

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2 (05) 2013

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)
Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.
Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Супрон А.В.
Технический редактор Каулькин С.В.
Корректор Ерошенко О.П.
220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profdom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ
Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Подписка в Украине:
индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»
и через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

По вопросам приобретения журнала в Беларуси
обращаться в редакцию.

Электронная версия журнала доступна
на сайтах издательства www.recipe.by
и научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Рецензируемое издание

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолук О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suint@mail.ru

Редакционный совет:
Председатель редакционного совета
Москаленко В.Ф., ректор Национального медицинского
университета имени А.А. Богомольца,
vice-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины,
член-корр. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Рябконов Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Широбоков В.П., академик НАН Украины,
член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.
Шостакович-Корецкая Л.Р. проф., д.м.н., Днепрпетровск

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., доцент, к.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.Ч., доцент, к.м.н., Киев
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

© УП «Профессиональные издания», 2013

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2013

УДК 616.36–002.2–022.7:578.891J–085

Анастасий И.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Anastasiy I.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Современный взгляд на лечение больных хроническим гепатитом С 2-го и 3-го генотипов

Contemporary approach to the treatment of patients with the 2 and 3 genotype of hepatitis C

Резюме

Проанализированы современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом С 2-го и 3-го генотипов. Рекомендуемая продолжительность терапии для пациентов, инфицированных HCV G2 или HCV G3, составляет 24 недели. Повышение длительности лечения ПЕГ-ИФН и рибавирином от 24 до 48 недель увеличивает УВО у пациентов с HCV G2 и HCV G3, если они имеют определяемую виремию через 4 недели лечения, особенно у больных с выраженным фиброзом.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, генотипы вируса гепатита С, устойчивый вирусологический ответ.

Resume

Contemporary approaches to the treatment of patients with the 2 and 3 genotype of hepatitis C were analyzed. The recommended duration of therapy for patients infected with HCV genotype 2 or 3 is 24 weeks. Extension of treatment with PegIFN alfa-2a/RBV from 24 to 48 weeks increased SVR24 rates in G2/3 patients who have detectable viraemia after 4 weeks of treatment, particularly those with advanced fibrosis.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, the genotypes of hepatitis C virus, a sustained virological response.

Вирусные гепатиты очень широко распространены по всему миру и являются важнейшей проблемой для здравоохранения многих стран, в т.ч. и Украины [1, 2]. Наибольшую социально-экономическую значимость имеют парентеральные гепатиты, поскольку для них более характерно развитие тяжелого течения болезни и формирование неблагоприятных

Ежегодно в мире от ВГС погибает около полумиллиона человек.

Бессимптомное течение заболевания создает эпидемиологические предпосылки для дальнейшего распространения этой инфекции, поскольку инфицированные лица являются источником ВГС для окружающих.

исходов. Особенную роль среди парентеральных гепатитов играет вирусный гепатит С (ВГС): в мире инфицировано по меньшей мере 170 млн человек, что составляет 3% популяции. Хронический гепатит С (ХГС) является одной из основных причин смерти больных циррозом печени (ЦП) и наиболее частым показанием для ортотопической трансплантации печени [1].

Инфицирование ВГС может произойти при проведении различных медицинских и немедицинских манипуляций (татуировка, пирсинг, маникюр и др.), сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и гемотрансфузий – при использовании контаминированных инструментов или препаратов крови, полученных от инфицированных ВГС лиц. Риск инфицирования ВГС половым путем существует, но он невысок. Перинатальная передача ВГС реализуется у 2% новорожденных, если к моменту родов в крови матери определяются антитела к вирусу гепатита С, у 7% – если зарегистрирована виремия (РНК HCV в сыворотке крови), и у 20% – если беременная женщина ко-инфицирована ВИЧ и ВГС [3].

Важность проблемы HCV-инфекции обусловлена также возможностью бессимптомного течения острого и хронического гепатита С. Только у 25% больных острым ВГС заболевание манифестируется какой-либо клиникой [4]. Желтушные формы встречаются еще реже. По данным кафедры инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца, желтушные формы острого ВГС составляют не более 0,8% [5]. В связи с чем подавляющее большинство инфицированных лиц не обращаются вовремя за медицинской помощью, не знают о существовании у них патологического процесса в печени и не придерживаются в связи с этим рекомендаций, которым необходимо следовать при остром вирусном гепатите (ограничение физической нагрузки, исключение приема алкоголя, контакта с токсическими веществами и др.). Острый ВГС характеризуется необычно высокой для подавляющего большинства инфекционных заболеваний частотой формирования хронического поражения печени, которая составляет 75–80% [6]. Элиминация вируса гепатита С из организма больного затруднена из-за отсутствия активного клеточного иммунитета на инфицирование, высокой мутационной изменчивости генома вируса и его способности длительно персистировать в организме хозяина, избегая иммунного ответа. Вирус реплицируется главным образом в гепатоцитах, однако его прямое цитопатическое действие выражено незначительно.

Течение и исходы ХГС различны. У многих больных на протяжении многих лет заболевание протекает бессимптомно при минимальном воспалении и фиброзе (однако отдаленный исход у них неизвестен), у части больных (25–30%) гепатит быстро прогрессирует. Значительно чаще это наблюдается при инфицировании лиц старше 40 лет, мужчин, при ко-инфекции с вирусным гепатитом В и ВИЧ-инфекцией, злоупотреблении алкоголем [6–9]. По данным некоторых авторов, курение сигарет также усиливает тяжесть поражения печени у больных хроническим ГС [10]. Прогрессирование ХГС через 10–20 лет может привести к развитию ЦП, исходом которого является либо декомпенсация с явлениями печеночной недостаточности и гибелью больного, либо развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у 1–4% больных ЦП в

год, обычно через 20–40 лет от момента инфицирования [11, 12]. При отсутствии ЦП ГЦК у больных ХГС развивается реже. У части больных ХГС могут выявляться иммуно-опосредованные внепеченочные проявления (смешанная криоглобулинемия, гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, ревматоидные симптомы и др.). Учитывая слабовыраженные клинические проявления ХГС, в большинстве случаев решающее значение для диагностики имеют лабораторные данные: обнаружение в сыворотке крови иммунокомпетентных лиц антител к вирусу (анти-ВГС); РНК, свидетельствующей о репликации вируса; повышенного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). Однако течение ХГС может сопровождаться и нормальными показателями АЛТ, а концентрация РНК возбудителя в сыворотке крови может быть очень незначительной. Уровень АЛТ не является показателем, позволяющим судить о стадии болезни и темпах ее прогрессирования, так как большинство исследователей указывают на слабую корреляцию между повышенным уровнем фермента и тяжестью гистопатологических изменений, выявляемых при биопсии печени [13].

Согласно современным представлениям, все пациенты, инфицированные ВГС, являются потенциальными кандидатами для противовирусного лечения [14]. Однако в каждом случае необходим тщательный дифференцированный подход при определении группы лиц, подлежащих лечению. Для этого требуется динамическое клиническое наблюдение за больным, повторное биохимическое исследование крови, определение вирусологических показателей (генотип ВГС, вирусная нагрузка), детальное обследование для выявления внепеченочных поражений, возможных сопутствующих неблагоприятных факторов (ко-инфекция ВИЧ, HBV, избыточный вес, курение, злоупотребление алкоголем, наркомания) и противопоказаний для противовирусной терапии. Перед началом лечения необходимо исключить или свести к минимуму вероятность употребления наркотиков или алкоголя, особое внимание должно быть уделено выявлению психических расстройств и других сопутствующих заболеваний (с этой целью исследуется уровень тиреотропного гормона, антинуклеарного фактора – АНФ, креатинина, глюкозы и др.), которые могут затруднить проведение противовирусной терапии [3, 15]. Помимо эрадикации вируса, проведение противовирусной терапии ХГС предполагает сохранение (стабилизацию) функции печени. Лечение показано в первую очередь пациентам, имеющим повышенный риск прогрессирования заболевания в ЦП. У этой группы лиц в крови обнаруживается РНК ВГС, при морфологическом исследовании печени выявляются признаки ее поражения с определенной степенью гистологической активности процесса, а также повышенные уровни активности АЛТ [3]. У пациентов с ЦП противовирусная терапия проводится для стабилизации процессов в печени и предупреждения развития ГЦК, однако декомпенсированный ЦП является противопоказанием для ее проведения. Вероятность прогрессирования заболевания существенно ниже, если ХГС протекает с нормальным уровнем АЛТ или гистологическое исследование выявляет легкую степень тяжести заболевания – F0 или F1 по шкале METAVIR (при отсутствии такихотягощающих факторов, как злоупотребление алкоголем, ко-инфицирование ВИЧ или вирусом гепатита В, избыточный вес и др.). По мнению большинства исследова-

При выраженном фиброзе печени показано проведение противовирусного лечения независимо от степени активности воспалительных изменений в органе.

телей, в этих случаях целесообразно динамическое наблюдение пациентов без проведения специфического лечения [15]. Однако существует целый ряд факторов, которые позволяют рекомендовать лечение даже при нормальном уровне активности АЛТ – генотип вируса, степень фиброза, наличие внепеченочных проявлений, мотивация пациента, возраст и др. [3]. Согласно общепринятым рекомендациям, эффективность лечения оценивается с учетом биохимических и вирусологических показателей, а также на основании выявленных до и после курса терапии гистологических изменений.

Ответом на лечение считается нормализация уровня АЛТ (биохимический ответ), исчезновение РНК ВГС из сыворотки крови (вирусологический ответ), уменьшение индекса гистологической активности и стадии фиброза при исследовании ткани печени (морфологический ответ) [16] (рис.1).

Вирусологический ответ (определение):

- быстрый вирусологический ответ (БВО);
- отсутствие HCV РНК (< 50 МЕ/мл) через 4 нед. терапии;
- полный ранний вирусологический ответ (пРВО) – отсутствие БВО, но HCV РНК через 12 нед. терапии не определяется (< 50 МЕ/мл);
- частичный ранний вирусологический ответ (чРВО) – HCV РНК снижается на $\geq 2 \log_{10}$ от исходного значения через 12 нед. терапии;
- медленный вирусологический ответ (МВО) HCV РНК снижается на $\geq 2 \log_{10}$ от исходного значения через 12 нед. терапии, HCV РНК через 24 нед. терапии не определяется (< 50 МЕ/мл).

Ответ в конце лечения (ОКЛ):

- Отсутствие HCV РНК в конце лечения (24 нед. HCV 2/3Г, 48 нед. HCV 1Г). Устойчивый вирусологический ответ (УВО):
- Отсутствие HCV РНК в конце периода наблюдения (24 нед. после окончания лечения).

Неответчики:

- Определяется HCV РНК в конце лечения или в конце периода наблюдения.

Прорыв:

- HCV РНК не определяется в течение лечения, но вирус снова появляется в конце терапии.

Рецидив:

- HCV РНК негативная в конце терапии, но становится положительной на протяжении периода наблюдения [17].

Эффект лечения оценивают непосредственно на момент завершения курса терапии, а также спустя 6 месяцев после его окончания. В том случае, если через полгода после окончания курса интерферонотерапии в сыворотке крови больных ХГС отсутствует РНК ВГС, то регистрируется наличие УВО [3, 15, 17].

Для лечения хронического гепатита С используется сочетание пегилированных интерферонов (ПЕГ-ИФН) α -2a (Пегасис) и α -2b (ПегИнtron) с рибавирином. Согласно рекомендациям EASL длительность противовирусной терапии (ПВТ) составляет 48 недель для больных с 1 (HCV G1) генотипом и 24 недели для больных с 2 (HCV G2) и 3 (HCV G3) генотипом [17]. Для пациентов HCV G1 в настоящее время новым стандартом стано-

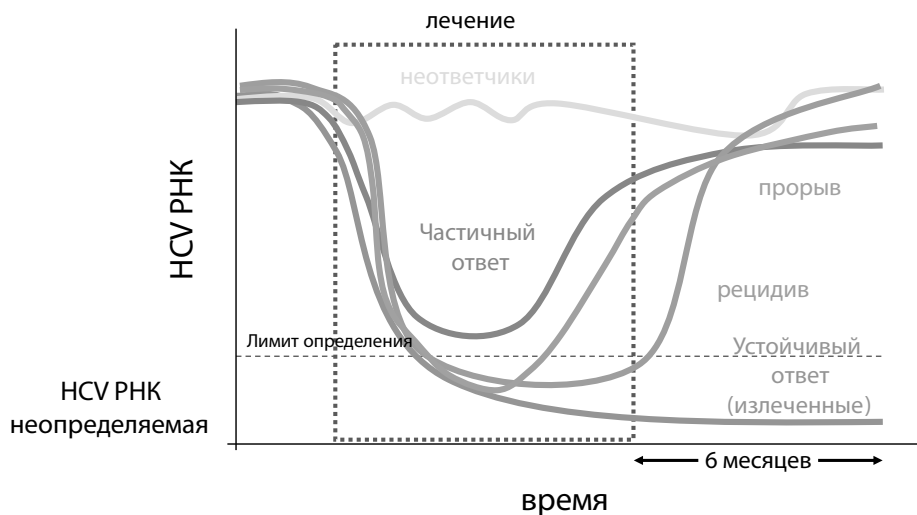


Рисунок 1
Виды вирусологического ответа

вится тройная терапия (triple therapy): комбинация ПЕГ-ИФН и рибавирина с одним из препаратов с прямым противовирусным действием (телапревир, боцепревир), что позволяет существенно увеличить вероятность достижения УВО (70%) [18]. Однако для лечения пациентов с HCV G2 HCV G3 такая схема лечения не применима. Стандартом терапии для этой категории пациентов остается сочетание ПЕГ-ИФН и рибавирина [17].

Согласительные конференции-консенсусы, проведенные в 2002 г. в США и Европе [3, 15], объединили в одну группу (легко поддающихся лечению) больных с HCV G2 и HCV G3. Однако последующие годы показали, что эти группы пациентов должны рассматриваться отдельно. В 2011 г. в *Journal of Hepatology* была опубликована статья под красноречивым названием «Легко поддающиеся лечению генотипы не были созданы равными: может ли БВО выровнять условия?» [19]. По мнению авторов статьи, объединение HCV G2 и HCV G3 в группу «легко поддаются лечению» было неудачным следствием их недостаточного количества в клинических исследованиях, что и привело к настоящим стандартам лечения.

Тщательное изучение данных многих клинических исследований показывает достаточно четко, что пациенты, инфицированные HCV G3, не реагируют на терапию так же как инфицированные HCV G2. Пациенты с HCV G3 иногда ведут себя скорее как инфицированные HCV G1, тогда как почти повсеместно по-настоящему «легко поддается лечению» HCV G2. Мета-анализ сравнения пациентов с HCV G2 и HCV G3 отметил значительно более высокую частоту достижения УВО: в 74% для HCV G2 по сравнению с 68% для HCV G3 (обобщены данные из 8 клинических

HCV G2 является более отзывчивым на терапию, при этом все клинические исследования показали по крайней мере несколько улучшенные показатели УВО у пациентов с HCV G2 в сравнении с HCV G3.

исследований, 2275 пациентов с HCV G2 HCV G3). Причины худшего ответа на лечение пациентов с HCV G3 неизвестны, но могут быть связаны с более высокой распространенностью стеатоза печени и инсулинорезистентности [19].

Прогрессирование фиброза печени при ХГС уже давно считается независимым от генотипов вируса гепатита С. Однако недавние исследования указывают на связь между вирусом гепатита С HCV G3 и ускоренного прогрессирования заболевания печени. Заслуживает внимания систематический обзор и мета-анализ «Роль вируса гепатита С генотипа 3 в прогрессировании фиброза печени», опубликованный в 2011 г. Проанализированы данные 3182 пациентов, средний период развития гепатита в пределах от 9 до 21 лет. HCV G 3 был связан с более быстрым прогрессированием фиброза, что также может влиять на эффективность специфической терапии [20].

В совместной работе итальянских и немецких авторов, опубликованной в 2008 г., проведен мета-анализ результатов противовирусной терапии пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных HCV G2 HCV G3. Мета-анализ проводили на данных УВО 2275 пациентов, получавших стандартную терапию на протяжении 24 недель в 8 разных клинических испытаниях и на 968 пациентах с БВО, получавших терапию в течение 12–16 недель или 24 недель в 4 исследованиях. У пациентов HCV G3 с высокой вирусной нагрузкой при использовании рекомендуемого 24-недельного режима терапии УВО составил 58%. Анализ исследований, в которых эти пациенты получали более длительный курс (48 недель), УВО варьировал от 52 до 78%. У пациентов без БВО частота УВО составила 62% для HCV G2 и 46% для HCV G3 при 24-недельной терапии. Достижение элиминации вируса при лечении на 4 неделе (БВО) – более надежный предиктор УВО, чем генотип вируса. По мнению авторов работы, 24-недельный курс лечения должен оставаться стандартом для пациентов HCV G2 и HCV G3 с низкой вирусной нагрузкой. Пациенты с БВО: HCV G3 пациенты реагируют на сокращенный курс терапии так же, как HCV G2 пациенты, независимо от уровня начальной вирусемии.

Пациентам без БВО может потребоваться более длительное лечение, чем рекомендуемые 24 недели [21].

Итальянские авторы опубликовали в 2010 г. работу, в которой оценивали индивидуализированный подход к терапии гепатита ХГС HCV G3. 414 пациентов получили ПЕГ-ИФН и 1000–1200 мг рибавирина ежедневно в соответствии с массой тела > или <75 кг. Пациенты были рандомизированы на стандартные 24 недели, или 12, или 36 недель лечения. Пациенты, достигшие БВО, получили 12 недель лечения. Если вирусемия сохранялась на 4-й неделе, лечение продолжалось 24 или 36 недель.

Были получены следующие результаты. Для пациентов, которые не достигли БВО, УВО при 24-недельной терапии составил 52%. Для пациентов с вирусемией на 4-й неделе УВО была численно выше после 36 недель лечения, чем после рекомендуемых в настоящее время 24 недель. 12-недельный курс (в случае достижения БВО) может использоваться только при использовании достаточно высоких доз рибавирина, а не стандартных 800 мг/сутки [22].

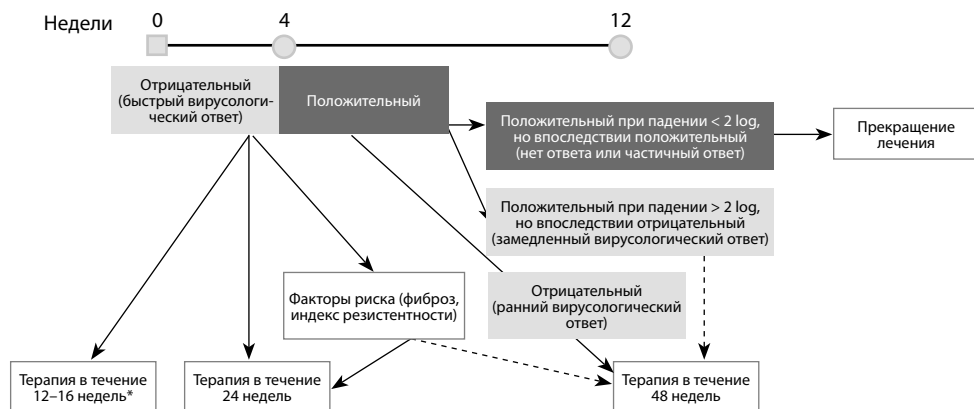
Заслуживают внимания результаты исследования N-CORE, представленные на 48 конгрессе Европейской ассоциации изучения печени

(24–28 апреля 2013 г., Амстердам, Нидерланды). N-CORE является международным многоцентровым рандомизированным открытым исследованием (NCT00623428): изучение воздействия увеличения длительности лечения пегинтерфероном альфа-2а (40 кДа)/рибавирином (PegIFN alfa-2a/RBV) от 24 до 48 недель у пациентов с ХГС HCV G 2 и HCV G3, у которых не был достигнут БВО, но получен РВО на 12-й неделе лечения. Чувствительность ПЦР диагностики составляла РНК HCV <15 МЕ/мл, что существенно выше рекомендуемых EASL < 50 МЕ/мл [17]. Частота рецидивов была ниже при 48 неделях терапии (22%) по сравнению с 24 неделями (41%). Увеличение лечения ПЕГ alfa-2а и рибавирином от 24 до 48 недель увеличивает УВО у пациентов с генотипом 2/3, если они имеют определяемую вирусемию через 4 недели лечения, особенно у больных с выраженным фиброзом [23].

Таким образом, рациональная противовирусная терапия ХГС предполагает тщательное определение показаний и противопоказаний для ее проведения, которое осуществляется с учетом выявленных клинических, биохимических, вирусологических и гистологических показателей, а также влияния дополнительных факторов (алкогольная интоксикация, наркомания и др.) и сопутствующих заболеваний [17]. При проведении специфической терапии ХГС должны использоваться противовирусные препараты и их комбинации с доказанной в контролируемых исследованиях эффективностью, в оптимальных для конкретного пациента дозах (расчет производится исходя из массы тела). Рекомендуемая продолжительность терапии для пациентов, инфицированных HCV G2 или HCV G3, составляет 24 недели. Ряд исследований выявил сокращение терапии, продолжительностью от 24 недель, до 16 или даже 12 недель. Согласно EASL рекомендациям, сокращенная продолжительность

Роль IL28B в прогнозировании результатов лечения у пациентов с HCV G3, в отличие от больных с HCV G1, остается неопределенной [24].

РНК HCV



* Минимально эффективна из-за более высокой частоты рецидивов, особенно для G3 с высокой вирусной нагрузкой

Рисунок 2
Алгоритм лечения пациентов с HCV G2 и HCV G3 согласно рекомендациям EASL [17]

12–16 недель может быть рассмотрена для пациентов с HCV G2 или HCV G3, у которых был достигнут БВО [17] (рис. 2). Увеличение длительности лечения ПЕГ-ИФН и рибавирином от 24 до 48 недель увеличивает УВО у пациентов с HCV G2 и HCV G3, если они имеют определяемую вирусную нагрузку через 4 недели лечения, особенно у больных с выраженным фиброзом. Начальная высокая вирусная нагрузка является также важным фактором, определяющим исход лечения [22]. Для оценки вирусной нагрузки необходимо использовать ПЦР с максимальной чувствительностью (РНК HCV < 50 МЕ/мл, а при возможности и более чувствительные тест-системы РНК HCV < 15 МЕ/мл), что позволит избежать ложноположительных результатов БВО и пролонгировать, при необходимости, длительность лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Global Epidemiology of HCV infection. Public health challenges for controlling HCV infection. Geneva, Switzerland, May 13–14, 2002. – *Viral Hepatitis*. – 2002. – Vol. 11. – P. 7.
2. World Health Organization. Framework for Global Action: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf.
3. Гепатит С: консенсус 2002, Национальный институт здоровья (США), 10–12 июня 2002. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы // Информационный бюллетень. – 2002. – № 2 (15). – С. 3–11.
4. Федорченко, С.В. Хроническая HCV-инфекция. – К.: МЕДИЦИНА, 2010. – С. 12–19.
5. Голубовская, О.А. Вирусные гепатиты: проблемы и перспективы // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 4 (07). – С. 83–88.
6. Liang, T.J., Rehermann, B., Seeff, L.B., Hoofnagle, J.H. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C // *Ann Intern Med*. – 2000. – Vol. 132. – P. 296–305.
7. Seef, L.B. National history of hepatitis C // *Am J Med*. – 1999. – Vol. 27. – P. 5–10.
8. Wendland, B.E. Nutritional guidelines for persons infected with the hepatitis C virus: a review of the literature // *Can J Diet Pract Res*. – 2001. – Vol. 62. – P. 7–15.
9. Yee, T.T., Griffioen, A., Sabin, C.A. et al. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985 // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. P. 845–851.
10. Pessione, F., Ramond, M.J., Njapoum, C. et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 121–125.
11. Tran, T.T., Martin, P. Chronic Hepatitis C // *Curr Treat Options Gastroenterol*. – 2001. – Vol. 4. – P. 503–510.
12. Yim, C.K. Understanding hepatitis C // *CANNT J*. – 2001. – Vol. 11, № 3. – P. 24–30, 33–40.
13. Herve, S., Savoye, G., Riachi, G. et al. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity? // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2001. – Vol. 13. – P. 495–500.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26. – P. 2–10.
15. Лечение гепатита С. Конференция-консенсус. Париж, Франция, 27–28 февраля 2002 // Медицинская кафедра. – 2003. – Т. 1. – С. 124–141.
16. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // РЖГГК. – 2010. – № 6. – С. 4–60.

17. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *Journal of Hepatology*. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
18. Зайцев, И.А., Потий, В.В. Предикторы ответа на терапию боцепревиrom и теллапревиrom в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином у больных хроническим гепатитом С, инфицированных 1-м генотипом вируса // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2012. – №2 (02).
19. Duarte-Rojo, A., Heathcote, E.J., Feld, J.J. Easy to treat' genotypes were not created equal: can rapid virological response (RVR) level the playing field? // *J Hepatol*. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 466–473.
20. Probst, A., Dang, T., Bochud, M., Egger, M., Negro, F., Bochud, P.Y. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis.
21. Andriulli, A., Mangia, A., Iacobellis, A., Ippolito, A., Leandro, G., Zeuzem, S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2008. – Vol. 28, № 4. – P. 397–404.
22. Mangia, A., Bandiera, F., Montalto, G., et al. Individualized treatment with combination of Peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3 // *J Hepatol*. – 2010. – Vol. 53, № 6. – P. 1000–1005.
23. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0168-8278/PIIS0168827813607941.pdf>.
24. Sarrazin, C., Susser, S., Doehring, A. et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients // *J Hepatol*. – 2011. – Vol. 54, № 3. – P. 415–421.

Поступила в редакцию 07.06.2013 г.

Контакты:

e-mail: igor_anastasiy@ukr.net