

Исчезновение РНК вируса гепатита С через 4 недели терапии — предиктор устойчивого вирусологического ответа у ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С

Luz Martin-Carbonero^a, Marina Nunez^a, Ana Marino^b, Federico Alcocer^c,
Lucia Bonet^d, Javier Garcia-Samaniego^a, Pilar Lopez-Serrano^e,
Miguel Cordero^f, Joseba Portu^g, Vincent Soriano^a

Введение. Низкая исходная концентрация РНК вируса гепатита С (HCV) и раннее исчезновение РНК вируса из плазмы крови через 4 нед. терапии пегилированным интерфероном и рибавирином служат предикторами устойчивого вирусологического ответа (УВО) на терапию и позволяют сократить ее длительность у больных хроническим гепатитом С. Однако, верно ли это для больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, неясно.

Пациенты и методы. 398 ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С, вошедших в исследование PRESCO, получали пегинтерферон- α 2а 180 мг/нед. и рибавирином 1000–1200 мг/сут. Пациенты с HCV генотипов 2 и 3 получали терапию 6–12 мес., а с HCV генотипов 1 и 4 — 12–18 мес. По каждому генотипу мы исследовали прогностическую ценность исходной концентрации РНК HCV в плазме крови и быстрого вирусологического ответа (БВО — снижение уровня РНК HCV до уровня менее 50 МЕ/мл через 4 нед. терапии) как предиктора УВО.

Результаты. УВО достигнут у 193 (49,6 %) больных: у 68 (35,6 %) из 191 пациента с HCV генотипа 1, у 110 (72,4 %) из 152 — с HCV генотипов 2 и 3 и у 15 (32,6 %) из 46 — с HCV генотипа 4. БВО был наиболее достоверным предиктором УВО независимо от генотипа вируса. Исходно низкая концентрация РНК вируса (< 500 000 МЕ/мл) была связана с УВО только у больных с HCV генотипа 1. У пациентов с HCV генотипа 3 прогностическая ценность положительного результата БВО в отношении УВО через 24 или 48 нед. терапии составила 90 %. Для больных с HCV генотипов 1 и 4 прогностическая ценность положительного результата составила 69 и 83 % соответственно.

Выводы. Исчезновение вируса из плазмы крови через 4 нед. терапии служит наилучшим предиктором излечения хронического гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции. У больных с HCV генотипа 1 исходная концентрация РНК вируса также определяет прогноз. У ВИЧ-инфицированных больных с HCV генотипа 3 и БВО терапию пегинтерфероном и рибавирином (1000–1200 мг/сут) можно сократить до 24 нед.

AIDS 2008; 22:15–21

Ключевые слова: вирус гепатита С, ВИЧ, динамика вирусной нагрузки, пегинтерферон, рибавирином.

^a Hospital Carlos III, CIBEREHD, Madrid, Spain; ^b Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, Spain; ^c Hospital Clinico, Valencia, Spain; ^d Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain; ^e Fundacion Hospital de Alcorcon, Madrid, Spain; ^f Hospital Universitario, Salamanca, Spain; ^g Hospital Txagorritxu, Vitoria, Spain.

© 2008 Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins

Сокращения: HCV — вирус гепатита С; БВО — быстрый вирусологический ответ; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

Введение

Чтобы снизить риск побочных эффектов и уменьшить затраты на лечение, терапия хронического гепатита С должна быть как можно более короткой.¹ Современные руководства по лечению гепатита С рекомендуют терапию пегинтерфероном и рибавирином в течение 12 мес. у инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1 или 4 и 6 мес. — при генотипе 2 или 3.² Кроме того, при генотипах 1 и 4 необходимо рассчитывать дозу рибавирина, исходя из массы тела больного, тогда как при генотипах 2 и 3 достаточно стандартной дозы 800 мг/сут.³ В последние годы были предприняты попытки определять длительность терапии индивидуально для каждого больного в зависимости от раннего ответа на лечение, и в настоящее время большинство экспертов согласны с сокращением сроков терапии хронического гепатита С у больных с быстрым вирусологическим ответом (БВО), под которым понимают исчезновение РНК вируса из плазмы крови через 4 нед. терапии.¹ В этом случае для достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) достаточно 24 нед. в случае РСВ генотипа 1 или 4⁴⁻⁶ и 12–16 нед. — при генотипе 2 или 3.⁷⁻⁹

В развитых странах у значительного числа больных хронический гепатит С сочетается с ВИЧ-инфекцией, особенно среди потребителей инъекционных наркотиков.¹⁰ Эти пациенты хуже отвечают на терапию, чем больные гепатитом С без ВИЧ-инфекции, причем независимо от генотипа HCV.¹¹⁻¹⁸ Интересно, что у ВИЧ-инфицированных с HCV генотипа 3, получавших монотерапию рибавирином 800 мг/сут в течение 24 нед., отмечалась большая частота рецидивов.^{19,20} Учитывая высокий риск лекарственных взаимодействий между рибавирином и антиретровирусными препаратами, в большинстве клинических исследований у больных с гепатитом С и ВИЧ-инфекцией, независимо от генотипа HCV, использовали низкую дозу рибавирина. Поэтому большинство руководств рекомендует проводить терапию гепатита С у ВИЧ-инфицированных в течение 12 мес. независимо от генотипа HCV.^{21,22}

Пытаясь уйти от упрощенных жестких схем терапии больных с сочетанной ВИЧ- и РСВ-инфекцией, исследователи обратили внимание на роль раннего вирусологического ответа как прогностического фактора. Возможно, что, как и у больных хроническим гепатитом С без ВИЧ-инфекции, у лиц с сочетанной инфекцией при ранней элиминации HCV сроки терапии гепатита С можно сократить.^{1,4-9} Так ли это, остается неясным, однако эта информация имеет большое значение для определения тактики лечения этой группы больных и позволит упростить принятие решения о досрочной отмене терапии при возникновении побочных эффектов.^{13,23} В настоящем исследовании оценивали прогностическую ценность исходной концентрации РНК РСВ и БВО для развития устойчивого ответа на терапию у больных с сочетанной HCV- и ВИЧ-инфекцией.

Пациенты и методы

Испанское исследование эффективности пегинтерферона и рибавирина у больных с гепатитом С и ВИЧ-инфекцией — PRESCO (Peginterferon Ribavirin ESpana Coinfection) — многоцентровое (29 центров в Испании)

открытое проспективное исследование эффективности и безопасности пегинтерферона- α 2а (Пегасис; Roche, Швейцария) 180 мг/нед. и рибавирина (Копегус; Roche) 1000 мг/сут (при массе тела менее 75 кг) или 1200 мг/сут (при массе тела более 75 кг) в терапии хронического гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции. Детали исследования описаны в предыдущих публикациях.²⁴ Вкратце: в исследование вошли взрослые ВИЧ-инфицированные больные, у которых в плазме крови определялась РНК РСВ и была повышена активность аламинотрансферазы, с компенсированным заболеванием печени, не употреблявшие запрещенные наркотические препараты в течение последнего года, с числом лимфоцитов CD4 > 300/мкл, получавшие или не получавшие антиретровирусную терапию.

Лечение прекращали в соответствии с рекомендациями для больных гепатитом С без ВИЧ-инфекции.² Если через 12 нед. концентрация РНК HCV снижалась меньше чем на 2 lg, антивирусную терапию считали неэффективной и прекращали лечение. Если спустя 24 нед. в плазме крови больного продолжала выявляться РНК HCV, терапию также расценивали как неэффективную и прекращали. Изначально, мы планировали проводить лечение у больных с РСВ генотипов 2 и 3 или 1 и 4 в течение 24 и 48 нед. соответственно, однако в августе 2004 г. в протокол были внесены изменения и сроки терапии увеличены до 48 нед. при генотипах 2 и 3 и до 72 нед. при генотипах 1 и 4 у всех больных, вошедших в исследование после внесения изменений (продленное исследование). Все больные находились под наблюдением в течение 24 нед. после окончания терапии.

Протокол был одобрен местными департаментами здравоохранения и комитетами по медицинской этике. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека и стандартами проведения клинических исследований — так называемыми принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practices). Генотипирование HCV проводили с помощью тест-системы InnoLiPA HCV (Bayer, Испания). Концентрацию РНК РСВ в плазме крови определяли методом количественной полимеразной цепной реакции, нижняя граница чувствительности равнялась 50 МЕ/мл (Cobas Monitor HCV v2.0; Roche, Испания). Концентрацию РНК HCV определяли перед началом терапии, на 4-й и 12-й неделях, а затем каждые 12 нед. вплоть до окончания периода наблюдения после исследования (24 нед.). О быстрой элиминации HCV говорили, если через 4 нед. терапии концентрация вирусной РНК в плазме крови была неопределяемой (< 50 МЕ/мл). Ответ на терапию считался устойчивым, если концентрация РНК HCV оставалась неопределяемой спустя 24 нед. после окончания лечения. Безопасность терапии оценивали спустя 4 и 12 нед., а затем каждые 12 нед. в ходе исследования. При возникновении нейтропении или тромбоцитопении постепенно уменьшали дозы пегинтерферона- α 2а до 135 или 90 мг/нед., а при развитии анемии — дозы рибавирина на 200 мг/сут, но не более чем до 600 мг/сут.

Статистический анализ

В анализ включены только те пациенты, которые вошли в исследование и либо успешно завершили его, либо

выбыли по причине неэффективности терапии. Тех больных, которые вошли в исследование, но выбыли из него из-за побочных эффектов терапии, по собственному желанию или с которыми была потеряна связь, в анализ не включали. Влияние такого отбора больных (intent-to-treat) на результаты анализа обсуждается в другой статье.²⁵

Данные представлены в виде абсолютных значений либо в процентах. Для сравнения групп использовали критерий согласия Пирсона (χ^2) и точный критерий Фишера для категориальных данных. Для оценки влияния исходной концентрации РНК HCV и БВО на развитие УВО использовали одно- и многомерный регрессионный анализ. Различия считали существенными при $p < 0,05$. Критерий p всегда был двусторонним. Анализ выполнен с использованием пакета программ SPSS, версия 11.0 (SPSS Inc., США).

Результаты

Всего в исследование вошло и получило хотя бы одну дозу исследуемых препаратов 389 больных. Основные клинические характеристики пациентов описаны в предыдущих публикациях.²⁴ Среди вошедших в анализ УВО достигнут у 193 (49,6 %) больных: у 68 (35,6 %) из 191 с HCV генотипа 1, у 3 (100 %) из 3 с HCV генотипа 2, у 107 (71,8 %) из 149 с HCV генотипа 3 и у 15 (32,6 %) из 46 с HCV генотипа 4. Значительное число пациентов с HCV генотипов 1 и 4, вошедших в продленное исследование, досрочно выбыли из него, в основном, по собственному желанию. В итоге терапию в рамках продленного исследования завершило лишь 9 больных с HCV генотипа 1, 2 — с генотипом 2, 45 — с генотипом 3 и

ни одного с HCV генотипа 4. Анализ влияния исходной концентрации РНК HCV и БВО проведен у 331 больного, получившего лечение. Мы исключили из анализа 58 пациентов, прекративших терапию из-за побочных эффектов (33), по собственному желанию (13) или с которыми была потеряна связь (12). Поскольку в ходе исследования мы объединили группы с различными генотипами, больные с HCV генотипа 2 также были исключены из анализа — их было всего трое. Наконец, 18 пациентов из продленного исследования, досрочно прекративших лечение, были включены в анализ короткого исследования (6 мес. терапии при генотипе 3 и 12 мес. — при генотипе 1). Концентрация РНК HCV через 4 нед. терапии была исследована лишь у 210 из 328 больных, у остальных был недостаточный объем образца плазмы крови для проведения анализа.

HCV генотипа 1

У 117 (75 %) больных исходная концентрация РНК HCV была выше 500 000 МЕ/мл. БВО отмечен у 20 (25,6 %) из 78 пациентов. У больных с меньшей исходной концентрацией вирусной РНК быстрая элиминация вируса наблюдалась в 12 (57,1 %) из 21 случая ($p < 0,01$).

Среди участников, вошедших в анализ, стойкий ответ на терапию отмечался у 68 (43,5 %) из 156 больных. Он достоверно чаще развивался у пациентов с исходной концентрацией РНК HCV $< 500\,000$ МЕ/мл, чем имевших более высокую концентрацию: 27 (69 %) из 39 vs против 41 (35 %) из 117 ($p < 0,001$) соответственно, а также у больных с БВО: 22 (69 %) из 23 vs 20 (30 %) из 67 ($p < 0,001$) (рис. 1). Для БВО прогностическая ценность положительного результата (достижение УВО) равнялась 100 % (12 из 12 больных) при исходно низкой кон-

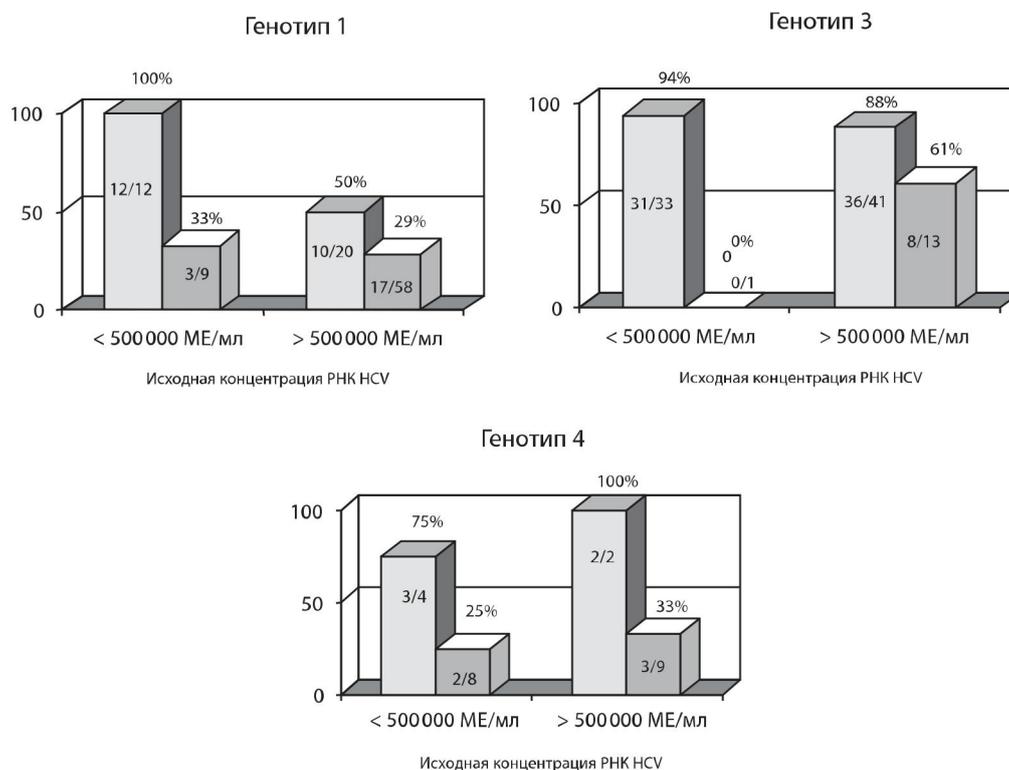


Рис. 1. Влияние исходной концентрации РНК HCV и раннего вирусологического ответа на терапию на развитие стойкого ответа в исследовании PRESCO. Светлый фон — концентрация РНК HCV < 50 МЕ/мл через 4 нед. терапии. Темный фон — концентрация РНК HCV > 50 МЕ/мл через 4 нед. терапии.

Таблица 1. Прогностическая ценность раннего исчезновения РНК HCV из плазмы крови для стойкого ответа на терапию у больных гепатитом С на фоне ВИЧ-инфекции

Генотип HCV	Концентрация РНК HCV в плазме крови, МЕ/мл	Прогностическая ценность положительного результата		Прогностическая ценность отрицательного результата	
		Стойкий ответ на терапию	<i>p</i>	Нет стойкого ответа на терапию	<i>p</i>
1	Всего	22/32 (69%)		47/67 (70%)	
	> 500 000	10/20 (50%)		41/58 (71%)	
	< 500 000	12/12 (100%)	0,004	6/9 (67%)	1
3	Всего	67/74 (90%)		6/14 (43%)	
	> 500 000	36/41 (88%)		5/13 (38%)	
	< 500 000	31/33 (94%)	0,4	1/1 (100%)	0,4
4	Всего	5/6 (83%)		12/17 (70%)	
	> 500 000	2/2 (100%)	1	6/9 (67%)	1
	< 500 000	3/4 (75%)		6/8 (75%)	

Раннее исчезновение РНК HCV из плазмы крови — концентрация РНК HCV < 50 копий/мл спустя 4 нед. терапии.

центрации РНК HCV и лишь 50 % (10 из 20 больных) — при высокой ($p < 0,004$). Прогностическая ценность отрицательного результата составила 70 %, исходная концентрация РНК HCV на нее не влияла (табл. 1).

Лишь 9 больных с HCV генотипа 1 завершили продолженное исследование (18 мес.). Частота УВО не отличалась между пациентами, получавшими лечение в течение 18 или 12 мес. (67 vs 42 %; $p = 0,1$). Среди больных с генотипом 1 и исходно высокой концентрацией РНК HCV или отсутствием БВО стойкий ответ на терапию несколько чаще встречался у получавших терапию в течение 18, а не 12 мес., однако эти различия статистически незначимы (вероятно, из-за небольшого размера выборки): 57 vs 33 % ($p = 0,2$) и 66 vs 28 % ($p = 0,2$) соответственно.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что среди таких факторов, как исходная концентрация РНК HCV, БВО и длительность терапии, лишь первые два были статистически значимо связаны с УВО. Связь между увеличенной длительностью терапии и УВО не достигла статистически значимого уровня (табл. 2).

HCV генотипа 3

У 86 (63,7 %) больных исходная концентрация РНК HCV была выше 500 000 МЕ/мл. БВО достигнуто у 41 (75,9 %) из 54 пациентов с исходно высокой концентрацией и у 33 (97,1 %) из 34 — с исходно низкой ($p = 0,08$). Среди больных, вошедших в анализ, УВО достигнуто у 107 (79,3 %) из 135. УВО чаще развивался у пациентов с исходной концентрацией ниже 500 000 МЕ/мл, чем у остальных [45 (92 %) из 49 vs 62 (72 %) из 86 больных ($p = 0,007$)] и у больных с БВО [67 (90 %) из 74 vs

8 (57 %) из 14 больных ($p < 0,001$)] (см. рис. 1). Для БВО прогностическая ценность положительного результата (достижение УВО) равнялась 90 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 43 %. Исходная концентрация РНК HCV не оказывала значительного влияния на прогностическую ценность результатов у больных с HCV генотипа 3 (см. табл. 1).

90 пациентов получали лечение в течение 6 мес., 45 — в течение 12 мес. Частота ответа на терапию не различалась: 78 vs 82 % ($p = 0,5$). УВО отмечался у 89 % (41 из 46) больных с БВО, получавших лечение 6 мес., и у 93 % (26 из 28) — в течение 12 мес. ($p = 0,7$). Среди участников без БВО устойчивый ответ на терапию был получен у 50 (4 из 8) и 67 % (4 из 6) больных, получавших лечение 6 и 12 мес. соответственно. Различия не были статистически значимыми ($p = 0,6$), что можно объяснить малым размером выборки.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что у пациентов с HCV генотипа 3 только БВО (но не исходная концентрация РНК или длительность терапии 24 или 48 нед.) был связан с развитием УВО (см. табл. 2).

HCV генотипа 4

У 17 (45,9 %) больных исходная концентрация РНК HCV была выше 500 000 МЕ/мл. БВО достигнуто у всех больных с HCV генотипа 4 (26,1 %) независимо от исходной концентрации РНК HCV (2 из 10 vs 4 из 13 больных при концентрации РНК ниже или выше 500 000 МЕ/мл соответственно).

Среди всех вошедших в анализ УВО был достигнут у 15 (40,5 %) из 37 больных. В отличие от пациентов с

Таблица 2. Предикторы стойкого ответа на терапию у HCV/ВИЧ-инфицированных пациентов (многофакторный анализ)

	HCV генотипа 1		HCV генотипа 3		HCV генотипа 4	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Концентрация РНК HCV в плазме крови менее 50 МЕ/мл на 4-й неделе терапии	4,2 (1,6–11)	0,004	7,2 (1,9–26,7)	0,003	11,9 (1,1–131,9)	0,04
Исходная концентрация РНК HCV в плазме крови более 500 000 МЕ/мл	0,2 (0,08–0,8)	0,01	0,7 (0,2–3,3)	0,7	0,9 (0,1–6,6)	0,9
Длительное или короткое лечение	8,5 (0,8–86)	0,07	1,7 (0,4–6,7)	0,4	—	—

ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

HCV генотипов 1 и 3 при генотипе 4 исходная концентрация РНК HCV не влияла на развитие УВО: 8 (40 %) из 20 vs 7 (41 %) из 17 больных с исходной концентрацией вирусной РНК ниже или выше 500 000 МЕ/мл соответственно ($p = 0,1$). Однако БВО был достоверно связан с УВО: 5 (83 %) из 6 vs 5 (30 %) из 17 больных ($p = 0,04$) (см. рис. 1). Для БВО прогностическая ценность положительного результата (достижение УВО) равнялась 83,3 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 70,5 % (см. табл. 1).

Обсуждение

Исходная концентрация РНК HCV служит предиктором УВО на лечение пегинтерфероном и рибавирином у больных хроническим гепатитом С как на фоне ВИЧ-инфекции, так и без нее.^{26,27} Исследование APRICOT показало, что как предиктор стойкого ответа на терапию она даже превосходила генотип HCV.¹² Считается, что более высокая концентрация РНК HCV у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией (в среднем на 1 Ig), чем без нее, является основным фактором, связанным с худшим ответом на лечение у этих больных.²⁸ И лишь недавно стало ясно, что ключевой фактор, связанный с ответом на терапию у больных хроническим гепатитом С независимо от генотипа, — раннее исчезновение вирусной РНК (через 4 нед. терапии).¹ Более того, в зависимости от ранней элиминации вирусной РНК длительность терапии можно изменять, сокращая ее у больных, у которых через 4 нед. лечения вирусная РНК исчезла.^{1,29} Наше исследование показало, что эти принципы справедливы и для больных гепатитом С на фоне ВИЧ-инфекции. При этом важно, что исходная концентрация РНК гепатита С является независимым маркером стойкого ответа на терапию у больных с HCV генотипа 1. Для прочих генотипов факта наличия или отсутствия вирусии через 4 нед. лечения достаточно для принятия решения о его длительности. Сходные результаты были получены и в двух недавних исследованиях, проведенных у больных с HCV генотипа 3.^{30,31}

Хотя в большинстве предыдущих исследований считалось, что со стойким ответом на терапию связана исходная концентрация РНК HCV $< 800\,000$ МЕ/мл, PRESCO снизило этот порог до 500 000 МЕ/мл.²⁴ Это согласуется с результатами исследований, проведенных у больных гепатитом С без ВИЧ-инфекции, получавших терапию пегинтерфероном и рибавирином.^{32,33} Эти работы показали, что, по крайней мере, у больных с HCV генотипа 1 исходная концентрация РНК HCV $< 400\,000$ МЕ/мл является наилучшим маркером стойкого ответа на терапию. В нашем исследовании прогностическая ценность положительного результата (стойкий ответ на терапию) для раннего исчезновения РНК HCV была высокой во всех группах, кроме больных с HCV генотипа 1 и высокой исходной концентрацией РНК HCV. Для этих пациентов, которые, к сожалению, встречаются достаточно часто среди ВИЧ-инфицированных с гепатитом С,³⁴ нужно искать другие подходы к терапии. Показано, что у больных с HCV генотипа 1 без ВИЧ-инфекции, у которых через 4 нед. лечения вирусная РНК не исчезала, но отмечалось снижение концентрации РНК HCV > 2 Ig к 12-й неделе, продление терапии до 72 нед. приводило к увеличению шансов на выздоровление.^{35,36} Попытки

увеличить длительность терапии у больных с гепатитом С и ВИЧ-инфекцией наталкивались на плохую переносимость противовирусных препаратов большинством пациентов.^{21,37,38} При сравнении протоколов мы не нашли разницы в исходах между больными, инфицированными HCV генотипа 1, получавшими терапию 48 или 72 нед. Однако многофакторный анализ выявил тенденцию к более высокой частоте стойкого ответа на терапию у пациентов, получавших лечение в течение более длительного времени. Чтобы понять, улучшает ли длительная терапия исходы у больных с HCV генотипа 1 на фоне ВИЧ-инфекции с замедленным ответом на лечение, требуются специальные исследования. Кроме того, нужно принимать специальные меры, чтобы пациенты, получающие терапию в течение длительного времени, не прерывали ее.

Хотя больным, инфицированным HCV генотипа 3 на фоне ВИЧ-инфекции, рекомендуется лечение в течение 12 мес.,^{21,22} недавние исследования показали, что терапию можно сократить до 6 мес., по крайней мере, в случае раннего исчезновения РНК HCV.^{30,31} Показано, что у больных гепатитом С без ВИЧ-инфекции достаточно даже 12–16 нед. терапии.^{7–9} Нужно подчеркнуть, что во всех упомянутых выше исследованиях доза рибавирина рассчитывалась, исходя из массы тела больного. В PRESCO у пациентов с HCV генотипа 3 доза рибавирина также рассчитывалась, исходя из массы тела больного, поэтому наши выводы о том, что продление терапии с 24 до 48 нед. у этих пациентов не увеличит эффективность терапии, применимы только в ситуации, когда доза рибавирина была рассчитана, исходя из массы тела больного, и имелось раннее исчезновение вирусии. Как показано в двух предыдущих исследованиях, использование фиксированной дозы рибавирина (800 мг/сут) сопровождалось высокой частотой рецидивов.^{19,20} В отличие от больных с HCV генотипа 1 при генотипе 3 исходная концентрация РНК HCV не оказывала влияния на исход терапии. В нашем исследовании прогностическая ценность положительного результата (стойкий ответ на терапию) для раннего исчезновения вирусной РНК составила 90 %, а продление лечения более 48 нед. не увеличивало его эффективность. Вероятно, что выводы, полученные в отношении пациентов с HCV генотипа 3, можно распространить и на генотип 2, поскольку больные с этим генотипом отвечают на противовирусную терапию еще лучше, чем имеющие HCV генотипа 3. К сожалению, это лишь предположение, которое мы не смогли проверить, т. к. в исследование PRESCO вошло лишь 3 больных с HCV генотипа 2.

У небольшой подгруппы больных, инфицированных HCV генотипа 3, имелась сравнительно низкая вероятность стойкого ответа на терапию (57 %). Важно подчеркнуть, что вероятность ответа на лечение не зависела от исходной концентрации РНК HCV или его длительности, поэтому для таких пациентов требуются новые подходы к терапии. Хотя большинство новых препаратов пацеллаю преимущественно против наиболее трудно поддающегося лечению HCV генотипа 1, ряд новых ингибиторов полимеразы HCV обладает активностью против вируса гепатита 3, что дает надежду для этих больных, инфицированных вирусом этого генотипа и устойчивых к стандартной терапии.

Наконец, как показало наше исследование, стойкий ответ на терапию у больных с HCV генотипа 4 определялся ранним исчезновением вирусемии и не зависел от исходной концентрации РНК HCV. Однако нужно с осторожностью относиться к этим данным, поскольку они были получены на сравнительно небольшом числе пациентов. Как и для больных с HCV генотипа 1, при генотипе 4 прогностическая ценность отрицательного результата (стойкий ответ на терапию) для раннего исчезновения РНК HCV была относительно низка. Это означает, что приблизительно у $1/3$ больных с HCV генотипа 4 развился стойкий ответ на терапию, несмотря на то что спустя 4 нед. после начала лечения у них не исчезла вирусемия. Это еще более выражено у больных с HCV генотипа 3, у которых прогностическая ценность отрицательного результата (стойкий ответ на терапию) для раннего исчезновения РНК HCV составила 43%. Иными словами, более чем у 50% этих больных излечение наступило, несмотря на отсутствие ранней элиминации вируса через 4 нед. после начала терапии. Это исследование показало, что так же, как у пациентов без ВИЧ-инфекции, у больных гепатитом С на фоне ВИЧ-инфекции решение о прекращении лечения должно основываться на результатах, полученных после 12 нед. терапии, и не должно смещаться на более ранние сроки.^{1,27,37}

Благодарности

Ниже перечислены члены исследовательской группы PRESCO (в алфавитном порядке):

Aguirrebengoa K, Бильбао; Alcoser F, Валенсия; Alvarez H, Ферроль; Arago P, Сарагоса; Argobas I, Бадахос; Asensi V, Овьедо; Barbera JR, Алькасар-де-Сан-Хуан; Barreiro P, Мадрид; Berdun MA, Уэска; Bonet L, Пальма-де-Мальорка; Cadafalch J, Барселона; Cervantes M, Сабадель; Cordero M, Саламанка; Echeverria S, Сантандер; Fagina C, Сантандер; Fernandez-Pelaez JM, Мансанарес; Galindo MJ, Валенсия; Garcia-Samaniego J, Мадрид; Gonzalez M, Малага; Guardiola JM, Барселона; Hernandez-Burguezo JJ, Хаэн; Jimenez-Nacher I, Мадрид; Lopez Serrano P, Мадрид; Losada E, Сантьяго; Marino A, Ферроль; Martin-Carbonero L, Мадрид; Miralles C, Виго; Nunez M, Мадрид; Ocampo A, Виго; Portu J, Витория; Prieto A, Сантьяго; Ramos B, Мадрид; Rodriguez de Castro E, Менорка; Romero M, Мадрид; Samperiz A, Тудела; Sanchez F, Касерес; San Joaquin I, Сарагоса; Santos I, Мадрид; Sepulveda MA, Толедо; Sola J, Памплона; Soriano V, Мадрид.

Другие участники испанского исследования эффективности пегинтерферона и рибавирина у больных с гепатитом С и ВИЧ-инфекцией (PRESCO) перечислены в разд. «Благодарности».

Финансовая поддержка. Это исследование получало финансовую поддержку от Исследовательского и образовательного фонда борьбы со СПИДом, Фонда Lain Entralgo, Испанской сети исследований в области СПИДа (грант RIS, ISCIII-RETIC RD06) и Европейской сети по контролю за устойчивостью к противовирусным препаратам (грант I.SHM-CT-2004-503359).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Davis G. Tailoring antiviral therapy in hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43:909–911.
2. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:3–20.
3. Hadzysannis S, Sette H, Morgan T, 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; 140:346–355.
4. Ferenci P, Fried M, Shiffman M, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43:425–433.
5. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44:97–103.
6. Jensen D, Morgan T, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40kD)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43:954–960.
7. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004; 40:1260–1265.
8. Von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129:522–527.
9. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352:2609–2617.
10. Rockstroh J, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192:992–1002.
11. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 2:1023–1028.
12. Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438–450.
13. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *JAMA* 2004; 292:2839–2848.
14. Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451–459.
15. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18:F27–F36.
16. Moreno A, Barcena R, Garcia-Garzon S, et al. Viral kinetics and early prediction of nonresponse to peg-IFN-alpha-2b plus ribavirin in HCV genotypes 1/4 according to HIV serostatus. *J Viral Hepat* 2006; 13:466–473.
17. Ballesteros A, Fuster D, Planas R, Clotet B, Tural C. Role of viral kinetics under HCV therapy in HIV/HCV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2005; 6:824–827.
18. Santin M, Shaw E, Garcia M, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22:315–320.
19. Soriano V, Perez-Olmeda M, Rios P, et al. Hepatitis C virus (HCV) relapses after anti-HCV therapy are more frequent in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20:351–353.
20. Voigt E, Schulz C, Klausen G, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV coinfected patients. *J Infect* 2005; 51:245–249.
21. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. Updated recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2004; 18:1–12.