

© Н.И.Гейвандова, 2006.
УДК 616.36-002-08-07(07.07)

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ. Часть 1. ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА

Н.И. Гейвандова

Ставропольская государственная медицинская академия

Хронический гепатит - диффузный воспалительный процесс в печени, который продолжается без улучшения более 6 месяцев и может переходить в более тяжелое заболевание - цирроз печени. Среди хронических гепатитов преобладают хронические вирусные гепатиты (ХВГ), основными возбудителями которых являются вирусы гепатитов В, С и D. В последние годы открыты другие гепатотропные вирусы (G, TTV, SEN), однако их способность вызывать прогрессирующее заболевание печени пока не доказана [6]. ХВГ представляют собой не только большую медицинскую проблему, но и имеют значительное социальное и экономическое значение, так как поражают трудоспособное население, а имеющиеся лекарственные препараты дорогостоящи и не всегда достаточно эффективны.

В диагнозе ХВГ необходимо отражать этиологию заболевания, наличие вирусной репликации и уровень виремии, степень активности (оценка тяжести) и стадию (оценка прогрессирования) заболевания. При определении степени активности гепатита следует учитывать как изменение биохимических показателей (уровень цитолитических ферментов, выраженность гипергаммаглобулинемии, гипербилирубинемии), так и данные гистологического исследования.

Активность аминотрансфераз не всегда отражает истинную тяжесть поражения, но может быть использована для ориентировочной оценки степени активности. S. Sherlock предложила следующие критерии активности по уровню АлАТ: *легкое* поражение - менее 100 МЕ/л (менее 3-кратного превышения нормы), *умеренное* - 100—400 МЕ/л (3-10 кратное превышение нормы), *тяжелое* - больше 400 МЕ/л (более 10-кратного превышения нормы) [6].

Для оценки тяжести хронического гепатита наиболее широко используется индекс гистологической активности Knodell, имеющий 3 компонен-

та, каждый из которых оценивается по балльной системе (табл.1). На основании суммарного индекса, полученного при оценке всех трех компонентов, выделяют минимальный хронический гепатит (1-3 балла), слабовыраженный хронический гепатит (4-8 баллов), умеренный хронический гепатит (9-12 баллов) и тяжелый хронический гепатит (13-18 баллов) (рис. 1). Четвертый компонент (отсутствие или наличие фиброза, цирроз) характеризует стадию заболевания (табл. 2). Стадия ХВГ отражает временное его течение и характеризуется степенью фиброза печени вплоть до развития цирроза. При ХВГ С в последнее время рекомендуют использование шкалы METAVIR, которая у данной категории больных считается более адекватной, чем шкала Knodell (рис. 2). Кроме оценки фиброза по системе METAVIR принято выделять степень некровоспалительной активности: А0 - нет некровоспалительной активности, А1 - минимальная активность, А2 - умеренная активность, А3 - выраженная активность. Заключение морфолога при оценке гистологической картине при хроническом гепатите С может выглядеть следующим образом: А3, F3 или А1.F2.

Хронический вирусный гепатит В. Впервые «Австралийский антиген» - поверхностный антиген вируса гепатита В - был описан в 1965 г В. Blumberg в журнале JAMA. В настоящее время в мире насчитывается примерно 400 миллионов носителей HBV-инфекции, из них около 5 миллионов проживает в России. Наиболее распространен гепатит В в странах Юго-Восточной Азии и Ближнего Востока. Чаще всего заражение HBV происходит парентеральным путем, важное значение имеет половой (гомо- или гетеросексуальный) и перинатальный путь инфицирования. Риск хронизации острого вирусного гепатита В составляет 5-10% у взрослых (при этом всего 2% при желтушной форме) и 90% у детей, рожденных от инфицированных матерей [2, 6, 19].

Таблица 1

Индекс гистологической активности (R. Knodell и соавт., 1981)

Компоненты индекса	Баллы
1. Некрозы (разрушение паренхимы воспалительным инфильтратом):	
- лобулярные	1 - 4
- ступенчатые	1 - 4
- мостовидные	5 - 6
- мультилобулярные	10
2. Интралобулярное воспаление и фокальные некрозы	0 - 4
3. Воспалительная инфильтрация портальных трактов:	
- слабая (1/3 портального тракта)	1
- умеренная (1/3 - 2/3)	3
- выраженная (> 2/3)	4

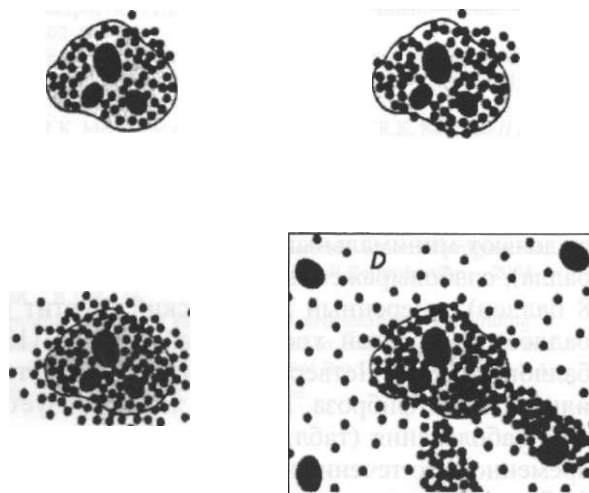


Рис. 1. Индекс гистологической активности по R.G. Knodell (схема).

А - минимальная активность (ИГА 1-3 балла), В - слабовыраженная активность (ИГА 4-8 баллов), С - умеренная активность (ИГА 9-12 баллов), D - выраженная степень активности (ИГА - 13-18 баллов).

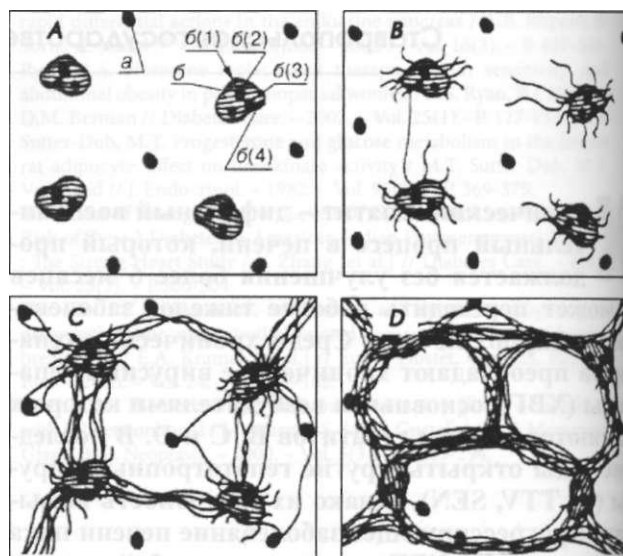


Рис. 2. Выраженность фиброза по системе METAVIR - 4 стадии (схема).

А: F1 - портальный фиброз без септ, а - центральная вена, б - портальное поле, б(1) - базальная пластинка, б(2) - междольковая вена, б(3) - междольковая артерия, б(4) - междольковый желчный проток. В: F2 - портальный фиброз с редкими септами, С: F3 - множество септ без цирроза, D: F4 - цирроз.

Таблица 2

Полуколичественная оценка степени фиброза печени при определении стадии ХГ (V. Desmet и соавт., 1994)

Балл	Степень фиброза	Характер фиброза
0	Изменения отсутствуют	
1	Слабый	Портальный и перипортальный фиброз, расширение портальных трактов.
2	Умеренный	Порто-портальные септы (одна и более)
3	Тяжелый	Порто-центральные септы (одна и более), мостовидные изменения и деформация
4	Цирроз	Цирроз

Механизмы повреждения печени HBV-инфекцией. Принято считать, что HBV не является цитопатическим вирусом, а поражение печени с разрушением инфицированных гепатоцитов вызывается клеточно-опосредованными иммунными реакциями. В последнее время доказана возможность и прямого повреждения гепатоцитов в результате цито- или виропатической активности вирусов. Виропатическая активность HBV морфологически

проявляется в виде «матово-стекловидных» и «песочно-ядерных» гепатоцитов. Цитопатическая активность вируса осуществляется путем ускорения апоптоза инфицированных клеток.

Серологические маркеры HBV. Вирус гепатита В относится к семейству гепаднавирусов. Имеет наружную оболочку (HBsAg), внутренний нуклеокапсид, экспрессирующий core антиген (HBcAg) и e антиген (HBeAg), в который заключена геном-

ная ДНК и фермент ДНК-зависимая ДНК-полимераза (ДНК-р). HBsAg - основной скрининговый маркер хронической HBV-инфекции. HBeAg является маркером активной репликации, присутствует у HBV-ДНК-позитивных больных за исключением инфицированных pre-core мутантным штаммом. Исчезновение HBeAg с появлением в крови anti-HBe называется сероконверсией. HBeAg определяется только в печеночной ткани, в крови регистрируются anti-HBe IgM (при активной инфекции) или anti-HBe IgG (свидетельство перенесенного заболевания или хронической инфекции). Антитела к HBsAg (anti-HBs) характеризуют иммунитет после перенесенного острого гепатита В, изолированно обнаруживаются у привитых лиц. «Золотым стандартом» диагностики репликативной фазы HBV-инфекции является определение ДНК-HBV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Взаимодействие HBV с гепатоцитом происходит двумя путями: репликативным (репликация вирусной ДНК в ядре гепатоцита и синтез вирусных белков с формированием вирусных частиц) и интегративным (встраивание ДНК-HBV в геном гепатоцита, а также ряда других тканей - почек, поджелудочной железы, кожи и др.). Интеграция вирусной ДНК в геном гепатоцита играет важную роль в канцерогенезе и развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Геном вируса гепатита В значительно подвержен мутациям. Мутация в pre-core-регионе является наиболее распространенной, а pre-core-мутанты встречаются в последнее время чаще, чем «дикий» штамм. Pre-core-мутанты не способны синтезировать HBeAg. В крови таких больных нередко выявляют anti-HBe как следствие более ранней инфекции штаммом, экспрессирующим HBeAg. Возможно также изначальное инфицирование HBeAg-негативными штаммами. Распространенность мутаций в S-регионе в настоящее время незначительна. Однако из-за нарушения структуры HBsAg данные варианты могут не обнаруживаться тест-системами, а современные вакцины не будут эффективно защищать против мутантных вирусов [2, 6].

Выделяют 7 главных генотипов HBV (A-G). Генотип А обычно встречается в Северо-Западной Европе и Северной Америке, генотипы В и С - в Азии, генотип D - в Южной Европе и Индии. Pre-core-мутация, которая блокирует производство HBeAg, чаще ассоциируется с генотипами В, С и D. Предполагается, что HBV генотипы влияют на HBeAg-сероконверсию, прогрессию болезни, ответ на противовирусную терапию.

Естественное течение хронической HBV-инфекции. Фаза иммунной толерантности характеризуется наличием HBsAg, HBeAg, ДНК-HBV в количестве более 10^5 копий/мл, нормальным уровнем аминотрансфераз, минимальными изменениями в печени. *Иммуноактивная фаза (или фаза хронического гепатита)* - HBsAg + , HBeAg + или

anti-HBe + , вирусная нагрузка более 10^6 копий/мл, стойкое повышение АлАТ и АсАТ, морфологические признаки активного гепатита. *Низкорепликативная фаза (неактивное HBsAg-носительство)* - HBsAg + , anti-HBe + , ДНК-HBV в количестве менее 10^5 копий/мл, нормальный уровень аминотрансфераз, минимальные изменения в печени. *Фаза клиренса HBsAg (латентная HBV-инфекция)* - отсутствие HBsAg, anti-HBs + /-, anti-HBe + , наличие ДНК-HBV в ткани печени. Эта фаза является исходом острого гепатита В или спонтанного клиренса HBsAg у «неактивных носителей». Полагают, что сохранение минимального уровня виремии обеспечивает постоянную стимуляцию выработки защитного титра антител и состояние постинфекционного иммунитета. Реактивация HBV-инфекции у таких лиц может наблюдаться на фоне длительной иммуносупрессивной терапии [2, 19].

Клиника. ХВГ В характеризуется прежде всего астеновегетативным синдромом: слабость, повышенная утомляемость, недомогание, нервозность. Могут отмечаться боли или тяжесть в правом подреберье, которые часто обусловлены сопутствующей патологией желчевыводящих путей, диспепсия (вздутие и урчание в животе, неустойчивый стул), гепатомегалия, миалгии, артралгии, кожные высыпания. У ряда больных заболевание может протекать бессимптомно. Тошнота, анорексия, похудание обычно развиваются при тяжелом течении гепатита или при обострениях. У 8-12% пациентов могут иметь место внепеченочные системные проявления: артрит, васкулит, гломерулонефрит, синдром Шегрена, узелковый периартериит и другие.

Биохимические показатели. При обострении наблюдается повышение уровня цитолитических ферментов - сывороточных аминотрансфераз (в 2-5 раз выше нормы). В случае высокой активности процесса возможны гипербилирубинемия, увеличение уровня ферментов холестаза (ЩФ, ГГТ), гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, гипопротромбинемия. У некоторых больных определяются повышение СОЭ и лимфопения.

Морфологическая картина. Гидропическая дистрофия гепатоцитов, ацидофильные тельца (Каунсильмена), очаги некроза гепатоцитов, фиброз портальных трактов, наличие «матовостекловидных» гепатоцитов (морфологический маркер HBsAg), «песочные» ядра (присутствие HBeAg).

Прогноз. У 5-15% больных ежегодно происходит спонтанная сероконверсия HBeAg, частота спонтанной элиминации HBsAg всего 1-2% в год. В 20-30% случаев наблюдается прогрессирование поражения печени до стадии цирроза на протяжении 15-30 лет, резко возрастает риск развития ГЦК. Если репликация HBV прекратилась до начала формирования цирроза - прогноз благоприятный. При наличии отягощающих факторов (злоупотребление алкоголем, перегрузка железом, сопутствующие лекарственные поражения печени, ко- или суперин-

фекция HDV) сроки развития цирроза или ГЦК могут укорачиваться до 8-10 лет [2, 7, 19].

Хронический вирусный гепатит D

Вирус гепатита D (дельта-вирус) был открыт в 1977 г. М. Rizetto. Классифицируется как субвирусный сателлит вируса гепатита В. Репликация HDV возможна только в присутствии вируса гепатита В, который обеспечивает вирус D наружной оболочкой. Вирусная частица HDV представляет собой вирусную РНК, окруженную кодирующим антигеном гепатита D (HDAg) и покрытую снаружи HBsAg. В настоящее время выделяют 3 генотипа HDV, в Европе распространен в основном I генотип.

Пути заражения гепатитами В и D одинаковы (за исключением перинатальной передачи, которая для гепатита D очень редка). Инфицирование HDV возможно только в присутствии HBV (суперинфекция) или при одновременном инфицировании HBV и HDV (коинфекция). Дельта-вирус подавляет репликацию HBV и обладает прямым цитопатическим действием. HDV инфицировано примерно 5-10% носителей HBsAg, что составляет примерно 20-40 миллионов человек. В случае коинфекции большинство пациентов выздоравливает, у 2% развивается фульминантный гепатит и лишь у 5-10% формируется ХВГ. Суперинфекция HDV у инфицированных HBV проявляется острым гепатитом D тяжелого течения (доля фульминантного гепатита выше, чем при коинфекции) с 80-90% прогрессированием в ХВГ D [1, 6, 7].

Серологические маркеры. Скрининговым тестом служит определение в крови anti-HDV. Маркером активной вирусной репликации являются anti-HDV IgM, однако наиболее ранний показатель репликации - HDV-РНК, которая появляется в крови на 2-3 недели раньше, чем антитела к HDAg. ДНК-HBV одновременно с РНК-HDV могут выявляться только в течение короткого периода (при коинфекции 1-2 недели, а при суперинфекции 4-6 недель). В крови параллельно определяются HBsAg и anti-HBc IgG. Тем не менее, по данным клиники им. Е.М. Тареева, у 16% пациентов с активной дельта-инфекцией в крови находили ДНК-HBV [1].

Клиника. ХВГ В с суперинфекцией HDV протекает обычно тяжелее, чем обычный хронический гепатит В. Отмечается выраженная слабость, нарушение формулы сна, геморрагический синдром, желтуха, кожный зуд, телеангиэктазии, пальмарная эритема, гепатоспленомегалия. Возможен отечно-асцитический синдром, немотивированные ознобы с повышением температуры до 38-39° С без катаральных явлений. Различают 3 варианта течения: *быстро прогрессирующее* (5-10%), с развитием декомпенсации и печеночной недостаточности за период от 1 года до 2 лет (преимущественно у инъекционных наркоманов, часто сочетающееся с HCV-инфекцией), *относительно благоприятное и не прогрессирующее* течение (15%), *течение с развитием цирроза печени в течение ряда лет*

(70-80%) с последующей относительной стабилизацией процесса и декомпенсацией, наступающей спустя несколько десятилетий. Для генотипа IHDV характерны различные варианты течения, для генотипа II - мягкие варианты течения, III же генотип HDV характеризуется непрерывно прогрессирующим тяжелым течением [1,6].

Биохимические показатели. Нарушение функции печени: гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, повышение показателей тимоловой пробы, гипербилирубинемия, повышение сывороточных аминотрансфераз, реже ЩФ. При формировании ЦП - увеличение СОЭ.

Морфологическая картина. Лобулярное поражение и эозинофильная зернистая дегенерация гепатоцитов патогномоничны для HDV-инфекции. Возможны некрозы паренхимы, чаще мостовидные, внутридольковая и портальная лимфоцитарная инфильтрация.

Прогноз. Основным исходом ХВГ D является цирроз печени. ГЦК развивается редко, так как больные погибают от хронической дельта-инфекции значительно раньше времени необходимого для развития рака печени.

Хронический вирусный гепатит С

Вирус гепатита С был открыт в 1989 г группой американских исследователей под руководством М. Houghton. Хронический гепатит С может быть диагностирован у 150-500 млн. человек населения Земли. В России число зараженных может приближаться к 5 миллионам. Ожидается 4-кратное увеличение инфицированных HCV к 2015 году (Национальный институт здоровья, США, 2002). Однако, учитывая частоту бессимптомного носительства HCV, можно предположить, что распространенность этой инфекции значительно выше.

Инфицирование HCV происходит парентерально: через кровь и, в меньшей степени, через другие биологические жидкости (РНК вируса обнаруживается в слюне, моче, семенной и асцитической жидкостях). Передача HCV половым путем происходит менее интенсивно, чем при гепатите В - всего в 2% случаях [18]. Вертикальный путь передачи (мать - плод) происходит только у 3,6% матерей с вирусемией [17]. Основным фактором риска заражения HCV является наркомания - инфицированность наркоманов достигает 80%.

Вирус гепатита С выделен в отдельный род семейства Flaviviridae. Геном вируса является одноцепочечная РНК. Между 5' и 3' терминальными участками генома вируса располагаются структурные гены (С - core, E1, E2), кодирующие ядерные и оболочечные гликопротеиды, и неструктурные гены, кодирующие белки, необходимые для репликации вируса (NS2, NS3 протеаза, хеликаза, NS4, NS5 - репликаза). Наиболее гипервариабельной частью генома являются гены E1 и E2, кодирующие поверхностные белки вируса. РНК-зависимая РНК-полимераза (репликаза) вируса не имеет ре-

дактирующей активности и в процессе репликации вносит много мутаций, что определяет высокую гетерогенность вируса. Способность HCV постоянно изменяться обеспечивает ему «квазиварианбельность», что позволяет вирусу ускользать от иммунного надзора. Иммунной неприкосновенности благоприятствует и тот факт, что вирус способен реплицироваться в иммунокомпетентных клетках, в том числе макрофагах. Все вышеперечисленные свойства обеспечивают длительное персистирование HCV в организме [6, 10, 15].

В настоящее время известно 6 основных генотипов и более 100 субтипов HCV. В России доминирует 1b генотип, составляя в различных регионах от 50 до 83% [6]. В Ставропольском крае его распространенность составляет 49,6% (совместные данные кафедры внутренних болезней №1 СтГМА и Противочумного НИИ). Этот генотип сочетается с высокой виремией и плохим ответом на противовирусное лечение.

Механизмы повреждения ткани печени. Вирус гепатита С способен к прямым цитопатическим эффектам, а также к индуцированию иммунных реакций, опосредующих повреждение органов и тканей. Виропатическая активность HCV проявляется во взаимодействии его core-белка с аполипопротеином (компонентом липопротеинов высокой плотности), что приводит к нарушению метаболизма липидов и развитию жировой дистрофии гепатоцитов (стеатозу). Вирус гепатита С непосредственно ускоряет процессы апоптоза в инфицированном гепатоците и повышает чувствительность клетки к проапоптотическим стимулам (например, к TNF-α) [7, 10].

Серологические маркеры. Антигены вируса гепатита С попадают в кровь в очень небольших количествах, которые определяются только в специальных лабораториях (core-антиген). В широкой практике серологическая диагностика HCV-инфекции основывается на индикации антител. В настоящее время используется в основном третье поколение тест-систем ИФА для обнаружения антител к вирусу гепатита С. В этих тест-системах антигены представлены рекомбинантными белками, кодированными С-зоной РНК, а также соответствующими генам NS3, NS4 и NS5. В последнее время появились тест-системы для выявления anti-HCV классов не только Ig G, но и Ig M. Для разграничения ложнопозитивных образцов от истинно инфицированных используется рекомбинантный иммуноблоттинг (RIBA-тест), при помощи которого возможно выявление антител к отдельным антигенам вируса.

В ранние сроки инфицирования HCV имеет место так называемое «иммунологическое окно» - антитела могут обнаруживаться в сроки от 6-12 месяцев (при исследовании тест-системами 1 и 2 поколения) до 7-10 дней (при использовании тест-систем последних поколений) с момента возникновения первых симптомов. При этом сохраняется

возможность появления как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. Следует помнить, что до 10% инфицированных HCV являются серонегативными из-за выраженной иммунодепрессии и невозможности вырабатывать антитела. Арбитражным критерием диагностики HCV-инфекции является определение РНК-HCV методом ПЦР. Обязательным диагностическим методом является генотипирование вируса HCV, так как от его результата зависит выбор тактики и сроков лечения. Желательно является также определение уровня вирусной нагрузки (особенно перед стартом противовирусной терапии).

Течение. При инфицировании HCV острый гепатит регистрируется всего в 10-20% случаев, относительно чаще при посттрансфузионном заражении. Форма болезни чаще безжелтушная (до 95% всех случаев ОВГ С). Возможны следующие варианты исхода ОВГ С: 1) выздоровление (15-20%) с циркуляцией антител в среднем от 1-4 реже до 10-15 лет; 2) развитие ХВГ С (80-85%). Отличительной особенностью хронического гепатита С является многолетнее латентное либо малосимптомное течение. Различают следующие варианты течения хронической HCV-инфекции: а) с постоянно нормальным уровнем АлАТ; б) с гистологическими проявлениями «мягкого» хронического гепатита; в) хронический гепатит с умеренной и высокой активностью; г) HCV-позитивный компенсированный цирроз; д) HCV-инфекция с внепеченочной манифестацией [8].

Клиника. Большинство инфицированных считает себя здоровыми, жалоб не предъявляет. Наличие в крови пациентов anti-HCV в сочетании с повышенным уровнем АлАТ часто выявляется случайно - при медицинских осмотрах, подготовке к плановым хирургическим операциям. Может определяться незначительная гепатомегалия без спленомегалии. У части больных ХВГ С имеются выраженные астенизация (слабость, быстрая утомляемость, нарушение сна), чувство тяжести в правом подреберье, снижение аппетита, похудание, субфебрилитет, увеличение и уплотнение печени, спленомегалия. У 40-45% больных отмечаются разнообразные внепеченочные проявления: аутоиммунный тиреоидит, поражение слюнных желез и глаз (лимфоцитарный сиалоаденит, увеит), кожные проявления (кожный некротизирующий васкулит, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай и др.), полинейропатия, синдром Гийена-Барре, артриты, артралгии, гломерулонефрит, узелковый периартериит, интерстициальный легочный фиброз, антифосфолипидный синдром, аутоиммунный гепатит 1 и 2 типа т.д. Так как большая часть этих симптомов ассоциирована со смешанной криоглобулинемией, имеется перспектива регрессирования вышеперечисленных патологических состояний на фоне противовирусной терапии [3, 7].

Биохимические показатели. У 30-40% боль-

1 ЛЕКЦИЯ. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ных уровень АлАТ в норме, у 40% активность АлАТ не превышает двукратного увеличения. Однако у 22% лиц с нормальными аминотрансферазами имеются признаки значительной морфологической активности, а у 18,7% - значительный фиброз (F2-F3) [14, 16]. При массивном гепатоцеллюлярном повреждении повышается уровень АсАТ - митохондриального фермента [4, 14]. Отмечается относительно увеличенный по сравнению с другими вирусными гепатитами уровень ГГТ, может повышаться фракция Ig G сыворотки. При формировании ЦП появляется и прогрессирует гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, гипопротромбинемия

Морфологическая картина. Характеризуется лимфоидными скоплениями или фолликулами в портальных трактах, которые могут встречаться изолированно или в сочетании с воспалительной инфильтрацией и повреждением желчных протоков. Наблюдаются мелкоочаговые некрозы и лимфоидноклеточные инфильтраты внутри долек, жировая дистрофия гепатоцитов (у 3/4 больных), ацидофильные тельца. Стеатоз печени наиболее выражен при 3а генотипе HCV [12].

Прогноз. ЦП развивается у 20-30% больных ХВГ С в среднем через 20-25 лет. Ускорять темпы формирования цирроза могут: высокий уровень виремии, употребление алкоголя, перегрузка железом, дисфункция иммунной системы, коинфекция другими гепатотропными вирусами и ВИЧ, прием гепатотоксических лекарств, инфицирование в возрасте старше 50 лет [5, 9, 11, 13]. Риск развития ГЦК примерно в 3 раза выше, чем при инфицировании вирусом гепатита В. ГЦК развивается спустя 23-29 лет у 15 - 20% больных.

10. Bartenschlager, R. Hepatitis C virus proteins and their role in triggering and blocking the immune response: lessons learnt from in vitro replication / R. Bartenschlager // Immunological phenomena in hepatitis C in and outside of the liver. EASL Postgraduate course/ Vienna, Apr. 26-27. - 2006. - P. 9-13. j
11. Hadziyannis, S. HCV: an evolving disease / S. Hadziyannis // European interactive summit on hepatitis 2. Abstract book. - 2006. - P.8-9.
12. Kumar, D. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response / D. Kumar, G.C. Farrell, C. Fung, J. George // Hepatology. - 2002. - Vol. 36. - P. 1266-1272.
13. Marcellin, P. Fibrosis and disease progression in hepatitis C / P. Marcellin, T. Asselah, N. Boyer // Hepatology. - 2002. - Vol. 36. - P.46-47.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C, 2002 // Hepatology. - 2002. - Vol. 36. - P. 179-184.
15. Pavlotsky, J.-M. Clinical virology of hepatitis C / J.-M. Pavlotsky// Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 21-34.
16. Schuppan, D. How to assess the stage of fibrosis in chronic hepatitis C / D. Schuppan // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 47-63.
17. Siroopoulou, V. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Rate of infection and risk factors / V. Siroopoulou, G. Nikolopoulou, G.L. Daikos et al // Scand. J. Infect. Dis. - 2005. - Vol.37. - P. 350-353.
18. Tahan, V. Sexual transmission of HCV between spouses / V. Tahan, C. Karaca, B. Yuldirim et al //Am. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol.100. - P. 821-824.
19. Zoulium, F. Clinical virology of hepatitis B / F. Zoulium // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 191-202.

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит дельта: клиничко-морфологическая характеристика, течение и исходы / Д.Т. Абдурахманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т. XIV, №2. - С.20-28.
2. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В / Д.Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. - 2004. - Т. XIV, №4. - С.14-17.
3. Козловская, Л.В. Криоглобулинемия / Л.В. Козловская, С.Ю. Милованова, С.В. Тэгай // Гепатологический форум. - 2005. - №3. - С.2-7.
4. Маевская, М.В. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно нормальным уровнем активности аланинаминотрансферазы / М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т. XV, №2. - С.21-25.
5. Серов, В.В. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / В.В. Серов, Н.В. Бушуева, Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - Т. XVI, №4. - С.12-23.
6. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидмиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. - 2003. - 384 с.
7. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. / Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. - 864 с.
8. Alberti, A. Natural history of hepatitis C and prognostic factors of disease progression / A. Alberti, L. Benvegna, S. Boccato et al. // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 35-46.
9. Alberti, A. What is «Mild» chronic hepatitis C? / A. Alberti // Hepatology Reviews. - 2005. - Vol. 2, № 1. - P. 19-23.