

КАРПОВ В.В.
 Медицинский факультет
 Российского университета
 Дружбы народов,
 Институт аллергологии
 и клинической иммунологии,
 г. Москва,
 Российская Федерация

УДК 616.36-002-036.12

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С

Обзор исследований по гепатиту С, рассматривается патогенез инфекции, лечение ИНФ α в сочетании с рибавирином и другими лекарствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *хронический гепатит С*

CHRONIC HEPATITIS C

KARPOV V.V.

Medical Faculty of RPFU

Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russia

Review concerns questions of history of investigation of non-A, non-B hepatitis (hepatitis C) and hepatitis C virus virology, updated diagnostic procedures and their meaning, biochemical, histological and immunological features of CH-C are also observed. Special attention to pathogenesis and natural course of chronic HCV-infection is paid. Detailed discussion on problem of treatment of CH-C by IFN-alpha, its combination with ribavirin and other drugs. Analysis of results of clinical trials gives hope on effectiveness of antiviral therapy. Predictors of response are important in choosing of protocols of antiviral treatment and determine possibility of complete response. Prospects in treatment of CH-C lay in combination of antiviral drugs.

KEY WORDS: *Chronic Hepatitis C.*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГМА Антитела к гладкой мускулатуре
 АЛТ Аланин-аминотрансфераза
 АНФ Антинуклеарный фактор
 АСТ Аспаргат-аминотрансфераза
 АТ Антитела
 АТ/риФН Антитела к рекомбинантному интерферону
 Г-ГТ Гамма-глутамилтранспептидаза
 ГИ Группа изучения
 ГЦК Гепатоцеллюлярная карцинома
 ДНК Дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИГА Индекс гистологической активности
 ИРЛ Интерфероновая реакция лейкоцитов
 ИФН Интерферон
 КГ Контрольная группа
 НПВП Нестероидные противовоспалительные препараты
 ПВТ Противовирусная терапия
 ПЦР Полимеразная цепная реакция
 РИФН Рекомбинантный интерферон

ТГ	Триглицериды
УЗДГ	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХГ-С	Хронический гепатит С
ХС	Холестерин
ХЭ	Холинэстераза
ЦП	Цирроз печени
ЦП-С	Цирроз печени, обусловленный HCV
ЩФ	Щелочная фосфатаза
HBV	Вирус гепатита В
HCV	Вирус гепатита С

Этиология, патогенез и общая характеристика течения ХГ-С

С появлением возможностей идентификации вирусов, обуславливающих развитие хронического гепатита (ХГ), была выявлена значительная часть больных ХГ, как предполагалось, вирусной этиологии, обозначенная как группа больных ХГ ни А, ни В [64]. В 1989 г. М. Houghton и соавт. было сообщено об идентификации и секвенировании генетического материала нового инфекционного агента, названного вирусом гепатита С (HCV), ответственного за подавляющее большинство (90%) случаев ХГ, ранее обозначаемых как “ни А, ни В” [97,179,71]. Тогда же были разработаны первые тест-системы на базе иммуноферментного анализа (ИФА) и рекомбинантного иммуноблоттинга (RIBA) для выявления антител к HCV (HCV Ab, или Anti-HCV) [61,67,119,179]. В дальнейшем на основе достижений молекулярной биологии (технология рекомбинантных ДНК - 1985 г.), появилась возможность определения в биологических жидкостях и тканях РНК вируса гепатита С с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [46].

Установлено, что HCV является РНК-содержащим вирусом шаровидной формы (ядерная структура - РНК и ферменты, окруженные двойной мембраной), размеры которого находятся в пределах 30-38 нм [225]. РНК вируса гепатита С содержит, по меньшей мере, 10 тысяч нуклеотидов. Геном вируса отличается высокой вариабельностью, чем и объясняется значительное количество генотипов HCV и “квазивидов”, спектр которых постоянно расширяется с выявлением новых вариантов организации генома вируса [69,198,226]. Популяции HCV даже в одном географическом регионе чрезвычайно гетерогенны [43,90]. Создание эффективной вакцины против HCV осложнено, преимущественно, высокой степе-

нью гетерогенности геномов HCV и короткими сроками пребывания пула антител в системной циркуляции вакцинированных экспериментальных животных (шимпанзе) [35,53,54,144]. В настоящее время распространено несколько рабочих классификаций HCV с учетом генотипа вируса: проект универсальной классификации (6 основных генотипов), классификации по Houghton-Cha, Simmonds-Chan [195], Okamoto-Mori [155], Enomoto[69]. Так, по классификации Simmonds, в США наибольшее распространение имеет HCV с генотипом 1a, в Японии - 1b, 2a и 2b, в Великобритании - 3, Северной и Центральной Африке, на Аравийском полуострове - 4 [85]. В Европейской части бывшего СССР наиболее распространен генотип 1b [4,8]. Принадлежность HCV к определенному семейству вирусов окончательно не определена. Отмечено сходство HCV с вирусами семейства Flaviviridae, в то же время по ряду признаков HCV может быть отнесен и к Pestiviridae [146,226].

В настоящее время доказано, что HCV передается парентеральным путем, схожим с таковым для вируса гепатита В. Достоверно установлено наличие вируса в крови и ее компонентах, полученных у доноров, инфицированных HCV. Доля посттрансфузионного гепатита С составляет, по данным большинства авторов, от 20 до 80% случаев инфицирования HCV в различных странах [70]. В то же время риск инфицирования резко возрастает при участии манипуляций с медицинским инструментарием, оборудованием и расходными материалами, не подвергшимися должной степени стерилизации, при частых игловых вмешательствах, инвазивных исследованиях и процедурах. Особую группу инфицированных составляют наркоманы, вводящие наркотики внутривенно, и обладатели татуировок. В соответствии с путем передачи HCV выделены группы высокого риска инфицирования (наркоманы, медицинский пер-

сонал, больные в отделениях гемодиализа, больные гемофилией и т.д.). Спорадические случаи инфицирования HCV могут объясняться, в частности, тем, что HCV РНК обнаруживается также в слюне и других биологических жидкостях у больных с репликацией HCV [36, 70,71].

Заболеваемость ХГ-С прямо коррелирует с распространенностью HCV-инфекции. Распространенность HCV-инфекции варьирует от 0,3% (Бельгия) [61] до 14,5% (Камерун) [153]. В некоторых японских деревнях до 50% жителей инфицировано HCV [35]. В мире насчитывается от 500 до 700 миллионов носителей HCV [53,71,179]. Средний возраст HCV-инфицированных - 30-40 лет. По данным различных авторов, у 60-90% инфицированных HCV при естественном течении заболевания развиваются хронические заболевания печени: ХГ-С, ЦП-С [140,141]. Высокая степень хронизации, преимущественно молодой возраст инфицированных HCV и больных ХГ-С обуславливают серьезную социальную значимость HCV-инфекции.

Прогрессирование ХГ-С считается медленным. На фоне скудной симптоматики или полного отсутствия последней средний период от предполагаемого времени инфицирования до установления диагноза ХГ-С занимает, в среднем, до 10 лет [20,108]. У 30-60% больных ХГ-С в последующие 10-30 лет формируется ЦП [113,154]. Больные ЦП-С имеют высокий риск развития ГЦК после появления признаков формирования ЦП. Ранее считалось, что до 70% случаев ГЦК обусловлено инфицированием HCV [113], однако последние данные свидетельствуют о том, что HCV является причиной ГЦК в 15-20% случаев [71,154]. В исследовании, проведенном S. Hadziyannis и соавт., было проанализировано 503 случая ГЦК (у жителей Англии, Франции, Германии, Греции, Италии и Испании). У 40% больных выявлялись anti-HCV, причем репликация HCV с преобладанием генотипа 1b (80%) имела место в 89% случаев в этой группе. HCV ДНК в ткани печени была обнаружена у 78% больных с ГЦК [87].

Персистенция вируса у большинства инфицированных HCV находит отражение в преобладающем повышении уровней трансаминаз сыворотки по прошествии полугода и более после предполагаемого момента инфицирования HCV [18,33]. Некоторыми авторами предлагается упрощенный анализ моделей изменения уровней АЛТ в качестве прогностического фактора хронизации вирусного гепатита С: самостоятельное разрешение ОВГ-С с низкой вероятностью хронизации предполагается, если исходно наблюдается очень высокий уровень сывороточной

АЛТ (пик) с последующим быстрым снижением до нормальных значений. В том случае, когда наблюдаются множественные подъемы и снижения до нормы уровней АЛТ (флюктуация), обычным представляется исход в ХГ-С. При образовании “плато” в уровне сывороточной АЛТ, находящегося выше границы нормы, речь несомненно идет о хронизации печеночного процесса [33, 202].

Естественное течение ХГ-С может варьировать, в частности, выделяются три основных клинических варианта: с частыми обострениями (рецидивирующее течение), медленно прогрессирующее без обострений и бессимптомное. Для первого характерны флюктуирующие уровни сывороточных АЛТ и HCV ДНК, вариабельность гистологической картины. Второй вариант характеризуется незначительным повышением уровня трансаминаз сыворотки; как правило, HCV ДНК обнаруживается в сыворотке длительное время, гистологическая картина также вариабельна [71,131]. О бессимптомном течении ХГ-С обычно упоминают при обсуждении так называемого “здорового носительства” HCV, хотя терминологически последнее, по мнению некоторых авторов, несостоятельно и не может отражать истинного состояния инфицированного HCV, поскольку нормальный уровень АЛТ не является критерием отсутствия активности процесса в печени, а при морфологическом исследовании ткани печени “здоровых носителей” чаще выявляются изменения, характерные как для ХГ различной степени активности, так и, в ряде случаев, для ЦП [18].

Патогенез ХГ-С не ясен [49,50,53,83,95,167]. Обсуждаются два основных варианта реализации патогенных свойств HCV: прямой цитопатический эффект HCV (“факторы инфекта”) и иммунопатологические механизмы (“факторы хозяина”). Единодушно признается существование обоих патогенетических факторов, однако разные авторы придерживаются разных точек зрения на удельный вес и преобладание каждого из них в общей картине патологии, обусловленной инфицированием HCV [29,78,95]. К “факторам хозяина”, возможно, определяющим характер течения HCV-инфекции, следует отнести и профиль антигенов гистосовместимости: доказана связь между HLA-гаплотипом и возможностями иммунного ответа влиять на исход HCV-инфекции. Наличие HLA-DR5, по данным некоторых авторов, играет протективную роль при HCV-инфекции и сопутствует более мягкому, бессимптомному течению заболевания с минимальными изменениями в ткани печени [163]. Тесная связь HCV с развитием аутоиммунного гепатита подвергалась до последнего вре-

мени сомнениям, поскольку данные первых исследований в этой области были искажены значительным количеством ложнопозитивных результатов при исследовании антител к HCV (невысокая специфичность первого поколения тест-систем; наличие сопутствующего фактора IgG)[130]. В то же время несомненно теснейшая связь HCV-инфекции и аутоиммунного гепатита II типа, характеризующегося обнаружением в 44-86% случаев печеночно-почечных микросомальных антител I типа (anti-LKM1) [126,130,205]. Доказана выраженная гомология специфических ядерных белков HCV и мембранных пептидов хозяина, определяющих активацию иммунного ответа на HCV-специфический GOR-аутоэпитоп. В настоящее время идентифицирован ряд клеточных рецепторных структур человека, идентичных антигенным структурам HCV, что дает основания говорить о роли антигенного перекреста в развитии аутоиммунных процессов при хронической HCV-инфекции [26,33]. У больных ХГ, серопозитивных по антиядерным антителам (ANA) и антителам к гладкой мускулатуре (SMA), рекомендуется исследование анти-HCV с использованием высокоспецифического иммуоблоттинга (RIBA III) [29,67]. Концепцию ведущей роли иммунопатологических механизмов в развитии ХГ-С подтверждает также связь цитотоксических Т-клеток и HLA-I с некрозом гепатоцитов при ХГ-С [63]. Ранее цитотоксические Т-клетки, сенсibilизированные к неструктурным регионам HCV, были выделены и клонированы из печеночной ткани инфицированных HCV, что доказывает роль иммунопатологического фактора в этиологии печеночных некрозов [109]. С другой стороны, обширные изменения, часто наблюдаемые в тканях, инфицированных HCV, и относительно низкая концентрация лимфоцитов в зоне повреждения дают основания предполагать наличие прямого цитопатического эффекта HCV [55, 62].

Обнаружение HCV RNA (как “плюс”-, так и “минус”-цепей) в периферических мононуклеарах дает основания предполагать наличие резервуара HCV в иммунонеприкосновенной зоне, что может обуславливать как развитие внепеченочных проявлений HCV-инфекции, так и резистентность к ПВТ, высокую частоту рецидивов ХГ-С. Данные о роли периферических мононуклеаров противоречивы, и этот вопрос находится в стадии изучения [148, 159, 164, 183, 216].

Отмечается роль HCV как фактора, непосредственно стимулирующего эндогенную продукцию ИФН. В частности, доказана роль HCV как индуктора гена p44, входящего в группу генов, определяю-

щих выработку ИФН- α и - β . Однако уровень эндогенного ИФН, как предполагается, слишком низок, чтобы обеспечить элиминацию HCV [112].

Лечение ХГ-С интерфероном- α

Идея подавления активности воспалительного процесса в ткани печени была основой первых попыток лечения ХГ-С. Но нестероидные противовоспалительные препараты были исключены из ряда применяемых для лечения ХГ-С в связи с их крайне низкой эффективностью при изолированном применении [21,58,77]. Результаты проведенных исследований позволили сделать вывод о низкой эффективности коротких курсов кортикостероидов в лечении ХГ-С [76,196]. Подтвердились данные о быстром прогрессировании ЦП-С на фоне иммуносупрессивной терапии, усиливающей репликацию HCV [60,196].

Попытки лечения ХГ-С ацикловиром продемонстрировали отсутствие эффективности подобных препаратов [160]. В настоящее время продолжаются исследования влияния на течение ХГ-С монотерапии урсодезоксихолевой и тауроурсодезоксихолевой кислотой [52,174,192], рибавирином [79,115,206], нативным бета-интерфероном [40,120,147] и другими препаратами но, по данным большинства авторов, эффективность лечения ХГ-С вышеперечисленными средствами крайне низка.

Интерфероны (ИФН) были открыты А. Isaaks и J. Lindenmann. В первой работе, посвященной биологии интерферонов (1957 г.), отмечена разнородность этой группы биологически активных веществ белковой природы, различное их происхождение и установлена способность клеток-эукариотов вырабатывать различные интерфероны на разные стимулы [103]. Установлен спектр активности интерферонов: антипролиферативный, иммуномодуляторный, противовирусный и определяющий дифференциацию клеток эффекты [32, 184].

Выделяют три основные группы интерферонов: α , β и γ . Все интерфероны представляют собой полипептиды, состоящие из 145-166 аминокислот, имеющие молекулярную массу 17-20 тысяч дальтон [6,207]. Наиболее эффективными и коммерчески доступными стали две основных группы препаратов ИФН- α : донорские (нативные) - лимфобластоидный и лейкоцитарный ИФН- α и высокоочищенные рекомбинантные - реИФН- $\alpha 2\alpha$, реИФН- $\alpha 2\beta$.

Первое упоминание в литературе о лечении ИФН- α ХГ относится к 1976г.: применение человеческого лейкоцитарного ИФН- α в лечении ХГ, обусловленного инфицированием вирусом гепатита В,

описано Н.Greenberg и соавт.[86]. В начале 80-х гг. проводились доклинические испытания эффективности ИФН [151,211]. Первая работа о лечении ХГ-С ИФН- α опубликована J. Hoofnagle и соавт. в 1986 г.[95]. Десять больных получали ИФН- α в дозе от 0.5 до 5 млн МЕ, единственным негистологическим маркером активности ХГ служила АЛТ. В этом исследовании было продемонстрировано, что: 1) альфа-ИФН эффективен в меньших дозах, нежели использовавшиеся ранее дозы ИФН для лечения ХГ-В и ХГ-Д; 2) снижение уровней сывороточной АЛТ в начале лечения ИФН предполагает наличие противовирусного эффекта препарата и, следовательно, свидетельствует о вирусной этиологии заболевания; 3) характерным является развитие рецидивов болезни после прекращения лечения, что может свидетельствовать об отсутствии успеха в элиминации предполагаемого вирусного агента.

В течение последующих четырех лет было проведено 4 рандомизированных контролируемых исследования с идентичными протоколами. Оценивалась эффективность интерферона- α в дозе 3 млн МЕ, трижды в неделю, на протяжении 6 месяцев. Несмотря на то, что эти исследования проводились в разных географических регионах, их результаты оказались близкими. В частности, у 42% больных была отмечена нормализация уровней трансаминаз, что в течение некоторого времени рассматривалось большинством авторов в качестве эквивалента “полного ответа” [41,59,136,186].

С появлением высокочувствительных и специфичных методов выявления антител к HCV и HCV RNA стала очевидной связь “биохимического ответа” (снижения уровня АЛТ) сыворотки с прекращением или снижением вирусемии до уровня, недоступного для определения с помощью существующих высокочувствительных методов. Таким образом, был сделан вывод о связи начального ответа на ИФН с противовирусной активностью последнего. Однако высокая частота рецидивов подтвердила давнее предположение о том, что ИФН не способен уничтожить вирус, который продолжает персистировать как в сыворотке крови и ткани печени, так и в других органах и тканях (в том числе в мононуклеарах периферической крови, т.е. в иммуннеприкосновенной зоне) [83,211]. Представляют также интерес сообщения о возможности процесса регенерации гепатоцитов при лечении ХГ-С ИФН- α : в гепатоцитах больных, леченных ИФН, определяется экспрессия ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) [89].

В настоящее время принято считать, что положительный эффект ИФН у больных ХГ-С связан с по-

давлением репликации вируса и его патогенной активности, а не с уничтожением HCV, которое можно бы было считать полным излечением [58,194].

Динамичное развитие технологии рекомбинантных ДНК привело в конце 70-х гг. к возможности клонирования человеческих генов, определяющих продукцию интерферонов, в частности ИФН- α , в культуре *E. coli* [85,151]. В настоящее время известно, по меньшей мере, 16 различных подтипов ИФН- α : ДНК-секвенирование проведено для большинства известных молекул ИФН- α . Три из них - альфа-2а, альфа-2b и альфа-2с (отличающиеся последовательностью аминокислот в 23-й и 34-й позиции) выделены в качестве наиболее перспективных, разработана технология высокой степени их очистки. Ген, кодирующий ИФН- α 2 β , описан M.Streuli и соавт. в 1980 г. ИФН- α 2 β состоит из 165 аминокислот, имеет молекулярную массу 19.300 дальтон и изоэлектрическую точку около 6.0 [197]. Препарат рекИФН- α 2 β , производимый Schering-Plough Corporation (США), отвечает стандартам ВОЗ для интерферонов [85,102,151].

Установлено, что рекИФН- α 2 β отличается от рекИФН- α 2а отсутствием в 23-й позиции аминокислотной последовательности одной аминокислоты - N-терминального метионина [151]. Этим объясняется менее частое появление у пациентов, получающих лечение, антител к вводимому рекИФН- α 2 β [23,24,211]. Нейтрализующие антитела (НА) и связывающие антитела (СА) к рекИФН- α 2 выявляются при помощи гемагглютинации в культуре WISH-клеток и ИФА соответственно. По данным ряда авторов, частота обнаружения НА существенно выше у больных на фоне лечения ХГ-С рекИФН- α 2а, при этом частота рецидивов заболевания и клиническая резистентность к лечению в этой группе также были выше по сравнению с контролем [23]. Предполагается, что высокий уровень НА может обуславливать резистентность к выбранному типу рекИФН- α и требует смены препарата ИФН [23]. Определенных закономерностей влияния СА на результат противовирусного лечения рекИФН- α не выявлено. СА обнаруживаются у больных, не ответивших на лечение рекИФН- α в более ранние сроки, однако с той же частотой, что и у ответивших. Суждение о роли НА и СА при лечении ХГ-С препаратами рекИФН- α требует дальнейшего изучения данного феномена [60,71,167].

В большом количестве контролируемых, стандартизированных и рандомизированных исследований были подтверждены все основные выводы первого оригинального исследования. В США на основании результатов первого исследования доза 3 млн

МЕ рекИФН- α 2 β , трижды в неделю в течение 6 месяцев стала стандартной для первичного курса противовирусной терапии ХГ-С [49,58].

С учетом полученных данных были определены цели, которые преследуются при проведении противовирусной терапии ИФН- α [202], нашедшие отражение в критериях оценки ответа больного на противовирусное лечение. Критериями полноты ответа на противовирусное лечение большинство авторов считают:

1) нормализацию (или снижение на 50% и более) уровня сывороточной АЛТ, отражающего активность цитолитических процессов в печени;

2) исчезновение сывороточной HCV RNA, обнаружение которой свидетельствует о продолжающейся репликации вируса;

3) позитивные изменения морфологической картины при повторном (в связи с окончанием курса лечения) исследовании ткани печени (снижение активности иммуновоспалительного процесса) [49, 50, 58, 71, 135, 217].

В последние годы намечается тенденция отказа от повторных биопсий печени (но не исходного гистологического исследования) по окончании курса противовирусного лечения. Большинство исследователей полагает, что ранняя повторная биопсия нецелесообразна [49,50] в связи с относительно высокой частотой обострений (до 60%) и необходимостью проведения повторного курса ПВТ, позволяющей увеличить частоту ответа на лечение.

В настоящее время общепринятые критерии оценки ответа на противовирусное лечение ХГ-С основаны на определении уровней трансаминаз (в частности АЛТ - "суррогатного" маркера активности пече-

ночного процесса) и HCV RNA в сыворотке крови [204].

Полный ответ определяется нормализацией уровня АЛТ и отсутствием виремии после прекращения лечения. Стойкий полный ответ - нормальный уровень АЛТ и отсутствие виремии в течение 6 месяцев и более по окончании лечения.

Частичный ответ характеризуется снижением уровня АЛТ на 50% (без нормализации) при сохраняющейся виремии.

Отсутствие ответа констатируется при отсутствии значимого снижения уровней трансаминаз и сохраняющейся виремии.

В качестве преходящего ответа рассматривается вариант развития рецидива - подъем уровня АЛТ и появления виремии в сроки до 6 месяцев после окончания курса лечения.

Выделяется ответ по типу "цитолитического криза" - подъем уровней трансаминаз на фоне лечения при сохраняющейся виремии. В основе этого феномена лежит гибель инфицированных HCV гепатоцитов под влиянием стимулированных ИФН Т-цитотоксических лимфоцитов. В большинстве случаев цитолитический криз развивается на 4-12-й неделях лечения и трактуется как благоприятный прогностический признак, связанный с ранней элиминацией вируса. По данным разных авторов, он наблюдается у 6-27% больных, получающих лечение ИФН- α [28, 110, 122, 124, 178, 183].

Результаты ряда исследований, доказывающих связь "биохимического" ответа с благоприятными морфологическими изменениями в ткани печени у больных ХГ-С, получавших лечение рекИФН, представлены в табл.1.

Таблица 1.

Биохимические и морфологические изменения у больных ХГ-С, получавших лечение ИФН- α

Автор, год, источник	Количество больных	Дозы (млн МЕ) / режим (введений в неделю)	Продолжительность, недель	% больных с нормализацией уровня АЛТ	% больных со стойким ответом (через 6 мес. после окончания лечения)	Гистологическое улучшение	Наличие контрольной группы
Davis, 1989 [59]	58	3/3	24	45	-	+	+
Saracco, 1990 [186]	26	3/3	24	69	-	+	+
Marcellin, 1991 [135]	18	3/3	24	72	-	+	+
Cimino, 1991 [47]	33	3/3	24	52	-	+	+
Causse, 1991 [41]	28	3/3	24	56	-	+	+
Colombo, 1991 [48]	35	6-3-6	48	89	-	+	+
Jouet, 1994 [108]	37	3-1/3	48	59	40	-	-
Piazza, 1993 [168]	24	3/3	48	58	37	-	-
Poynard, 1993 [171]	103	3/3	72	54	-	-	-
Reichard, 1994 [175]	40	3/3	60	60	37	-	-
Hwang, 1995 [98]	50	3/3	24	76	-	-	+

"-" нет данных.

В связи с большим объемом данных проведенных исследований не представляется возможным привести детализированные результаты каждого из этих исследований в отдельности. Для обработки и обобщения результатов таких исследований, как правило, используется мета-анализ, позволяющий выделить и обобщить наиболее значимые сравнимые данные.

В 1991 г., F. Tine и соавт. был проведен мета-анализ 17 рандомизированных исследований эффективности рекомбинантного и лимфобластоидного интерферона в лечении ХГ-С. Авторами оценивалась эффективность кратковременных (2-6-месячных) курсов ИФН- α в минимальной дозе 2 млн МЕ трижды в неделю. По результатам этого мета-анализа общий уровень наблюдаемых ремиссий при лечении лимфобластоидным ИФН- α составил 52%, а рекомбинантным - 40-54% в ранние сроки (до 6 месяцев) после прекращения лечения. Для более продолжительных 9-18-месячных курсов лечения рекомбинантным и лимфобластоидным ИФН- α , общий уровень ремиссий составил 27-52% и 47-54% соответственно [204]. Мета-анализ ряда исследований, проведенный P. Malaguagna и соавт. в 1995 г. [132] был подвергнут убедительной критике в связи с тем, что среди факторов, влияющих на результат лечения, не рассматривалась продолжительность курсов противовирусной терапии и анализировались данные, касающиеся не только ХГ-С, но и ОВГ-С. Мета-анализ данных рандомизированных клинических исследований эффективности рекомбинантного и лимфобластоидного интерферона- α в отношении ХГ-С, корректный методологически, был проведен F. Bardelli и соавт. [27]. Были проанализированы данные 21 исследования, 16 - с рекомбинантным ИФН- α , 5 - с лимфобластоидным. Во всех исследованиях контрольные группы были представлены больными, получавшими плацебо или не получавшими лечения. Фиксированным критерием оценки эффективности являлась нормализация сывороточной АЛТ. Исследования отличались по продолжительности, исходно планировались разные сроки оценки эффекта противовирусного лечения. Проводилось два типа мета-анализа: 1) в целях оценки эффективности ПВТ на разных этапах периода лечения; 2) для оценки риска развития рецидивов после прекращения лечения. Результаты первого мета-анализа продемонстрировали, что нормализация АЛТ наблюдалась в группах, получавших лечение, у 37% больных в первые 24 недели, у 44% больных - через 48 недель от начала лечения. Второй мета-анализ показал, что у 47% больных через 12-60 недель после окончания лечения сохранялась стойкая нормализация АЛТ. Несмотря на удовлетво-

рительные результаты, полученные в каждом из исследований, общий результат мета-анализа (статистически достоверный) свидетельствует о достижении ремиссии через 24 недели после окончания лечения только у 17% больных. Общий уровень ремиссии для рекомбинантного ИФН- α составил 16%, для лимфобластоидного - 25%. В то же время, по мнению авторов мета-анализа, на основании результатов проведенных исследований без данных длительного наблюдения преждевременно делать окончательные выводы.

HCV RNA рассматривается в настоящее время подавляющим большинством исследователей в качестве обязательного критерия оценки эффективности ПВТ [78,106,141,147,206]. J.Lau и соавт. [123], G.Diodati и соавт. [65] считают, что эффективность противовирусной терапии следует оценивать не по снижению сывороточной АЛТ, а по прекращению репликации HCV, поэтому клиническое значение уровня HCV RNA сыворотки крови (вирусологический критерий ответа) превосходит роль уровня АЛТ (биохимический критерий ответа) в качестве критерия оценки эффективности ПВТ [17,87]. По результатам исследования, проведенного S. Iino и соавт. [99], основным критерием оценки ответа на лечение ИФН- α 2 β рекомендуется считать определение HCV RNA. Установлено, что у больных с высоким уровнем виремии на фоне нормализовавшейся АЛТ рецидивы заболевания развиваются чаще и в более ранние сроки после окончания курса ПВТ [187]. Важным прогностическим фактором служит уровень виремии, устанавливаемый с помощью количественного определения HCV RNA (или "титрования" HCV RNA - определения количества копий РНК). Так, в исследовании T. Aiyama и соавт. [17], "титры" HCV RNA до начала лечения были значительно ниже у тех больных, которые позже полноценно ответили на ПВТ. Группа состояла из 27 больных. После окончания лечения у 3 больных с "полным ответом", но исходно высоким уровнем виремии, были отмечены рецидивы заболевания. Через 12-24 месяца после прекращения лечения рецидивов не наблюдалось у больных с низким уровнем виремии [13] или с полным отсутствием HCV RNA в сыворотке крови [11]. Близкие результаты получены и в других исследованиях [187]. В оригинальном исследовании M. Terada и F. Ikegami [200] с помощью многофакторного анализа были обработаны данные о 156 больных, леченных ИФН- α : у 39.1% больных отмечен "биохимический" ответ (нормализация АЛТ) на ПВТ, но только у 29% больных в той же группе HCV RNA была отрицательной после прекращения лечения.

“Полный” ответ, по результатам данного многофакторного анализа, находится в прямой зависимости от уровня сывороточной HCV RNA и генотипа HCV.

Противоположные результаты о роли генотипа HCV получены в исследовании M.Yamada и соавт. [220]. В этой работе подчеркивается значение уровня виремии в прогрессировании ХГ-С, резистентности последнего к лечению, но отрицается роль генотипа вируса, особенно с учетом наличия у каждого пациента индивидуальной популяции квазивидов HCV и гипервариабельности генома HCV. Последнее обстоятельство затрудняет создание единой классификации генотипов HCV, чем и обусловлено существование в настоящее время, по меньшей мере, шести рабочих классификаций [45,46,146,155,195].

Интерпретация изменений других серологических маркеров HCV на фоне лечения ХГ-С неоднозначна. Имеются данные о снижении титра анти-c100(NS₄) у ответивших на ПВТ [99], прослеживается зависимость их титра от продолжительности лечения и доз ИФН, однако их использование сложно и малоинформативно. Большую роль в качестве критериев прекращения репликации HCV могут сыграть anti-NS₅ и anti-Core IgM, особенно в тех случаях, когда количественное определение HCV RNA недоступно и/или имеются противоречивые результаты качественного определения HCV RNA (например, в разных ПЦР-лабораториях) [29,53,77,110].

Практический интерес представляет использование различных доз, режимов и продолжительности ПВТ. Доказана низкая эффективность ежедневной дозы 1 млн МЕ ИФН- α [92]. Лечение высокими дозами ИФН- α (6 млн МЕ трижды в неделю) обуславливает риск развития плохо переносимых побочных эффектов. До 60% пациентов вынуждены отказываться от такой схемы в связи с развитием тяжелого гриппоподобного синдрома [137]. В настоящее время исследуется возможность использования в лечении высоких доз (6, 9 и 10 млн МЕ трижды в неделю или ежедневно) рекИФН- α 2, однако, по мнению большинства исследователей, в связи с высоким риском развития тяжелых побочных эффектов рекомендовать подобные схемы для широкого применения не следует, и наблюдение за больными, получающими лечение высокими дозами ИФН- α , следует осуществлять только в специализированных гепатологических центрах, располагающих соответствующим опытом [27,49,58].

По мнению большинства авторов, перспективы успеха в лечении ХГ-С связаны с комбинированной противовирусной терапией [88,167,172,200,203].

Наиболее удачной в настоящее время признается комбинация рекомбинантного ИФН- α с рибавирином, особенно в случаях резистентности к монотерапии ИФН- α или при обострениях ХГ-С после первичных курсов лечения ИФН- α [37,49,115,190,191]. Частота стойкого ответа в группах пациентов, получавших такую комбинацию в качестве начального курса ПВТ, достигает 45-75%. В группе пациентов с обострением течения ХГ-С после начального курса противовирусного лечения ИФН- α и не ответивших на первый курс лечения ИФН- α частота стойкого ответа при комбинированной ПВТ может достигать 60%. Однако окончательные выводы по результатам текущих международных многоцентровых клинических исследований могут быть сделаны только после их окончания.

Комбинированное лечение ИФН- α и урсодезоксихолевой кислотой в суточной дозе 500-1000 мг [22,34,192] повышает частоту ответа на начальный курс лечения на 10-15% (в качестве основного критерия используется уровень АЛТ), особенно при наличии у больных ХГ-С признаков аутоиммунной активности. Таким же эффектом сопровождается комбинация ИФН- α с тауродезоксихолевой кислотой (500-750 мг/сутки) [52].

Исследуются возможности комбинированной противовирусной терапии, при которой в качестве компонентов, помимо рекомбинантного ИФН- α , применяются: колхицин [210], азидотимидин [213], бета-ИФН [194], рекомбинантный гранулоцитостимулирующий фактор [161], нестероидные противовоспалительные препараты (теносикам) [142],], 6-метилпреднизолон (при смешанной криоглобулинемии II типа) [56], глицеризин (неоминофаген С, SNMC) и его компоненты. Имеются данные о высокой эффективности комбинации ИФН- α и глицеризина в отношении виремии [104,157]. В настоящее время предпринимаются попытки лечения ХГ-С ИФН- α в сочетании с препаратами, препятствующими фиброгенезу, и ингибиторами активности макрофагов, в частности D-пеницилламином. Применение D-пеницилламина, однако, может ограничиваться высокой частотой побочных эффектов (преимущественно, кожных реакций и цитопении) [50].

Представляют интерес отдельные сообщения о прекращении репликации HCV после введения иммуноглобулина в растворе с низкой pH [128], об исчезновении виремии у больных СПИДом при суперинфекции HDV, что косвенно подтверждает возможность вирусной интерференции [72].

Необходимость осторожного назначения противовирусного лечения рекИФН- α 2 β в отдельных группах больных подчеркивается сообщениями о нежела-

тельных явлениях, связанных с проведением такого лечения. Так, имеются сообщения о разрыве быстро растущей ГЦК на фоне лечения ИФН [158], о возникновении аутоиммунных процессов или нарастании их активности у больных ХГ-С (индукция аутоиммунного гепатита, нарастание титров ЛКМ-I, антифосфолипидных антител, антител к тиреоглобулину) [55,138,149,152,173], об ухудшении состояния больных ХГ-С, находящихся на гемодиализе [170], повышении риска отторжения трансплантата у пациентов после пересадки печени [74].

Побочные эффекты, развивающиеся в связи с лечением рекомбинантным ИФН- α , как отмечено в большинстве исследований, зависят в основном от дозы препарата и режима лечения. Во всех исследованиях отмечается высокая частота развития гриппоподобного синдрома у большинства больных в течение первых недель лечения рекИФН- $\alpha 2\beta$. Для подавляющей части представленных в табл. 2 побочных явлений характерна транзиторность. Степень их

выраженности определяет возможность продолжения лечения или коррекции дозы, однако последнее изучено недостаточно [47,58,108,167,168,171,175,187]. На примере рандомизированного исследования трех различных режимов лечения ХГ-С [44] эта закономерность ясно прослеживается (табл. 2).

Развитие аутоиммунного тиреоидита также рассматривается в качестве побочного эффекта при проведении противовирусной терапии рекИФН- $\alpha 2\beta$. Чаще значимое повышение уровня антител к тиреоглобулину на фоне лечения рекИФН- $\alpha 2\beta$ обнаруживается у больных с исходной патологией щитовидной железы [10,71]. Могут наблюдаться клинические проявления как гипо-, так и гиперфункции щитовидной железы. А.Тран и соавт. полагают, что имеет место гомология отдельных аминокислотных фрагментов протеинов HCV и щитовидной железы, и лечение рекИФН- $\alpha 2\beta$ только "снимает маску" с латентно протекающего HCV-обусловленного аутоиммунного тиреоидита [167,209].

Таблица 2

Побочные эффекты при различных режимах лечения рекомбинантным ИФН- $\alpha 2\beta$ (%).

Побочные эффекты	6 МЕ трижды в неделю, 12 мес. (n=59)	3 МЕ трижды в неделю, 12 мес. (n=61)	6 МЕ трижды в неделю, 6 мес. (n=54)
Гриппоподобный синдром	61	33	63
Слабость	17	28	44
Депрессия	7	17	22
Головокружения	1	3	2
Выпадение волос	2	21	24
Снижение веса (более 5 кг)	10	16	27
Лейкопения (менее 3000 /мм ³)	0	16	10
Тромбоцитопения (менее 100.000/мм ³)	4	7	3
Периферическая нейропатия	1	0	0
Аутоиммунный гепатит	0	1	0
Эпилептический припадок	0	1	0

Среди наиболее серьезных побочных эффектов ИФН- α в литературе упоминается возможный атерогенный эффект. P.Malaguagnea сообщает о статистически достоверном повышении сывороточных триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), об общем росте индекса риска сердечной патологии (ХС-{липопротеиды низкой плотности}/ ХС-{липопротеиды высокой плотности}; ApoB/ApoA1) на фоне лечения ХГ ИФН- α [133]. Французские исследователи установили, что на фоне лечения ИФН- α достоверно (p<0.005) увеличивается содержание сывороточных триглицеридов и снижается уровень Apo A1 сыворотки. В качестве объяснений этому факту рассматриваются гипотезы об ингибировании эндотелиального липолиза через угнетение ИФН- α активности липопротеин-липазы, о стимуляции ИФН- α синтеза

триглицеридов в печени и о снижении синтеза гепатоцитами Apo A1 [117]. Противопоказания к лечению ИФН- α определяются с учетом известных побочных эффектов и риска развития описанных нежелательных явлений.

Выделяются особые группы больных ХГ-С, в которых имеет значение не только HCV-инфекция с развитием заболевания печени, но и другие заболевания и состояния, определяющие возможность назначения и коррекции курсов ПВТ.

Так, отмечается благоприятное влияние лечения ИФН- α на течение смешанной криоглобулинемии у больных, инфицированных HCV, что позволяет предполагать ее вирусную этиологию. Представляет интерес клиническое наблюдение C.Schirgen и соавт. у больного на протяжении 6 лет наблюдения диагности-

ровались: васкулит, острая уртикарная сыпь, смешанная криоглобулинемия II типа с синдромом Рейно, периферическая полинейропатия, сухой синдром, ХГ-С. На фоне многолетнего лечения кортикостероидами состояние прогрессивно ухудшалось. С учетом наличия HCV RNA в сыворотке и криопреципитатах, картины ХГ-С, было начато лечение рИФН- α 2 β (3 млн МЕ трижды в неделю). На фоне ПВТ отмечена ремиссия васкулита и полинейропатии, значимое снижение количества HCV RNA в сыворотке и криопреципитатах, в дальнейшем - полная ремиссия как смешанной криоглобулинемии, так и ХГ-С [189]. В группе из 18 больных ХГ-С со смешанной криоглобулинемией II типа проводилось 12-месячное лечение рИФН- α 2 β , под контролем биохимических и вирусологических показателей, с морфологическим исследованием ткани печени и костного мозга. Прекращение HCV-виремии с полной ремиссией смешанной криоглобулинемии достигнуто у 4 больных [143]. Описано клиническое наблюдение больной ХГ-С с рецидивирующей сосудистой пурпурой на фоне смешанной криоглобулинемии II типа (моноклональный IgM-каппа парапротеин, поликлональные IgG) и присутствием HCV RNA в сыворотке и криопреципитатах. Терапия преднизолоном (25 мг/сут) и циклофосфамидом (100 мг/сут) была безрезультатной. После начала лечения рИФН- α 2 β (5-3 млн МЕ, трижды в неделю) в течение 5 недель наблюдалась полная ремиссия васкулита и исчезновение криоглобулинов. На протяжении последующих 9 месяцев лечения рецидивов васкулита не наблюдалось, однако на клинико-лабораторную активность ХГ-С лечение не повлияло [66]. В исследовании R. Johnson и соавт., криоглобулинемия часто (до 59%) выявлялась у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с ХГ-С. HCV RNA обнаружена как в сыворотке, так и в криопреципитатах. На фоне 6-12 месячного лечения ИФН- α наблюдалась положительная динамика: прекращение виремии, значимое снижение протеинурии. Однако у всех больных отмечены рецидивы почечного процесса и ХГ-С после окончания курса ПВТ [107].

В группе больных злокачественными опухолями на фоне лечения цитостатиками с выявленным ХГ-С проводилось лечение рИФН- α 2 β в дозе 4 МЕ/м² трижды в неделю на протяжении 6 месяцев. У половины больных отмечена нормализация уровня трансаминаз, однако прекращения виремии не удалось добиться ни у одного больного [42].

Описана отрицательная динамика в течении первичного билиарного цирроза у больных с HCV-инфекцией, по поводу которой проводилось лечение рИФН- α 2 β по стандартному протоколу [129].

Особый интерес представляет лечение ХГ-С у больных, перенесших трансплантацию различных органов и тканей. T. Wright и соавт. проанализированы результаты лечения ХГ-С у 18 больных после трансплантации печени. Полный ответ на проведенный курс ПВТ наблюдался у 28%, в то время как эпизоды повышения уровня трансаминаз на фоне лечения наблюдались у 72% больных. У всех больных на фоне ПВТ было отмечено снижение уровня виремии (при количественном исследовании HCV RNA), однако морфологическое исследование ткани печени в динамике не выявило существенных изменений активности печеночного процесса. После прекращения курса ПВТ у всех больных уровень HCV RNA вырос до исходного [218].

В лечении ВИЧ-инфицированных больных ХГ-С использовался рекомбинантный ИФН- α 2 β , 3 млн МЕ трижды в неделю, в течение 24 недель. Ремиссия печеночного процесса была достигнута у 5 из 14 пациентов, переносимость лечения была удовлетворительной, ограничения по использованию препарата определялись уровнем лимфоцитов CD4 (не менее 500) [185].

Лечение больных ХГ-С, употребляющих алкоголь более 70 г в сутки, редко приносит успех. Нормализации уровня АЛТ в исследуемой группе не отмечено, HCV RNA исчезла у 12%. У 42% больных, употребляющих менее 70 г алкоголя в сутки, стойко нормализовался уровень АЛТ, у 20% исчезла из сыворотки HCV RNA. В контрольной группе (непьющие) АЛТ стойко нормализовалась у 53%, и HCV RNA исчезла у 58% больных [139,156].

Прогностические факторы при лечении ИФН- α

Прогностические факторы ответа на лечение (predictors of response) ХГ-С в настоящее время активно изучаются и рассматриваются разными авторами в различной по значимости последовательности. M. Rizzetto, например, считает предикторами удовлетворительного ответа на лечение ХГ-С следующие факторы: 1) короткую продолжительность заболевания и отсутствие ЦП; 2) низкое содержание железа в ткани печени (ниже 1100 mg/g); 3) низкий уровень виремии, любой генотип HCV, кроме 1 [50]. Достоверное прогнозирование результата лечения ХГ-С ИФН- α в настоящее время затруднительно. По мере обработки данных первых многоцентровых исследований эффективности интерферона- α в лечении ХГ вирусной этиологии выявились особенности ответа на противовирусную терапию в зависимости от пола и возраста. Определены некоторые биохимические, иммунологи-

ческие и вирусологические критерии, на основании которых стало возможным выделение больных, у которых позитивный ответ на лечение будет более вероятен, нежели отсутствие ответа. Использование таких критериев давало возможность выделять среди больных ХГ “идеальных кандидатов” для успешного проведения противовирусной терапии. В дальнейшем некоторыми авторами были детально проанализиро-

ваны как результаты крупных многоцентровых исследований, так и статистические методы, применявшиеся для обработки результатов и служившие основанием для выделения прогностических критериев. В табл. 4 приведено сравнение групп факторов для прогнозирования ответа на лечение ХГ-С, выделенных на основании результатов применения разных статистических методов.

Таблица 4

Факторы, связанные с полным ответом на лечение ИФН-α.

Статистический анализ	Благоприятные прогностические факторы
Монофакторный	<p>Факторы, относящиеся к лечению: Доза 3 млн МЕ трижды в неделю [60,217] Нормальный вес / высокая доза [217]</p> <p><i>Демографические данные</i> Женский пол [41] Молодой возраст [41,166,193] Использование наркотиков в анамнезе [193] Спорадические случаи [166] Короткая продолжительность заболевания [217]</p> <p><i>Гистологические данные</i> Исходное наличие ХПГ [60,217] Отсутствие ЦП [41,186,217]</p> <p><i>Биохимические показатели</i> Отсутствие “перегрузки железом” [166,193,215] Низкий уровень АСТ [166] Низкий уровень билирубина [166]</p> <p><i>Вирусологические данные</i> Зависимость от генотипа [224] Низкий уровень сывороточной HCV RNA [123]</p>
Многофакторный	<p>Факторы, относящиеся к лечению: Вес менее 86 кг [60]</p> <p><i>Гистологические данные</i> ХПГ [60] Отсутствие ЦП [166]</p> <p><i>Биохимические показатели</i> Низкий уровень ферритина сыворотки [166] Нормальный уровень гамма-глутамилтранспептидазы [193] Низкий уровень желчных кислот [193]</p> <p><i>Вирусологические данные</i> Генотип 2 HCV (по Simmonds) [212] Низкий уровень сывороточной HCV RNA [88] Наличие 5.1.1 антител (RIBA) [193]</p>

G. Davis [58,60], M. Terada [200] отмечают некорректность применения монофакторных статистических методов с целью выделения прогностических критериев в связи с тем, что монофакторный анализ применим только для ретроспективной обработки статистических данных и выявления потенциальных факторов в причинно-следственных отношениях. По мнению G. Davis, для выделения прогностических

критериев, которые могут использоваться в дальнейших исследованиях и клинической практике, следует использовать многофакторный анализ, позволяющий с высокой точностью оценить степень истинного влияния каждого из отдельных факторов на исход процесса.

До сих пор нет окончательного понимания истинных механизмов действия ИФН. Предполагается как

прямой противовирусный эффект ИФН, так и стимуляция последним иммунных процессов, приводящих к элиминации вируса.

В соответствии с имеющимися в настоящее время данными, выработаны Американский (AASLD) и Европейский (EASL) Консенсусы по лечению гепатита С. По приведенным в них рекомендациям большинству больных ХГ-С с минимальной активностью последнего не требуется немедленного назначения противовирусной терапии [49,50]. Однако около 20% больных с более высокой активностью ХГ-С имеют риск прогрессирования заболевания и развития ЦП. Этой группе больных показано лечение ИФН- α на протяжении 12-18 месяцев, результатом которого становится стойкая клиничко-лабораторная ремиссия у 20% леченных. При назначении лечения ИФН следует учитывать известные прогностические факторы ответа. Оценка эффективности ПВТ должна включать клинические, морфологические, биохимические и вирусологические критерии. Продолжаются исследования, направленные на выявление факторов, определяющих ответ на ПВТ. Не обоснованы критерии отбора больных для проведения противовирусного лечения. В частности, нет единодушного мнения в отношении исходно нормальных значений трансаминаз, как показания к ПВТ, в том числе при репликации HCV. Остается открытым вопрос о целесообразности продолжения начального курса лечения ИФН- α у больных, не ответивших на него в ранние сроки.

Неясным остается феномен “ускользания” (escape) HCV от влияния ПВТ, его связь с режимом лечения и дозами препаратов, окончательно не установлено влияние доминирующего у больного генотипа HCV на исход противовирусного лечения. Эффективность подавления репликации HCV определяется, возможно, именно высокой частотой мутаций, реализующихся в “ускользании” вируса от действия различных химиопрепаратов, иммуномодуляторов или их комбинаций [51,70,125,167,203]. С другой стороны,

имеются данные о близкой возможности клинических испытаний ингибиторов протеиназы HCV, в частности, ингибиторов NS3-протеиназы, названной “ахиллесовой пятой” HCV [125]. Создание моноклональных антител против HCV в настоящее время признано нецелесообразным в связи с гипервариабельностью генома HCV и низкой иммуногенностью стандартных сывороток [54,144,226]. Активно ведется поиск ингибиторов репликации HCV, основной механизм действия которых направлен на подавление активности ферментов, обеспечивающих трансляцию или участвующих в сборке вирионов HCV (NS3 геликазы; NS5B РНК-зависимая РНК-полимераза; рибосомосвязывающий сайт, расположенный в 5'-нетранслируемой области РНК) [167]. В ближайшем же будущем, по мнению большинства авторов, в лечении ХГ-С будут доминировать комбинации ИФН- α с аналогами нуклеозидов (в первую очередь, с рибавирином) и, возможно, стимуляторы Т-хелперов или цитотоксических Т-лимфоцитов, интерлейкины различных классов [58,71,77,78,203]. Перспективна комбинация ИФН- α с урсодезоксихолевой кислотой [167].

Серьезными факторами, влияющими на решение о начале лечения, представляются относительно невысокая частота стойкого полного ответа (5-40%) и вероятность обострения ХГ-С в ранние сроки после прекращения лечения (до 60%), что служит поводом для повторного курса ПВТ. Выявление и обоснование прогностических факторов эффективности лечения ХГ-С имеет экономическое и социальное значение. Высокая стоимость препаратов ИФН- α не позволяет пренебрегать при назначении лечения ХГ-С критерием “стоимость-эффективность”, при этом должны приниматься во внимание так называемые прямые и непрямые расходы.

Перспективы изучения и лечения ХГ-С определяются, в первую очередь, реальными достижениями молекулярной биологии, молекулярной иммунологии и генетики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т., Хасаев А.Ш. Частота и клинические формы инфекции вируса гепатита С у пациентов из групп риска.// Стенд. докл. №219. Фальк симп. №92, СПб.: 1996.
2. Апросина З.Г. Хронические диффузные заболевания печени (современные тенденции). // Клиническая фармакология и терапия. 1996, 1, с. 14-19.
3. Апросина З.Г., Серов В.В. Хронические вирусные заболевания печени: патогенез и морфогенез, клиническая характеристика.// Тер. архив, 1995, 5, с. 77-80.
4. Беляков В.Д., Акимкин В.Г. Частота выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С в крови доноров.// Стенд. докл. №257. Фальк симп. №92, СПб.: 1996.
5. Горбаков В.В., Калинин А.В. Коррекция некоторых осложнений, развившихся на фоне лечения интерфероном-альфа2а больных хроническим гепатитом С.// Росс. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 1996, 4, 208.

6. Ершов Ф.И. Интерфероны. М.: Медицина, 1994, с. 16-55.
7. Ершов Ф.И. Противовирусные средства.// Клини. фармакол. и терапия. 1995, 4, 72-75.
8. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Мукомолов С.Л. "Носительство" вирусов гепатита В и С у лиц молодого возраста.// Стенд. докл. №348. Фальк симп. №92, СПб.: 1996.
9. Ивашкин В.Т., Горбаков В.В., Васильев А.П. и др. Эффективность лечения рофероном-А больных хроническим гепатитом С.// Росс. журн. гастроэнтерол. и гепат. 1996, 4, 208.
10. Крель П.Е., Игнатова Т.М., Апросина З.Г. и др. Опыт лечения хронического гепатита С интерфероном-альфа2b, человеческим лейкоцитарным интерфероном и комплексом цитокинов.// Клини. фармакол. и терапия. 1996, 1, с. 24-27.
11. Крель П.Е., Игнатова Т.М., Серов В.В. и др. Лечение хронического вирусного гепатита интерфероном-альфа2b, человеческим лейкоцитарным интерфероном-альфа и комплексом цитокинов.// Стенд. докл. №408. Фальк симп. №92, СПб.: 1996.
12. Крель П.Е., Карпов В.В. Хронический вирусный гепатит С - значение определения репликации вируса. В сб.: Клинический диагноз - лабораторные основы. Под ред. В.В. Миньшикова. М.: Лабинформ, 1997.
13. Крель П.Е., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. и др. Комплексное лечение интерферонами и цитокинами хронических заболеваний печени вирусной этиологии.// Клини. фармакол. и терапия. 1993, 2, с.50-51.
14. Серов В.В. Современная классификация хронических гепатитов.// Русск. мед. журнал. 1996, т. 4, 3, с. 179-183.
15. Хазанов А.И., Васильев А.П., Ивлев А.С. и др. К этиологии циррозов печени.// Росс. журн. гастроэнтерол. и гепат. 1996, т.6, 4, с. 209.
16. Acone N; Aquila G; Magliocca M. IFN in the treatment of chronic viral hepatitis. Efficacy and tolerance of lymphoblastoid alpha interferon in HIV-negative drug addicts and associated chronic active hepatitis C.// Clin.Ter. 1994 Nov; 145(11): 369-72.
17. Aiyama T et al. Changes in serum hepatitis C virus RNA titer and response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C.// Dig-Dis-Sci 1994 Oct.:2244-9.
18. Alberti A, Morsica G, Chemello L et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals.// Lancet 1992; 340: 697-98.
19. Alter HJ. Chronic consequences of non-A, non-B hepatitis. / In: Current Perspectives in Hepatology. Seeff LB, Lewis JH, Plenum Publishing, New York, 1989, 83-97.
20. Alter HJ. Clinical, virological and epidemiological basis for the treatment of chronic non-A, non-B hepatitis.// Journal of Hepatology 1990; 11 (Suppl. 1): S19-S25.
21. Andreone P; Cursaro C; Gramenzi A et al. Indomethacin enhances serum 2'5'-oligoadenylate synthetase in patients with hepatitis B and C virus chronic active hepatitis.// J Hepatol; 994;21(6):984-8.
22. Angelico M; Gandin C; Pescarmona E et al. Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon-alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow-up.// Am J Gastroenterol. 1995 Feb; 90(2): 263-9.
23. Antonelli G, Gianelli G, Currenti M et al. Antibodies to interferon (IFN) in hepatitis C patients relapsing while continuing recombinant IFN-a2 therapy.// Clin Exp Immunol 1996; 104: 384-87.
24. Arase Y; Kumada H; Chayama K . Interferon retreatment of nonresponders with HCV-RNA-positive chronic hepatitis C.// J Gastroenterol. 1994 Jun; 29(3): 299-304.
25. Balkwill FR. Peptide regulatory factors: interferons.// Lancet 1989; i: 1060-3.
26. Balkwill FR. Cytokine amplification and inhibition of immune and inflammatory responses.// J Viral Hep, 4, Suppl 2, 1997. pp 6-15.
27. Bardelli F, Messori A, Rampazzo R et al. Effect of recombinant or lymphoblastoid interferon-alpha on alanin aminotransferase in patients with chronic hepatitis C or chronic non-A, non-B hepatitis: A meta-analysis.// Clin Drug Invest 1995; 9 (5): 239-54.
28. Bellary S; Smith DG; Bankes P .High dose interferon alpha-2b therapy for chronic hepatitis C: an open label study of the response and predictors of response.// Am J Gastroenterol. 1995; 90(2): 259-62.
29. Bhandari BN; WrightTL. Hepatitis C: an overview.// Annu Rev Med.1995; 46: 309-17.
30. Bojic I; Lilic D; Radojic C. Deterioration of mixed cryoglobulinemia during treatment with interferon-alpha-2a.// J Gastroenterol. 1994 Jun; 29(3): 369-71.
31. Bon E; Cantagrel A; Moulinier L. [Rheumatic manifestations of chronic hepatitis C and response to the treatment with interferon alpha-2b] Manifestations rhumatologiques des hepatites C chroniques et reponse au traitement par interferon alpha-2b.// Rev Rhum Ed Fr. 1994; 61(7-8): 497-504.
32. Borden EC, Fall LA. Interferons: biological, cell growth, inhibitory, and immunological effects. Progress in Hematology 1981; 12:299-339.
33. Borrow P. Mechanisms of viral clearance and persistence.// J Viral Hep, 4, Suppl 2, 1997. 16-24.

34. Boucher E; Jouanolle H; Andre P et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: results from a controlled randomized trial in 80 patients.// *Hepatology*. 1995 Feb; 21(2): 322-7.
35. Bradley DW. Editorial: Prospects for a Hepatitis C Vaccine. American Liver Foundation Update (Fall 1994, <http://www.alf.org>).
36. Bradley DW. Enterically transmitted nonA, nonB hepatitis.// *Brit Med Bulletin* 1990; 46: 462-80.
37. Brillanti S; Garson J; Foli M et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa resistant chronic hepatitis C.// *Gastroenterology*. 1994 Sep; 107(3): 812-7.
38. Budillon G; Cimino L; Del Vecchio Blanco C et al. Long term follow-up evaluation in HCV chronic hepatitis treated with alpha-2b interferon. A comparison of two protocols [published erratum appears in *Ital J Gastroenterol* 1994, May;26(4):186;// *Ital J Gastroenterol*. 1994 Jan-Feb; 26(1): 16-20.
39. Camps J, Garcia-Granero M, Riezu-Boj JI et al. Prediction of the response of chronic hepatitis C to interferon alfa: A statistical analysis of pretreatment variables.// *J Hepatol* 1994; 21:12-17.
40. Cartabelotta A. Therapy of Chronic hepatitis C non responders to alfa-interferon: A preliminary report of intravenous natural beta-interferon. 5th UEGW, Paris, 1996, 41 1041 .
41. Causse X, Godinot H, Ouzan D et al. Comparison of 1 or 3 MU of interferon alfa-2b and placebo in patients with chronic non-A, non-B hepatitis.// *Gastroenterology* 1991; 101:497-502.
42. Cesaro S; Rossetti F; De Moliner L. Interferon for chronic hepatitis C in patients cured of malignancy.// *Eur J Pediatr*. 1994 Sep; 153(9): 659-62.
43. Chayama K [Serial amino acid sequence change in the hypervariable region of hepatitis C virus] *Nippon-Rinsho*. 1994 Jul; 52(7): 1716-20.
44. Chemello L; Bonetti P; Cavalletto L . Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. The TriVeneto Viral Hepatitis Group.// *Hepatology*. 1995; 22(3): 700-6.
45. Choo QL, Han JH, Weiner AJ et al. Hepatitis C virus is a distant relative of the flaviviruses and pestiviruses. In: *Viral hepatitis C, D and E (Proceedings of International Meeting on non-A, non-B Hepatitis, Tokyo, Japan)*. Elsevier, Amsterdam, 1991; p 47-52..
46. Choo QL, Kuo G et al. Isolation of cDNA fragment from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis agent.// *Science* 1989; 244: 359-62..
47. Cimino L, Nardone G, Citarella C et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa.// *Eur J Gastroenterol* 1991; 23: 399-402..
48. Colombo M, Rumi MG, Marcelli R et al. Randomised controlled trial of recombinant interferon alfa in patients with chronic hepatitis C.// *Hepatology* 1991; 14 (4) Part II: (Abstract 101).
49. Consensus on Treatment of Chronic Hepatitis C. American Liver Foundation. Bethesda 1997.
50. Craxi A, Almasio P, Schalm S. Evaluation of antiviral therapy efficacy of CH-C. EUROHEP CONSENSUS.// *J Viral Hepatitis*,1996,3,273-76.
51. Craxi A, Linea C, Magrin S. Non response to interferon in chronic hepatitis B and C: features and mechanisms. In: *Treatment of Chronic Viral Hepatitis*, 1997.
52. Crosignani A, Budillon G, Del Vecchio Blanco et al. Taurodeoxycholic acid for the treatment of HCV-related chronic hepatitis: A multicenter, placebo-controlled study. 5-th UEGW Conference, Paris, P 25, 632.
53. Cuthbert JA. Hepatitis C: progress and problems.// *Clin Microbiol Rev*. 1994 Oct; 7(4): 505-32..
54. Cuyper HT, Winkel IN, Van der Poel CL et al. Analysis of genomic variability of hepatitis C virus.// *Hepatology* 1991; 13: S15-S19.
55. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and viral infection.// *Gastroenterol Clin NAm*.1994;23(3):547-66.
56. Dammacco F; Sansonno D; Han JH et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methylprednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study.// *Blood*. 1994 Nov 15; 84(10): 3336-43.
57. David O, Pucci A, Palladin D et al. Histologic changes in liver biopsy specimens produced by recombinant interferon-alpha2b therapy for chronic HANB viral hepatitis:A randomised controlled trial. // *Am J Clin Pat* 1992; 98.
58. Davis GL. Interferon treatment of chronic hepatitis C.// *Am J Med* 1994; 96 (Suppl):41-46.
59. Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: A multicenter randomised, controlled trial.// *N Eng J Med* 1989; 321: 1501-6.
60. Davis GL, Lindsay K, Albrecht J et al. Predictors of response to recombinant interferon treatment in patients with chronic hepatitis C.// *Hepatology* 1990; 12:905.
61. De Groot J. Prevalence and significance of anti-HCV antibodies.// *Acta Gastroenterologica Belgica* 1991; 54(3-4): 248-56.
62. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging.// *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
63. Dienes H, Hutteroth T, Hess G, Meuer S. Immunoelectron microscopic observations on the inflammatory infiltrates and HLA antigens in hepatitis B and non-A, non-B.// *Hepatology* 1987; 7: 1317-25.

64. Dienstag JL. Non-A, non B hepatitis II: experimental transmission, putative virus agents and markers and prevention.// *Gastroenterology* 1983; 85: 743-68.
65. Diodati G, Bornelli P, Scaccabarozzi S et al. Changes of antibodies to different epitopes of HCV during interferon therapy of chronic NANB hepatitis.// *Hepatology* 1992;16:530.
66. Dumoulin FL; Klein P; Fischer HP. [Chronic hepatitis C in type II cryoglobulinemia and cutaneous vasculitis] Chronische Hepatitis C bei Typ II Kryoglobulinämie und kutaner Vaskulitis.// *Dtsch Med Wochenschr.*1994 Sep 16; 119(37): 1239-42.
67. Ebeling F, Naukkarinen R, Leikola J et al. Recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus antibody as predictor of infectivity (letter).// *Lancet* 1990; 335:982-3.
68. El Shazly Y; Abdel Salam AF; Abdel Ghaffar A .Schistosomiasis as an important determining factor for the response of Egyptian patients with chronic hepatitis C to therapy with recombinant human alpha-2 interferon.// *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994 Mar -Apr; 88(2): 229-31
69. Enomoto N; Kurosaki M; Koizumi K et al. [Fluctuation of HCV quasispecies population during interferon therapy; analysis by single strand conformation polymorphism]// *Nippon Rinsho.* 1994 Jul; 52(7): 1707-15.
70. Estebahn JI. Diagnostic Tests in HCV infection. In: HCV infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. Supplemental Monograph 1995, Medical Communication Resources Inc., Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, p12.
71. Estebahn JL, Genesca J, Alter HJ. Hepatitis C: Molecular biology, pathogenesis, epidemiology, clinical features and prevention./ *Progress in Liver Diseases.* Chapter 12. 1996, 253-282.
72. Eyster ME; Sanders JC; Bategay M; Di Bisceglie AM .Suppression of hepatitis C virus (HCV) replication by hepatitis D virus (HDV) in HIV-infected hemophiliacs with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci.* 1995 Jul; 40(7): 1583-8.
73. Fagan EA, Williams R. Fulminant viral hepatitis.// *British Medical Bulletin* 1990; 46: 462-80.
74. Feray C; Samuel D; Gigou M at al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection.// *Hepatology.* 1995 Oct; 22: 1084-9.
75. Fernandez I; Castellano G; Canga F et al.[A comparative randomized controlled study of the efficacy of interferon alfa-2b and interferon alfa-2a in the treatment of chronic hepatitis C.] *Gastroenterol Hepatol.* 1995 Feb; 18(2): 66-72.
76. Fong TL; Valinluck B; Govindarajan S et al. Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C.// *Gastroenterology* 1994; 107(1): 196-9.
77. Fried MW, Hoofnagle JH, Bisceglie AM. Alpha interferon treatment for chronic hepatitis C. *Viral Hepatitis Management: Standards for the future.* Abstract Book, Cannes, 1992. Macclesfield, UK: Adelpi Communications Ltd. 1992; 98.
78. Fried MW; Hoofnagle JH. Therapy of hepatitis C.// *Semin Liver Dis.* 1995 Feb; 15(1): 82-91.
79. Gane EJ; Tibbs CJ; Ramage JK et al. Ribavirin therapy for hepatitis C infection following liver transplantation. *Transpl-Int.* 1995; 8(1): 61-4.
80. Gerber MA. Morphologic Studies of Hepatitis C. In: HCV infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. Supplemental Monograph 1995, Medical Communication Resources Inc., Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, pp13-14.
81. Gerken G; Teuber G; Goergen B. Interferon-alpha retreatment in chronic hepatitis C.// *J Hepatol.* 1995; 22(1 Suppl): 118-21.
82. Goeser T; Theilmann L .Therapy of chronic viral hepatitis.// *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994 Nov; 32(11): 571-6.
83. Gonzalez-Peralta RP,Davis GL, Lau JYN. Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection.// *J Hepatol* 1994; 21: 4-11.
84. Gordon S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C.// *Dig Dis* 1996; 14:157-68.
85. Green M, Kirkwood JM. INTRON A: A Clinical Monograph. Kenilworth, NJ, Schering-Plough Corp., 1986.
86. Greenberg H, Pollard R, Jutwick L et al. Effect of human leucocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis.// *N Engl J Med* 1976, 295: 517-22..
87. Hadziyannis S, Rodes J, Bruix J et al. Impact of HBV, HCV and HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: Results of an European Concerted Action. *J Hepatol.* 1997; 26 (Suppl 1): 139. Abstract P/C 11/06.
88. Hagiwara H, Hayashi N, Mita E et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy.// *Gastroenterology* 1993;104: 877-83.
89. Hamada M; Kihira T; Takase K . Hepatocyte regeneration in chronic hepatitis C and interferon treatment: analysis of immunohistological identification of proliferating cell nuclear antigen (PCNA).// *J Gastroenterol.* 1995 Jun; 30(3): 372-8.
90. Han JH, Shyamala V, Richman KH et al. Characterization of the terminal regions of hepatitis C viral RNA: identification of conserved sequences in the 5' untranslated region and poly(A) tails at the 3' end. // *Proc. Nat. Acad. Sc. USA* 1991; 88: 1711-15.

91. Hanada H; Hino K; Fuji K. "Rebound" phenomenon of hepatitis C viremia after interferon therapy in "relapsed" patients with chronic hepatitis C.// *J Gastroenterol.* 1995 Jun; 30(3): 347-50.
92. Hayashi J; Kishihara Y; Tani Y. Effectiveness of relative low-dose interferon treatment for patients with chronic hepatitis C.// *Fukuoka Igaku Zasshi.* 1994 Jul; 85(7): 211-8.
93. Hayashi J; Ohmiya M; Kishihara Y et al. A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C.// *Am J Gastroenterol.* 1994 Dec; 89(12): 2151-6.
94. Higashi Y; Kakumu S [Genomic changes in the E2/NS1 region of HCV before and after IFN therapy in relation to clinical course] *Nippon Rinsho.* 1994 Jul; 52(7): 1721-7
95. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: A preliminary report.// *N Engl J Med* 1986; 315:1575-78.
96. Horiike N; Masumoto T; Nakanishi K Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C.// *J Gastroenterol Hepatol.* 1995 May-Jun; 10(3): 246-9.
97. Houghton M, Weiner A et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis and control.// *Hepatology* 1991; 14: 381-88.
98. Hwang SJ; Chan CY; Lu RH et al. Randomized controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in the treatment of Chinese patients with chronic hepatitis C.// *J Interferon Cytokine Res.* 1995;15(7): 611-6.
99. Iino S. High dose interferon treatment of chronic hepatitis C.// *Gut* 1993; 34 (Suppl 2) : S43-S49.
100. Iino S; Hino K; Yasuda K .Current state of interferon therapy for chronic hepatitis C.// *Intervirolgy.* 1994; 37(2): 87-100.
101. Inoue O; Yano M.[Long-term prognosis after interferon therapy in chronic hepatitis type C] *Nippon Rinsho.* 1994 Jul; 52(7): 1828-31.
102. INTRON A: A Product Monograph. Data file. Kenilworth, NJ, Schering-Plough Corp., 1986.
103. Isaacs A, Lindermann J. Virus interference. 1. The Interferons. *Proceedings of the Royal Society of London (Biology)* 1957; 147: 258-67.
104. Iwabuchi S; Osada T; Takatori M et al.[Long-term interferon (IFN), neominophagen C (SNMC) combination therapy of active liver cirrhosis type C] *Nippon Rinsho.* 1994 Jul; 52(7): 1880-8.
105. Iwabuchi S; Yoshida H; Fukui S. [Study for relapse cases of chronic hepatitis C treated with interferon (IFN) and approach to more successful retreatment of IFN]. *Nippon Rinsho.* 1994 Jul; 52(7): 1810-6.
106. Johnson YN Lau , Davis GL, Kniffen J et al. Significance of serum hepatitis C RNA levels in chronic hepatitis C.// *Lancet* 1993; 341:1501-04.
107. Johnson RJ; Gretch DR; Couser WG . Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy.// *Kidney Int.* 1994 Dec; 46(6): 1700-4
108. Jouet P, Thoraval F,Dhumeaux D et al. Comparative efficacy of IFN alfa in cirrhotic and non-cirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis.// *Gastroenterology* 1994; 106: 686-90.
109. Kato T, Esumi M, Yamashita S et al. Interferon-inducible gene expression in chimpanzee liver infected with hepatitis C virus.// *Virology* 1992; 190: 856-60.
110. Kawano S; Tanaka M; Fujiyama S et al. Clinical usefulness of an assay for hepatitis C virus core in the diagnosis of non-A, non-B hepatitis and monitoring of the response to interferon therapy.// *J Gastroenterol Hepatol.* 1994 May-Jun; 9(3): 217-22..
111. Kishihara Y; Hayashi J; Ohmiya M . A preliminary study of retreatment of chronic hepatitis C with interferon.// *Fukuoka Igaku Zasshi.* 1995 Apr; 86(4): 113-20.
112. Kitamura A; Takahashi K; Okajima A et al. Induction of the human gene for p44, a hepatitis C associated microtubular aggregate protein, by interferon-alpha/beta.// *Eur J Biochem.* 1994 Sep 15; 224(3): 877-83.
113. Kiyosawa K, Akahane Y, Nagata A et al. Hepatocellular carcinoma after non-A, non-B posttransfusion hepatitis.// *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 777-81.
114. Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis.// *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
115. Koskinas J; Tibbs C; Saleh MG et al.Effects of ribavirin on intrahepatic and extrahepatic expression of hepatitis C virus in interferon nonresponsive patients.// *J Med Virol.* 1995 Jan; 45(1): 29-34.
116. Koziel MJ. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C virus infection.// *J Viral Hep,* 4, Suppl 2, 1997. pp 31-41.
117. Kuder P, Abergel A, Jouanel P et al. Is interferon alpha atherogenic? 5th United European Gastroenterology Week, Paris, 1996, PP0 0269.
118. Kumagai N; Kuramochi S. [Correlation between histological features of liver biopsy specimens and clinical effect of interferon on patients with chronic hepatitis C]. *Nippon Rinsho.* 1994; 52(7): 1769-73.
119. Kuo G et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis.// *Science* 1989; 244: 362-64.

120. Kurihara T; Abe K; Ishiguro H et al. Effect of [beta]-interferon therapy in a patient with chronic active hepatitis type C associated with interstitial pneumonia and rheumatoid arthritis: a case report.// *Clin Ther.* 1994 Nov-Dec; 16(6): 1028-35.
121. Kusaka S; Okusa T; Araki A. Prediction of relapses after interferon-alpha therapy by hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells.// *J Med Virol.* 1995 Jul; 46(3): 265-8.
122. Lam NP; DeGuzman LJ; Pitrak D; Layden TJ. Clinical and histologic predictors of response to interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C viral infection.// *Dig Dis Sci.* 1994 Dec; 39(12): 2660-4.
123. Lau JYN, Davis GL, Kniffen J et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis.// *Lancet* 1993; 341: 1501-4.
124. Lebovics E; Lantin J; Chaurushia G et al. The breakthrough phenomenon during alpha-interferon therapy of chronic hepatitis C: incidence, management, and outcome.// *Am J Gastroenterol.* 1995 Jun; 90(6): 951-4.
125. Lemon SM. Targeting the Achilles' heel of hepatitis C virus.// *Hepatology*, 1997, 25, 1035-37.
126. Lenzi M, Ballardini G, Fusconi M et al. Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. // *Lancet* 1990; 335: 258-59.
127. Lohr H; Goergen B; Weber W et al. Mixed cryoglobulinemia type II in chronic hepatitis B associated with HBe-minus HBV mutant: cellular immune reactions and response to interferon treatment.// *J Med Virol.* 1994 Dec; 44(4): 330-5.
128. Louie RE; Galloway CJ; Dumas ML et al. Inactivation of hepatitis C virus in low pH intravenous immunoglobulin.// *S Biologicals.* 1994 Mar; 22(1): 13-9.
129. Maeda T; Onishi S; Miura T. Exacerbation of primary biliary cirrhosis during interferon-alpha 2b therapy for chronic active hepatitis C.// *Dig Dis Sci.* 1995 Jun; 40(6): 1226-30.
130. Magrin S, Craxi G, Fiorentino C et al. Is autoimmune chronic active hepatitis an HCV-related disease? // *Journal of Hepatology* 1991; 13:56-60.
131. Maier KP. Hepatitis C: Klinik, Verlauf und Therapie.// *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1994; 83(36): 1005-7.
132. Malaguarnera P, Restuccia S, Trovato G et al. Interferon-alpha treatment inpatients with chronic hepatitis C: A meta-analytic evaluation.// *Clin Drug Invest* 1995; 9:141-9.
133. Malaguarnera M. An increased cardiac risk during IFN treatment.// *Hepatology* 1995; A 50.
134. Manns MP, Obermayer-Straub P. Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology.// *J Viral Hep*, 4, Suppl 2, 1997. pp 42-47.
135. Marcellin P, Boyer N, Giostra O et al. Recombinant human alpha-interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: a multicentre randomised controlled trial from France.// *Hepatology* 1991; 13:393-7.
136. Marcellin P; Boyer N; Degott C et al Long-term histologic and viral changes in patients with chronic hepatitis C who responded to alpha interferon.// *Liver.* 1994 Dec; 14(6): 302-7.
137. Marcellin P; Pouteau M; Martinot-Peignoux M. Lack of benefit of escalating dosage of interferon alfa in patients with chronic hepatitis C.// *Gastroenterology.* 1995 Jul; 109(1): 156-6.
138. Matsuda J; Saitoh N; Gotoh M et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol.* 1995 Jul; 90(7): 1138-41.
139. Matsuda Y. [Effects of interferon treatment in alcoholic liver injury].// *Nippon Rinsho.* 1994 Jul; 52(7): 1869-74.
140. Mattson L, Grillner L, Weiland O. Seroconversion to hepatitis C virus antibodies in patients with acute posttransfusion hepatitis non-A, non-B in Sweden with a second generation test.// *Scand J Infect Dis* 1992; 24:15-20.
141. Mattson L, Sonnerborg A, Weiland O. Clinical outcome and reactivity to hepatitis C virus antigen correlated to hepatitis C viraemia: a 13-year follow-up study.// *Liver* 1993; 13:274-78.
142. Maynard M et al. Interferon therapy combined with nonsteroid antiinflammatory drugs does not induce a significant increase of 2'5' oligoadenylate synthetase activity in patients with CH-C.// *5th UEGW, Paris, 1996, P 25 0637.*
143. Mazzaro C; Pozzato G; Moretti M . Long-term effects of alpha-interferon therapy for type II mixed cryoglobulinemia [published erratum appears in *Haematologica* 1994 Sep-Oct; 486]// *Haematologica.* 1994 Jul-Aug; 79(4): 342-9.
144. McDonnell WM, Askari FK. DNA Vaccines.// *N Engl J Med* 1996, 334, 1:42-45.
145. McIntyre N. Clinical presentation of acute viral hepatitis. *Brit Med Bulletin* 1990; 46: 533-47.
146. Miller RH, Purcell RH. Hepatitis C virus shares amino acids with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups.// *Proc Nat Acad Sci;* 1990; 87: 2057-61.
147. Minohara Y; Kato T; Kanki K et al. Relation between serum hepatitis C virus RNA levels and efficacy of interferon-beta therapy.// *Acta Paediatr Jpn.* 1995 Aug; 37(4): 530-3.

148. Muratori L; Giostra F; Cataleta M. Testing for hepatitis C virus sequences in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis C in the absence of serum hepatitis C virus RNA [published erratum appears in *Liver* 1995 Apr;111].// *Liver*. 1994 Jun; 14(3): 124-8.
149. Muratori L; Lenzi M; Cataleta M et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1 positive patients with chronic hepatitis C.// *J Hepatol*. 1994 Aug; 21(2): 199-203.
150. Nadir A; Smith JW; Matter B . Type 2 cryoglobulinemia and hepatitis C virus: its recognition and treatment.// *J Okla State Med Assoc*. 1994 Oct; 87(10): 449-53.
151. Nagabushan TL, Surprenant H, Le HV et al. Characterization of genetically engineered alpha-2 interferon, in Zoon KC, Noguchi PD, Liu TY (eds):/ *Interferon research, Clinical applications and regulatory considerations*. NY, Elsevier, 1984.
152. Nakazawa T; Kato N; Ohkoshi S; Shibuya A; Shimotohno K. Characterization of the 5' noncoding and structural region of the hepatitis C virus genome from patients with non-A, non-B hepatitis responding differently to interferon treatment. [Interferon or C virus-induced autoimmune chronic hepatitis? Report of personal observations and review of the literature]// *J Hepatol*. 1994; 20(5): 623-9.
153. Ngatchu T, Stroffolini T, Rapicetta M. Seroprevalence of anti-HCV in an urban chield population: a pilot survey in a developing area, Cameroon.// *J Tropic Med and Hyg* 1992; 95(1): 57-61.
154. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al. Randomised trial of effects of interferon-alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis.// *Lancet* 1995; 346: 1051-55.
155. Okamoto H, Kurai K, Okada S I et al. Full-length sequence of a hepatitis C virus genome having poor homology to reported isolates: comparative study of four distinctive genotypes.// *Virology* 1992; 188:331-41.
156. Okazaki T; Yoshihara H; Suzuki K. Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Comparison between non-drinkers and drinkers.// *Scand J Gastroenterol*. 1994 Nov; 29(11): 1039-43.
157. Okuno T; Arai K; Shindo M.[Efficacy of interferon combined glycyrrhizin therapy in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon therapy]// *Nippon-Rinsho*. 1994 Jul; 52(7): 1823-7.
158. Onitsuka A; Yasuda H; Yamada N; Miyata T; Kachi T.[A case of ruptured hepatocellular carcinoma with rapid growth after the interferon therapy in chronic hepatitis].// *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1994 Nov; 95(11): 838-42.
159. Ounanian A; Gueddah N; Rolachon A. Hepatitis C virus RNA in plasma and blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis C treated with alpha-interferon.// *J Med Virol*. 1995;45(2): 141-5.
160. Pappas SC, Hoofnagle JH, Young N et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with acyclovir: pilot study.// *J Med Virol* 1985; 15:1-9.
161. Pardo M; Castillo I; Navas S; Carreno V. Treatment of chronic hepatitis C with cirrhosis with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor plus recombinant interferon-alpha.// *J Med Virol*. 1995 Apr; 45(4): 439-44.
162. Pateron D; Hartmann DJ; Duclos-Vallee JC et al. Latent autoimmune disease in patients with chronic HCV hepatitis.// *J.Hepatol.*, 1992, 16:244-5.
163. Peano G; Menardi G; Ponzetto A et al. HLA-DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C infection?// *Arch Int Med*.1994 Dec 12-26, 154(23):2733-6.
164. Peerlinck K; Willems M; Sheng L. Rapid clearance of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with clotting disorders and chronic hepatitis C treated with alpha-2b interferon is not a predictor for sustained response to treatment.// *Br J Haematol* 1994; 86(4): 816-9.
165. Pereira LM; Melo MC; Saleh MG. Hepatitis C virus infection in Schistosomiasis mansoni in Brazil.// *J Med Virol*. 1995 Apr; 45(4): 423-8.
166. Perez R; Pravia R; Linares A et al. Response related factors in recombinant interferon-alpha2b treatment of chronic hepatitis C.// *Gut* 1993; 34 (Suppl):S 139-40.
167. Perillo RP. Antiviral agents in the treatment of chronic viral hepatitis./ *Progress in Liver Diseases*. Chapter 13. 1996, 283-309.
168. Piazza M; Orlando R; Tosone G et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa-2b.// *Gut* 1993; 34 (Suppl 2): S128-S129.
169. Picciotto A; Callea F; Varagona G .Lymphoblastoid interferon therapy in chronic hepatitis C: biochemical, virological and histological evaluation of two different doses.// *Liver*. 1995; 15(1): 20-4.
170. Pol S; Thiers V; Carnot F; Zins B. Efficacy and tolerance of alpha-2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients.// *Kidney Int*. 1995 May; 47(5): 1412-8.
171. Poynard T. Multicenter Study Group. A randomised clinical of 18 months therapy with alpha2b interferon (IFN 2b) in patients with chronic hepatitis C.// *J Hepatol* 1993; 18 (Suppl 1): S 52.
172. Poynard T; Bedossa P; Chevallerier M. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group CM: Comment:// *N Engl J Med* 1995 Jun 1;332(22):1457-62..
173. Preziati D; La Rosa L; Covini G et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a.// *Eur J Endocrinol* 1995 May; 132(5): 587-93.

174. Puoti C; Magrini A; Filippi T et al. Effects of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995 Feb; 7(2): 151-4.
175. Reichard O; Glaumann H; Fryden A et al. Two-year biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alfa-2b treatment. *Hepatology* 1995 Apr; 21(4): 918-22.
176. Reichard O; Glaumann H; Norkrans G. Histological outcome in patients with chronic hepatitis C given a 60-week interferon alfa-2b treatment course. *Liver*. 1994 Aug; 14(4): 169-74.
177. Revel M, Chabath J. Interferon-activated genes. *Trends in Biochem Science* 1986; 11: 166-70.
178. Roffi L; Mels GC; Antonelli G et al Breakthrough during recombinant interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: prevalence, etiology, and management. *Hepatology* 1995, 21(3): 645-9.
179. Roggendorf M et al. Antibodies to hepatitis C virus (Letter). *Lancet* 1989; 2: 324-25.
180. Roithinger FX; Allinger S; Kirchgatterer A. A lethal course of chronic hepatitis C, glomerulonephritis, and pulmonary vasculitis unresponsive to interferon treatment. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(6): 1006-8.
181. Rostaing L; Izopet J; Baron E et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1995 May 27; 59(10): 1426-31.
182. Russo-Mancuso G; Di Gregorio F; Passero E. Efficacy of an analysis of lymphocyte subsets in predicting the clinical response to alpha-interferon therapy in thalassaemia patients with chronic infection by hepatitis C virus: a pilot study. *Br J Haematol*. 1995 Feb; 89(2): 291-8.
183. Saleh MG; Tibbs CJ; Koskinas J et al. Hepatic and extrahepatic hepatitis C virus replication in relation to response to interferon therapy. *Hepatology* 1994; 20: 1399-403.
184. Samuel CE. Mechanisms of Interferon Action. CMC Press Florida, 1987, p.111.
185. Sanchez JF; Pascua J; Sanchez F. [Treatment of chronic hepatitis C virus infection with interferon in patients infected with the human immunodeficiency virus]. *Tratamiento con interferon de la hepatitis cronica por virus de la hepatitis C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.* *An Med Interna*. 1994 Dec; 11(12): 575-9.
186. Saracco G; Rizetto M. The results of a long-term follow-up study of patients with chronic HCV infection treated with interferon-alpha2b. *Viral Hepatitis Management: Standards for the future. Abstract Book, Cannes, 1992. Macclesfield, UK: Adelphi Comms Ltd. 1992; 90-91.*
187. Saracco G; Rosina F; Torrani Cerenzia MR et al. A randomised controlled trial of interferon alfa-2b as therapy for chronic non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol* 1990; 11 (Suppl 2): 43-49.
188. Sata M; Tanikawa K. [Serum HCV RNA for evaluation of interferon-readministration to the former non responders in chronic hepatitis C]. *Nippon-Rinsho*. 1994 Jul; 52(7): 1804-9.
189. Schirren CA; Zachoval R; Schirren CG. A role for chronic hepatitis C virus infection in a patient with cutaneous vasculitis, cryoglobulinemia, and chronic liver disease. Effective therapy with interferon-alpha. *Dig Dis Sci*. 1995 Jun; 40(6): 1221-5.
190. Schvarcz R; Yun ZB; Sonnerborg A; Weiland O. Combined treatment with interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. *J Med Virol*. 1995 May; 46(1): 43-7.
191. Scotto G; Ferrara S; Mangano A et al.. Treatment with ribavirin+alpha interferon in HCV chronic active hepatitis non-responders to interferon alone: preliminary results. *J Chemother*. 1995 Feb; 7(1): 58-61.
192. Senturk A. UDCA, alone or in combination with interferon alpha in the management of chronic HCV infection. *5th UEGW, Paris, 1996, P 25 0641.*
193. Serfaty L; Giral P; Loria A et al. Factors predictive of the response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21: 12-7.
194. Shimizu YK; Yoshikura H Multicycle infection of hepatitis C virus in cell culture and inhibition by alpha and beta interferons. *J Virol*. 1994 Dec; 68(12): 8406-8.
195. Simmonds P; McOmish F; Yap PL et al. Sequence variability in the 5' non-coding region of hepatitis C virus: identification of a new virus type and restrictions on sequence diversity. *J Gen Virol* 1993; 74:661-68.
196. Stokes P; Lopez WC; Balart LA. Effects of short-term corticosteroid therapy in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 92: 1783 (Abstr.).
197. Streuli M; Nagata S; Weissmann C. At least three human type interferons: structure of alpha2. *Science* 1980, 209:1343-7.
198. Takanizava A; Mori C; Fuke I et al. Structure and organization of the hepatitis C virus genome isolated from human carriers. *Journal of Virology* 1991; 65: 1105-13.
199. Terada M; Baba T; Ota M. [Interferon treatment for chronic hepatitis C—assessment of 3 regimens in patients received more than 500MU interferon treatment and their effect predictive factors for interferon treatment using multivariate analysis with the logistic regression model]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1995 Jan; 92(1): 56-61.

200. Terada M; Ikegami F.[Interferon treatment of chronic hepatitis C—assessment of predictive factors to the effect of interferon treatment using multivariate analysis with the logistic regression model]. // *Nippon Rinsho*. 1994 Jul; 52(7): 1774-7.
201. Teuber G; Dienes HP; Meyer zum Buschenfelde KH. [Re-treatment with interferon-alpha in chronic hepatitis B and C virus infection].Interferon-alpha-Retherapie der chronischen Hepatitis-B- und -C-Virusinfektion.// *Z Gastroenterol*. 1995 Feb; 33(2): 94-8.
202. Thomas HC. Chronic Hepatitis C. The role of interferons in chronic viral hepatitis.// *Consultant Series* 1995 (4); N2: 31-2..
203. Thomas HC; Waters JA. Future approaches to treatment of chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection.// *J Viral Hep*, 4, Suppl 2, 1997. pp 92-97.
204. Tine F; Margin S; Craxi A et al. Interferon for non-A,non-B chronic hepatitis. A meta-analysis of randomised clinical trials.// *J Hepatol* 1991; 13:192-9.
205. Todros L; Touscoz G. D'Urso N et al. Hepatitis C related chronic liver disease with autoantibodies to liver kidney microsomes (LKM).// *Journal of Hepatology* 1991; 13: 128-31.
206. Tong MJ; Hwang SJ; Lefkowitz M et al. Correlation of serum HCV RNA and alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis C patients during treatment with ribavirin.// *J Gastroenterol Hepatol*.1994 Nov-Dec; 9(6):587-91.
207. Toy JL. The interferons.// *Clin Exp Immunol* 1983, 54,1-13.
208. Toyoda H; Nakano S; Takeda I. Retreatment of chronic hepatitis C with interferon Comment in: *Am J Gastroenterol* 1994 Sep;89(9):1424-6.// *Am J Gastroenterol*. 1994 Sep; 89(9): 1453-7.
209. Tran A; Quaranta JF; Benzaken S et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with CH-C before interferon therapy.// *Hepatology*, 1993, 18,253-7.
210. Trande P. Hepatitis C virus positive CAH: A randomised, controlled trial of IFN+ colchicine./ 5th UEGW, Paris, 1996, P 25 0646.
211. Trotta PP. Summary of pre-clinical data:/ Interferon-alpha2: Pre-clinical and clinical evaluation. Boston. Martinus Nijhoff Publishers, 1985,14-27.
212. Tsubota A; Chayama K; Arase Y et al. Factors useful in predicting the response to interferon therapy in chronic hepatitis C.// *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8: 535-39.
213. Tsutsumi M; Takada A; Sawada M. Efficacy of combination therapy with interferon and AZT in chronic type C hepatitis: a pilot study.// *J Gastroenterol*. 1995 Aug; 30(4): 485-92.
214. Van Thiel DH; Gavalier GS; Wright HI et al. Responses to alfa interferon therapy are influenced by the iron content of liver (abstract).// *Gastroenterology* 1992; A904.
215. Van Thiel DH; Friedlander L; Molloy PJ . Interferon-alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus-positive chronic hepatitis who have a psychiatric illness.// *Eur J Gastroenterol Hepatol*.1995 Feb; 7(2):165-8.
216. Watanabe S; Ito T; Shirai M . Electron microscopic studies of peripheral blood mononuclear cells in chronic type C hepatitis treated with interferon-alpha.// *Ultrastruct Pathol*. 1995 Jan-Feb; 19(1): 1-8.
217. Weiland O; Schvarcz R; Wejstal R et al. Therapy of post-transfusion non-A, non-B hepatitis with interferon-alpha2b: Swedish experience.// *J Hepatol* 1990; 11 (Suppl 2):57-62.
218. Wright TL; Combs C; Kim M. Interferon-alpha therapy for hepatitis C virus infection after liver transplantation.// *Hepatology*. 1994 Oct; 20(4 Pt 1): 773-9.
219. Yamabe H; Johnson RJ; Gretch DR . Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection responsive to interferon-alpha.// *Am J Kidney Dis*. 1995 Jan; 25(1): 67-9.
220. Yamada M; Kakumi S; Yoshioka K et. al. Hepatitis C Virus genotypes are not responsible for development of Serious Liver Disease.// *Dig Dis Sc*, 39,2:234-39.
221. Yano M. [The indication and the evaluation of IFN treatment of chronic hepatitis C].// *Nippon Rinsho*. 1994 Jul; 52(7): 1778-83.
222. Yokosuka O; Hosoda K; Omata M.[Histological assessment of the liver long after interferon treatment in patients with chronic type C hepatitis].// *Nippon-Rinsho*. 1994 Jul; 52(7): 1841-6.
223. Yoshikawa M; Fukui H; Kojima H . Interferon treatment of chronic hepatitis C in patients with hemophilia or von Willebrand's disease in Japan.// *J Gastroenterol*. 1995 Jun; 30(3): 367-71.
224. Yoshioka K; Kakumu S; Wakita T et al. Detection of hepatitis C virus by PCR and response to interferon-alpha therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus.// *Hepatology* 1992; 16:293-99.
225. Yuasa T. The particle size of hepatitis C virus estimated through filtration through microporus regenerated cellulose fibre.// *J Gen Virol* 1991; 72: 2021-24.
226. Zonaro A; Ravaggi A; Puoti M et al. Differential pattern of sequence heterogeneity in the hepatitis C virus E1 and E2/NS1 protein.// *J.Hepatol*. 1994 Nov; 21(5): 858-65.

Поступила 12 января 2000 г.