение и у 21% пациентов был достигнут СВО (11% пациентов с HCV генотипом 1, 50% – с HCV генотипом 2 и 3), при этом у всех этих пациентов после трансплантации вирус в крови не обнаруживался.

Результаты другого исследования оказались менее обнадеживающими: многие пациенты были выведены из исследования из-за развития тяжелых и даже угрожающих жизни НЯ [109]. Это может быть объяснено тем, что в исследование были включены пациенты с более выраженной декомпенсацией заболевания (класс В и С по шкале Child-Pugh), чем пациенты, принимавшие участие в указанном выше исследовании. Следует отметить, что ни в одном из этих исследований не использовалась контрольная группа, что не позволяет провести тщательную оценку эффективности и безопасности комбинированной терапии в этой популяции.

Гематологические НЯ, такие как анемия, нейтропения и тромбоцитопения, чаще встречаются у HCV-инфицированных пациентов с циррозом печени, особенно у лиц с клинически декомпенсированным циррозом [108–110]. Лечение HCV-инфекции у этих пациентов требует тщательного контро-

ля безопасности и сопровождается более частой модификацией дозы, что в свою очередь оказывает отрицательное влияние на достижение ответа на терапию. Все это привело к более частому использованию в этой категории пациентов гемопоэтических факторов роста, таких как эритропоэтин, Г-КСФ и ГМ-КСФ, с целью преодоления НЯ со стороны крови. Использование рекомбинантного эритропоэтина (эпоэтина) с целью поддержания адекватного уровня гемоглобина является обоснованным, учитывая возможность развития анемии, индуцированной рибавирином, однако исследований по изучению влияния этой терапии на частоту СВО не проводилось [111–113]. Также не проводились исследования по оценке эффектов Г-КСФ и ГМ-КСФ на частоту инфекций у пациентов с HCV-инфекцией, которые получают терапию интерфероном- α в сочетании с рибавирином [113, 114].

Рекомендации:

- (35) *пациенты с клинически декомпенсированным циррозом печени должны рассматриваться как кандидаты для трансплантации печени (категории I, III);*
- (36) *противовирусная терапия может быть начата в низкой дозе у пациентов с легким нарушением функции печени, но должна проводиться опытными клиницистами, с тщательным наблюдением за нежелательными явлениями и преимущественно у пациентов, ранее определенных как кандидаты для трансплантации печени (категория II-3);*
- (37) *факторы роста могут использоваться для лечения анемии (эритропоэтин) и лейкопении (Г-КСФ и ГМ-КСФ), индуцированной противовирусной терапией, при этом, возможно, они позволяют уменьшить необходимость снижения дозы противовирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (категория III);*

Пациенты после трансплантации органов

Распространенность HCV-инфекции у пациентов после трансплантации зависит от вида пересаженного органа. В настоящее время 40–50% реципиентов донорской печени инфицированы HCV, тогда как доля пациентов с HCV-инфекцией после трансплантации сердца, легких и почек является более низкой. Среди реципиентов донорской печени у большинства пациентов, которые были инфицированы до трансплантации, наблюдается персистирующая HCV-инфекция и после трансплантации, которая часто приводит к прогресси-

рованию заболевания печени. Такая же ситуация характерна и для реципиентов других органов, которые были инфицированы HCV еще до трансплантации, при этом посттрансплантационная инфекция также способствует быстрому прогрессированию процесса в печени [115].

Иммуносупрессивная терапия, назначаемая для предотвращения отторжения трансплантата, вероятно, играет роль в прогрессировании заболевания печени, наблюдаемом у пациентов с HCV-инфекцией после трансплантации. По имеющимся сообщениям, как у HCV-инфицированных реципиентов донорской печени, так и у пациентов с HCV-инфекцией после трансплантации почек, сердца и легких приживаемость трансплантата значительно ниже, чем у пациентов без HCV-инфекции [92, 93, 116]. Более того, известно, что интерферон может ускорять отторжение пересаженной почки [117]. Таким образом, при отсутствии отчетливых преимуществ терапии и учитывая возможность ускорения отторжения трансплантата, лечение HCV-инфекции не должно проводиться у реципиентов донорского сердца, легких или почек.

В то же время у пациентов после трансплантации печени вероятность ускорения отторжения трансплантата при применении интерферона остается низкой. Учитывая в целом более быстрое прогрессирование заболевания печени, связанное с HCV-инфекцией, у этой категории пациентов, по сравнению с пациентами с нормальной функцией иммунной системы, многие эксперты рекомендуют проводить противовирусную терапию. Результаты исследований по изучению терапии HCV-инфекции, назначаемой сразу после трансплантации печени еще до развития гистологической и биохимически рецидивирующего гепатита, показали ее неприемлемую токсичность [118]. Другие исследования противовирусной терапии у пациентов после трансплантации печени были неконтролируемыми эпидемиологическими исследованиями без рандомизации, что не позволяет сделать выводы о риске и преимуществах такой терапии.

Несмотря на отчетливую необходимость в эффективных методах лечения HCV-инфекции у пациентов после трансплантации печени, результаты исследований по применению интерферона у этой категории пациентов в целом являются разочаровывающими. В большинстве опубликованных исследований использовался интерферон- α в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином; опыт применения пегинтерферона остается крайне ограниченным. Как и у других категорий иммунокомпromетированных пациентов, таких как,

например, пациенты с коинфекцией HCV/ВИЧ, терапия комбинацией интерферон + рибавирин обладает меньшей эффективностью и более плохой переносимостью, чем у пациентов без иммуносупрессии. Несмотря на то, что при назначении противовирусной терапии может быть достигнута эрадикация вируса (т.е. отсутствие HCV РНК в сыворотке крови), однако частота СВО остается сниженной [119]. Более того, у этой категории пациентов вирусологический ответ реже, чем у пациентов без иммуносупрессии, сопровождается улучшением гистологической картины печени [120]. Низкая частота ответа на терапию отчасти обусловлена высокой встречаемостью у пациентов после трансплантации печени предикторов плохого ответа на терапию, таких как HCV генотип 1 и высокая вирусная нагрузка. И наоборот, более высокая вероятность достижения ответа на терапию наблюдается у пациентов с инфекцией, вызванной HCV генотипом 2 или 3. Нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у таких пациентов встречаются часто, особенно рибавирин-ассоциированная анемия [121]. В настоящее время проводятся исследования по изучению терапии комбинацией пегинтерферон + рибавирин у пациентов после трансплантации печени.

Рекомендации:

- (38) *лечение HCV-инфекции после трансплантации печени должно проводиться с осторожностью из-за повышенного риска развития нежелательных явлений и под наблюдением опытного врача-трансплантолога (категория II-2);*
- (39) *терапия HCV-инфекции противопоказана пациентам после трансплантации сердца, легких и почек (категория III);*

Пациенты с острым гепатитом С

В связи с тем, что HCV-инфекция очень часто прогрессирует в хронический гепатит и в лучшем случае всего 50% пациентов с ХГС отвечают на терапию, существует необходимость выявления и лечения пациентов с ОГС. Однако попытки проведения исследований по лечению пациентов с ОГС осложняются тем, что у большинства пациентов острая HCV-инфекция протекает бессимптомно, поэтому они не обращаются за медицинской помощью. Более того, у многих пациентов, у которых ОГС проявляется клинически, инфекция разрешается самостоятельно [17, 122]. Также в настоящее время отсутствуют специфические тест-системы для диагностики ОГС, что еще больше снижает вероятность установления точного диагноза. Все указанные факторы определяют отсутствие

достаточного количества данных литературы, большинство из которых представляют собой описания неконтролируемых серий случаев, когда пациенты получали различные режимы терапии в разное время после перенесенной острой HCV-инфекции, необходимого для создания рекомендаций по ведению пациентов с ОГС.

Согласно объединенным результатам 17 исследований, в которых использовались различные варианты монотерапии интерфероном- α , у 62% пациентов, получавших лечение, был достигнут СВО, в то время как самостоятельное выздоровление без лечения наблюдалось всего в 12% случаев [123]. По данным метаанализа, проведенного Т. Рoupard и соавт., частота СВО у пациентов, получавших лечение, и частота спонтанного разрешения инфекции составили 32 и 4% соответственно [124]. В исследованиях, в которых пациенты получали более высокие дозы интерферона (5–10 млн МЕ в сутки) в течение минимум 12 нед или до нормализации уровня аминотрансфераз печени, зарегистрированная частота СВО достигала 83–100% [125, 126]. Несмотря на впечатляющие результаты этих исследований, следует, однако, отметить, что большинство исследований не были контролируемые и во многие исследования были включены в основном пациенты с желтушными формами заболевания, которые характеризуются более высокой частотой спонтанного разрешения. В некоторых исследованиях лечение начиналось вскоре после установления диагноза, не оставляя таким образом возможности для самостоятельного выздоровления, а режимы терапии отличались от существующего стандарта.

В связи с вышеуказанным остается много вопросов, касающихся лечения ОГС, которые требуют решения: оптимальное время начала лечения (учитывая, что спонтанное разрешение острой HCV-инфекции встречается не так уж часто); оптимальный режим терапии; оптимальная длительность терапии.

Определенный интерес представляет собой недавно опубликованное исследование, проведенное в Германии, в котором 60 пациентов с диагностированным ОГС получали различные варианты противовирусной терапии: монотерапия интерфероном, интерферон + рибавирин, монотерапия пегинтерфероном, пегинтерферон + рибавирин [127]. Большинство включенных в исследование пациентов (85%) имели клинически манифестную инфекцию. Из 54 пациентов, у которых лечение было начато не сразу после установления диагноза, у 37 (68%) наблюдалась спонтанная эрадикация HCV в течение периода средней длительностью

8,4 нед после установления диагноза. В последующем у 13 из них развился рецидив, у остальных 24 (44%) пациентов наблюдалось стойкое отсутствие HCV РНК в крови. Ни у одного из пациентов с бессимптомным ОГС не было отмечено спонтанной эрадикации HCV, тогда как у 52% пациентов с клинически выраженным началом заболевания она наблюдалась обычно в течение 12 нед. Лечение, назначенное пациентам без спонтанной эрадикации вируса через 3–6 мес от начала заболевания, привело к достижению СВО в 81% случаев. В целом, эрадикация HCV-инфекции (спонтанная или на фоне лечения) была достигнута у 91% включенных в исследование пациентов. Авторы этого исследования сделали вывод, что у пациентов с клинически манифестным ОГС лечение может быть отложено на 12 нед, чтобы дать возможность самостоятельного выздоровления и избежать излишнего лечения, однако у пациентов с бессимптомным ОГС лечение должно быть начато как можно в более ранние сроки. Отчетливые доказательства очень высокой частоты ответа на терапию при ОГС, даже в случае монотерапии интерфероном, являются достаточным обоснованием для того, чтобы в большинстве случаев рекомендовать начинать лечение через 2–4 мес ожидания спонтанного выздоровления. Предлагаемые ниже рекомендации являются предварительными и должны быть модифицированы после появления дополнительных контролируемых данных.

Рекомендации:

- (40) *диагноз острого гепатита С у пациентов с вновь развившимся необъяснимым заболеванием печени должен быть подтвержден путем определением уровня HCV РНК в сыворотке крови (категория II-2);*
- (41) *несмотря на прекрасные результаты неконтролируемых клинических исследований, в которых использовалась стандартная монотерапия интерфероном, более адекватным считается назначение пегинтерферона из-за большей частоты его применения (категория III);*
- (42) *рекомендации, касающиеся добавления в терапию рибавирина, отсутствуют, поэтому вопрос о применении этого препарата должен рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае (категория III);*
- (43) *учитывая отсутствие данных контролируемых исследований, невозможно дать четкие рекомендации, касающиеся сроков начала терапии; однако считается обоснованным отложить лечение на 2-4 мес от момента начала заболевания, чтобы дать возможность*

спонтанному разрешению инфекции (категория II-3);

- (44) рекомендации, касающиеся оптимальной длительности лечения острого гепатита С, отсутствуют; однако считается обоснованным продолжение лечения в течение как минимум 6 мес (категория II-3).*

Лечение активных внутривенных наркоманов

Внутривенная наркомания является одним из основных путей передачи HCV, отвечая в западных странах за более чем 60% новых случаев HCV-инфекции. Для многих пациентов, у которых инфицирование HCV связано с внутривенной наркоманией и которые прекратили применение наркотиков за несколько лет до начала лечения у них инфекции, применимы все стандартные рекомендации, представленные выше. Напротив, у лиц, которые продолжают активно использовать наркотические вещества, следует принимать клинические решения, учитывая совокупность индивидуальных факторов (эпизодический или постоянный характер применения, вид наркотика, способ введения и др.), которые могут оказывать влияние на риск и преимущества терапии HCV-инфекции [128].

В настоящее время в некоторых западных странах осуществляются программы заместительной терапии метадонном или бупренорфином, представляющие собой способ борьбы с внутривенной наркоманией и снижения частоты ее осложнений [129]. Данные исследований показывают, что применение метадона не снижает вероятность достижения СВО, а также не влияет на дозирование интерферона- α или рибавирина [130, 131] и таким образом не оказывает прямого эффекта на лечение HCV-инфекции.

Преимущества терапии HCV-инфекции могут в значительной степени нарушаться в случае повторного инфицирования пациента тем же или другим генотипом вируса, что особенно вероятно в случае продолжающегося применения внутривенных наркотиков. Иммуитет после перенесенной HCV-инфекции не является протективным, поэтому существует возможность развития реинфекции после самостоятельного разрешения первичной инфекции [132]. Имеются данные о том, что вероятность перехода реинфекции HCV в хроническую форму после спонтанного выздоровления от первого эпизода является низкой [132, 133]. Однако остается неизвестным, существует ли такая особенность для реинфекции, развившейся у пациентов, у которых первый эпизод разрешился после лечения интерфероном [134].

Для многих пациентов, являющихся активными внутривенными наркоманами, характерно отсутствие желания получать лечение HCV-инфекции и сниженная способность соблюдать врачебные рекомендации и меры предосторожности (использование методов контрацепции), а также регулярно приходить в клинику для наблюдения. Также вызывает беспокойство тот факт, что использование игл для введения интерферона- α , так же как и усиление в результате его применения имеющейся депрессии, будет вызывать возврат к использованию внутривенных наркотиков. Все вместе указанные выше факторы могут снижать преимущества и повышать риск, связанные с лечением. В то же время ряд пациентов, являющихся активными внутривенными наркоманами, имеют желание проходить лечение по поводу HCV-инфекции [130, 131, 135, 136].

Многие факторы, которые определяют риск и преимущества терапии HCV-инфекции (стадия заболевания печени и генотип HCV) у внутривенных наркоманов, являются такими же, что и у лиц, не употребляющих наркотики. Также независимо от того, является ли пациент активным наркоманом, рассматривать вопрос о проведении противовирусной терапии следует только у тех пациентов, которые хотят ее получать, способны соблюдать график наблюдения и готовы использовать методы контрацепции. У лиц, которые продолжают применять наркотические вещества, особенно использующих общие шприцы и другие принадлежности, высока вероятность того, что риск, связанный с лечением, будет перевешивать его преимущества, (в том числе и возможную пользу для общества, заключающуюся в снижении передачи вируса другим лицам), даже если пациенты «желают и способны». У таких пациентов основные усилия должны быть направлены на лечение наркотической зависимости.

Таким образом, решение о проведении терапии у этой категории пациентов следует принимать в первую очередь на основании оценки стадии заболевания, генотипа HCV и других факторов, таких же, как и у лиц, не употребляющих наркотики.

Вероятность того, что пациент не вернется к применению наркотических веществ или сохранит желание и способность принимать препараты для лечения HCV-инфекции, определяется длительностью периода с момента избавления от наркотической зависимости и значительно увеличивается со временем. Учитывая медленное естественное течение HCV-инфекции, считается достаточно обоснованным откладывать лечение до того момента, когда устранение наркотической зависимости будет считаться надежным, и перед началом лечения проводить консультирование таких

пациентов, чтобы повысить вероятность того, что лечение HCV-инфекции даст свои преимущества. Сложность лечения и связанных с ним клинических решений у пациентов, являющихся внутривенными наркоманами, требует участия квалифицированных наркологических и психиатрических служб, которые готовы тщательно и регулярно наблюдать пациентов на предмет возможных негативных эффектов лечения по поводу ХГС.

Рекомендации:

- (45) не следует отказываться от лечения HCV-инфекции у пациентов, которые являются активными внутривенными наркоманами или участвуют в программе заместительной терапии метадонном, при условии, что они хотят получать лечение по поводу HCV-инфекции, способны соблюдать график регулярных визитов в клинику для наблюдения и готовы использовать методы контрацепции (категория III);
- (46) решение о необходимости проведения терапии следует принимать, рассмотрев предполага-

емые связанные с ней риск и преимущества у конкретного пациента (категория III);
 (47) важным дополнением терапии HCV-инфекции у пациентов, употребляющих наркотические вещества, является постоянная поддержка отказа от использования наркотиков и наблюдение психиатрической службой (категория III).

Общие вопросы ведения пациентов с HCV-инфекцией

Важным дополнением терапии HCV-инфекции является консультирование пациентов с ХГС по вопросам выполнения мероприятий, которые независимо от наличия и характера проводимой противовирусной терапии могут способствовать замедлению или даже предотвращению дальнейшего прогрессирования фиброза и его перехода в цирроз печени.

Наиболее важным является вопрос об отрицательном влиянии алкоголя на патологический процесс в печени. В большом количестве исследований продемонстрирована выраженная вза-

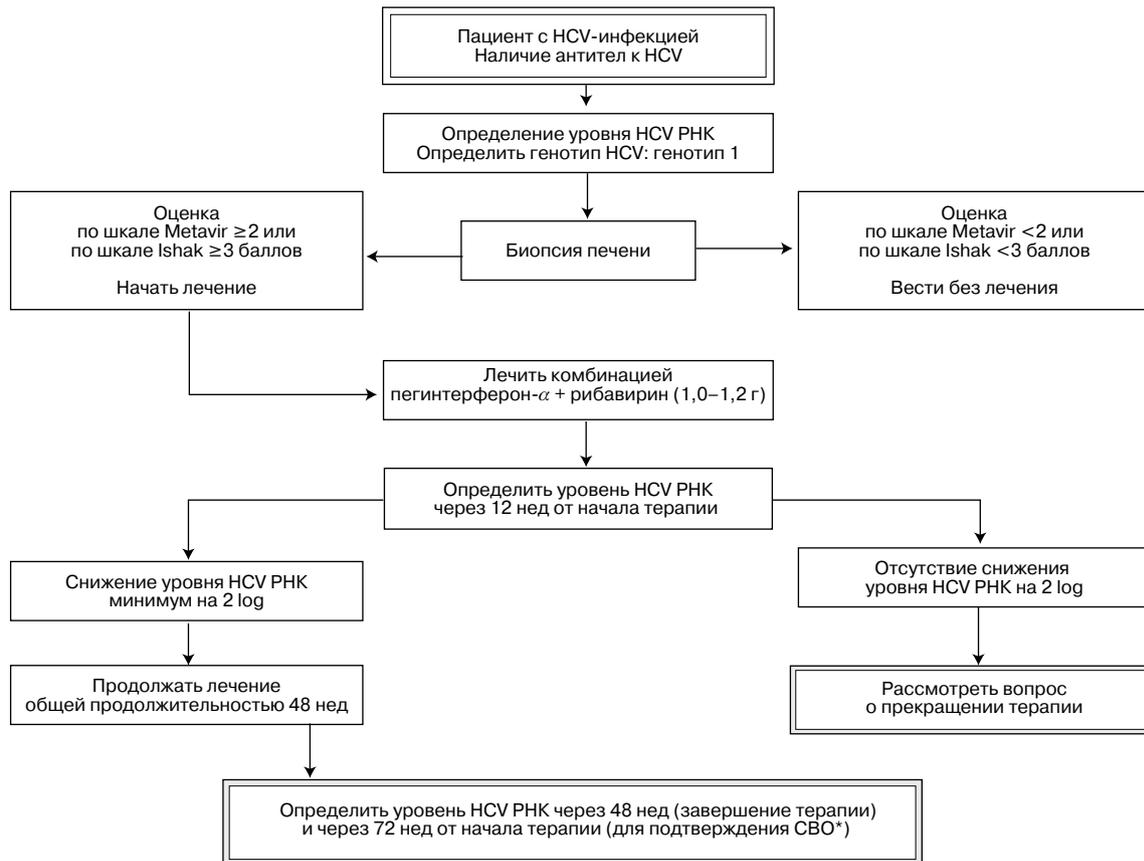


Рис. 3. Алгоритм ведения и лечения пациентов с хронической HCV-инфекцией, вызванной генотипом 1.
 * СВО – стойкий вирусологический ответ.

имосвязь между злоупотреблением алкоголем и развитием/прогрессированием фиброза печени и даже развитием ГЦК [46, 137, 138]. Более того, употребление избыточного количества алкоголя может усиливать репликацию HCV РНК и препятствовать достижению ответа на лечение [139, 140]. Однако до сих пор остается спорным вопрос о том, какое количество алкоголя является вредным для HCV-инфицированных пациентов. Общепринято, что при ежедневном употреблении более 50 г алкоголя имеется высокая вероятность увеличения выраженности и распространенности фиброза, однако есть сообщения, что и меньшее количество регулярно употребляемого алкоголя может оказывать отрицательный эффект на гистологическую картину печени [141].

Однозначно в отношении лиц, злоупотребляющих алкоголем, следует проводить лечение алкоголизма и алкогольной зависимости до начала противовирусной терапии. В то же время лечение не противопоказано пациентам, употребляющим алкоголь эпизодически, или пациентам с алкоголизмом в анамнезе. Обоснованным является полное прекращение употребления алкоголя во время специфического лечения или ограничение его употребления до эпизодического.

Ожирение и являющийся его следствием неалкогольный стеатоз печени и стеатогепатит также считаются играющими важную роль в прогрессировании фиброза у пациентов с HCV-инфекцией [142, 143]. Таким образом, пациентам с ожирением (индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$) следует рекомендовать уменьшение массы тела. Стоит отметить, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение не только заболевания печени, но и других состояний, связанные с ожирением.

Существуют данные о том, что присоединение инфекции, вызванной вирусом гепатита А (HAV), у пациентов с хроническим заболеванием печени, особенно ХГС, может приводить к развитию фульминантного гепатита [144]. В связи с этим пациентам с ХГС, у которых отсутствуют антитела к HAV, рекомендуется проводить вакцинацию против гепатита А [145]. Также известно, что пациенты с коинфекцией вирусом гепатита В (HBV) и HCV имеют более неблагоприятный прогноз, чем пациенты, инфицированные только HCV, поэтому рационально было бы проводить вакцинацию против гепатита В у пациентов с HCV-инфекцией, которые относятся к группе риска инфицирования HBV, при условии отсутствия у них антител к HBV.

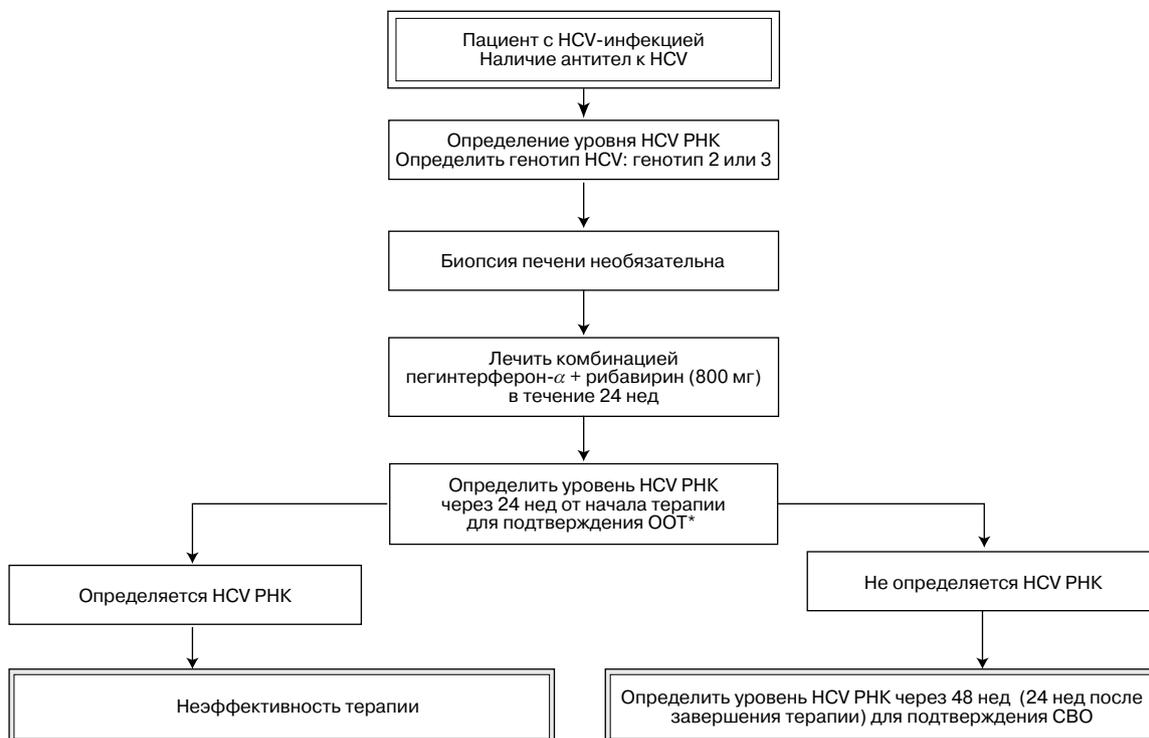


Рис. 4. Алгоритм ведения и лечения пациентов с хронической HCV-инфекцией, вызванной генотипом 2 или 3.

* ООТ – ответ по окончании терапии.

Заключение

На рис. 3 и 4 представлены рекомендуемые алгоритмы ведения и лечения пациентов с хронической HCV-инфекцией. Как указывалось ранее, эти алгоритмы отражают принятые в настоящее время рекомендации. Опытные врачи, занимающиеся ведением таких пациентов, могут отклоняться от этой стратегии и следовать принятым стандартам лечения.

Вопрос о лечении ХГС остается крайне динамичной проблемой. В настоящее время проводится большое количество исследований в этой области, объем новой информации достаточно быстро увеличивается. Представленные данные являются всего лишь обзором существующих на сегодняшний день подходов к ведению и лечению пациентов с HCV-инфекцией. Эти рекомендации будут пересматриваться по мере появления новых подтверждающих и опровергающих клинических и научных данных.

Литература

- Alter M.J., Kruszon-Moran D., Nainan O.V., et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-62.
- Kim W.R. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1):S30-S34.
- Eddy D.M. Clinical decision making: from theory to practice. Benefit language: criteria that will improve quality while reducing costs. *JAMA* 1996; 275:650-7.
- American Gastroenterological Association. Policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. *Gastroenterology* 1995; 108:925-6.
- Gross P.A., Barrett T.L., Dellinger E.P., et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1994; 18:421.
- Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147-71.
- Alter M.J. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1):S93-S98.
- Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep* 1998; 47(RR-19):1-39.
- Jonas M.M. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1):S173-S178.
- Terrault N.A. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1):S99-S105.
- Mele A., Corona R., Tosti M.E., et al. Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:441-4.
- Mansell C.J., Locarnini S.A. Epidemiology of hepatitis C in the East. *Semin Liver Dis* 1995; 15:15-32.
- McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R., et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med* 1998; 339:1485-92.
- Carithers R.L. Jr, Marquardt A., Gretch D.R. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000; 20:159-71.
- Pawlotsky J.M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl. 1):S65-73.
- Pawlotsky J.M., Lonjon I., Hezode C., et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27:1700-2.
- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl. 1):S21-29.
- Pawlotsky J.M. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2003; 122:1554-68.
- Saldanha J., Lelie N., Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. *WHO Collaborative Study Group. Vox Sang* 1999; 76:149-58.
- Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl. 1):54-60.
- Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
- Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
- Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R., et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-55.
- Ansaldi F., Torre F., Bruzzone B.M., et al. Evaluation of a new hepatitis C virus sequencing assay as a routine method for genotyping. *J Med Virol* 2001; 63:17-21.
- Ross R.S., Viazov S.O., Holtzer C.D., et al. Genotyping of hepatitis C virus isolates using CLIP sequencing. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3581-4.
- Blatt L.M., Mutchnick M.G., Tong M.J., et al. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat* 2000; 7:196-202.
- Nolte F.S., Green A.M., Fiebelkorn K.R., et al. Clinical evaluation of two methods for genotyping hepatitis C virus based on analysis of the 5' noncoding region. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1558-64.
- Regev A., Berho M., Jeffers L.J., et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2614-8.

29. Fontaine H., Nalpas B., Poulet B., et al. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001; 32:904-9.
30. Marcellin P., Asselah T., Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1):S47-S56.
31. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24:289-93.
32. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-9.
33. Davis G.L., Lau J.Y. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl. 1):122S-127S.
34. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S., et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352:1426-32.
35. Salomon J.A., Weinstein M.C., Hammitt J.K., Goldie S.J. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003; 290:228-37.
36. Garcia G., Keeffe E.B. Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3053-5.
37. Fontana R.J., Lok A.S. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1):S57-S64.
38. Wong J.B., Koff R.S. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000; 133:665-75.
39. Pradat P., Alberti A., Poynard T., et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36 (Pt 1):973-7.
40. Hui C.K., Belaye T., Montegrande K., Wright T.L. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminases. *J Hepatol* 2003; 38:511-7.
41. Strader D.B., Seeff L.B. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:324-8.
42. Seeff L.B., Hoofnagle J.H. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1):S1-S2.
43. Fattovich G., Giustina G., Degos F., et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1997; 27:201-5.
44. Benhamou Y., Bochet M., Di Martino V., et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30:1054-8.
45. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825-32.
46. Harris D.R., Gonin R., Alter H.J., et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001; 134:120-4.
47. Poynard T., McHutchison J., Manns M., et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122:1303-13.
48. Reddy K.R., Wright T.L., Pockros P.J., et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33:433-8.
49. Davis G.L., Wong J.B., McHutchison J.G., et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:645-52.
50. Jacobson I.M., Ahmed F., Russo M.W., et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in non-responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results [Abstract]. *Gastroenterology* 2003; 124:A540.
51. Shiffmann M.L., Di Bisceglie A.M., Lindsay K.L., et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126:1015-23.
52. Poynard T., McHutchison J., Davis G.L., et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32:1131-7.
53. Yoshida H., Shiratori Y., Moriyama M., et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131:174-81.
54. Shakil A.O., Conry-Cantilena C., Alter H.J., et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123:330-7.
55. Martinot-Peignoux M., Boyer N., Cazals-Hatem D., et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001; 34:1000-5.
56. Rai R., Wilson L.E., Astemborski J., et al. Severity and correlates of liver disease in hepatitis C virus-infected injection drug users. *Hepatology* 2002; 35:1247-55.
57. Persico M., Persico E., Suozzo R., et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118:760-4.
58. American Academy of Pediatrics. Hepatitis C. In: Pickering L.K., editor. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:336-40.
59. Jonas M.M., Ott M.J., Nelson S.P., et al. Interferon-alpha

- treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:241-6.
60. Bortolotti F., Resti M., Giacchino R., et al. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J Pediatr* 1997; 130:990-3.
61. Badizadegan K., Jonas M.M., Ott M.J., et al. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998; 28:1416-23.
62. Guido M., Rugege M., Jara P., et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998; 115:1525-9.
63. Bortolotti F., Giacchino R., Vajro P., et al. Recombinant interferon-alfa therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22:1623-7.
64. Marcellini M., Kondili L.A., Comparcola D., et al. High dosage alpha-interferon for treatment of children and young adults with chronic hepatitis C disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1049-53.
65. Di Marco V., Lo Iacono O., Almasio P., et al. Long-term efficacy of alpha-interferon in beta-thalassemics with chronic hepatitis C. *Blood* 1997; 90:2207-12.
66. Jacobson K.R., Murray K., Zellos A., Schwarz K.B. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:52-8.
67. Comanor L., Minor J., Conjeevaram H.S., et al. Impact of chronic hepatitis B and interferon-alpha therapy on growth of children. *J Viral Hepat* 2001; 8:139-47.
68. Bunn S., Kelly D., Murray K.F., et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of interferon-alfa-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C [Abstract]. *Hepatology* 2000; 32:350A.
69. Gonzalez-Peralta R., Haber B.A., Jonas M., et al. Interferon-alfa 2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children [Abstract]. *Hepatology* 2002; 36 (Pt 2):311A.
70. Sherman K.E., Rouster S.D., Chung R.T., Rajicic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34:831-7.
71. Bica I., McGovern B., Dhar R., et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:492-7.
72. Monga H.K., Rodriguez-Barradas M.C., Breaux K., et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33:240-7.
73. Bonacini M., Lin H.J., Hollinger F.B. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:340-4.
74. Thomas D.L. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S201-S209.
75. Graham C.S., Baden L.R., Yu E., et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:562-9.
76. Sulkowski M.S., Thomas D.L., Chaisson R.E., Moore R.D. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74-80.
77. Soriano V., Garcia-Samaniego J., Bravo R., et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23:585-91.
78. Soriano V., Bravo R., Garcia-Samaniego J., et al. Relapses of chronic hepatitis C in HIV-infected patients who responded to interferon therapy. Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *AIDS* 1997; 11:400-1.
79. Chung R.T., Andersen J., Volberding P., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-9.
80. Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S., et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2839-48.
81. Torriani F.J., Rockstroh J., Rodriguez-Torres M., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50.
82. Khalili M., Bernstein D., Lentz E., et al. Pegylated interferon alpha-2a with or without ribavirin in HCV/HIV coinfection: partially blinded, randomized multicenter trial. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1148-55.
83. Moore R.D. Human immunodeficiency virus infection, anemia, and survival. *Clin Infect Dis* 1999; 29:44-9.
84. Bani-Sadr F., Carrat F., Pol S., et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:47-52.
85. Salmon-Ceron D., Chauvelot-Moachon L., Abad S., et al. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001; 357:1803-4.
86. Squibb B.M. Videx-EC Patient Information. 2003. Available at: www.videx.com.
87. Zylberberg H., Benhamou Y., Lagneaux J.L., et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000; 47:694-7.
88. Landau A., Batisse D., Pickett C., et al. Lack of interference between ribavirin and nucleosidic analogues in HIV/HCV coinfecting individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 2000; 14:1857-8.
89. Fox R. Hepatitis C virus outside the liver. *Current Hepatitis Reports* 2003; 2:117-24.
90. Huang C.C. Hepatitis in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:S236-S241.
91. Stehman-Breen C.O., Emerson S., Gretch D., Johnson R.J. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:629-34.

92. Hanafusa T., Ichikawa Y., Kishikawa H., et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66:471-6.
93. Mathurin P., Mouquet C., Poynard T., et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29:257-63.
94. Zuckerman E., Keren D., Slobodin G., et al. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000; 27:2172-8.
95. Gordon A.C., Edgar J.D., Finch R.G. Acute exacerbation of vasculitis during interferon-alpha therapy for hepatitis C-associated cryoglobulinaemia. *J Infect* 1998; 36:229-30.
96. Ohta S., Yokoyama H., Wada T., et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1040-8.
97. Suzuki T., Yonemura K., Miyaji T., et al. Progressive renal failure and blindness due to retinal hemorrhage after interferon therapy for hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis. *Intern Med* 2001; 40:708-12.
98. Meyers C.M., Seeff L.B., Stehman-Breen O., Hoofnagle J.H. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:631-57.
99. Furusyo N., Hayashi J., Kanamoto-Tanaka Y., et al. Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 2000; 45:2221-8.
100. Sterling R.K., Sanyal A.J., Luketic V.A., et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3576-82.
101. Tan A.C., Brouwer J.T., Glue P., et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:193-5.
102. Bruchfeld A., Lindahl K., Schvarcz R., Stahle L. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002; 24:701-8.
103. Sulkowski M., Wasserman R., Brooks L., et al. Changes in hemoglobin during interferon alfa 2b plus ribavirin combination therapy for hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004; 11:243-50.
104. Campistol J.M., Esforzado N., Martinez J., et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2704-9.
105. Degos F., Pol S., Chaix M.L., et al. The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1017-23.
106. Huraib S., Tanimu D., Romeh S.A., et al. Interferon-alpha in chronic hepatitis C infection in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:55-60.
107. Everson G.T., Trouillot T., Trotter J., et al. Treatment of decompensated cirrhotics with a low-accelerating dose regimen (LADR) of interferon-alfa-2b plus ribavirin: safety and efficacy [Abstract]. *Hepatology* 2000; 32:308A.
108. Everson G.T. Treatment of patients with hepatitis C on the waiting list. *Liver Transpl* 2003; 9:S90-S94.
109. Crippin J.S., McCashland T., Terrault N., et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:350-5.
110. Heathcote E.J., Shiffman M.L., Cooksley W.G., et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1673-80.
111. Dieterich D.T., Wasserman R., Brau N., et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2491-9.
112. Itri LM. The use of epoetin alfa in chemotherapy patients: a consistent profile of efficacy and safety. *Semin Oncol* 2002; 29 (Suppl. 8):81-7.
113. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S237-S244.
114. Hubel K., Dale D.C., Liles W.C. Therapeutic use of cytokines to modulate phagocyte function for the treatment of infectious diseases: current status of granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma. *J Infect Dis* 2002; 185:1490-501.
115. Pereira B.J., Natov S.N., Bouthot B.A., et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998; 53:1374-81.
116. Berenguer M., Lopez-Labrador F.X., Wright T.L. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35:666-78.
117. Chan T.M., Lok A.S., Cheng I.K., Ng I.O. Chronic hepatitis C after renal transplantation. Treatment with alpha-interferon. *Transplantation* 1993; 56:1095-8.
118. Reddy K.R., Fried M.W., Dixon R., et al. Interferon alfa-2b and ribavirin vs placebo as early treatment in patients transplanted for hepatitis C end-stage liver disease: results of a multi-center, randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 122:199.
119. Shakil A.O., McGuire B., Crippin J., et al. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:1253-8.
120. Samuel D., Bizollon T., Feray C., et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124:642-50.
121. Narayanan Menon K.V., Poterucha J.J., El-Amin O.M., et al. Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on

- tolerability and efficacy. *Liver Transpl* 2002; 8:623-9.
122. Villano S.A., Vlahov D., Nelson K.E., et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29:908-14.
 123. Alberti A., Boccatto S., Vario A., Benvegna L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S195-S200.
 124. Poynard T., Regimbeau C., Myers R.P., et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1:CD000369.
 125. Pimstone N.R., Powell J.S., Kotfila R., et al. High dose (780MU/52 weeks) interferon monotherapy is highly effective treatment for acute hepatitis C [abstract]. *Gastroenterology* 2000; 118:A960.
 126. Jaeckel E., Cornberg M., Wedemeyer H., et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345:1452-7.
 127. Gerlach J.T., Diepolder H.M., Zachoval R., et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125:80-8.
 128. Edlin B.R., Seal K.H., Lorzick J., et al. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001; 345:211-5.
 129. Gossop M., Marsden J., Stewart D., Rolfe A. Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60:275-86.
 130. Sylvestre D.L. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67:117-23.
 131. Schaefer M., Schmidt F., Folwaczny C., et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37:443-51.
 132. Mehta S.H., Cox A., Hoover D.R., et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002; 359:1478-83.
 133. Bassett S.E., Guerra B., Brasky K., et al. Protective immune response to hepatitis C virus in chimpanzees rechallenged following clearance of primary infection. *Hepatology* 2001; 33:1479-87.
 134. Asselah T., Vidaud D., Doloy A., et al. Second infection with a different hepatitis C virus genotype in an intravenous drug user during interferon therapy. *Gut* 2003; 52:900-2.
 135. Stein M.D., Maksad J., Clarke J. Hepatitis C disease among injection drug users: knowledge, perceived risk and willingness to receive treatment. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61:211-5.
 136. Backmund M., Meyer K., Von Zielonka M., Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001; 34:188-93.
 137. Wiley T.E., McCarthy M., Breide L., et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28:805-9.
 138. Noda K., Yoshihara H., Suzuki Y., et al. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma - its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20 (Suppl):94A-100A.
 139. Pessione F., Degos F., Marcellin P., et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27:1717-22.
 140. Romero-Gomez M., Grande L., Nogales M.C., et al. Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. *Dig Liver Dis* 2001; 33:698-702.
 141. Westin J., Lagging L.M., Spak F., et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2000; 9:235-41.
 142. Hourigan L.F., MacDonald G.A., Purdie D., et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29:1215-9.
 143. Ortiz V., Berenguer M., Rayon J.M., et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2408-14.
 144. Vento S., Garofano T., Renzini C., et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338:286-90.
 145. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48(RR-12):1-37.