

Руководство Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение инфекции вирусного гепатита С¹

Часть I

1. Введение

Инфекция вирусного гепатита С (HCV) является одной из главных причин хронических заболеваний печени в мире [37]. Эффекты долгосрочного влияния инфекции HCV широко варьируют: от минимальных изменений до хронического гепатита, распространенного фиброза и цирроза печени с/без развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Количество лиц с хронической инфекцией в мире, по подсчетам, может превышать 200 млн, но большинство из них не знают о своем инфицировании или о поражении печени вследствие инфицирования. Стратегия лечения пациентов с заболеваниями печени, ассоциированными с HCV, была значительно усовершенствована за последние два десятилетия вследствие получения новых знаний о механизме развития заболевания, значительного прогресса в области диагностических процедур и совершенствования терапевтических и профилактических мероприятий. Однако многие аспекты данной проблемы до сих пор не изучены.

Это руководство по клинической практике (Clinical Practice Guidelines, CPGs), разработанное Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени (EASL), призвано помочь врачам и другим работникам системы здравоохранения, а также пациентам и заинтересованным лицам принять клиническое решение путем описания оптимального ведения пациентов с острой и хронической инфекцией HCV.

В данном руководстве используются схемы лечения, разрешенные к применению на момент

его публикации. Некоторые терапевтические подходы завершили III фазу исследований для пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV, и находятся в состоянии получения лицензии и регистрации в Европе и США. Поэтому стандарты EASL по лечению инфекции HCV будут обновляться в зависимости от внедрения новых подходов к лечению.

2. Сложившаяся ситуация

2.1. Эпидемиология

и ухудшение общественного здоровья

По приблизительным оценкам, около 130–210 млн человек, то есть 3 % населения земного шара, хронически инфицированы HCV [37, 58]. Частота инфицирования значительно варьирует в зависимости от географической области и оцениваемой популяции. В Западной Европе частота инфицирования HCV составляет от 0,4 до 3 %. Этот показатель выше в Восточной Европе и на Среднем Востоке, однако, точные цифры неизвестны [22]. Для Египта характерен наиболее высокий показатель: 9 % в целом по стране, 50 % — в сельской местности в связи со специфическими путями распространения инфекции [35]. До 1990-х главными путями передачи HCV были переливание крови, инъекции с нарушением правил асептики и антисептики и внутривенное введение наркотиков. Эти способы распространения были причиной приблизительно 70 % случаев инфицирования в развивающихся странах. Скрининг препаратов крови на HCV путем иммуноферментного анализа и в большинстве стран Европы — путем анализа нуклеиновых кислот практически исключил трансфузионно-трансмиссивный путь передачи гепатита С. В настоящее время новые случаи инфицирования HCV обусловлены преимущественно внутри-

¹ Craxi A., Pawlotsky J.-M., Wedemeyer H., Bjoro R., Flisiak R., Forns X., Mondelli M., Peck-Radosavljevic M., Rosenberg W., Sarrazin C. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.

венным или интраназальным использованием наркотиков и в меньшей степени — нарушением техники проведения медицинских процедур или хирургических вмешательств. Также возможен парентеральный путь заражения через нанесение татуировок или при акупунктурных техниках с использованием нестерильных материалов. Риск перинатального инфицирования или инфицирования при гетеросексуальных контактах является низким, тогда как мужчины гомосексуальной ориентации, ведущие беспорядочную половую жизнь, по последним данным, имеют повышенный риск инфицирования HCV [68].

В литературе описано 6 генотипов HCV, пронумерованных от 1 до 6, и большое количество подтипов [61]. Их выявили в различных областях Африки и Азии, некоторые из них распространены по всему миру. Генотип 1 (подтипы 1a и 1b), несомненно, является наиболее распространенным генотипом в мире, с большей распространенностью 1b в Европе и 1a в США. Генотип 3a широко распространен в Европе среди инъекционных наркоманов [22]. В настоящее время в этой группе риска наблюдается повышение частоты инфекций, вызванных генотипом 4 HCV. Генотип 2 выявляется у отдельных групп населения Средиземноморского региона, тогда как 5 и 6 генотипы редко встречаются [2].

2.2. Течение инфекции

Острая инфекция HCV бессимптомна в 50–90 % случаев. Невозможность спонтанной эрадикации инфекции наблюдается в 50–90 % случаев и зависит от пути передачи, наличия симптоматики гепатита и возраста, в котором произошло инфицирование [53, 71]. В Европе частота HCV-инфекции составляет около 10 % всех острых гепатитов [22]. Частота острой инфекции HCV в настоящее время уменьшилась и составляет около 1 случая на 100 тыс. вновь инфицированных лиц в год, но эта цифра считается заниженной в связи с тем, что может не включать случаи бессимптомных инфекций. Хроническая инфекция связана с различной степенью воспаления печеночной ткани и прогрессированием фиброза, независимо от генотипа HCV и вирусной нагрузки. Только в исключительных случаях она может излечиваться спонтанно. Прогрессирование заболевания печени происходит в течение нескольких десятилетий и ускоряется при наличии таких кофакторов, как злоупотребление алкоголем, сахарный диабет (к которому инфекция сама по себе предрасполагает), заражение в пожилом возрасте, ко-инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или другими гепатотропными вирусами. В зависимости от наличия кофакторов

цирроз печени развивается у 10–40 % пациентов с хронической инфекцией HCV [1]. Осложнения цирроза печени могут приводить к летальному исходу с частотой около 4 % в год, тогда как частота ГЦК в этой популяции пациентов достигает 1–5 % в год [65]. Вероятность смерти пациентов с диагностированной ГЦК составляет 33 % в течение первого года [6, 72].

Инфекция HCV стала ведущей причиной первичных опухолей печени в Европе. Основываясь на французских моделях выявления предикторов для частоты смертности вследствие связанной с HCV ГЦК, максимальная смертность, связанная с инфекцией HCV, опережает результаты исследований [20], а доступные в настоящее время методы лечения мало влияют на показатели смертности [19]. Подобные результаты, вероятно, характерны для большинства других европейских стран. Могут возникать внепеченочные проявления, включающие криоглобулинемию, плоский лишай, позднюю кожную порфирию, лимфоцитарный сиалоаденит и мембранозный гломерулонефрит. Также выявлена связь между неходжкинскими лимфомами и инфекцией гепатита С [73].

2.3. Доступные методы диагностики, оценки тяжести заболевания и мониторинга

2.3.1. Вирусологические методы исследования

Диагностика хронической инфекции HCV основана на наличии как анти-HCV антител, определяемых с помощью иммуноферментного анализа, как и HCV-РНК, выявляемой с помощью молекулярного анализа. Тестирование HCV-РНК необходимо для назначения лечения HCV [13]. Недавние разработки основаны на полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Благодаря этому стало возможным определение количества HCV-РНК за минуту (до 10 МЕ/мл) и точное определение уровня HCV-РНК примерно до 10^7 МЕ/мл. Динамический режим подсчета соответствует клиническим потребностям диагностики и мониторинга [12, 25, 70]. С тех пор, как появились новые препараты, в частности, противовирусные средства прямого действия, высокий уровень чувствительности имеет наибольшую значимость для характеристики вирусологического ответа и принятия решений при назначении лечения. Также необходимо повторное количественное определение того, насколько низкими являются выявленные титры HCV-РНК.

Генотип и подтип генотипа HCV можно определить различными методами, включая прямое определение нуклеотидной последовательности,

метод обратной гибридизации и генотип-специфическую ПЦР в режиме реального времени [13]. Было показано, что доступные на современном рынке методы анализа позволяют определить 6 генотипов HCV. Однако методики для определения 5'-нетранслируемой области генома HCV неспособны отличить подтипы HCV 1a и 1b у большого количества пациентов. Важность правильной идентификации подтипов может повыситься в связи с доступностью новых противовирусных средств прямого действия, поэтому необходимы методы, основанные на определении последовательности или обратной гибридизации для выявления других сегментов, помимо 5'-нетранслируемой области [11].

2.3.2. Оценка тяжести поражения печени

Оценка тяжести фиброза печени является важной для принятия решения о лечении и при определении прогноза хронического вирусного гепатита С. Биопсия печени до сих пор считается эталонным методом для оценки степени воспаления и стадии фиброза [16, 31]. В последние годы выявлены недостатки биопсии, поэтому появились неинвазивные методы оценки фиброза у пациентов с хронической инфекцией HCV, которые подвергают всестороннему анализу. Они включают серологические маркеры и транзитную эластографию [8, 48]. Было показано, что информативность данных методов как при самостоятельном, так и при совместном использовании сравнима с таковой биопсии печени [8, 48]. Обе неинвазивные методики способны точно идентифицировать пациентов со слабой степенью фиброза или цирроза, но способность различать умеренную и тяжелую степень фиброза у них менее выражена.

2.3.3. Генетические особенности организма хозяина

Несколько независимых исследований по изучению связей с геномом человека продемонстрировали, что полиморфизм в верхней области гена IL28B (интерферон- λ 3) ассоциирован со стойким вирусологическим ответом на лечение пегилированным интерфероном (ИФН) альфа в комбинации с рибавирином [26, 49, 62, 63]. Полиморфизм этого участка также ассоциирован со спонтанным клиренсом острой инфекции HCV, в частности у пациентов с бессимптомным течением [64, 66]. Распространенность полиморфизма гена IL28B варьирует в разных регионах, что может объяснить гетерогенность ответа на лечение на основе интерферона в различных этнических или расовых группах [64]. Определение полиморфизма IL28B может быть полезным для

выяснения предположительного ответа пациента на лечение пегилированным ИФН- α и рибавирином, однако прогностическая ценность данного метода является низкой. Другие генетические варианты также могут коррелировать с прогрессированием заболевания в ответ на лечение.

2.4. Действующие стандарты лечения и терапевтические подходы в стадии разработки

Первичной целью терапии HCV является излечение инфекции, что приводит к элиминации циркулирующего HCV после отмены лечения. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) — это неопределяемый уровень HCV-РНК (< 50 МЕ/мл) через 24 нед после отмены лечения. УВО обычно сопровождается излечением поражения печени у пациентов без цирроза. У больных с циррозом сохраняется риск угрожающих жизни осложнений, в частности, ГЦК может возникнуть даже после эрадикации вирусной инфекции. Комбинация пегилированного ИФН- α и рибавирина является рекомендованным и общепринятым стандартом лечения (SoC) хронического гепатита С [14, 27, 32, 42, 54]. У пациентов, инфицированных генотипом 1, в большинстве исследований частота УВО после использования SoC составляет 40 % в Северной Америке и 50 % — в Западной Европе. Частота УВО существенно выше у пациентов, инфицированных генотипами HCV 2, 3, 5 и 6 (примерно 80 % и является более высокой для генотипа 2 по сравнению с генотипами 3, 5, 6). Результаты терапии для пациентов, инфицированных генотипом 4, приближаются к таковым для генотипа 1 или несколько выше [2].

В комбинации с рибавирином могут быть использованы два вида пегилированных молекул ИФН- α — пегилированный ИФН- α 2a и пегилированный ИФН- α 2b. Эти молекулы отличаются по фармакокинетическим характеристикам. Широкомасштабное пострегистрационное исследование, проведенное в США, в котором сравнивали различные режимы назначения пегилированных ИФН- α 2a и ИФН- α 2b с рибавирином у пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV, показало отсутствие достоверной разницы между исследуемыми режимами [43]. В противоположность этому, в двух исследованиях, проведенных в Италии, у пациентов, инфицированных генотипами 1, 2, 3, 4 HCV, было показано определенное преимущество пегилированного ИФН- α 2a в комбинации с рибавирином, в основном у пациентом с генотипом 1 [3, 51]. Хотя эффективность пегилированных молекул до сих пор является спорной, в настоящее время нет убедительных доказательств того, что

один пегилированный ИФН-α следует предпочесть другому в качестве терапии первой линии.

Большое количество препаратов для лечения HCV находятся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний [60]. Новые терапевтические стратегии направлены на повышение эффективности, сокращение сроков лечения, упрощение схем назначения, улучшение переносимости и приверженности пациентов. Недавно были получены результаты исследования III фазы двух ингибиторов протеаз NS3/4 — теллапревира и боцепревира в комбинации с пегилированным ИФН-α и рибавирином как у нелеченных, так и у не отвечающих на лечение пациентов (неотвечников), инфицированных генотипом 1 HCV [5, 33, 46, 59]. Другие противовирусные препараты прямого действия находятся на ранних стадиях клинических испытаний, включая дополнительные ингибиторы протеаз, аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, ненуклеозидных ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы HCV, ингибиторов NS5A, а также ингибиторов циклофилина. В настоящее время также изучаются режимы терапии с/без рибавирина у пациентов, не ответивших на лечение интерферонами.

3. Методология

Стандарты EASL по лечению инфекции HCV были разработаны рабочей группой CPG, состоящей из экспертов, входящих в состав руководства EASL. Представленные рекомендации прошли экспертную оценку внешними независимыми экспертами и утверждены руководством EASL. Стандарты были разработаны с использованием поисковых систем баз данных PubMed и Кокрановского сообщества до декабря 2010 г.

Они основаны, по возможности, на доказательной базе из имеющихся публикаций, а в случае, если доказательная база недоступна, — на опыте и мнении экспертов. По возможности указывается уровень доказательности и степень рекомендаций. Доказательность и рекомендации оценивали в соответствии с системой GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation System). Таким образом, степень достоверности рекомендаций отображает качество использованной доказательной базы. Качество доказательности в CPG классифицировано по одному из трех уровней: высокий (A), средний (B) или низкий (C). Система GRADE предлагает две степени оценки рекомендательности: сильная (1) и слабая (2) (таблица). Таким образом, в руководстве оценивается качество доказательности: чем выше качество доказательности, тем сильнее степень рекомендаций; чем больше вариабельность значений и преимуществ или чем выше неопределенность, тем больше вероятность слабой рекомендательности.

Рабочая группа CPG HCV считает важными следующие вопросы:

- Как диагностировать острую и хроническую инфекцию вирусом гепатита С?
- Каковы цели и конечные точки лечения?
- Каковы результаты лечения, применяемого в настоящее время, и предикторы ответа?
- Как следует оценивать пациентов перед началом терапии?
- Какие противопоказания к лечению?
- Каких пациентов следует лечить?
- Какое лечение следует использовать в качестве первой линии?
- Как следует регулировать лечение?

Таблица. Степень доказательности, используемая в руководстве EASL по клинической практике лечения инфекции вирусного гепатита С (адаптировано из системы GRADE)

Уровень доказательности	Описание
A Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят уверенность в оценке или эффекте
B Средний	Существует вероятность, что дальнейшие исследования будут иметь большое значение для нашей уверенности в оценке или эффекте и могут изменить оценку
C Низкий	Очень высока вероятность того, что дальнейшие исследования будут иметь большое значение для нашей уверенности в оценке или эффекте и могут изменить оценку Направление изменения оценки неизвестно
Степень рекомендательности	Описание
1 Высокая	Факторы, влияющие на степень рекомендательности, включают качество доказательств, предполагаемые исходы для пациентов и стоимость
2 Слабая	Вариабельность преимуществ и значений или другие варианты неопределенности Рекомендации даются с меньшей уверенностью, большими затратами или вовлечением ресурсов

- Как лечение должно быть адаптировано согласно вирусологическому ответу?
- Как улучшить эффективность SoC?
- Как следует далее вести пациентов со УВО?
- Что следует рекомендовать при нестойком ответе на SoC?
- Как лечить пациентов с тяжелым поражением печени?
- Как лечить особые группы пациентов?
- Как лечить пациентов с острым гепатитом С?
- Как следует вести нелеченных пациентов и пациентов с нестойким вирусологическим ответом?
- Каковы перспективы новых схем лечения?

4. Рекомендации

4.1. Диагноз острого и хронического гепатита С

Диагноз инфекции HCV основывается на определении анти-HCV антител методом иммуноферментного анализа и определения HCV-РНК с использованием чувствительного молекулярного метода (нижняя граница определения < 50 МЕ/мл), в идеале — с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Диагноз хронического гепатита С основывается на определении инфицирования HCV (положительные анти-HCV антитела и HCV-РНК) у пациентов с признаками хронического гепатита. Реже (у пациентов с глубокой иммуносупрессией) анти-HCV антитела не определяются и HCV-РНК присутствует изолированно.

Рекомендации

1. Необходим детальный сбор анамнеза и объективное исследование (A2), пациентов также следует опросить на предмет употребления алкоголя (A1).
2. Диагноз инфекции HCV основывается на определении анти-HCV антител путем иммуноферментного анализа и HCV-РНК с помощью чувствительного молекулярного метода (A1).
3. Для диагностики острого гепатита С, необходимо определение HCV-РНК, так как HCV-РНК может появиться раньше, чем анти-HCV антитела (A2).
4. Пациенты, положительные по анти-HCV и отрицательные по HCV-РНК, подлежат повторному тестированию через несколько недель (B2).
5. Положительные результаты анализов на анти-HCV и HCV-РНК не позволяют дифференцировать острый гепатит С от обострения хронического гепатита С или острого гепатита другой этиологии у пациента с предсуществующим хроническим гепатитом С (B2).

6. Диагноз хронического гепатита С следует верифицировать путем одновременного определения анти-HCV антител и HCV-РНК (A1).

7. У пациентов с иммуносупрессией может потребоваться анализ на HCV-РНК при наличии гепатита в отсутствие анти-HCV антител (B2).

4.1.1. Профилактика передачи HCV и вакцинация против HAV и HBV

В настоящее время не существует вакцин для профилактики инфицирования HCV [67]. Таким образом, передачи HCV можно избежать лишь с помощью санитарно-просветительной работы и четкого соблюдения гигиенических стандартов. Риск передачи HCV обычно связан с уровнем вирусной нагрузки HCV. Склонность к инфицированию HCV также может быть предопределена генетическими факторами.

Сероконверсия в анти-HCV наблюдают в менее чем 1 % случаев производственных контактов с HCV [36]. Кроме того, введение инъекционных лекарственных средств до сих пор является фактором риска для передачи HCV даже в западных странах [18, 41]. Острая суперинфекция HBV и HAV может принимать характер более тяжелого течения у пациентов с хроническим гепатитом С, хотя были опубликованы опровергающие данные [17, 29, 30, 52, 69]. Риск передачи HCV половым путем очень низкий, хотя результаты недавних исследований показали, что беспорядочная половая жизнь у мужчин гомосексуальной ориентации связана с инфицированием HCV [68]. Частота вертикальной передачи HCV — низкая (1–6 %). Частота передачи выше для девочек по сравнению с мальчиками, а также у ВИЧ-положительных матерей [21] с высокой вирусной нагрузкой HCV.

Рекомендации

1. Лицам, у которых произошло повреждение иглой, контаминированной HCV, следует провести анализ на HCV-РНК в течение 4 нед. Анализы на анти-HCV и аланинаминотрансферазу (АЛТ) следует выполнять через 12 и 24 нед (B2).
2. Лицам, инфицированным HCV, не следует пользоваться общими средствами гигиены, инструментами, которые могут быть загрязнены кровью, такими как бритвы, ножницы, зубные щетки, иглы другим лицам (A1).
3. Сотрудники лечебных учреждений должны сдавать анализы на антитела к HCV. Положительные по HCV-РНК медицинские работники должны избегать деятельности, связанной с повышенным риском случайного прокола или повреждения кожи или слизистых оболочек (C2).

4. Членам семьи HCV-инфицированных пациентов следует провести анализ хотя бы на анти-HCV антитела (C1).

5. Использование презервативов во время сексуального контакта рекомендовано только лицам, ведущим беспорядочную половую жизнь, и мужчинам гомосексуальной ориентации (A1).

6. Потребители инъекционных наркотиков должны быть проинформированы о путях передачи HCV. Они должны быть регулярно обследованы на наличие анти-HCV антител. Следует обеспечивать их стерильными иглами (B2).

7. Для предотвращения вертикальной передачи HCV инфицированным HCV беременным женщинам родоразрешение путем кесарева сечения не рекомендуется. Детям HCV-инфицированных матерей следует провести определение HCV-РНК через 1 мес после рождения, так как пассивно передаваемые материнские анти-HCV антитела могут персистировать в их крови в течение нескольких месяцев после рождения. Матерям с хроническим гепатитом С разрешается кормить детей грудью, если они отрицательны по ВИЧ и не являются инъекционными наркоманами (B2).

8. Пациентам с хроническим гепатитом С следует провести вакцинацию против HAV и HBV (B2).

4.2. Цели и конечные точки терапии HCV

Целью терапии является эрадикация инфекции HCV для предотвращения осложнений поражения печени, ассоциированного с HCV, включая некротическое воспаление, фиброз, цирроз, ГЦК и летальный исход.

Конечной точкой терапии является УВО, промежуточными конечными точками — уровень HCV-РНК на 4, 12 и 24-й неделе терапии, который интерпретируют по сравнению с исходным уровнем HCV-РНК. После эрадикации HCV у пациентов без цирроза прекращается некротическое воспаление и прогрессирование фиброза.

Рекомендации

1. Целью терапии является эрадикация инфекции HCV (A1).

2. Конечной точкой терапии является стойкий вирусологический ответ (A1). Будучи однажды достигнутым, УВО обычно свидетельствует об излечении инфекции более чем у 99 % пациентов (A1).

3. Промежуточными конечными точками для оценки вероятности УВО являются уровни HCV-РНК на 4, 12 и 24-й неделе терапии.

4.3. Результаты современной терапии и предикторы ответа

4.3.1. Пациенты, не леченные ранее

В основных клинических испытаниях для регистрации схемы лечения пегилированным ИФН-α и рибавирином УВО был достигнут у 46 и 42 % пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV при лечении рибавирином в комбинации с пегилированным ИФН-α2a или пегилированным ИФН-α2b соответственно [23, 28, 40]. Частота УВО у таких пациентов была несколько выше в Европе, чем в США. Эти результаты получили подтверждение в исследовании IDEAL, в котором сравнивали два утвержденных в США режима терапии: 41 % — в случае применения пегилированного ИФН-α2a в дозе 180 мкг/нед и дозированного по массе тела рибавирина (1,0—1,2 г/сут) и 40 % — в случае применения пегилированного ИФН-α2b в дозе 1,5 мкг/кг массы тела в 1 нед и дозированного по массе тела рибавирина (0,8—1,4 г/сут) в течение 48 нед [43].

У пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3 HCV, УВО был достигнут в основных исследованиях в 76 и 82 % случаев для пегилированного ИФН-α2a плюс рибавирин и пегилированного ИФН-α2b плюс рибавирин соответственно. Недавний метаанализ выявил более высокие показатели УВО при инфицировании генотипом 2 по сравнению с генотипом 3 после 24-недельного лечения (74 и 69 % соответственно) [4]. В некоторых недавних исследованиях в режиме «реальной жизни» были показаны более низкие показатели УВО, в частности при инфицировании генотипом 3 [39].

Наиболее сильными предикторами УВО является недавно идентифицированный полиморфизм гена, локализованного на 19-й хромосоме и расположенного близко к области, кодирующей IL28B (или ИФН-k3), генотип HCV и стадия фиброза. Другие предикторы ответа включают исходный уровень HCV-РНК, дозу препарата и продолжительность терапии, факторы организма хозяина, такие как индекс массы тела, возраст, инсулинорезистентность, пол, параметры поражения печени, включая уровни АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), стадию фиброза или ко-инфекцию с другим гепатотропным вирусом или ВИЧ [40].

Резюме доказательной базы

1. УВО достигается у 40—54 % пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV, при лечении пегилированным ИФН-α плюс рибавирин в установленных дозах в течение 48 нед (A1).

2. УВО достигается у 65—82 % пациентов, инфицированных генотипом 2 или 3 HCV, при ле-

чении пегилированным ИФН-α плюс рибавирином в установленных дозах в течение 24 нед (A1).

3. Показатель УВО несколько выше у пациентов, инфицированных генотипом 2 HCV, по сравнению с генотипом 3 (B2).

4. Наиболее сильными исходными предикторами УВО являются:

- а) генотип HCV (A1);
- б) полиморфизм гена, расположенного на 19-й хромосоме (IL28B), особенно у пациентов с генотипом 1 (A1);
- в) стадия фиброза печени (A1).

4.3.2. Пациенты с рецидивом заболевания

Пациенты с рецидивом заболевания определяются как такие, кто достиг ответа в конце лечения (в конце лечения HCV-РНК не определялась), но в дальнейшем был зарегистрирован рецидив заболевания и УВО не был достигнут. Частота рецидивов после лечения пегилированным ИФН-α и рибавирином составляет около 15–25 % и варьирует в зависимости от того, когда HCV-РНК перестает определяться во время лечения. Пациенты с рецидивом после лечения стандартными режимами на основе ИФН отвечают на повторное лечение пегилированным ИФН-α и рибавирином в 32–35 % случаев [55].

4.3.3. Неответчики

Неответчиками считают пациентов, у которых не удалось достигнуть снижения HCV-РНК на 2 log ME/мл после 12 нед лечения, или тех, у кого никогда не удавалось добиться неопределяемой HCV-РНК во время лечения минимальной продолжительностью 24 нед. В недавних исследованиях повторное лечение пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV, с неудачной предыдущей попыткой лечения пегилированным ИФН-α и рибавирином назначали в 4–14 % случаев [34, 47].

4.4. Обследование перед началом лечения

Следует установить причинно-следственную связь между инфекцией HCV и поражением печени, оценить тяжесть поражения печени. Определение исходных вирусологических параметров и характеристик организма хозяина будет полезным при коррекции терапии.

4.4.1. Оценка поражения печени

Оценка поражения печени должна включать определение биохимических маркеров, таких как АЛТ и аспартатаминотрансфераза (АСТ), ГГТ, щелочная фосфатаза, билирубин, протромбиновое время или МНО, альбумин, гамма-глобули-

ны; развернутый клинический анализ крови. Также следует провести ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

4.4.2. Определение и количественная оценка HCV-РНК

Для подтверждения этиологической роли HCV следует определить наличие HCV-РНК. При планировании лечения количественное определение HCV-РНК следует проводить перед началом лечения для использования как референтного значения при коррекции продолжительности лечения в соответствии с кинетикой HCV-РНК. Для количественного анализа настоятельно рекомендуется использовать ПЦР в режиме реального времени в связи с ее высокой чувствительностью, специфичностью, точностью и широким диапазоном определения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила международные нормы для стандартизации выражения концентраций HCV-РНК. Сывороточную концентрацию уровня HCV-РНК следует выражать в международных единицах на 1 мл. Следует предпочитать стандартизированные коммерческие методики нестандартизированным, у каждого пациента следует использовать одну и ту же методику для уверенности в сопоставимости методик при оценке ответа на противовирусную терапию.

Рекомендации

Определение и количественный подсчет HCV-РНК следует проводить при помощи чувствительной методики (нижний порог определения — 50 ME/мл или ниже), идеальным вариантом является ПЦР в режиме реального времени. Уровень HCV-РНК следует выражать в международных единицах на 1 мл (C1).

4.4.3. Поиск других причин поражения печени

Следует выяснить наличие других причин поражения печени, таких как ко-инфекция ВИЧ и/или другими гепатотропными вирусами. Также следует оценить невирусные причины, такие как алкогольное, аутоиммунное поражение печени или метаболическое поражение печени вследствие стеатоза или стеатогепатита. Важно исключить предсуществующее поражение щитовидной железы и наличие антител к тиреопероксидазе.

Рекомендации

Следует подтвердить причинно-следственную связь между инфекцией HCV и поражением печени (B1).

4.4.4. Оцінка тяжести поразження печені

До початку терапії рекомендується провести оцінку тяжести поразження печені. Особу важність представляє виявлення пацієнтів з циррозом печені в зв'язі з погіршенням відповіді на терапію і прогноза після закінчення лікування, а також в зв'язі з їх передраположеністю до розвитку ГЦК. Оцінки стадії фіброзу при допомозі біопсії не потребує у пацієнтів з клінічними проявленнями циррозу. Ураховуючи те, що виражений фіброз може бути у пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ при повторних визначеннях, оцінку тяжести поразження печені слід проводити незалежно від рівня АЛТ. У пацієнтів з установленним діагнозом циррозу печені слід виконати ендоскопію для виключення варикозного розширення вен шлунка і портальної гіпертензії.

Біопсія печені залишається еталонним методом. Ризик важких ускладнень розцінюється як дуже низький (1 випадок на 4–10 тис.), однак біопсія залишається інвазивною процедурою. Гістологічні характеристики (для некротического запалення — ступені, для фіброзу — стадії) слід описувати з використанням структурованої полукількісної шкали. Для опису хроніеского вірусного гепатиту С оцінювали різні шкали. В Європі широко розповсюджені шкали METAVIR, Scheuer, Ishak і індекс гістологіескої активності по Knodell [7]. Шкали Metavir і Scheuer більш воспроизводимі і більш схильні до оціночної варіації, однак більш здатні розрізняти градації як некротического запалення, так і фіброзу, ніж шкали Ishak і Knodell [50].

З урахуванням великої кількості публікацій по хроніескому гепатиту С в нинішнє час являється можливим використання альтернативних неінвазивних методів замість біопсії печені у пацієнтів з хроніеским гепатитом С для оцінки тяжести поразження печені перед початком лікування на безпечному рівні прогностическої цінності.

Транзитна еластографія (ТЭ)¹ може бути використана для оцінки фіброзу печені у пацієнтів з хроніеским гепатитом С з урахуванням того, що будуть прийняті до уваги фактори, які можуть впливати на її результати, такі як ожиріння, вік, біохіміеская активність некротического запалення. Результати

ТЭ слід оцінювати в міжквартильних межах і відносно частоти успішних спроб вимірювань. ТЭ більш еффеетивна в визначенні наявності циррозу, ніж в диференціюванні менш виражених ступенів фіброзу [9, 24].

Встановлені набори біомаркерів фіброзу можуть бути класифіковані на широко розповсюджені біохіміескі і гематологіескі тести, такі як АЛТ, АСТ, протромбінне час, тромбоцити, індекс відношення АСТ до кількості тромбоцитів (The AST-to-Platelet Ratio Index, APRI), індекс АСТ/АЛТ, індекс Forns і специфіескі непрямі маркери фіброзу печені, такі як α 2-макробліулін²; включаючі тільки прямі маркери фіброзу печені³ [44, 45] і комбінацію прямих і непрямих маркерів⁴.

Існують доказателства на підтримку думки про те, що для визначення вираженого фіброзу (F2–F4 за шкалою METAVIR) достатньо простого і комбінованого алгоритмів. Їх використання у пацієнтів з хроніеским гепатитом С може бути рекомендовано з цією метою. Пригодність подібних шкал для визначення менш виражених ступенів фіброзу сумнівна [9, 15, 56, 57]. Комбінація аналізів крові або їх комбінація з ТЭ удешевлює точність і зменшує необхідність біопсії печені для уточнення невизначених результатів. Однак при цьому зростає вартість дослідження [10].

Рекомендації

1. Тяжесть поразження печені слід оцінювати до початку терапії (B1).
2. Особу важність представляє виявлення пацієнтів з циррозом, так як їх прогноз і здатність відповідати на терапію погіршується, вони також мають високу передраположеністю до розвитку ГЦК (A1).
3. В зв'язі з тим, що поразження печені може прогресувати у пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ при повторних визначеннях, оцінку тяжести захворювання слід проводити незалежно від рівня АЛТ (B2).
4. Оцінка тяжести фіброзу печені важна при прийнятті рішення у пацієнтів з хроніеским гепатитом С (A1).
5. Біопсія печені залишається еталонним методом для оцінки ступеня запалення і стадії фіброзу (A2).

¹ Комерческе названня пристрою для еластографії — Fibroscan.

² Тести, включаючі непрямі маркери фіброзу: Fibrotest.

³ Тести, включаючі прямі маркери фіброзу: Enhanced Liver Fibrosis Test ELF, MP3, Fibrospect II.

⁴ Тести, включаючі комбінацію непрямих і прямих маркерів фіброзу: Hepascore, Fibrometer.

6. Транзитная эластография (ТЭ) может быть использована для оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С (A2).

7. Неинвазивные серологические маркеры могут быть рекомендованы для определения выраженного фиброза (F2-F4 по шкале METAVIR) (A2).

8. Комбинация анализов крови или комбинация ТЭ и анализов крови улучшает точность и снижает необходимость использования биопсии печени для уточнения неопределенных результатов (C2).

4.4.5. Оценка генетического полиморфизма пациентов

Генотип HCV следует оценить до начала лечения, так как это имеет значение для подбора дозы рибавирина и определения продолжительности лечения. В соответствии с действующими стандартами лечения следует определять только генотип HCV (1–6). Эталонным методом является анализ прямой последовательности неструктурной 5В-области. Последнее поколение коммерческих методов определения основано на анализе прямой последовательности 5'-нетранслируемой области или на обратной гибридизации как 5'-нетранслируемой, так и ядерной области, что достаточно для дифференциации генотипа HCV в клинической практике [13]. Необходимость субтипирования может возрасти в будущем в связи с различными генетическими барьерами в виде резистентности к ингибиторам протеаз подтипов 1a и 1b HCV [11].

Рекомендации

1. Генотип HCV следует оценить до начала противовирусного лечения для принятия решения о лечении и определения дозы рибавирина (A1).

2. В соответствии с SoC определению подлежит только генотип HCV (1–6), но не подтип (A1).

4.4.6. Определение генетических характеристик организма хозяина

Полиморфизм генетического участка, локализованного в верхней части гена IL28B, ассоциирован с УВО на лечение пегилированным ИФН-α в комбинации с рибавирином у пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV [26, 49, 62, 63]. Однако индивидуальная прогностическая ценность является низкой. Определение полиморфизма может быть полезным для оценки вероятности УВО на лечение пегилированным ИФН-α и рибавирином, но его не следует использовать в случае отсрочки лечения у пациентов с меньшей вероятностью ответа на лечение, но большей потребностью в нем, например, у пациентов с выраженным фиброзом. Полиморфизм IL28B имеет меньшее значение у пациентов с генотипом 2 и 3 HCV [38, 55].

Рекомендации

Определение полиморфизма IL28B может помочь в оценке вероятности УВО на лечение пегилированным ИФН-α и рибавирином (B2).

Подготовила О.Г. Гапонова, к. мед. н.

Статья предоставлена ООО «Рош Украина»

Список литературы

1. Afdhal N.H. The natural history of hepatitis C // Semin. Liver. Dis.— 2004.— Vol. 24.— P. 3–8.
2. Antaki N., Craxi A., Kamal S. et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6.— P. an international consensus report // Liver Int.— 2010.— Vol. 30.— P. 342–355.
3. Ascione A., De Luca M., Tartaglione M.T. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection // Gastroenterology.— 2010.— Vol. 138.— P. 116–122.
4. Awad T., Thorlund K., Hauser G. et al. Proceed with caution peginterferon alpha-2a versus peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials reply // Hepatology.— 2010.— Vol. 52.— P. 2241–2242.
5. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous nonresponders and relapsers to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir plus PegIntron/ribavirin // Hepatology.— 2010.— Vol. 52.— P. 430A.
6. Bartosch B., Thimme R., Blum H.E., Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis // J. Hepatol.— 2009.— Vol. 51.— P. 810–820.
7. Bedossa P. Liver biopsy // Gastroenterol. Clin. Biol.— 2008.— Vol. 32.— P. 4–7.
8. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis // J. Viral. Hepat.— 2009.— Vol. 16.— P. 300–314.
9. Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography // J. Hepatol.— 2008.— Vol. 48.— P. 835–847.
10. Castera L., Sebastiani G., Le Bail B. et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C // J. Hepatol.— 2010.— Vol. 52.— P. 191–198.
11. Chevaliez S., Bouvier-Alias M., Brillet R., Pawlotsky J.M. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice // PLoS One.— 2009.— Vol. 4.— P. e8209.
12. Chevaliez S., Bouvier-Alias M., Pawlotsky J.M. Performance of the Abbott Real-Time PCR assay using m2000 (sp) and

- m2000 (rt) for hepatitis C virus RNA quantification // *J. Clin. Microbiol.*— 2009.— Vol. 47.— P. 1726—1732.
13. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 22.— P. 1031—1048.
 14. De Bruijne J., Buster E.H.C.J., Gelderblom H.C. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection — Dutch national guidelines // *Netherlands J. Med.*— 2008.— Vol. 66.— P. 311—322.
 15. Degos F., Perez P., Roche B. et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study) // *J. Hepatol.*— 2010.— Vol. 53.— P. 1013—1021.
 16. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // *Hepatology.*— 1994.— Vol. 19.— P. 1513—1520.
 17. Deterding K., Tegtmeyer B., Cornberg M. et al. Hepatitis A virus infection suppresses hepatitis C virus replication and may lead to clearance of HCV // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 45.— P. 770—778.
 18. Deterding K., Wiegand J., Gruner N., Wedemeyer H. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: do we neglect a significant problem in medical care? // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 1019—1020.
 19. Deuffic-Burban S., Babany G., Lonjon-Domanec I. et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 50.— P. 1351—1359.
 20. Deuffic-Burban S., Deltenre P., Louvet A. et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49.— P. 175—183.
 21. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network // *BJOG.*— 2001.— Vol. 108.— P. 371—377.
 22. Esteban J.I., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48.— P. 148—162.
 23. 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.— Vol. 347.— P. 975—982.
 24. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Martens S. et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134.— P. 960—974.
 25. Fytili P., Tiemann C., Wang C. et al. Frequency of very low HCV viremia detected by a highly sensitive HCV-RNA assay // *J. Clin. Virol.*— 2007.— Vol. 39.— P. 308—311.
 26. Ge D.L., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature.*— 2009.— Vol. 461.— P. 399—401.
 27. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seef L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49.— P. 1335—1374.
 28. Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C — a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 140.— P. 346—355.
 29. Hasle G., Hoel T., Jensenius M. Mortality of hepatitis A in adults with hepatitis C antibodies // *Lancet.*— 1998.— Vol. 351.— P. 1888.
 30. Helbling B., Renner E.L., Kammerlander R. Acute hepatitis A in patients with chronic hepatitis C // *Ann. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 131.— P. 314.
 31. Ishak K., Baptista A., Bianchi L. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.*— 1995.— Vol. 22.— P. 696—699.
 32. Italian Association for the study of the liver, Italian Society of infectious diseases, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from AISF/SIMIT/SIMAST // *Dig. Liver. Dis.*— 2010.— Vol. 42.— P. 81—91.
 33. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G.M. et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study // *Hepatology.*— 2010.— Vol. 52.— P. 427A.
 34. Jensen D.M., Marcellin P., Freilich B. et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 150.— P. W97—W528.
 35. Kamal S.M., Nasser I.A. Hepatitis C genotype 4.— P. what we know and what we don't yet know // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47.— P. 1371—1383.
 36. Kubitschke A., Bahr M.J., Aslan N. et al. Induction of hepatitis C virus (HCV)-specific T cells by needle stick injury in the absence of HCV-viraemia // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2007.— Vol. 37.— P. 54—64.
 37. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C // *Liver Int.*— 2009.— Vol. 29.— P. 74—81.
 38. Mangia A., Dalgard O., Minerva N. et al. Ribavirin dosage in patients with HCV genotypes 2 and 3 who completed short therapy with peg-interferon alpha-2b and ribavirin // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2010.— Vol. 31.— P. 1346—1353.
 39. Manns M., Zeuzem S., Sood A. et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C // *J. Hepatol.*— 2011.— 55 (3).— P. 505—506.
 40. Manns M.P., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications // *Gut.*— 2006.— Vol. 55.— P. 1350—1359.
 41. Martinez-Bauer E., Forns X., Armelles M. et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain // *J. Hepatol.*— 2008.— P. 48.
 42. McCaughan G.W. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 22.— P. 615—633.
 43. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 580—593.
 44. Parkes J., Guha I.N., Roderick P. et al. Enhanced Liver Fibrosis test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *J. Viral. Hepat.*— 2011.— Vol. 18.— P. 23—31.
 45. Parkes J., Roderick P., Harris S. et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease // *Gut.*— 2010.— Vol. 59.— P. 1245—1251.
 46. Poordad F., McCone J., Bacon B.R. et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naïve patients with hepatitis C (HCV) genotype 1: SPRINT-2 final results // *Hepatology.*— 2010.— Vol. 52.— P. 402A.
 47. Poynard T., Colombo M., Bruix J. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy // *Gastroenterology.*— 2009.— Vol. 136.— P. 1618—1628.
 48. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M. et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials.— P. a meta-analysis of longitudinal studies // *Antiviral Therapy.*— 2010.— Vol. 15.— P. 617—631.
 49. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 138.— P. 1338—1345.
 50. Rousselet M.C., Michalak S., Dupre F. et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 41.— P. 257—264.
 51. Rumi M.G., Aghemo A., Prati G.M. et al. Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 138.— P. 108—115.
 52. Sagnelli E., Coppola N., Pisaturo M. et al. HBV superinfection in HCV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49.— P. 1090—1097.
 53. Santantonio T., Wiegand J., Gerlach J.T. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49.— P. 625—633.
 54. Sarrazin C., Berg T., Ross R.S. et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection // *J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 48.— P. 289—351.
 55. Sarrazin C., Susser S., Doehring A. et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients // *J. Hepatol.*— 2011.— Vol. 54.— P. 415—421.
 56. Sebastiani G., Halfon P., Castera L. et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49.— P. 1821—1827.

57. Shaheen A.A., Myers R.P. Diagnostic accuracy of the APRI for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 46.— P. 833A.
58. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection // *Lancet. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 5.— P. 558—567.
59. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2b and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study // *Hepatology*.— 2010.— Vol. 52.— P. 401A.
60. Shiffman M.L. Treatment of hepatitis C in 2011: what can we expect? // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 2010.— Vol. 12.— P. 70—75.
61. Simmonds P., Bukh J., Combet C. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes // *Hepatology*.— 2005.— Vol. 42.— P. 962—973.
62. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1100—1114.
63. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1105—1109.
64. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // *Nature*.— 2009.— Vol. 461.— P. 798—801.
65. Thompson C.J., Rogers G., Hewson P. et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma.— P. systematic review and economic analysis // *Health Technol. Assess.*— 2007.— Vol. 11.— P. 1—206.
66. Tillmann H.L., Thompson A.J., Patel K. et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice // *Gastroenterology*.— 2010.— Vol. 139.— P. 1586—1592.
67. Torresi J., Johnson D., Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus // *J. Hepatol.*— 2011.
68. Van de Laar T.J.W., Matthews G.V., Prins M., Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection // *AIDS*.— 2010.— Vol. 24.— P. 1799—1812.
69. 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.— Vol. 338.— P. 286—290.
70. Vermehren J., Kau A., Gartner B.C. et al. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification // *J. Clin. Microbiol.*— 2008.— Vol. 46.— P. 3880—3891.
71. Wiegand J., Deterding K., Cornberg M., Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2008.— Vol. 62.— P. 860—865.
72. Yang J.D., Roberts L.R. Hepatocellular carcinoma: a global view // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 7.— P. 448—458.
73. Zignego A.L., Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection // *Clin. Liver Dis.*— 2008.— Vol. 12.— P. 611—636.