

## ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

*М.Д. Чемич, д-р мед. наук, професор;*

*С.О. Грищенко, магістрант*

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*Висвітлено важливе значення хронічного вірусного гепатиту С у практичній медицині у зв'язку зі стрімким зростанням захворюваності, великим поширенням, частим розвитком таких небезпечних ускладнень, як цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. Зростання та поширення інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С, надзвичайно висока частота її негативних наслідків обумовлюють необхідність подальшого вдосконалення методів етіотропної терапії. На даний час «золотим стандартом» лікування хронічного гепатиту С вважається комбінована терапія  $\alpha$ -інтерферонами із синтетичними нуклеозидами (рибавірин). Вони чинять протівірусну та імунomodulatory дію, що дозволяє попередити прогресування патологічного процесу в печінці. Описано власний досвід лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С з використанням пегільованих інтерферонів (пегінтрон, пегасис) у комбінації з рибавірином (ребетол, копегус).*

**Ключові слова:** *вірусний гепатит С, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, пегінтрон,  $\alpha$ -інтерферон, рибавірин, циклоферон.*

*Подчеркнуто важное значение хронического вирусного гепатита С в практической медицине в связи со стремительным ростом заболеваемости, широким распространением, частым развитием таких грозных осложнений, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Все это обуславливает необходимость дальнейшего совершенствования методов этиотропной терапии. В данное время «золотым стандартом» лечения хронического гепатита С считается комбинированная терапия альфа-интерферонами с синтетическими нуклеозидами (рибавирин). Они оказывают противовирусное и иммуномодулирующее действие, которое позволяет предупредить прогрессирование патологического процесса в печени. Изложен собственный опыт лечения хронического вирусного гепатита С с использованием пегилированных интерферонов (пегинтрон, пегасис) в комбинации с рибавирином (ребетол, копегус).*

**Ключевые слова:** *гепатит С, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, пегинтрон,  $\alpha$ -интерферон, рибавирин, циклоферон.*

### ВСТУП

Серед усіх захворювань печінки найбільш актуальним на цей час є вірусний гепатит С (ВГС), що є важливою проблемою медичної науки і охорони здоров'я усіх країн світу та з кожним роком стає все актуальнішим. Насамперед це пов'язано з великим поширенням, прогресуючим зростанням захворюваності, вираженим поліморфізмом клінічних проявів, складністю епідемічного процесу, множинністю шляхів та факторів передачі збудника, високою частотою формування хронічних форм – хронічного вірусного гепатиту (ХВГ), цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [1].

За різними оцінками, вірусом гепатиту С (НСV) у світі інфіковано 170-500 млн чоловік, із них близько 10 млн припадає на країни Східної Європи. В Україні близько 2 % населення мають антитіла до НCV [2].

Щоденно не менше ніж у 2-10 із 100 хворих ХВГ С трансформується у ЦП та у 3-8 із 100 пацієнтів з ЦП виникає ГЦК. Трансформація гепатиту у ЦП та ГЦК триває близько 30-50 років і служить причиною смерті 3-6 із 100 хворих на ЦП щорічно [3].

Не зважаючи на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу, клініки та діагностики ВГ С, багато питань до цього часу залишаються невирішеними. В умовах неухильного зростання частоти ХВГ С особливо важливою стає проблема підвищення результативності лікування. Ефективність сучасних схем комбінованої противірусної терапії (ПВТ) пегільованим інтерфероном (ПЕГ-ІФН) і рибавирином (Риба) коливається від 54 % до 63 %. В Україні продовжують використовувати і менш ефективні комбінації неpegільованого інтерферону (ІФН) та Риба (ефективність близько 20 %) [4].

#### МЕТА РОБОТИ

Вивчення останніх досягнень у дослідженні патогенезу ХВГ С, а також сучасних наукових досягнень щодо основних ефектів використання противірусної терапії та вплив на перебіг захворювання.

#### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вірус гепатиту С належить до родини Флавівірусів (Flaviviridae) окремого роду Гепацитовірусів (Hepacivirus), покритий білково-ліпідною оболонкою діаметром до 30-60 нм.

НСV належить до збудників із надзвичайно високою гетерогенністю геному. В основі генетичного розмаїття вірусу знаходиться відсутність редакуючої активності в РНК-залежної полімерази НCV, внаслідок чого виникає накопичення мутацій у процесі вірусної реплікації. Рівень генетичних відмінностей може досягати 35 % між окремими штамми, які називають генотипами (1, 2, 3, 4, 5, 6). Якщо рівень генетичних відмінностей коливається від 20 до 25 %, то говорять про різні субтипи вірусу (a, b, c) у межах одного генотипу. В організмі людини НCV існує у вигляді квазівидів – генетично близьких варіантів вірусу, що відрізняються один від одного на 1-10 %. Відповідно до класифікації Simmonds розрізняють 11 основних типів РНК НCV (генотипи 1–11), що, у свою чергу, поділяються на 70 підтипів, наприклад, підтипи 1a, 1b, 1c, 2a та інші [5].

До цього часу чітко не з'ясований взаємозв'язок присутності того чи іншого субтипу РНК НCV в організмі хворого і тяжкості та особливостей перебігу хвороби [5]. Особливу увагу приділяють субтипу 1b, що не лише найбільш поширений у багатьох країнах, особливо на теренах СНД [8], але найбільш стійкий до лікування препаратами  $\alpha$ -інтерферону та найчастіше викликає розвиток ЦП і ГЦК. У хворих із субтипом 1b хронічний перебіг ВГ С має місце у 90-92 %, тоді як у осіб із генотипами 2 та 3 РНК НCV – лише у 33-50 % [9].

Отже, ідентифікація генотипів НCV має велике значення не лише для розшифрування епідеміологічних зв'язків, але й у клінічній практиці, оскільки вважають, що різноманітністю генотипів можна пояснити відповідні відмінності у клінічному перебігу ХВГ С, а також випадки рефрактерності до лікування інтерферонами у частини хворих [10]. Дотепер остаточно не з'ясований взаємозв'язок тяжкості захворювання та присутності в організмі певного генотипу вірусу. Є намагання пов'язати ті чи інші відмінності у вірусному геномі з різними клінічними показниками – тяжкістю процесу, частотою ускладнень, відповіддю на противірусну терапію [11].

Прогресування цирозу – центральне питання патогенезу ХВГ С. Механізм прогресування пов'язаний з високою фібробластичною активністю міофібробластів – активним розростанням зрілої сполучної тканини (СТ), що призводить до розвитку портальної гіпертензії, порушення кровопостачання клітин печінки та гіпоксії. Ішемічне ураження гепатоцитів на завершальному етапі хвороби, особливо при

вираженій портальній гіпертензії, є основним фактором прогресування цирозу та розвитку печінкової недостатності [12].

Вірус гепатиту С, потрапляючи у кров, викликає надходження із кісткового мозку до СТ печінки великої кількості міофібробластів, юних фібробластів і фіброцитів. Міофібробласти продукують зрілий неметаболізуючий колаген I та III типів, а також контрактильну речовину, що викликають стиснення, контракцію новоутвореної СТ. Колагенові волокна поширюються спочатку по портальних трактах, за ходом синусоїдів, а потім і в перипортальних просторах, порушуючи у печінці часткову архітектоніку. Першою важливою ознакою цирозу є поява дрібних чи великих вузликів паренхіми, сполучених між собою в своєрідну сітку. Другою - наявність сполучнотканинних септ, що оточують вузлики. Дрібні вузлики частіше оточені тонкими септами, великі - більш широкими. Незважаючи на розростання СТ, печінка не збільшується, тому що контрактильна речовина спричиняє стиснення новоутвореної СТ, перетворюючи її у рубцеву, грубу тканину. Юні фібробласти синтезують велику кількість глікозаміногліканів, які забезпечують циротичній тканині, бідній судинами, транспорт води, солей амінокислот та ліпідів. Фіброцити – неактивні клітинні форми зрілої СТ, що регулюють її метаболізм та механічну стабільність [13].

Відомо, що повноцінність відповідної реакції організму на вірусну інфекцію значною мірою залежить від достатньої продукції інтерферону, який обмежує поширення вірусу із інфікованих клітин, скорочує період вірусемії, зменшує тяжкість перебігу інфекційного процесу і у ряді випадків попереджує хронізацію. Досить добре відома його противірусна, антимікробна, антипроліферативна та імуномодельюча дія. Іншими словами, контроль-регулюючі функції інтерферону різноманітні і спрямовані на збереження гомеостазу. Однак доведений факт зниження синтезу інтерферону при вірусних гепатитах [14]. Тому в терапії цих захворювань популярність отримали препарати рекомбінантних інтерферонів- $\alpha$  (реаферон, реалдирон, лаферон і, особливо, інітрон-А). Вони, виявляючи противірусну та імуномодельючу дію, дозволяють у деякої частини хворих попередити прогресування патологічного процесу в печінці, тим самим частково попереджують розвиток хронічного гепатиту чи віддаляють виникнення ЦП і ГЦК [15].

Інтерферон- $\alpha$  належить до препаратів з антифібротичною дією, тобто зменшує прогресування і навіть сприяє регресу фіброзу печінки. Це здійснюється двома шляхами: по-перше, інтерферон- $\alpha$ , маючи противірусну дію, знижує запально-некротичну активність, по-друге, має прямий протифібротичний вплив (гальмує активність зірчастих клітин печінки) [16]. Виражену антифібротичну дію має інтерферон- $\gamma$ , проте його тривале вживання обмежене можливістю збільшення проявів хронічного гепатиту і розвитку імунних порушень. Крім того, інтерферон- $\gamma$  не має противірусної активності.

Прогресування фіброзу печінки при HCV-інфекції у хворих, які отримували інтерферонотерапію, спостерігається значно рідше, ніж у нелікованих пацієнтів [17]. У свою чергу, серед тих, хто одержав противірусну терапію, зменшення ступеня фіброзу печінки істотно частіше виявляється за наявності вірусологічної відповіді [18].

Доведено, що чинниками, які визначають регресію фіброзу, є молодий вік хворого, терапія комбінацією інтерферону- $\alpha$  і рибавірину, зниження індексу гістологічної активності під впливом противірусного лікування до A0-A1 (за шкалою METAVIR), досягнення стійкої вірусологічної відповіді [19]. Отже, ефективнішої антифібротичної дії потрібно чекати від комбінації таких противірусних препаратів, яка частіше призводить до стійкої вірусологічної відповіді [18, 19].

Застосування інтерферонів обмежується широким спектром протипоказань, можливим розвитком побічних реакцій (грипоподібний синдром, гіпертермія, головний біль, міалгія, артралгія, астеновегетативний синдром, депресія, лейкопенія і т.д.), низькою ефективністю [20, 21], необхідністю використання дорогих методів контролю лікування (полімеразна ланцюгова реакція, інтерфероновий статус тощо), тривалістю курсу терапії та високою вартістю препаратів. Крім того,  $\alpha$ -інтерферотерапія може призвести до розвитку різноманітних автоімунних синдромів. Так, наприклад, на фоні противірусної терапії у 20 % пацієнтів з HCV-інфекцією зареєстровані антитиреоїдні антитіла за їх відсутності до початку лікування [22]. Недоліком застосування екзогенного інтерферону (ІФН) у достатньо великих дозах є зниження чутливості ефекторних клітин до інтерферонів, які можуть стати незворотними [23]. Це, у свою чергу, обумовлює резистентність до ІФН і призводить до дисбалансу всієї імунної системи макроорганізму. Таким чином, протипоказаннями для лікування препаратами інтерферону є автоімунний гепатит, некомпенсований ЦП, алкоголізм, наркоманія, інші тяжкі супровідні захворювання. Комбінована терапія переноситься добре, але в окремих випадках може розвиватися гемоліз, а також спостерігатися висипання на шкірі. Абсолютними протипоказаннями до застосування рибавірину є хронічна ниркова недостатність, анемія, гемоглобінопатія, тяжкі захворювання серцево-судинної системи, вагітність [24].

Показаннями до призначення ІФН-терапії пацієнтам з хронічними формами ВГ С є: виявлення анти-HCV у сироватці крові, підвищення активності АЛАТ у сироватці, наявність РНК HCV, некротичне запалення і/або фіброз печінки, цироз печінки без декомпенсації.

Раніше не рекомендували призначення ІФН у хворих з нормальними показниками АЛАТ, а також у пацієнтів без морфологічної активності та вираженого фіброзу. Однак встановлено, що у так званих безсимптомних носіїв HCV з нормальними показниками АЛАТ часто виявляється весь спектр активності захворювання: близько 20 % пацієнтів мають значні гістологічні зміни, ще у 15-25 % хворих з неактивним ВГ С має місце біохімічна реактивація протягом від 3 міс до 10 років спостереження. При спостереженні за такими пацієнтами у випадку прогресування захворювання при слабкій або мінімальній активності з'являються передумови для використання противірусної терапії [25].

На сьогодні основним методом медикаментозної терапії ХВГ С є застосування рекомбінантного інтерферону альфа-2b (інтрон-А, пегінтрон, лаферон, роферон). ПегІФН є стандартним ІФН, який кон'югований з поліетиленгліколем, завдяки чому виведення препарату нирками сповільнене, збільшені період напіврозпаду та тривалість циркуляції препарату в плазмі крові у необхідній концентрації. Так, період напіввиведення пегінтрону становить 40 годин, що дозволяє вводити його 1 раз на тиждень. Встановлена безпечність і гарна переносимість пегінтрону при застосуванні його у дозах 0,5; 1,0; 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень. У цілому, безпечність пегінтрону відповідає такій Інтрону-А, а стійка відповідь на терапію спостерігається значно частіше [26].

Стандартом лікування первинного ХВГ С у хворих з компенсованою формою, які раніше не отримували ІФН або рибавірин, а також у випадку рецидиву HCV-інфекції вважається комбінація пегінтрону дозою 1,5 мкг/кг маси тіла, ребітол – по 800-1000 мг на добу. Це забезпечує значне підвищення частоти стійкої вірусологічної відповіді порівняно з монотерапією Інтроном-А [27].

Монотерапія стандартними препаратами ІФН рекомендується лише хворим на гострий вірусний ГС та пацієнтам, що знаходяться на гемодіалізі, комбіноване застосування ПегІФН і рибавірину у них

протипоказане. Стандартний ІФН призначають дозою 3 млн МО 3 рази на тиждень протягом 6-12 місяців. Вводити препарат необхідно після кожної процедури гемодіалізу. Монотерапію рибавірином проводять також хворим з некомпенсованим цирозом печінки, яким препарати ІФН протипоказані [28].

До початку стандартної терапії необхідно враховувати так звані «прогностичні фактори», які дозволяють передбачити ймовірність відповіді на терапію та підібрати адекватний дозовий режим і термін лікування. Сприятливі прогностичні фактори – це недовга тривалість хвороби, відсутність ознак ЦП, жіноча стать, молодий вік (45-56 років), низький вміст заліза та низький рівень РНК HCV у сироватці крові, “нелb” генотип вірусу. У хворих з високою активністю реплікації вірусу (РНК HCV > 2 млн дЕ/мл) терапія менш ефективна і вимагає більших доз препаратів. Перевага комбінованої терапії відмічається у хворих як з низьким, так і з високим рівнем вірусемії з будь-яким генотипом HCV. У хворих з 1-м генотипом використання комбінації Інтрону А з рибавірином протягом 24-48 тижнів у 2-3 рази ефективніше порівняно з монотерапією. Середня ефективність комбінованої терапії пегінтрон + +ребітол хворих на ХВГ С при будь-яких генотипах HCV становить 61 %; у хворих з генотипом 2 або 3 – до 88 %. У хворих з генотипом не 1b (2 чи 3) тривалість лікування повинна становити 6 місяців незалежно від рівня віремії. У пацієнтів з 1b генотипом 6-місячний курс комбінованої терапії достатній лише при низькому рівні вірусної реплікації (< 2 млн дЕ/мл). При більшому рівні РНК HCV доцільно продовжити комбіновану терапію до 12 місяців [29].

Розрізняють три типи відповіді на лікування ІФН: 1) стійка (постійна) - нормалізація активності АлАТ і відсутність РНК HCV у крові протягом не менше 6 місяців після завершення терапії; 2) непостійна (транзисторна) – нормалізація активності АлАТ і зникнення РНК HCV у кінці лікування, але можливий рецидив; 3) відсутність відповіді. Якщо лікування препаратами ІФН починається не пізніше трьох місяців від моменту інфікування, терапія дозволяє досягти стійкої вірусологічної відповіді у 98 % хворих [30].

Вірусологічний контроль ефективності лікування (дослідження РНК HCV) здійснюють вже на 12-му тижні від початку терапії. Якщо результат негативний або відмічається зменшення кількості РНК HCV > 2 log від вихідного (наприклад, вихідний  $3 \cdot 10^8$  копій/мл, а через 3 міс –  $3 \cdot 10^4$  копій/мл), то завершують повний курс лікування. Якщо зменшення кількості РНК HCV < 2 log від вихідного (наприклад, вихідний  $2 \cdot 10^8$  копій/мл, а через 3 міс –  $2 \cdot 10^7$  копій/мл), то лікування припиняють, оскільки подальше лікування хворих цієї групи препаратами ІФН практично безперспективне. Необхідно здійснювати пошук інших методів терапії, можливо лікування буде вдалим після проведення курсу препаратами гліциризинової кислоти, ронколейкіном або індуктором ендогенного інтерферону (циклоферон, аміксин та ін.). Пацієнтам, у яких виявлений HCV 2-го або 3-го генотипу, комбіновану терапію з рибавірином проводять протягом 24 тижнів [31].

Альтернативні схеми терапії ХВГ С поки що не розроблені. Обговорюються можливості застосування ПегІФН у комбінації з амантадином, гліциризиновою кислотою, ремантадином, тимозином- $\alpha$ 1 [32].

Терапію ХВГ С можна доповнювати циклофероном. На початку лікування препарат призначають дозою 500 мг (1-2-4-6-8-11-14-17-20-23 дні, всього 10 ін'єкцій на курс), а потім протягом 6 місяців вводять по 500 мг 1 раз на 5-7 днів. Слід відмітити, що при гострому ВГС також рекомендується використовувати препарат дозою 500 мг трьома курсами по 10 ін'єкцій з інтервалом 7-10 днів. Циклоферонотерапія хворих на

ХВГ С призводить до підвищення рівня ІФН у крові, при використанні циклоферону дозою 500 мг значно вище, ніж у випадку застосування вдвічі меншої дози препарату. Важливо додати, що при лікуванні циклофероном припинення реплікації вірусу відмічено у 46,2 % пацієнтів [33].

Згідно із спостереженнями, у хворих на ХВГ С, що лікувалися циклофероном, тривалість усіх клінічних симптомів (загальна слабкість, зниження апетиту, біль у правому підребер'ї) була достовірно меншою. Термін зменшення розмірів печінки у них також був коротший: 13,4 дня проти 18,6 дня. Вже після закінчення першого курсу лікування циклофероном рівень АлАТ знижувався у середньому в 4,1 раза (у тих, хто не отримував препарат, у 1,9 раза), причому у 61,5 % випадків цей показник нормалізувався. Ефективність застосування циклоферону підтверджена також динамікою інших біохімічних показників, а також зниженням кількості рецидивів хвороби. Позитивний вплив циклоферону, ймовірно є результатом його протівірусної (внаслідок стимуляції вироблення ендогенних інтерферонів та пригнічення реплікації вірусу), протизапальної (зниження синтезу прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, IFN) й імуномодуляційної (регуляція балансу між Th-1 - Th2 лімфоцитами) дії [34].

На базі Сумської обласної клінічної лікарні імені З.Й. Красовицького лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С проводять пегільованим інтерфероном (пегінтрон, пегасіс) дозою до 180 мкг/тиждень підшкірно в комбінації з рибавірином (ребетол, копегус) - 800-1400 мг - щодня залежно від маси пацієнта. За необхідності хворі додатково отримують гепатопротектори, спазмолітики, ферменти. Відбір хворих було проведено згідно з такими критеріями: ХВГ С у фазі реплікації (виявлення РНК HCV ПЛР, наявність у хворих активності АлАТ, що не перевищує рівень норми у 1,5-5 раз; вік хворих від 16 до 60 років; тривалість захворювання не більше 5 років. Критеріями виключення хворих є: ЦП; цукровий діабет в стадії декомпенсації; вживання алкоголю, наркотиків; тяжке ураження серцево-судинної системи, нирок; тиреоїдна дисфункція, що не підлягає корекції; автоімунні захворювання; анемія (Hb крові менше 110 г/л); тромбоцитопенія, лейкопенія (менше  $80 \times 10^9$  та  $3 \times 10^9$ /л відповідно); вагітність.

Комплексне обстеження хворих включало клінічний огляд; ультразвукове обстеження органів черевної порожнини та щитоподібної залози; клінічне та біохімічне дослідження крові; визначення специфічних маркерів вірусних гепатитів; проведення дослідження крові на детекцію РНК HCV з використанням якісної та кількісної ПЛР; пункційна біопсія (визначення ІГА, ГІС). Було вивчено гормональний фон з визначенням рівня тироксину, тиреотропного гормону. Клінічні та біохімічні дослідження крові виконуються щотижнево, а вірусологічні показники оцінюються у кінці 4-го, 12-го та 24-го тижня. Проводиться моніторинг небажаних явищ та побічних реакцій на терапію.

Загалом терапію пегінтерфероном хворі переносили добре. Небажані та серйозні реакції, що потребують відміни лікування або зниження дози препаратів, не виявлялися. Зареєстровано такі небажані явища, як сухість шкіри та слизових - у 3, грипоподібний синдром - у 4, тромбоцитопенію - у 3, зниження апетиту, нудоту - у 4, неспокій, безсоння - у 2, м'язові та суглобові болі, загальну слабкість у всіх хворих. Усі небажані реакції найбільш були виражені в 1-3-й тиждень терапії у перші дні після введення. У подальшому відбувалась адаптація до препарату, і хворі почували себе добре.

Уже після першої ін'єкції спостерігалися покращання показників клінічного аналізу крові, зниження рівня трансаміназ та прямої фракції

білірубину. На 4-му тижні у 5 хворих при обстеженні методом ПЛР РНК HCV (якісний) отримали негативний результат.

Таким чином, зворотний розвиток фіброзу печінки, ЦП, що здавалося нереальним, стає реальним і наближається до практики. Лікування «тяжких» хворих тепер уже не викликає такого песимізму, як ще декілька років тому, а, навпаки, є реальні перспективи продовження життя і поліпшення його якості у цих пацієнтів. Ми маємо нагоду реально переривати патологічний «ланцюжок»: гострий гепатит – хронічний гепатит – ЦП – ГЦК.

### ВИСНОВКИ

1 Однією з основних проблем у патології печінки залишається цироз і весь комплекс його розвитку: гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз і рак печінки.

2 Прогресування фіброзу є центральним питанням патогенезу ХВГ С.

3 Прогресування фіброзу печінки при HCV-інфекції і у мхворих, які отримували інтерферонотерапію, спостерігається значно рідше, ніж у нелікованих пацієнтів.

4 Комбінована терапія ПегІнтерфероном та Ребітолом є терапією вибору для хворих ХВГ С.

### SUMMARY

#### ANTI VIRAL THERAPY IN TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

*M.D. Chemich, S.O. Grishchenko*

*Medical Institute, Sumy State University, Sumy  
Rymyski-Korsakov Str., 2, Sumy, Ukraine, 40007*

*The facts give an account in article, testify to the important value of chronic viral hepatitis C in practical medicine in connection with swift growth of morbidity, wide distribution, frequent development of such threatenings complications, as a cirrhosis of liver and of hepatocellular carcinoma. Growth and distribution of infection, caused the virus of hepatitis C, extraordinarily high-frequency it negative consequences stipulate the necessity of subsequent perfection of methods of etiotropic therapy. On this time the «gold standard» of treatment of chronic hepatitis C is consider the combined therapy  $\alpha$ -interferon with synthetic nukleozides (ribavirin). They do antiviral and immune operate, the same allowing to warn progress of pathological process in a liver.*

**Key words:** *viral hepatitis C, cirros of a liver, hepatocarcinoma, peginterferon,  $\alpha$  interferon ribavirin, cycloferon*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А., Шагінян В.Р., Рубан О. // Інфекційні хвороби. - 2007. - № 3. - С.23-30.
2. Mascolini M. HIV, HBV, and HCV in Europe: border crossings and buried tombs / M. Mascolini // IAPA C-2005. - V. 11, №. 12. - P. 386-403.
3. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию / И.А. Зайцев // Сучасні інфекції. - 2007. - № 4 - С.41-50.
4. Шипулин В.П. Перспективное исследование эффективности противовирусной терапии вирусного гепатита С / В.П. Шипулин // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 4. - С. 77-79.
5. Новый подход в генотипировании вируса гепатита С / Ильина Е.Н., Гущин А.Г., Говорун В.М., Знойко О.О., Климова Е.А., Ющук Н.Д.// Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2004. - № 5. - С. 23-26.
6. Вірусні гепатити / Н.В.Харченко, В.Г. Порохницький, В.С.Топольницький. - К.: Фенікс, 2006. - 296 с.
7. Diagnosis of Human Viruses by Polymerase Chain Reaction HCV Technology / Weiner A.J., Shiamala V., Hall J.E., et all. / Eds.: Y. Becher, G. Darai. - Berlin, 2002. - P. 86-100.
8. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ /Львов Д.К., Самохвалов Е.И., Миширо С., Тсуца Ф., Селиванов Н.А., Окамото Х. // Вопросы вирусологии. - 2006. - № 4. - С. 157-161.
9. Purcell R. The Hepatitis C Virus: Overview / R. Purcell // Hepatology. - 2007. - V. 26, № 3. - Suppl. 1. - P. 11-14.

10. Farci P. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies / P. Farci, R.H. Purcell // *Semin. Liver Dis.* - 2005. - V. 20. - P. 103-126.
11. Distribution of infecting hepatitis C virus genotypes in end-stage liver disease patient a large American transplantation center / Vargas H.E., Wang L.F., Laskus T. et al. // *J. Infect. Dis.* - 2005. - V. 175.
12. Андрейчин М.А. Достижения і перспективи фармакотерапії вірусних гепатитів / М.А. Андрейчин // *Інфекційні хвороби.* - 1996. - №3. - С. 5-11.
13. Логинов А.С. Хронические гепатиты и циррозы печени / А.С. Логинов, Ю.Е. Блок. - М.: Медицина, 2002. - 238 с.
14. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. - М.: Медицина, 2006. - 240 с.
15. Крель П.Е. Общие принципы лечения больных хроническими заболеваниями печени / П.Е. Крель // *Практическая гепатология* / Под ред. М.А. Мухина. - М.: Б.и., 2006. - С. 208.
16. Северов М.В. Фиброз печени / М.В. Северов // *Практическая гепатология* / Под ред. Н.А. Мухина. - М.: Б.и., 2005. - С. 150-155.
17. Effect of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis and hepatocellular carcinoma / Poynard T., Moussalli J., Ratziu V. et al. // *Clin. Liver Dis.* - 2005. - № 3. - P. 869-881.
18. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., Mc. Hutchison J., Manns M. et al. // *Gastroenterology.* - 2006. - № 122. - P. 1303-1313.
19. Бурневич Э.З. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С / Э.З. Бурневич, Т.Н. Лопаткина, Е.Н. Николкина // *Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы.* - 2005. - № 2 (21). - С. 3-10.
20. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: Пособие для врачей / А.В. Змызгова. - М.: Вектор-Фарм, 2004. - 109 с.
21. Волкова М.А. Интерфероны и противовирусное действие / М.А. Волкова // *Вирусные гепатиты – достижения и перспективы: Информ. бюлл.* - 2003. - № 2 (6). - С. 3-11.
22. Системные поражения при хроническом гепатите С / Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. // *Гепатит В, С, D и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики: Тез. Докл. 2-й Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием.* - М., 2002. - С. 82 -83.
23. Эффективность комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином первичных больных ХГС / Е.Н. Никулина, П.Е. Крель, Т.Н. Лопаткина и др. // *Клиническая фармакология и терапия.* - М., 2004.- Т. 13, № 2. - С. 48-52.
24. Zeuzem S. The American Association For the Study of Liver Diseases new perspectives in the treatment of hepatitis C // *Antivir. Ther.* - 2006. - V. 11. - N. 2. - P. 267-271.
25. Стельмах В.В. Рациональная терапия хронического гепатита С / В.В. Стельмах, В.Т. Радченко, В.К. Козлов // *Врач.* - 2006. - № 2. - С. 57-62.
26. Беляева Н.М. Комбинированная терапия гепатита С рибавирином и альфа-интерфероном: пособие для врачей / Н.М. Беляева, М.Х. Турьянов, Э.Г. Рабинович. - М., 2002. - 15 с.
27. Hoofnagle J. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C / J. Hoofnagle, L. Seeff // *N.Engl.J. Mecl.* - 2006. - V. 355, № 23. - P. 2444-2451.
28. Jacobson I.M. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C / I.M. Jacobson, S.A. Gonzales, F.A. Ahmed // *Am. J. Gastroenterolog.* - 2005. - V. 100, № 11. - P. 2453-2462.
29. Cornberg A.F. Present and future therapy for hepatitis C virus / A.F. Cornberg, K. Deterding, M. Manns // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* - 2006.-V. 4, № 5. - P. 781-793.
30. Manns M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications / M. Manns, H. Wedemeyer, M. Cornberg // *Gut.* - 2006. - V. 55, № 9. - P. 1350-1359.
31. Milazzo L. Thalidomide in the treatment of chronic hepatitis C unresponsive to alfa-interferon and ribavirin / L. Milazzo, M. Biasin, N. Gatti // *Am. J. Gastroenterolog.* - 2006. - V. 101, № 2. - P. 399-402.
32. Цурикова Н.Н. Острый вирусный гепатит С: вопросы ранней терапии рекомбинантным альфа-интерфероном: автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 2002. - 26 с.
33. Малый В.П. Хронический гепатит С: клиника, диагностика и лечение / В.П. Малый // *Лікування та діагностика.* - 2005. - № 2. - С. 18-24.
34. Козлов В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Т. Радченко. - СПб., 2004.

*Надійшла до редакції 10 березня 2009 р.*