

УДК: 616.36:616-10.01

# Вирусный гепатит С

Н.Г. Яценко

*Крымский государственный медицинский университета им. С.И. Георгиевского,  
Симферополь*

**Ключевые слова:** вирусный гепатит, лечение, Пег-Инtron, Ребетол

**В**згляды на проблему вирусных гепатитов и научные представления о них значительно изменились за последние годы.

В сравнительно недавнем прошлом для обозначения вирусной природы желтухи пользовались одним собирательным термином — болезнь Боткина. Затем было доказано, что существует вирусный гепатит с фекально-оральным механизмом передачи (гепатит А), а в 1965 году американский генетик Бламберг в крови австралийских аборигенов обнаружил так называемый «австралийский антиген», являющийся фрагментом вируса — «частицы Дейна», описанного в 1970 году Дейном и вызывающего гепатит с парентеральным механизмом передачи (вирусный гепатит В).

В 1973 году ВОЗ приняла решение о отдельной регистрации ВГА и ВГВ. Все гепатиты неустановленной этиологии с 1974 года обозначались как «гепатит ни А, ни В».

В эту группу, как было установлено позже, входит гепатит с короткой инкубацией и фекально-

оральным механизмом передачи — гепатит Е и гепатит с более длительным инкубационным периодом, передающийся парентеральным путем — гепатит С.

В 1977 году идентифицирован дефектный HDV — возбудитель парентерального гепатита D, существующего в виде ко- или суперинфекции с ВГВ. В последующем обнаружены вирусы F, G. Группа гепатитов неизученной этиологии обозначается «ни А, ни С».

Нозологическая самостоятельность гепатита С была подтверждена в 1989 году благодаря разработке тест-системы, обеспечившей возможность прямой индикации специфических маркеров HCV-инфекции.

Из всех описанных в настоящее время вирусных гепатитов гепатит С заслуживает особого внимания, и за 10 лет из неизвестного заболевания он превратился в одну из актуальнейших проблем медицины, поскольку количество инфицированных в мире насчитывает более 350 млн. человек, (а по некоторым данным — 500 млн.), только в США их зарегистрирова-

но 4 млн., из которых ежегодно умирает 8-10 тысяч; в Европе число инфицированных составляет до 2% от всей популяции (около 5 млн.), в России — 3-4 млн. человек. На Украине ВГС до настоящего времени не регистрировался, приближенные данные свидетельствуют о более высокой заболеваемости, чем в России. Отмечается тенденция к росту этой патологии. Так, например, заболеваемость ВГС в Москве с 1994 по 1999 год возросла с 2,9 до 45,1 на 100 тыс. населения.

Удельный вес гепатита С в структуре острых гепатитов составляет около 20%, хронических — 70%, цирроза печени — 40%, гепатоцеллюлярной карциномы — 60%, и 30% причин трансплантации печени связано с ВГС.

Лавина негативной информации по гепатиту С практически поставила население на колени перед этой инфекцией. Проблема приобрела и психологический аспект, поскольку больной часто теряет контроль над ситуацией, считает, что у него нет будущего, появляются проблемы в семье и на работе, окружающие считают ин-

фицированного потенциальным источником инфекции и окружают стеной отчуждения. Поэтому возрастает роль врача, со стороны которого больной должен видеть поддержку, внимание, понимание, уважение, сочувствие; доктор обосновывает необходимость перемен в жизни больного, оценивает готовность к этим переменам (так как до 50% неудач лечения связаны именно с психологической неготовностью пациента), поддерживает благотворные перемены. Врач должен знать прогноз заболевания, уметь сопоставить его с особенностями больного и тяжестью состояния, точно выбрать оптимальный момент для медикаментозного вмешательства.

## Чем обусловлена такая тревога в отношении гепатита С?

Из всех вирусных гепатитов только гепатит С обладает способностью к формированию необычайно большого количества хронических форм: у 80% больных развивается хронический гепатит, который в 75% носит непрогрессирующий характер, а у 25-30% прогрессирует, проходя последовательные морфологические изменения печеночной паренхимы с финалом в цирроз и гибелью больных от печеночной недостаточности, кровотечений, а в 3-8% случаев — от гепатоцеллюлярной карциномы. Только 15-20% инфицированных ВГС могут надеяться на спонтанное выздоровление.

## Каковы особенности строения вируса гепатита С?

HCV — флавовирус, содержит однонитевую РНК. Геном вируса имеет структурные гены С (core protein), Е1, Е2 (Е — envelope protein), кодирующие сердцевину HCV и наружные гликопротеиды, они обладают сходными антигенными свойствами, поэтому их об-

щим маркером являются иммуноглобулины анти-HCV-core. Неструктурная область NS2, NS3, NS4a\4b, NS5a\5b кодирует ферменты, необходимые для репликации вируса. Из них ключевая роль в репликации HCV принадлежит NS3-протеиназе — ферменту, катализирующему заключительный этап синтеза вирусного полипротеина. Этот белок называют Ахиллесовой пятой вируса гепатита С.

Область Е2 — NS3 отличается вариабельностью (так называемый гипервариабельный регион), что приводит к генетической неоднородности вируса, и в настоящее время идентифицировано 6 генотипов и более 80 субтипов HCV, отличающихся иной последовательностью нуклеотидов. Имеются существенные географические различия в распространенности разных генотипов: в США преобладает 1а генотип, в России — 1b и 3а. Интересно изучение распространенности генотипов в Украине. Определение генотипа имеет большое значение, поскольку доказано, что генотип 1 (1b) наиболее устойчив к проводимой терапии, приводит к быстрому прогрессированию болезни и отличается более высокой вирусной нагрузкой.

HCV относится к гепатотропным вирусам, но при этом он обладает низкой иммуногенностью и ускользает от иммунного надзора. Считают, что причина этого в способности вируса стимулировать пептиды — антагонисты Т-лимфоцитарных рецепторов, развитии Т — клеточной анергии с блокадой хелперной и цитотоксической активности, также возникает апоптоз вирусоспецифических Т — клеток.

Гуморальный иммунитет при гепатите С выражен слабо. Титр антител к HCV низкий, они лишены вируснейтрализующих свойств, появляются поздно. Отмечено, что у спонтанно выздоравливающих больных ТН I класса распознают антигены NS и дают хороший иммунный ответ; образо-

вание нейтрализующих антител на оболочечные белки вируса также является одним из эффективных механизмов его элиминации, хотя четкой зависимости между титрами антител и исходом острого гепатита С нет. Сильный СД4 клеточный пролиферативный ответ характерен для больных с самоограничением инфекционного процесса.

Основную роль в персистенции вируса играет его уникальная способность многократно менять в течение минуты антигенную структуру, и у больного одновременно существует множество антигенных вариантов, отличающихся последовательностью аминокислот в вирусных полипротеинах, так называемых квазивидов. Их число за сутки достигает  $10^{10-11}$ . В итоге Т- и В-клетки не в состоянии распознавать непрерывно обновляющиеся антигены и продуцировать антитела, а вирус приобретает способность регулировать репликативную активность путем изменения соотношения квазивидов с высокой и более низкой скоростью мутации. Варианты с медленным темпом изменений антигенной структуры уничтожаются иммунной системой, а гипервариабельные штаммы становятся доминирующими и поддерживают активную репликацию вируса. Особенно это выражено при 1 генотипе, сочетании ВГС с ВИЧ, в фазу реактивации.

Чрезвычайно важна способность вируса реплицироваться не только в гепатоцитах, но и в мононуклеарных клетках крови, костного мозга, лимфоузлов и селезенки, что также является причиной ускользания вируса от иммунного надзора.

## Кто относится к контингентам риска и кто подлежит скринингу на ВГС?

1. Внутривенные наркоманы, у которых показатель серопревалентности 70-90%, именно эпиде-

мия наркомании обусловила зараженность 15-25-летних, поскольку среди них преобладает групповой характер приема наркотиков, редкое использование одноразовых шприцев, частое применение общих шприцев и игл без достаточной их стерилизации, а также добавление крови для «очистки» наркотических веществ (часто сочетание у этой группы ВГВ, ВИЧ-инфекции). Частота выявления анти-НСV находится в прямой зависимости от давности наркомании. Заражение ГС возможно и при интраназальном употреблении наркотиков (мацерация слизистых острыми приспособлениями).

2. Пациенты, которые имели переливание продуктов крови до 1991 года (появление второго поколения ELISA – тестов), а на Украине и позднее. Факторами передачи могут быть эритроциты, и плазма. Цельная кровь более контагиозна, чем плазма. Отрицательные результаты индикации вирусной РНК в плазме могут соответствовать низким, не улавливаемым концентрациям, и асимптомные доноры могут быть источником заражения. Поэтому все анти-НСV – позитивные лица должны рассматриваться как потенциальный источник заражения. Частота выявления анти-НСV среди доноров 1,2 – 4,8% (Россия), частота «проскоков» при обследовании доноров 0,5 – 3,6 на 1000 (США). В развитых странах этот путь сейчас мизерный благодаря отработанной системе отбора доноров (США 0,7%). Уровень инфицированности среди платных доноров зависит от социальных особенностей лиц, сдающих кровь.

3. Больные, находящиеся на хроническом гемодиализе, в связи с трудностью стерилизации аппаратов для экстракорпоральной детоксикации (инфицированность этой группы до 20%, у 86% из них выявляется активная репликация вируса по ПЦР). Чем дольше больной находится на ге-

модиализе, тем выше инфицированность ВГС.

4. Инфицированность больных гемофилией и другими болезнями крови с нарушением свертывающей системы, регулярно получающих криопреципитат, приготовленный из плазмы большого числа доноров для обеспечения достаточного количества недостающих факторов, достигает 74%, причем у 93% из них определяется РНК вируса.

5. Лица, имеющие большую «парентеральную нагрузку», частые и тесные «кровяные контакты». Среди медицинских работников это сотрудники хирургических и реанимационных отделений, акушеры-гинекологи, работники лабораторий. Так, процент инфицированных среди:

√ хирургов-стоматологов – 9,3%,

√ терапевтов-стоматологов – 1,4%,

√ персонала гематологических отделений – 15-20%,

√ хирургов – 12-15%,

√ сотрудников отделений гемодиализа – 10-15%.

Чем дольше человек работает в медицине, тем выше уровень инфицированности (у лиц со стажем более 10 лет в 4,5 раза выше, чем со стажем менее 10 лет). Но инфекционность НCV значительно меньше, чем HBV, поэтому для заражения требуется относительно больший объем крови (0,01 – 0,001 мл).

6. Дети, рожденные от матерей – носителей, инфицируются в 5-10% и только, если у матери есть РНК в крови. Заражение происходит антенатально, интранатально и постнатально. Риск инфицирования возрастает при наличии у матери ВИЧ-инфекции. Родоразрешение путем кесарева сечения до разрыва плодного пузыря значительно снижает риск заражения по сравнению с естественным путем и экстренным кесаревым сечением (данные исследований, проведенных в Великобритании и

Ирландии). При этом следует учитывать вирусный титр у беременной.

Есть данные, что риск инфицирования при грудном вскармливании не увеличивается. У новорожденных может быть транзитная вирусемия, а также возможен серонегативный вариант ХГС. У большинства инфицированных детей вирусемия определяется на 1 – 3 месяце жизни, что свидетельствует о инфицировании в родах.

Обосновано определение вирусемии и антител после года. Клинические последствия ВГС у новорожденных носят умеренный характер – латентное течение ХВГ, однако может быть прогрессирование до цирроза и летального исхода.

7. Доноры органов и трансплантатов (частота реинфекции в трансплантате 90-100%).

8. Вероятность заражения в моногамном браке ничтожно мала и составляет 5-23%. Гомосексуалисты, проститутки, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь, инфицированы в 10%, что значительно меньше, чем при ВГВ – 60-80%.

9. Группу риска также составляют лица, находившиеся в заключении, Заражению способствует наркомания, гомосексуализм, татуировки, снижение иммунитета, туберкулез (инфицированность больных туберкулезом – 15,8%).

10. Больные хроническими заболеваниями печени (частота обнаружения у них ВГС-33,3%).

У 5-40% больных источник инфекции неизвестен. Возможной причиной может быть посещение стоматолога, пирс, татуаж. Перенос насекомыми подвергается сомнению. Описано заражение после колоноскопии и после укуса носителем вируса.

Необходимость активного скрининга гепатита С связана с особенностями течения этой инфекции. Фазность инфекционного процесса при ГС зависит от из-

менения репликативной активности HCV, регулируемой соотношением антигенных вариантов с разной скоростью мутаций. Выделяют **острую и хроническую** стадии болезни с разделением последней на **латентную фазу и фазу реактивации**. Говорить о хроническом гепатите С можно, если прошло не менее 6 месяцев после перенесенного острого гепатита.

У большинства пациентов **острой HCV-инфекция** протекает субклинически, симптомы заболевания не являются специфичными, могут отмечаться слабость, анорексия, снижение работоспособности, тяжесть в правом подреберье, небольшое увеличение печени, артралгии, интоксикация слабая, может быть субфебрилитет. Клиническая диагностика облегчается при появлении небольшой желтушности, изменения цвета мочи и кала. У таких больных чаще возникает спонтанное выздоровление. Обращает внимание гиперферментемия с повышением уровня АЛТ в 5 и более раз (увеличение АЛТ предшествует появлению антител на 8 – 10 недель). Как правило, в этой фазе диагноз не устанавливается или клинические проявления ошибочно расцениваются как вирусный гепатит А.

Острая фаза может закончиться выздоровлением с нормализацией АЛТ и исчезновением вируса, но иногда гиперферментемия сохраняется после элиминации вируса и, наоборот, нормальная АЛТ не обязательно свидетельствуют о прекращении вирусемии.

У значительной части больных заболевание переходит в длительную **латенцию**, продолжающуюся 5-10-15 лет. В этот период клинические проявления отсутствуют, больные считают себя здоровыми, но при внимательном расспросе удается выявить слабость, периодически плохое самочувствие, частые простудные заболевания, возможно увеличение печени и более плотная ее консис-

тенция; показатели АЛТ и АСТ в пределах нормы, но могут быть и периодические подъемы, в сыворотке или биоптате печени обнаруживается положительная реакция на РНК вируса с колебаниями его количества.

**Фаза реактивации** характеризуется нарастанием клинической симптоматики, чему кроме факторов самого вируса (уровень вирусной нагрузки, 1 генотип), способствует эндогенная и экзогенная иммуносупрессия.

### Эндогенные факторы иммуносупрессии:

- √ дефицит Ig,
- √ уремия,
- √ возраст,
- √ избыток Fe,
- √ ко-инфекция HBV, CMV, EBV, ВИЧ и др.

### Экзогенные факторы:

- √ применение глюкокортикоидов,
- √ алкогольная нагрузка (употребление 60 г алкоголя в день для мужчин и 40 г – для женщин),
- √ наркомания,
- √ трансплантация органов,
- √ иммуносупрессия лекарствами (ревматологические, онкологические и др.).

Эта фаза может протекать как вялотекущий вариант и в виде активной формы с внепеченочными проявлениями, она соответствует началу клинически манифестной стадии с последовательным развитием хронического гепатита, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы.

**Хронический гепатит** представляет основную форму HCV – инфекции. Часто начинается с гиперферментемии. Затем у больных появляются жалобы астеновегетативного характера: слабость, утомляемость, снижение

работоспособности, раздражительность, периодические подъемы температуры, увеличение печени и селезенки, увеличивается активность АЛТ, АСТ, гамма-глутаминтрансферазы, повышается билирубин, гамма-глобулины, СОЭ, репликативная активность HCV, выявляются серологические маркеры ВГС (Ig M, анти – NS4).

**Цирроз печени** гораздо чаще формируется при посттрансфузионном заражении, при 1b генотипе вируса и при наличии хронического алкогольного поражения печени. Прогностическое значение имеет повышение АСТ, увеличение коэффициента АСТ\АЛТ, повышение альфа-фетопroteина. В течение многих лет цирроз остается компенсированным и не распознается. Прогноз зависит от стадии развития: при компенсированном трансформация в декомпенсированный происходит в течение 5 лет у 18% больных, малигнизация – у 7%. Только 50% больных выживает к 5 – летнему сроку при декомпенсированном циррозе.

**Гепатоцеллюлярная карцинома** чаще развивается при наличии микст инфекции с вирусом гепатита В, признаках цирроза, хотя малигнизация может наступить и на этапе хронического гепатита. В печени формируются множественные очаги мелких размеров, что затрудняет их распознавание, поэтому при угрозе развития гепатокарциномы необходимо использование ультразвунографии, КТ, ядерного магнитного резонанса.

В 47% случаев у больных ХГС присутствуют иммуноопосредованные **внепеченочные проявления**, которые могут выходить на первый план и маскировать классическую картину течения инфекции. Хроническая стимуляция иммунной системы приводит к поли – и моноклональной пролиферации В – лимфоцитов с продукцией широкого спектра аутоантител, образованием избытка ЦИК, которые способствуют развитию микротромбоза различной

локализации. Важная роль принадлежит и внепеченочной репликации вируса в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах) с нарушением их иммунологической функции.

**Из гематологических внепеченочных проявлений** наиболее частым (у 42 – 96% инфицированных HCV) является **криоглобулинемия**, представляющая собой переход плазмы крови при охлаждении в состояние геля вследствие наличия иммуноглобулинов, эти преципитаты криоглобулинов, с состав которых входит вирусная РНК и антитела к структурным и неструктурным белкам HCV, повреждают мелкие сосуды с развитием пурпуры. Клинически характерна **триада симптомов** – слабость, артралгии, пурпура. Также криоглобулинемия является причиной периферической полинейропатии, синдрома Рейно, артериальной гипертензии и поражения почек в виде мембрано–пролиферативного гломерулонефрита. Кроме того, при ХГС наблюдаются иммунные цитопении: тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая анемия, острые и хронические лейкозы, лимфосаркома. HCV – инфекция часто обнаруживается при неходжкинской В–клеточной лимфоме, и особенно часто (в 90% случаев) при сочетании ее с криоглобулинемией. Клинически обнаруживается лихорадка, потеря массы тела, потливость, боль в животе, желтуха, зуд. На УЗИ и КТ выявляются большие, плотные, объемные образования с гистологическими признаками лимфомы.

**Эндокринные поражения** чаще проявляются в виде прямого или опосредованного аутоиммунного поражения щитовидной железы, это гипо– или гипертиреоз, тиреоидит Хашимото. Вовлечение в процесс клеток островкового аппарата поджелудочной железы приводит к развитию сахарного диабета. Следствием эндокринных нарушений может быть аменорея, гинекомастия, кушингоид, акне,

гирсутизм, кожные стрии.

Поражение экзокринных желез протекает как синдром Шегрена с очаговым сиалоденитом (сухость слизистых рта, сухой керато–конъюнктивит, увеличение околоушных или подчелюстных слюнных желез); может быть увеличен.

**К кожным поражениям** при ХГС относят некротизирующий васкулит с папулезными или петехиальными высыпаниями, зудом, красный плоский лишай, узловатую и мультиформную эритему, крапивницу и позднюю кожную порфирию, при которой вирус становится пусковым фактором у предрасположенных лиц, возникает дефект в синтезе гема, что клинически проявляется фотосенсибилизацией кожи, образованием пузырей, рубцов, гиперпигментацией, гипертрихозом, отложением в печени порфиринов.

**Суставные и нейромышечные** симптомы зачастую связаны с криоглобулинемией.

**Аутоиммунные нарушения** представлены узелковым периартериитом, интерстициальным легочным фиброзом, легочным васкулитом и др.

Таким образом, большое разнообразие клинических проявлений гепатита С делает возможной встречу с этой инфекцией врачей многих профилей и требует тщательного подхода к диагностике HCV – инфекции. Вероятно, существует большая группа невыявленных лиц, инфицированных вирусом, у которых повышен риск развития заболевания печени, угрожающего жизни. В связи с этим очень важен **ранний и активный скрининг** пациентов с известными факторами риска.

Как осуществляется лабораторное подтверждение диагноза?

Наиболее дешевым и приемлемым методом является **ИФА**, позволяющий определять антитела к структурным белкам (анти-HCV Ig M, G) и неструктурным (NS3, NS4, NS5).

Метод ИФА 1 поколения был

открыт в 1989 году, он позволял определять антитела к С – 100-3 исключительно в неструктурной области NS3, NS4, охватывающей только 12% вирусного полипротеина, и через 12 месяцев. Кроме того, было много ложноположительных результатов на поликлональные гипергаммаглобулины, особенно при аутоиммунных гепатитах.

ИФА 2 поколения позволяет определять антитела к структурным и неструктурным белкам (кроме NS5) через 4 – 6 недель после инфицирования. Чувствительность метода более 90%.

Наиболее совершенны тест-системы 3 поколения, обеспечивающие возможность индикации антител ко всем антигенам, в том числе и NS5 (у 5% инфицированных выявляются антитела только к NS5). Чувствительность метода до 100%. Отрицательные результаты являются достаточными для исключения ВГС у иммунокомпетентных лиц. **Ложноотрицательные** реакции могут быть при иммунодефиците и у лиц, находящихся на гемодиализе. **Ложноположительные** результаты встречаются у пациентов с аутоиммунными расстройствами.

Оценка результатов ИФА, особенно в динамике, позволяет разграничить острую и хроническую фазу болезни.

**В острую фазу** определяют анти – HCV Ig M и, в меньшей степени, Ig G при отсутствии антител к неструктурным белкам. Антитела к неструктурным белкам появляются позже, чем к структурным, и их снижение происходит перед элиминацией вируса, поэтому длительно сохраняющиеся титры анти – HCV NS при остром ВГС – маркер хронизации процесса.

**В латентную фазу** регистрируются антитела к сердцевинному и NS4 – антигенам класса G, анти HCV Ig M выявляются при обострениях и в фазу реактивации гепатита. Считают, что циркуляция Ig M более 2 месяцев при ост-

ром гепатите соответствует хронизации процесса.

Эти же антитела определяют рекомбинантными иммуноблот методами **RIBA** (используют за рубежом).

У пациентов с положительной ИФА наличие персистенции вируса подтверждается качественным определением РНК методом ПЦР. Это единственный критерий, характеризующий вирусемию, свидетельствующую об активной репликации вируса. Отрицательный результат не является свидетельством отсутствия виремии, так как может быть снижение виремии ниже порога обнаружения, и тогда требуется последующее определение РНК. HCV — РНК обнаруживается не только в сыворотке крови, но и в составе циркулирующих иммунокомплексов и в биоптатах печени и уже через 1-3 недели после заражения. Метод имеет лимит выявления 50 МЕ\мл.

За рубежом разработан транскрипционно—опосредованный метод **амплификации разветвленной ДНК**.

Уровень РНК (или вирусная нагрузка) определяется **количественной ПЦР**, что позволяет контролировать эффективность проводимой терапии, причем клиническая значимость титров вируса в динамике основывается на использовании одного и того же метода. Корреляция между тяжестью и прогрессированием заболевания с уровнем РНК весьма слабая.

### Показаниями к ПЦР являются:

1. диагностика ВГС на ранних этапах (еще нет антител),
2. выявление персистенции вируса,
3. определение количества вирусных частиц,
4. обследование новорожденных, родившихся от матерей — носителей,
5. обследование лиц с иммуно-

супрессией,

б. определение ответа на терапию.

Наиболее дешевым и неинвазивным методом оценки активности течения гепатита С является определение уровня АЛТ. У пациентов с изначально нормальным уровнем АЛТ необходимо ее определение в динамике, однако это не позволяет судить о переходе процесса в цирроз печени; у некоторых больных при нормальной АЛТ сохраняется РНК вируса и продолжается прогрессирование изменений в печени.

Результаты **биопсии печени** информируют о степени фиброза, гистологических изменениях, а также о содержании железа, наличии стеатоза, алкогольном поражении печени и помогают принять решение о проведении противовирусной терапии. Также возможна ПЦР биоптата, хотя процент выявления вируса в биоптате не выше, чем в крови.

В 1999 году в Париже по инициативе Европейской ассоциации по изучению болезней печени был достигнут консенсус, в котором были определены показания и противопоказания для назначения терапии больным гепатитом С. Стандартом терапии во всем мире было принято использование комбинации интерферона альфа—2b (интрон А) и ребетолола. Интрон использовали в дозе 3 млн. через день на протяжении 6 или 12 месяцев в зависимости от клинических и лабораторных показателей. Применялись также схемы с ежедневным введением препарата и с увеличением дозы до 10 млн. Устойчивый вирусологический ответ (т.е. исчезновение вируса в ПЦР через 6 месяцев после окончания лечения) был получен у 40% больных хроническим гепатитом С (общая группа), а у больных с генотипом 1b — около 16%.

С целью увеличения противовирусной активности интрона А далее был создан **Пег Интрон** — производное рекомбинантного интерферона альфа-2b, состоя-

щее из прямой цепи молекулы полиэтиленгликоля с молекулярной массой 12 кДа, которая присоединена ковалентной связью к гистидину молекулы ИФН альфа-2b. Пегилирование обеспечивает увеличение длительности действия за счет замедления почечного клиренса и повышения периода полувыведения с 4 часов (у Интрона) до 40 часов, поэтому Пег Интрон назначают один раз в неделю, что значительно удобнее для больного.

Пег Интрон, как и Интрон А, стимулирует активность цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров, повышает экспрессию главного комплекса гистосовместимости.

В июне 2002 года Национальным институтом здоровья США была проведена конференция-консенсус по гепатиту С, на которой на основании последних исследований и разработок было показано, что комбинация **Пег—интерферона с ребетололом** является более эффективной, чем стандартное сочетание Интрон А-ребетолол или монотерапия Пег-интерфероном, и позволяет достичь устойчивый вирусологический ответ у **42-46%** инфицированных 1 генотипом HCV и у **76-82%** инфицированных 2 и 3 генотипом.

Увеличению эффективности этой терапии способствует подбор дозы препаратов с учетом массы тела и использование схемы 80\80\80, т.е. применение более 80% дозы Пег Интрона и более 80% дозы ребетолола в течение не менее 80% назначенного срока.

Результаты лечения различаются по данным разных исследователей, что связано с применением препаратов у больных разного возраста, разного генотипа, с различной вирусной нагрузкой, часто без учета противопоказаний.

В Украине для лечения вирусного гепатита С используют также лаферон.

Назначение препаратов интерферона требует очень серьезного и тщательного отбора больных, оценки состояния больного по

многим показателям, выявление противопоказаний, риска развития осложнений, прогнозирования эффективности лечения, а также проведения комплекса лабораторных исследований, которые позволят установить уровень вирусной нагрузки, генотип вируса, исключить аутоиммунные заболевания. Лечение должно проводиться под постоянным контролем специалиста и сопровождаться определенным набором иссле-

дований в динамике, поскольку возможны побочные действия препаратов, заставляющие иногда уменьшать дозы лекарств или даже прерывать лечение, а также необходима оценка эффективности проводимой терапии по ПЦР для решения вопроса о ее продолжении или прекращении.

Имеются работы по применению в лечении ВГС индукторов интерферона — циклоферона, амиксина, а также интерлейкина-

2 под контролем уровня сывороточного альфа — интерферона, при низких его показателях возможно ожидать эффективности действия индукторов интерферона, при высоких цифрах — индукторы не эффективны.

Невзирая на имеющиеся недостатки комбинированной терапии вирусного гепатита С Пег Интроном с ребетолом, достойной альтернативы предложенному методу лечения на сегодняшний день нет.