

УДК: (616.36-002.12:578.891)-085

Опыт диагностики и лечения вирусного гепатита С в Крыму

Е.И. Григоренко

Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: вирусный гепатит С, диагностика, лечение, Урсофальк

Заболееваемость и эпидемиология вирусного гепатита С

Вирусный гепатит С (ВГС) во всех странах мира представляет серьёзную проблему медицинской науки и практического здравоохранения [14,18,34].

По подсчетам специалистов, в настоящее время в мире вирусом гепатита С (HCV) инфицировано около 200 млн. человек, что составляет приблизительно 3% населения Земли (ВОЗ, 1999). По частоте ВГС стоит на первом месте среди всех инфекций, передающихся через кровь. Заболееваемость острой HCV-инфекцией составляет 3-4 млн. случаев в год.

Распространенность HCV - инфекции отличается в разных географических регионах и странах мира и варьирует от 0.2-1% в Северной Европе и Австралии до 2% в Северной Америке и Восточной Европе, достигая 10-14% в Азии и Африке [18,32]. Только в США зарегистрировано 4 млн. инфицированных, из них ежегодно умирает 8-10 тыс. больных. В

России насчитывается от 3 до 5 млн. человек, являющихся носителями вирусов гепатита В и С. В 1999 году Российская федерация по показателям заболееваемости острым гепатитом С - 193 случаев на 100 тыс. населения (в 1994 - 3,2 случая) и хроническим гепатитом С - 93,8 случаев на 100 тыс. населения - вошла в число стран с самым высоким её уровнем [5,10].

Украина также относится к регионам с высокой распространенностью HCV -инфекции. Хотя статистический учет по ВГС в нашей стране проводится только с января 2003 года, о высокой инфицированности свидетельствуют следующие цифры: антитела к HCV выявляются у 1.4% доноров, 84.8% больных с ВИЧ-инфекцией, 77.4% - наркоманов, используемых внутривенное введение наркотиков [3,4].

Распространенность гепатита С среди больных специализированных отделений стационаров г.Киева варьирует от 5.8% в неврологических отделениях до 27.5% в отделениях гемодиализа

(Табл. 1). Антитела к HCV выявляются у 7% медицинского персонала терапевтических отделений и у 27.5% - в отделениях хирургического профиля [3].

Актуальность проблемы HCV

Острая форма ВГС в большинстве случаев протекает бессимптомно. Примерно у 80% больных с острым гепатитом С заболеевание переходит в хроническую форму. Цирроз развивается у 20-30% больных хроническим гепатитом С (ХГС) и выявляется как правило, через 10-20 лет после заражения. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) через 20 лет после инфицирования составляет 5-10% [11,12,18]. В большинстве случаев ГЦК возникает на фоне цирроза печени с частотой 1-4% в год (рис.1).

Вероятность прогрессирования болезни печени варьирует в широких пределах, однако алкоголизм является основным фактором, способствующим прогрессированию заболеевания. Кроме

Таблица 1.

Распространенность гепатита С среди больных специализированных отделений стационаров г.Киева

Отделение гемодиализа	27,5%
Кожно-венерологическое	21,4%
Гематологическое	8,8%
Пульмонологическое	7%
Гастроэнтерологическое	6,5%
Неврологическое	5,8%

того, риск развития тяжелых осложнений возрастает при инфицировании лиц пожилого возраста, мужского пола и наличии иммунодефицитных состояний, например, ВИЧ-инфекции. Гепатит В также увеличивает риск прогрессирования ВГС [15]. Другие факторы, включающие повышенное содержание железа, неалкогольный стеатоз печени, прием потенциально гепатотоксических препаратов, наличие загрязнения окружающей среды, также могут оказывать негативное воздействие. Не установлено существенного влияния на риск прогрессирования заболевания таких вирусологических факторов, как вирусная нагрузка, генотип и число квазивидов [8, 16].

Терминальная стадия ХГС является основным показателем к

пересадке печени. По оценке специалистов [13,16], необходимость в пересадке печени во всех странах мира значительно возрастёт к 2008 году (рис.2).

Таким образом, тенденция к прогрессированию ХГС до терминальной стадии поражения печени свидетельствует о необходимости эффективного лечения гепатита С.

Передача инфекции

Вирус гепатита С передается главным образом при непосредственном контакте с кровью человека. Причем, инфицирующая доза вируса может содержаться в 0.01-0.001 мл крови. В прошлом HCV скорее всего была основной причиной развития посттрансфузионного гепатита (минимум 85% случаев). Об этом свидетельствует тот факт, что у 37-58% больных ХГС старше 50 лет в анамнезе выявляются переливания крови и ее препаратов, проведенные до 1990 г. В настоящее время гемотрансфузиями обусловлено менее 4% острых случаев гепатита С, что связано с улучшением диагностики вируса.

В последние 10 лет основным фактором риска заражения HCV

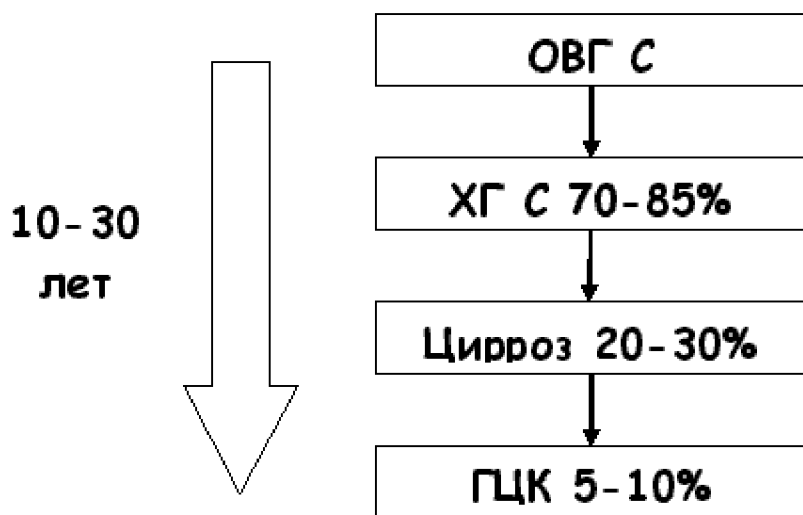
стала внутривенная наркомания. Инфицирование происходит практически сразу после начала применения наркотиков: 50-80% наркоманов становятся anti- HCV позитивными в течение 12 месяцев, начиная с первой инъекции. Кроме того, выявлена связь HCV-инфекции с интраназальным введением кокаина. Всегда существует риск инфицирования HCV при выполнении татуировок, пирсинга, маникюра и других подобных манипуляций, при которых нарушается целостность кожных покровов, поэтому чаще всего заражаются люди молодого возраста [5]. Риск инфицирования ребенка при рождении от серопозитивной матери составляет около 5% [17, 27].

Половым путем заражаются чаще всего лица, ведущие беспорядочную половую жизнь (проститутки, гомосексуалисты), частота инфицирования у данной группы составляет 0.8-22%. У 40-50% больных причину заражения установить не удается [1, 4].

Группой риска по ВГС являются реципиенты крови и ее продуктов, больные, находящиеся на гемодиализе, а также медицинские работники, имеющие прямой

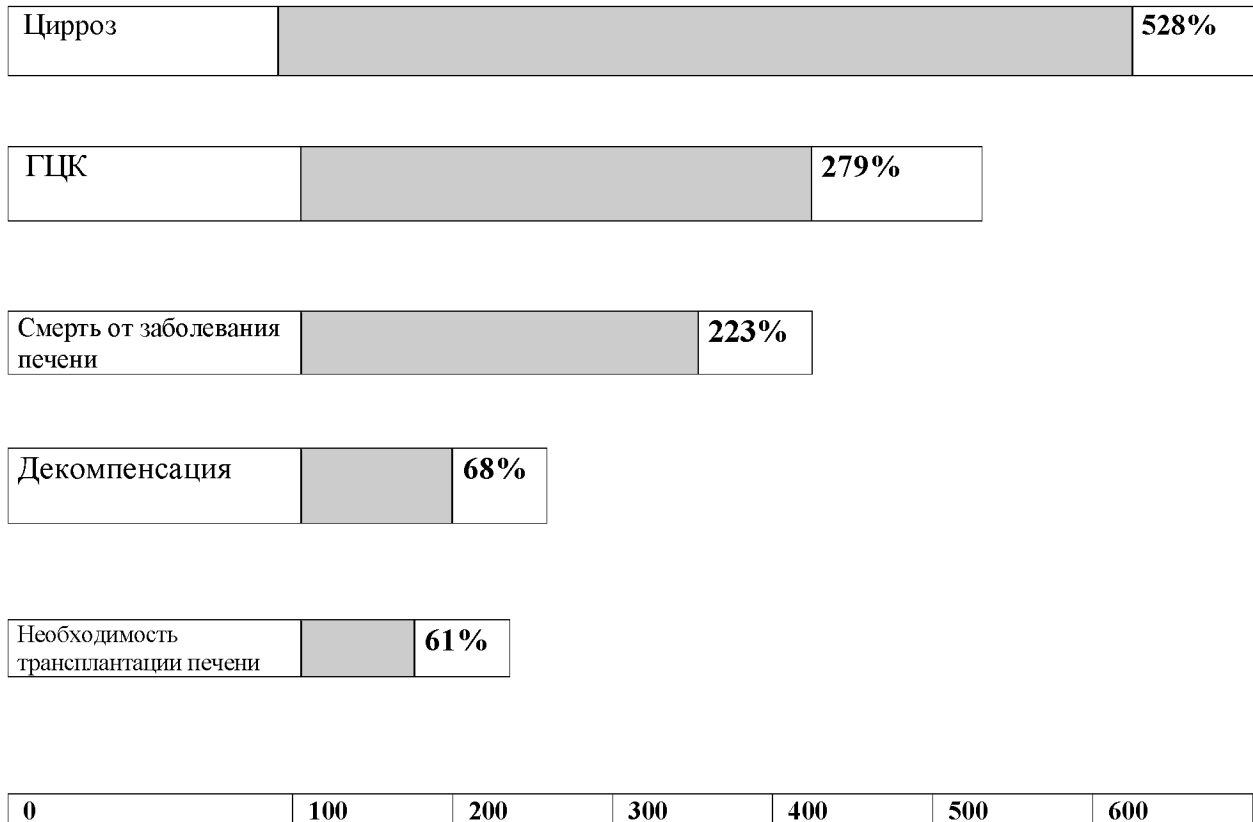
Рис. 1

Эволюция HCV-инфекции



Alter M.J. et al. N.Engl.J.Med., 1992; 327: 1899-1905

Актуальность проблемы гепатита С в будущем: 2008г (по данным Davis et al.,1998)



контакт с кровью (стоматологи, хирурги, акушеры-гинекологи, патологоанатомы, сотрудники лабораторий и др.).

Генотипы HCV

HCV присуща высокая изменчивость. Известно шесть основных генотипов HCV (которые обозначаются цифрами от 1 до 6) и большое число подтипов (обозначаются буквами a,b,c и т.д.), их распространенность широко варьирует (рис.3).

Генотипы 1 и 4 проявляют более высокую резистентность к терапии по сравнению с генотипами 2 и 3, и, по некоторым данным, HCV -инфекция, вызванная генотипом 1b и 4 a, ассоциируется с более тяжелым поражением печени и более агрессивным течением заболевания по сравнению с другими генотипами HCV [16, 24, 29,

30, 33, 35].

Внепеченочные проявления HCV-инфекции

Вирус гепатита С способен к внепеченочной репликации в клетках костного мозга, крови, лимфатических узлов и селезенки. В связи с этим у больных ХГС могут присутствовать иммуно-опосредованные внепеченочные проявления заболевания. В настоящее время доказана связь с HCV таких болезней, как смешанная криоглобулинемия, мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит, красный плоский лишай, а также кератоконъюнктивит, полиартрит, синдром Шегерена, идиопатическая тромбоцитопения, неходжкинская В-клеточная лимфома,

апластическая анемия и др. Криоглобулины определяются у трети пациентов с хронической HCV -инфекцией, но клинические проявления заболевания встречаются значительно реже [8, 14].

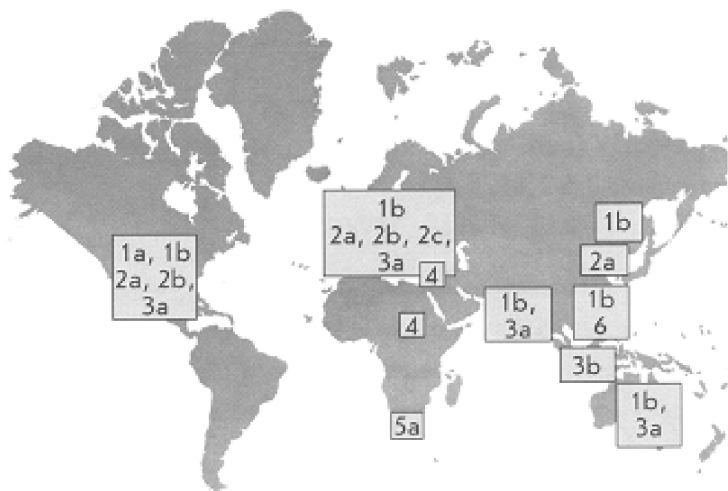
Такая клиническая полисистемность, особенно на фоне “безмолвия” гепатита, дает основание считать, что ВГС (несмотря на бессимптомное течение, иногда сопровождающиеся повышением биохимических маркеров при обязательной морфологической верификации) имеет право на более полный и всеохватывающий нозологический термин “CV-инфекция” [1].

Диагностика ВГС

Для верификации HCV -инфекции используют несколько типов диагностических тестов (табл. 2)

Рис. 3

Распространённость генотипов HCV по географическим регионам мира (Zein, 2000)



Методы выявления антител

◆ Иммуноферментный анализ (ИФА) - для скрининга и постановки предварительного диагноза HCV -инфекции в группах высокого риска

◆ Анализ методом рекомбинантного иммуноблоттинга (РИБА) для выявления ложно-положительных результатов исследования методом ИФА у бессимптомных больных, доноров крови и у лиц с низким риском развития инфекции [22].

Методы выявления РНК HCV

Молекулярные методы анализа (например, тест-система АМП-ЛИКОР HCV, версия 2.0) ПЦР

Методы выявления РНК применяются в целях подтверждения инфекции:

◆ у больных с положительным результатом ИФА и неясным результатом РИБА

◆ у больных с отрицательным результатом ИФА и подозрением на острый гепатит

◆ у больных с гепатитом неустановленной этиологии

◆ у больных, у которых велика вероятность ложно-отрицательных результатов анализов на

антитела

◆ В целях подтверждения вирусемии у больных ХГС;

◆ Определение генотипа и продолжительности лечения.

О наличии инфицированности вирусом гепатита С свидетельствует обнаружение антител к HCV, которое проводят методом иммунодефицитного анализа (ИФА). Имеющие в настоящее время время тест-системы для ИФА II и III поколения имеют чувствительность > 99%, специфичность 99%, что позволяет отказаться от подтверждающих тестов при постановке диагноза. Отрицательные результаты в ИФА являются достаточными для исключения диагноза HCV-инфекции у иммунокомпетентных больных. Редко ложноотрицательные результаты встречаются у больных с иммунодефицитом и у лиц, находящихся на гемодиализе. С другой стороны, ложноположительные результаты ИФА отмечаются у пациентов с аутоиммунными расстройствами, что требует необходимости определения у них РНК HCV.

Рекомбинантный иммуноблот - метод (RIBA), который также выявляет антитела к HCV, остается полезным дополнительным методом при проведении массового скрининга продуктов крови.

У пациентов с положительными результатами в ИФА наличие персистирующей HCV-инфекции необходимо подтвердить методом качественного определения РНК HCV с помощью ПЦР. Специфичность метода - 98%. Лимит выявления равен 50 МЕ/мл. Единственный положительный результат выявления РНК HCV подтверждает активную репликацию вируса, а отрицательный результат не является свидетельством отсутствия вирусемии у пациента. Требуется повторное определение РНК HCV через 6 мес. При наличии хронической HCV-инфекции повторное тестирование в ПЦР не имеет смысла у больных, не получающих лечения. Практически у всех пациентов сохраняется вирусемия, а негативный результат может отражать транзиторное снижение титров вируса по отношению к порогу чувствительности метода.

Следующим этапом уточнения вирусемии является проведение количественной ПЦР. Внедренный стандарт выявления РНК HCV определяется в международных единицах (МЕ). Количество МЕ не является точным числом вирусных частиц в 1 мл крови. Необходимо обратить внимание, что имеются существенные различия при сравнении данных различных методов, используемых в разных лабораториях. Поэтому клиническая значимость титров вируса в динамике основывается на использовании одного и того же метода и лаборатории. Количественное определение HCV имеет важное значение для оценки эффективности проводимого лечения.

Генотипирование вируса гепатита С обязательно проводится всем больным для определения лечебной тактики. При 1-ом генотипе HCV продолжительность антивирусной терапии должна составлять 48 недель, при 2-м и 3-м генотипах - может сокращаться до 24 недель.

Определение уровня АЛТ яв-

Применение диагностических тестов (Gretch, 1997)

Метод	Скрининг	Подтверждение	Оценка эффективности лечения	Прогноз эффективности и длительности терапии
АЛТ	X		X	
Иммуноферментный анализ	X			
Рекомбинантный иммуноблоттинг		X		
Качественное определение РНК HCV		X	X	
Количественное определение РНК HCV			X	X
Генотип				X

ляется наиболее дешевым и доступным методом оценки активности течения ХГС. Но между повышением АЛТ и тяжестью гистопатологических изменений в печени существует очень слабая корреляция. Даже при нормальных значениях АЛТ некротический процесс в печеночной паренхиме может прогрессировать. За динамикой уровня АЛТ необходимо следить при проведении противовирусной терапии. Снижение повышенного уровня АЛТ является важной характеристикой эффективности лечения.

Биопсия печени по протоколу показана всем больным ХГС перед началом противовирусной терапии. Значимость этого метода в том, что она позволяет получить информацию о степени фиброза и гистологической активности воспалительно-некротического процесса в печени. Более того, только биопсия предоставляет информацию о содержании железа, наличии стеатоза и сопутствующем алкогольном поражении печени, ведущим к прогрессированию HCV -инфекции в цирроз. Данные, полученные при биопсии позволяют принять решение в пользу начала и прекращения лечения. Так, у пациентов взрослого и детского возраста с нормальными или незначительно повышенными уровнями АЛТ и отсутствием фиброза, подтвержденным биопсией печени,

прогноз может быть благоприятным и возможна отсрочка антивирусной терапии.

Скрининг ГЦК в настоящее время рекомендуется осуществлять с помощью определения содержания альфа-фетопротеина и УЗИ 1 раз в 6 месяцев у больных с циррозом печени, обусловленным CHV. Однако, пока не доказано, что при таком режиме диагностики выявление ГЦК существенно выше. Ведутся дальнейшие исследования в области идентификации новых маркеров и протоколов тестирования ГЦК [14].

Лечение ВГС и контроль противовирусной терапии

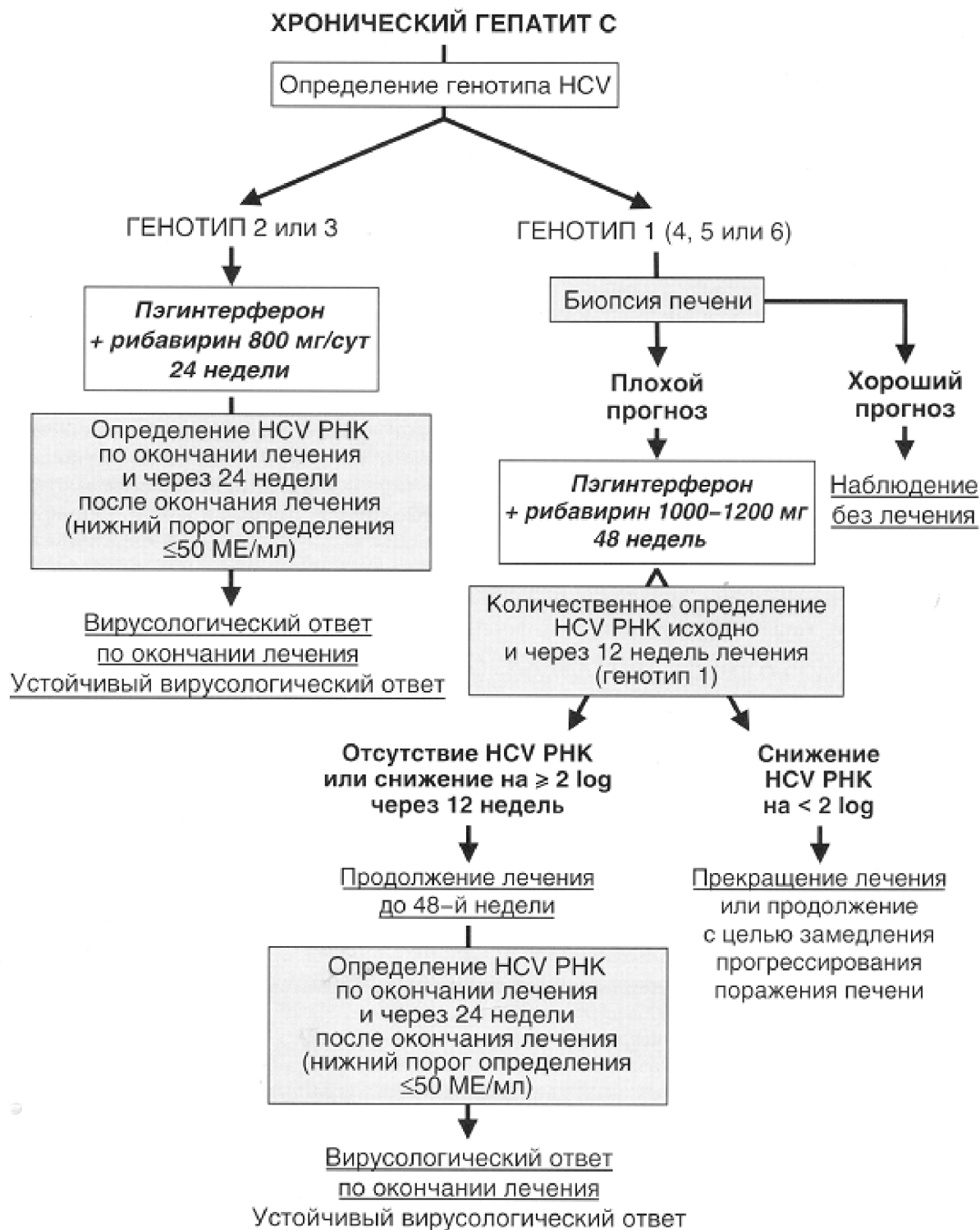
Целью терапии при хроническом гепатите С является эрадикация вируса, замедление прогрессирования заболевания, улучшение гистологической картины печени, снижение риска развития ГЦК и повышение качества жизни, связанного с состоянием здоровья. Эффективность лечения оценивают в конце курса лечения, а также после 24-недельного периода наблюдения. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) определяется как отсутствие у больных РНК HCV в сыворотке крови после окончания периода

наблюдения [25]. Снижение вирусной нагрузки на ранних этапах лечения (на 12-неделе) является благоприятным фактором, в то время как отсутствие раннего вирусологического ответа указывает на неблагоприятный прогноз [2].

Монотерапия ХГС препаратами интерферона а (ИФНа) приводит к достижению УВО у 13-19% больных [8]. Комбинированная терапия препаратами ИФНа и аналогом нуклеозидов рибавирином повышает УВО до 38-43% [14,28]. Недостаточная эффективность противовирусной терапии у больных ХГС связана прежде всего с высокой скоростью репродукции вируса и способностью его к образованию большого числа квазивидов. Одним из путей повышения эффективности ИФНа явилось модифицирование его молекулы путем соединения с инертным водорастворимым и нетоксичным полиэтиленгликолем, что позволило увеличить длительность полувыведения препарата, и дало возможность назначать его 1 раз в неделю [20,36]. Монотерапия пегилированным ИФНа в 2 раза эффективнее монотерапии ИФНа и по эффективности сравнима с комбинированной терапией ХГС препаратами ИФНа и рибавирином [26].

В настоящее время международным стандартом лечения ХГС является комбинация пегинтер-

Алгоритм лечения хронического гепатита С [32]



ферона а-2в (ПегИнтрона), который назначается 1 раз в неделю подкожно, и рибавирина (Ребетол) внутрь 2 раза в день. Оптимальная доза ПегИнтрона составляет 1,5 мгк/кг массы тела, доза Ребетол - > 10,6 мг/кг (13 мг/кг ± 2 мг/кг). При таком режиме дозирования УВО достигается у 61% больных. При соблюдении правила 80/80/80 (больные получили 80% и более максимально эффективной дозы ПегИнтрона в комбинации с 80% и более максимально эффективной дозы Ребетол в течение 80% и более от 12-месячного курса лечения) частота УВО увеличивается до 72% в группе всех больных, достигая 94% в группе больных с 2 и 3 генотипом HCV и 63% при 1в генотипе [26].

Алгоритм лечения ХГС с учетом результатов вирусологического исследования представлен на рис. 4.

Лечение назначают больным ХГС, у которых в периферической крови определяется HCV РНК. Перед началом терапии следует определить генотип HCV, так как он позволяет оценить целесообразность лечения, а также дозу и длительность курса [19,23,31]. При наличии генотипов 2 или 3 проводят 24-недельный курс терапии пегинтерфероном в дозе 15 мгк/кг в комбинации с низкой дозой (800 мг/сут) рибавирина. При наличии генотипов 1,4, 5 или 6 назначают 48-недельный курс лечения пегинтерфероном в комбинации с рибавирином в высокой дозе (1000-1200 мг/сут) [14,28]. У больных с генотипом 1 концентрацию HCV РНК следует измерить до лечения и через 12 недель

после его начала. Терапию продолжают в течение 48 недель, если через 12 недель концентрация HCV РНК снижается на 2 log (т.е. в 100 раз и более) или перестает определяться. При отсутствии такого эффекта лечение может быть прекращено или его продолжают с целью замедления прогрессирования заболевания печени [14,28]. Целесообразность оценки раннего ответа при других генотипах HCV не доказана. Во всех случаях концентрацию HCV РНК необходимо измерять с помощью чувствительного метода (порог 50 МЕ/мл или менее) в конце курса и через 24 недели после его завершения (для оценки устойчивого вирусологического ответа).

Урсофальк в лечении вирусного гепатита С

Интересные данные были доложены ведущими гастроэнтерологами мира на VIII Европейской гастроэнтерологической неделе, которая проходила в Брюсселе (Бельгия). Здесь активно обсуждались перспективы лечения вирусного гепатита С. В частности указывалось, что альтернативой схеме Интрон А+Ребетол может служить лечение Интроном А в сочетании с препаратом Урсофальк, который не только растворяет камни, уменьшает холестаза, но также является выраженным антиоксидантом, способным улучшать метаболические процессы в гепатоците. Такое сочетание, вероятно, наиболее выгодно при наличии у больного холестатического синдрома

Опыт комбинированного лечения ВГС пегинтроном и ребетолом в Крыму

Диагностика и лечение ХГС в Автономной республике Крым проводились на базе гастроэнтерологического отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А.Семашко (РКБ), Республиканского диагностического центра (РДЦ) и гематологического отделения Республиканской детской клинической больницы (РДКБ), (табл. 3).

Антитела к HCV обнаружены у 366 лиц, из них 158 (43%) ХГС был подтвержден с помощью ПЦР (у 37,7% взрослых больных и 100% детей). Генотипирование вируса проводили у 103 (65,2%) больных. Лечение ПегИнтроном в дозе 1,5 мгк/кг 1 раз в неделю и Ребетолом в дозе 800-1200 мг/сут (в зависимости от массы тела) назначено 16 больным. Характеристика больных, получавших противовирусную терапию (ПВТ) представлена в табл. 4.

В течение 24 недель проведения комбинированная терапия больному с 1 генотипом и 3 больным с 2-3 генотипами, 48 недельный курс лечения прошли 3 больных с 1в генотипом и 1 больной с 2 генотипом. 5 человек в настоящее время продолжают ПВТ.

Лечение прекращено у 1 пациента через 12 недель лечения из-за развития выраженной депрессии, однако у него достигнут РВО на 12-й неделе ПВТ и РНК HCV не определяется через 24 недели. Двое больных прекратили лечение по экономическим причинам, 1 - в связи с рецидивом наркомании.

РВО на 12-й неделе ПВТ получено у 11 из 12 больных (91,7%). Больному с 1 генотипом HCV, у которого РВО не был достигнут, решено продолжить терапию. Через 24 недели лечения РНК HCV у него не обнаружено.

У всех 8 больных, закончив-

Таблица 3

Верификация хронического гепатита С в Крыму

Маркеры ХГС	Лечебные учреждения			Всего
	РКБ 2001-2003	РДЦ 2002-2003	РДКБ 2002-2003	
Анти HCV (ИФА)	147	187	32	366
HCV РНК (ПЦР)	56 (38,1%)	70(37,4%)	32 (100%)	158 (43,2%)
Генотип вируса	17 (30,4%)	70(100%)	16(50%)	103 (65,2%)
Антивирусная терапия	7(12,5%)	9(12,9%)	10(31,2%)	26(16,5%)

Таблица 4

Характеристика 16 больных ХГС, леченных ПегИнтроном и Ребетолом

Характеристика больных	Показатели
Возраст, пол, масса тела	
Средний возраст(годы)	35 (20,6%)
Мужчины	9 (56%)
Женщины	7 (44%)
Масса тела (кг)	77 (50%)
Индекс массы тела (кг/м ²)	
< 27	12 (48%)
> 27	13 (52%)
Пути инфицирования	
Гемотрансфузии	2 (12,5%)
Инъекционная наркомания	3 (18,75%)
Оперативные вмешательства	3 (18,75%)
Беспорядочные половые связи	3 (18,75%)
Неизвестен	5 (31,25%)
Средний уровень аминотрансфераз (кратность повышения)	
АСТ	1.4(0.42-4.55)
АЛТ	2.5 (0.52-8.5)
Генотип вируса гепатита С	
1 б	8 (50%)
2а	5 (31%)
3а	3 (15%)
Уровень вiremии	
Низкий (<2 млн. коп./мл)	12 (75%)
Высокий (> 2 млн. коп./мл)	4 (25%)

ших комбинированную терапию ПегИнтроном и Ребетолом РНК HCV не определяется. После завершения ПВТ через 24 недели УВО получен у 1 пациентки с 1в генотипом HCV и исходно высоким уровнем вiremии.

Переносимость комбинированной терапии ПегИнтроном и Ребетолом была хорошей. Лечение прекращено из-за развития выраженной депрессии только в 1 (6,25%) наблюдении. Умеренно выраженная нейтропения отмечалась у 2 (12,5%) больных, что явилось причиной временного уменьшения дозы ПегИнтрона у одного из них и назначения граноцида (без коррекции дозы ПегИнтрона) у другого. Анемия (снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л) наблюдалась у 1 (6,25%) пациента, уменьшение дозы Ребетолола на 2 недели позволило эффективно контролировать это нежелательное явление. У половины

больных в первые месяцы лечения отмечалось снижение массы тела, составившее в среднем 8 ± 5 кг, и гриппоподобный синдром различной степени выраженности. У 3 (18,75%) больных субфебрильная температура сохранялась на протяжении всего курса ПВТ в день инъекции. Среди психических нарушений наиболее часто у 8 (50%) больных наблюдалась раздражительность, у 5 (31,2%) пациентов - явление умеренно выраженной депрессии. У 1 больного развилась анорексия.

Больные ХГС детского возраста получали комбинированную терапию Интроном А по 3 млн мU/м² п/к 3 раза в неделю и Ребетолом 15 мг/кг в день с разделением на 2 дозы. Результаты их лечения и динамического наблюдения будут представлены в дальнейшем.

Таким образом, комбинированная терапия ПегИнтроном и

Ребетолом с индивидуальным подбором доз, регулярное динамическое исследование клинико-лабораторных показателей с изучением раннего вирусологического ответа, своевременная коррекция доз препаратов позволили добиться эрадикации HCV у всех больных к концу курса лечения и избежать развития серьезных нежелательных осложнений.

Литература

1. Беляева Н.М. Вирусные гепатиты - прошлое и будущее // *Болезни органов пищеварения*. - 2002. - Том 4, № 2. - С. 39-41
2. Бурневич Э.З. Новый взгляд на прогнозирование устойчивого вирусологического ответа при лечении гепатита С // *Вирусные гепатиты*. - 2003. - № 1(111116). - С. 6-8
3. Гураль А.Л. Сучасні аспекти епідеміології гепатиту С // В кн.: "Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб". - Київ, 2002. - С. 49-53
4. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Тромашевская Л.Л. и др. Эпидемиологические особенности распространения гепатита С среди различных групп населения // *Экспериментальная и клиническая медицина*. - 2001. - № 2. - С. 74-77
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый шанс победить гепатита С // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. - 2002. - № 2. - С. 25-28
6. Крель П.Е., Лопатина Т.Н., Никулина Е.Н. и др. Современная комбинированная терапия хронического гепатита С // *Вирусные гепатиты*. - 2003. - № 2. (17). - С. 3-6
7. Лопатина Т.Н., Крель П.Е., Никулина Е.Н. Современная стратегия противовирусной терапии хронического гепатита С // *Вирусные гепатиты*. - 2003. - № 1(16). - С. 3-4
8. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. руководство / Под ред. Шептулина А.А. - М.: Гэотармедицина, 1999. - 432 с
9. Хазанов А.И. Клинические аспекты вирусных и алкогольных заболеваний печени // *Рос. мед. вестн.* - 2000. - Т. 5, № 1. - С. 4-11
10. Шахгильдян И.В. Современная эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С в Российской Федерации // *Вир. гепатиты*. - 1999. -

№ 3(7). - С. 9-16

11. Alter H.J., Seeff L.D. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 17-35
12. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-62
13. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Reviem-Hepatitis C and liver transplantantion // *Hepatology* 2001; 35:666-678
14. Consensus conferense. Treatment of hepatitis C // *gastronterol Clin Biol* 2002; 26 : B303-B320
15. Cropley I, Main J. Hepatitis C virus infection: co-infection with HIV and HBV. *Bailliere's Best Prac Res Clin Gastronterol* 2000; 14:265-275
16. Davis GL, Lau JYN. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C // *Gepatology* 1997; 26(suppl 1): 1225-1275
17. Dienstag JL. Sexual and perinstsl transmission of hepatitis C // *Hepatology* 1997; 26
18. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality ni compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients // *Gastroenterology* 1997; 112: 463-474
19. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N Tngl J Med* 2002; 347:975-982
20. Glue P, Fang LWS, Rouzier-Panis R, Pegylated interferon-a2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data // *Clin Pharmacol Ther* 2000a; 68: 556-567
21. Glue P, Rouzoer-Panis R, Raffanel C, et al. F dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C // *Hepatology* 2000; 32: 647-53
22. Gretch DR. Diagnostic Tests for hepatitis C // *Hepatology* 1997; 26(suppl 1): 435-475
23. Hadziyannis SJ, Cheinguer H, Morgan T< et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): tfficfey and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose // *Hepatol* 2002; 36 (Suppl 1): 3
24. Koshy A, Marcellin P, Martinot M, et al. Improved responce to ribavirin interferon comdination compared mith interferon alone in patients tyre 4 chronic hepatitis C without cirrhosis // *Liver* 2000; 20: 335-359
25. Lindsay K, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing regylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C // *Hepatology* 2001; 34 : 395-403
26. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: randomized trial / *Lancet* 2001; 358: 958-965
27. Maureen M. Jonas Hepatitis C in Children // *Associate Professor of Pediatrics, Hatvard Medical School/ Associate in Gastroenterology, Children's Hospital. Boston, USA - Hepatology Rev* 2004; 1: 32-38
28. National Institutes of Health Consensus Development Conferense *Gastroenterology* 2002; 123: 2082-2099
29. Nishiguchi S, Ueda T, Ltoh T, et al. Method to detect substitutions the interferon-sensifivity- determining region of hepatitis C virus 1b for prediction of response to interferpn therapy // *Hepatology* 2001; 33(1): 241-7
30. Nousbaum JBS, Pol B, Nalpas P, et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in Franse and Italy // *Ann intern Med* 1995; 122: 161-168
31. Pawlotsky JM, Use and interpretation of virological tests for hepatitis C // *Hepatology* 2002; 36 : S 65-S73
32. Schinazi RF, Sommadossi J-P, Thomas HC. *Epidemiology and natural history // In: Therapies for viral hepatitis, international Medical Press, 1998*
33. Shiratori Y, Omata M. Predictors of the effecacy of interferon therapy for patienns with chronic hepatitis C defore and during therapy: how does this modify the treatment course? // *Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (suppl) E 141-E 151
34. Wong JB, McQuillan GM, McHutchinson JG< et al. Tstimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs the United Ststes // *Am J Public Health* 2000; 90: 1562-1569
35. Zein NN. Clinical significanse of hepatitis C viral genotypes // *Clih Microbiol Rev* 2000; 13: 223-235
36. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. // *Engl J Med* 2000; 1666-72

Досвід діагностики і лікування вірусного гепатиту С в Криму

Григоренко О.І.

Наведені дані щодо розповсюдження HCV-інфекції в Криму, її перебігу і наслідках, сучасної діагностиці і моніторингу захворювання, комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном б-2в і рибавірином , а також результати лікування 16 хворих на хронічний гепатит С ПегІнтроном і Ребетолом в Криму

Experience in diagnosis and treatment of viral hepatitis in Crimea

Grigorenko E.I.

There has been presenting data regarding prevalence of viral hepatitis C in Crimea, its native course and after-effects, contemporary diagnosis and follow-up, complex anti-viral treatment with pegylated interferon б-2в and Ribavirine , and studies results in 16 viral hepatitis C patients treated with Peg-Intron and Rebetol in Crimea