

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

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ. ЧАСТЬ 2. ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Н.И. Гейвандова
Ставропольская государственная медицинская академия

Большим хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) назначается диета «по переносимости» с исключением приема алкоголя, однако строгая диета при отсутствии асцита и печеночной энцефалопатии не имеет смысла. Рекомендуется дозировать физическую нагрузку, избегать переутомления, повышенной инсоляции, активных физиопроцедур, посещения саун, ограничить курение. Необходимо проявлять большую осторожность в назначении медикаментов.

Медикаментозное лечение

Целью противовирусной терапии (ПВТ) являются: элиминация или прекращение репликации вируса, купирование или уменьшение степени активности воспалительного процесса, торможение уровня фиброгенеза в печени, профилактика прогрессирования хронического гепатита в цирроз печени и, предположительно, в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [3, 5, 24, 25].

Интерфероны. Основным средством ПВТ являются препараты интерферона-а (ИФН-а). Существуют следующие препараты ИФН-а: человеческий лейкоцитарный ИФН («Альфаферон») и рекомбинантные интерфероны, которые в настоящее время наиболее широко применяются в клинической практике: ИФН-а2а - «Роферон А», «Реаферон», «Интераль» и ИФН-а2б - «Интрон А», «Реальдирон». Существенным недостатком ИФН-а короткого действия является резкое падение его содержания в крови на следующий день после введения, что позволяет вирусу до следующей инъекции восстанавливать свою популяцию. Значительно более эффективными препаратами являются ИФН пролонгированного действия - пе-

гилированные интерфероны. Пегилирование достигается присоединением к молекуле ИФН полиэтиленгликоля. Преимущество пегилированных ИФН состоит в том, что они вводятся всего 1 раз в неделю, создают ровную концентрацию препарата в крови. Имеются два препарата пегилированных ИФН: ПегИФН-а2а - «Пегасис» с молекулярной массой 40 kDa, и ПегИФН-а2б - «ПегИнтрон» - 12 kDa. Частицы полиэтиленгликоля абсолютно инертны и выводятся из организма в среднем через 50-60 дней. Доза Пегасиса не зависит от массы тела, так как из-за большой молекулярной массы имеет небольшой объем распределения (6-14 л) и выводится преимущественно с желчью. Доза ПегИнтрона зависит от веса пациента, в связи с тем, что небольшой размер молекулы обуславливает больший объем распределения и преимущественно почечный клиренс [5, 19, 27].

Побочные эффекты ИФН делятся на ранние и поздние. К ранним относится гриппоподобный синдром с лихорадкой, головной болью, миалгиями и ознобом через 4-5 часов после инъекции. Наблюдается обычно в течение первых двух недель, прием парацетамола приносит облегчение. Введение ИФН перед сном также способствует улучшению переносимости. Поздние побочные эффекты: слабость, раздражительность, депрессия, миалгии, уменьшение массы тела, диарея, алоpecia, миелосупрессия (гранулоцито- и тромбоцитопения), бактериальные инфекции, нейропатия зрительного тракта, обострение красного плоского лишая и псориаза, появление аутоантител.

Абсолютные противопоказания к назначению ИФН: психоз или тяжелая депрессия в анамнезе, неконтролируемый судорожный синд-

Д ЛЕКЦИЯ. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ром, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, декомпенсированный ЦП, беременность, трансплантация органа (помимо печени), выраженная лейко- и тромбоцитопения. Относительные противопоказания: неконтролируемый сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, особенно тиреоидит [2, 3,4].

Аналоги нуклеозидов Ламивудин («Зеффикс» 100 мг и «Эпивир» 150 мг). Ингибирует полимеразу вируса и нарушает его репликацию, что приводит к уменьшению виремии и повреждению печени. Тормозит фиброгенез. Побочные эффекты слабо выражены и неспецифичны, частота побочных эффектов ламивудина не отличается от плацебо. **Адефовир дипивоксил** - «Гепсера» и энтекавир «Бараклуд», также подавляют активность ДНК-полимеразы HBV, их противовирусный эффект значительно сильнее, чем у ламивудина, однако на отечественном рынке они пока отсутствуют. Для лечения хронического гепатита В клинические испытания проходят и другие нуклеозиды: клевудин, эмтрицитабин, L-нуклеозиды и др.[12, 22].

Рибавирин - нуклеозидный аналог, применяемый в лечении ХВГС. Он истощает запасы внутриклеточного гуанозина, угнетая инозин монофосфатдегидрогеназу и непосредственно способен ингибировать вирусную РНК-полимеразу. Рибавирин обладает свойствами иммуномодулятора, изменяя Th2 -ответ на Th1 -ответ. Побочные эффекты рибавирина: дискомфорт в эпигастрии, тошнота, доброкачественный гемолиз. Противопоказания к назначению рибавирина: **абсолютные** - тяжелые заболевания сердца, беременность; несоблюдение контрацепции во время лечения; **относительные** - гемоглобинопатии, неконтролируемая артериальная гипертензия, пожилой возраст, терминальная почечная недостаточность. При применении препаратов рибавирина необходимо соблюдение двойного метода контрацепции в течение всего срока лечения и 6 месяцев после его окончания (эмбрио- и спермотоксическое действие). В настоящее время имеется целый ряд препаратов рибавирина зарубежного и отечественного производства: «Копегус», «Ребетол», «Веро-рибавирин», «Арвирон», «Рибавег» и др [2, 3,4, 19].

Перспективным препаратом для лечения ХВГ В и С является **ТИМОЗИН a1** (тимальфасин) «Задаксин» - полипептид, состоящий из 28 аминокислот, впервые выделенный из тимуса. Основным механизмом действия является стимуляция NK и цитотоксических лимфоцитов (CD8+), а также увеличение продукции ИФН-у, ИЛ-2, что приводит к стимуляции Th-1 и иммуноопосредованной гибели инфицированных клеток. Препарат применяется в дозе 1,6 мг п/к 2 раза в неделю.

Лечение хронического вирусного гепатита В

Показаниями к назначению препаратов ИФН-а являются признаки репликации вируса гепатита В, повышение уровня АлАТ, морфологические признаки активного гепатита. Предикторами хорошего ответа на лечение являются: высокий уровень АлАТ до лечения, низкий уровень HBV-ДНК, генотип А HBV, непродолжительное течение инфекции, инфицирование HBV в зрелом возрасте, женский пол, отсутствие коинфекции HIV, HDV. Неблагоприятный ответ ожидается: при низком уровне АлАТ до лечения, высоком уровне HBV-ДНК, неактивном процессе в печени, инфицировании HBV в детском возрасте, продолжительном течении инфекции, коинфекции HIV и HDV, мужском поле, гомосексуальной ориентации пациента [1,21].

Хронический HBeAg-позитивный гепатит

Первый вариант терапии - применение пре-

паратов ИФН-а: ИФН-а 5 млн. МЕ ежедневно или 9-10 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 4-6 месяцев. Возможно также применение пегилированных интерферонов - Пегасис 180 мкг 1 раз в неделю п/к 12 месяцев. На 8-12 неделе лечения возможен цитолитический криз (подъем активности сывороточных аминотрансфераз), являющийся хорошим прогностическим признаком. Полный ответ на терапию характеризуется исчезновением HBeAg и HBV-ДНК, нормализацией уровня АлАТ, исчезновением симптомов заболевания, улучшением гистологической картины печени. Динамическое наблюдение и контроль: общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов в первые 2 месяца терапии 1 раз в 2 недели, затем не реже 1 раза в месяц, определение уровня ТТГ [1, 4, 11, 27].

Второй вариант - терапия аналогами нуклео-

зидов. Монотерапия ламивудином в дозе 100 мг однократно в фиксированные часы суток. Критерии эффективности те же. Лечение проводится минимум 52 недели, известны случаи успешной терапии ламивудином на протяжении 2-3-4 лет. После отмены препарата возможны рецидивы. На фоне лечения ламивудином нередко появляются YMDD-мутации HBV. YMDD-штамм вируса может размножаться в присутствии ламивудина, однако мутантный штамм реплицируется менее активно, чем «дикий» штамм. После прекращения терапии в культуре вируса вновь начинает обнаруживаться дикий штамм, чувствительный к ламивудину. Динамическое наблюдение аналогично таковому при использовании ИФН-а, однако нет необходимости мониторинга ТТГ [1,4, 15, 22].

Третий вариант лечения. Комбинированная терапия - препараты ИФН-а (возможно и пегилированные) + ламивудин в стандартных дозах. Эта схема имеет только одно преимущество - уменьшение вероятности появления YMDD-мутанта. Критерии эффективности и принципы мониторинга те же, что и при вариантах терапии 1 и 2 [1,4].

Хронический HBeAg-негативный (anti-HBe-позитивный) гепатит

Недостатком лечения HBeAg-негативного ХВГ В интерфероном-а является достаточно низкая эффективность и высокая частота рецидивов, а при длительной ИФН-терапии, необходимой для достаточного контроля заболевания, высок риск тяжелых побочных эффектов. Препаратом выбора является ламивудин в общепринятой дозе. Возможна комбинация ИФН-а с ламивудином с целью минимизации образования YMDD-мутантных штаммов в процессе терапии. Критерии эффективности, режим лечения и наблюдение за пациентами те же, что и в предыдущих схемах. Перспективной является комбинация двух аналогов нуклеозидов (ламивудин 100 мг/сутки + адефовир 10 мг/сутки), а также сочетание пегилированных интерферонов с ламивудином [1,4, 17, 24].

У пациентов с циррозом печени HBV-этиологии при наличии классов В по Чайлд-Пью следует назначать терапию ламивудином в стандартной дозе [17].

Лечение хронического вирусного гепатита D

Препараты ИФН-а назначаются в дозе 5 млн. МЕ ежедневно или 9-10 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев. Устойчивый ответ наблюдается лишь у 10-25% пациентов. После отмены препарата часто наблюдаются рецидивы. Описаны случаи многолетнего лечения вирусного гепатита D препаратами ИФН. Имеются данные о хороших результатах терапии гепатита D клевудином [1].

Лечение хронического вирусного гепатита C

Лечение назначается пациентам, у которых имеются: положительные результаты anti-HCV, положительные результаты ПЦР на HCV-РНК, повышенный уровень сывороточной АлАТ, морфологическое подтверждение повреждения печени (при фиброзе печени на стадии F2 или F3 по системе METAVIR терапия назначается вне зависимости от степени некротического воспаления), внепеченочные проявления гепатита, которые нивелируются при противовирусной терапии (васкулит, криоглобулинемия). Следует индивидуально подходить к лечению больных с минимальной активностью или без признаков фиброза [5, 29]. Нецелесообразно начинать лечение лицам старше 60 лет. В плане прогноза необходимо учитывать клинический статус (сопутствующие тяжелые соматические забо-

левания), уровень виремии (худший прогноз при виремии >2 млн копий в 1 мл), генотип HCV (худший прогноз при генотипе 1b и 4). Индекс массы тела > 26 сопряжен с выраженным стеатозом (особенно при генотипе 3a), инсулинорезистентностью и плохим ответом на терапию [19, 23, 26].

Пункционная биопсия печени пациентам с хроническим гепатитом С перед началом лечения показана в большинстве случаев. Биопсию печени можно не проводить в следующих клинических ситуациях: 1) наличие 2 или 3 генотипа HCV при отсутствии сопутствующих отягощающих факторов, когда предполагаемая эффективность лечения высока; 2) женщина планирует беременность и преследует цель лечением снизить вероятность передачи вируса ребенку; 3) пациенты с симптоматической криоглобулинемией (эрадикация вируса контролирует симптоматику болезни).

Особые категории пациентов.

Допускается лечение внутривенных наркоманов даже при отсутствии абстинентного периода. Редкое случайное введение наркотиков, при условии стабилизации пациента по другим показателям, не является поводом для отмены лечения. Для этой категории пациентов характерен ряд факторов, обуславливающих благоприятный ответ на лечение: молодой возраст, чаще 3 генотип, относительно короткая продолжительность заболевания. Успешное лечение этой группы населения позволит существенно снизить распространение HCV-инфекции.

Постоянное употребление **алкоголя** провоцирует повышение активности HCV-репликации и часто приводит к быстрому развитию цирроза. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, снижается эффективность и переносимость противовирусной терапии, часто пациентами нарушается режим лечения. За 6 месяцев до начала терапии должна быть предпринята попытка освобождения пациента от алкогольной зависимости.

У пациентов с **коинфекцией** ВИЧ отмечается быстрое прогрессирование заболевания. У коинфицированных пациентов с нормальным иммунологическим статусом и отсутствием показаний для начала антиретровирусной терапии необходимо начинать с лечения вирусного гепатита С. У коинфицированных больных, уже получающих антиретровирусную терапию, показания к терапии ХВГ С будут те же, что и при отсутствии коинфекции ВИЧ.

Допускается лечение также **иных категорий пациентов**: с нормальным уровнем АлАТ и/или с легкой степенью фиброза (F0, F1) - (только если есть настойчивая мотивация со стороны пациента); с рецидивом заболевания или отсутствием от-

II ЛЕКЦИЯ. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

вета на предшествующее лечение (использованием более прогрессивных схем) [3, 4, 19, 29]. Возможно на ПВТ пациентов перед трансплантацией печени и в раннем периоде после нее [13, 28], больных, находящихся на гемодиализе [10, 18], и больных с гемоглобинопатиями (с использованием редуцированных доз рибавирина) [8].

Оптимальная терапия хронического гепатита С

Хронический вирусный гепатит С, ассоциированный с 1b-генотипом: ПегИФН-а^{2b} (1,5 мкг/кг/неделю) или ПегИФН-а^{2a} (180 мкг/неделю) + рибавирин в зависимости от веса - от 800 до 1200 мг/сутки. Суточная доза рибавирина: до 65 кг - 800 мг/сутки, от 65 до 85 кг - 1000 мг/сутки, свыше 85 кг - 1200 мг/сутки. Лечение проводится в течение 48 недель при генотипе 1 при условии, что после 12 недель лечения вирусная РНК в крови не обнаруживается или ее количество снизилось более чем на 2 log [3,4, 15, 19].

Хронический вирусный гепатит С, ассоциированный с не-1b-генотипом: ПегИФН-а^{2b} (1,5 мкг/кг/неделю) или ПегИФН-а^{2a} (180 мкг/неделю) + рибавирин 800 мг/сутки. Длительность терапии составляет 24 недели [3, 4, 15, 19].

При отсутствии возможности применения пегилированных интерферонов при не-1b-генотипе возможна замена их интерфероном-а короткого действия (по 3 млн. ед. 3 раза в неделю). При этом вероятность достижения стойкого вирусологического ответа снижается примерно в 2 раза [4].

Контроль за лечением и оценка его эффективности. Рекомендуются 1 раз в месяц определять активность АлАТ, уровень лейкоцитов и тромбоцитов (в течение 1-го месяца через 2 недели). При терапии рибавирином следует тщательно контролировать уровень билирубина, гемоглобина, содержание эритроцитов и ретикулоцитов. До начала терапии, через каждые 3-6 месяцев лечения необходимо исследовать функцию щитовидной железы (ТТГ) [3,4, 19].

Коррекция побочных эффектов противовирусных препаратов. При снижении количества гранулоцитов <750 в мм³ и тромбоцитов <50 в мм³ доза ПегИФН-а уменьшается на 50%, при гранулоцитопении <500 в мм³ и тромбоцитопении <30 в мм³ препарат отменяется. Для коррекции нейтропении с успехом используют филграстим («Нейпоген») и ленограстим («Граноцид»). При снижении уровня гемоглобина <100 г/л или на 20 г/л дозу рибавирина снижают в 2 раза. Если через неделю признаки гемолиза сохраняются, то рибавирин отменяют, если эти признаки купированы, то можно увеличивать дозу рибавирина по 200 мг в неделю. Если уровень гемоглобина снижается < 85 г/л - препарат отменяют. Эффективным методом повышения

уровня гемоглобина является назначение эритропоэтинов («Рекормон», «Эпрекс», «Эпокрин») [2, 3, 4, 15, 19]. Абсолютным показанием к отмене ПВТ является тяжелая депрессия и, особенно, суицидальные настроения у пациента!

Основные термины, применяемые для оценки эффективности лечения.

На фоне противовирусной терапии развиваются 2 типа ответа: **биохимический** (нормализация уровня АлАТ) и **вирусологический** (исчезновение HCV-РНК), в 80 - 90 % случаев эти ответы совпадают. РВО - ранний вирусологический ответ - исчезновение HCV-РНК или снижение вирусной нагрузки на 2 логарифма и более в течение первых 12-24 недель лечения [3, 4, 14]. УВО — устойчивый вирусологический ответ — отсутствие РНК-HCV в сыворотке крови спустя 24 недели после окончания лечения. Синонимом УВО является понятие **стабильной ремиссии** (сохранение биохимического и вирусологического благополучия в течение 6 месяцев после лечения). Если на 12 неделе вирусная нагрузка снизилась более чем на 2 log, то лечение необходимо продолжать, так как это является хорошим прогностическим критерием. Если на 12 неделе концентрация вирусной РНК снизилась менее чем на 2 log, то лечение можно продолжить с последующим определением HCV-РНК на 24 неделе. В случае отсутствия вирусологического ответа на 24 неделе лечение целесообразно прекратить [3,4, 19].

Лечение на стадии цирроза печени

Больным циррозом печени, которые отнесены к классу А по Чайлд-Пью, можно рекомендовать использование комбинированной терапии пегилированными ИФН в сочетании с рибавирином при отсутствии признаков декомпенсации, длительность терапии устанавливается индивидуально. Добиться полного ответа у пациентов этой категории удастся значительно реже, однако достигается уменьшение уровня вирусной нагрузки, снижение воспалительной реакции в печени, тормозится фиброгенез и, самое главное, проводится профилактика ГЦК. При наличии класса В по Чайлд-Пью можно использовать терапию малых доз ИФН-а (500 тыс. - 1 млн. МЕ ИФН-а короткого действия или Пегасис 90-135 мкг в неделю, или ПегИнtron 0,5 мкг/кг в неделю) в сочетании с редуцированными дозами рибавирина. Однако в этих случаях следует проявлять большую осторожность, так как возможно усугубление декомпенсации за счет усиления процессов цитолиза [9, 20].

Перспективы в лечении хронического вирусного гепатита С

В настоящее время в стадии клинических испытаний находятся следующие препараты: ИФН-со, антисмысловые нуклеотиды, аналоги рибавирина

(мофетил микофенолат, пролекарство рибавирин - вирамидин, L-вращающий изомер рибавирин - левовирин и др.), ингибиторы NS3 протеазы, ингибиторы NS3 геликазы, ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы, гипериммунный anti-HCV иммуноглобулин, терапевтические вакцины. Однако их появление на рынке следует ожидать не менее чем через 2-5 лет.

Профилактика вирусных гепатитов

Пути профилактики. Ранняя диагностика, госпитализация и лечение больных ОБГ, профилактика «шприцевого» гепатита, посттрансфузионного гепатита, тщательное выполнение необходимых санитарно-эпидемиологических мероприятий в отделениях повышенного риска заражения. Медицинские работники, подвергающиеся риску профессионального заражения, должны регулярно обследоваться на наличие скрининговых маркеров инфицирования вирусными гепатитами (HBsAg и anti-HCV). Все манипуляции, связанные с кровью, должны проводиться в перчатках, при угрозе разбрызгивания крови следует использовать защитные очки. Обязательным является клиничко-эпидемиологическое и лабораторное обследование доноров.

Медикаментозная профилактика вирусного гепатита В (вакцинация). ВОЗ рекомендует универсальную стратегию вакцинации против гепа-

тита В, которая включает в себя вакцинацию следующих групп населения: подростки в возрасте 12-16 лет, новорожденные, независимо от инфицированное™ их матерей (рожденные от HBsAg-позитивных матерей, прививаются в первые 12 часов жизни), лица из групп высокого риска инфицирования (медицинские работники, учащиеся медицинских вузов и колледжей, больные отделений хронического гемодиализа и получающие повторные гемотрансфузии, семейное окружение больных хроническим гепатитом В и «носителей» HBsAg, наркоманы, сотрудники пенитенциарных учреждений). В настоящее время используются рекомбинантные вакцины: «Engerix - В», «HB-Vax II», «Комбиотех ЛТД». Вакцина Энжерикс-В представляет собой очищенный HBsAg, полученный в дрожжевых клетках с помощью генно-инженерных методов. Вводится в дельтовидную мышцу в дозе 20 мкг взрослым и 10 мкг детям до 10 лет трехкратно (повторно через 1 и 6 месяцев). При необходимости срочной иммунизации третью инъекцию проводят через 2 месяца, однако в этом случае через год необходима ревакцинация. Повторная вакцинация проводится через 5-7 лет (в зависимости от уровня циркулирующих защитных anti-HBs) [7].

Вакцины против вирусного гепатита С в настоящее время не существует [7].

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В / Д.Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. - 2004. - Т. XIV, №4. - С. 14-17.
2. Бурневич Э.З. Коррекция и профилактика гематологических нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита С / Э.З. Бурневич // Гепатологический форум. - 2006. - № 2. - С. 15-22.
3. Гепатит, С: Консенсус 2002 (Национальный институт здоровья США) // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: Информ. бюллетень. - 2002. - № 2 (15). - С. 3- 11.
4. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени. Методическое пособие / Под ред. В.Т.Ивашкина и Н.Д.Ющука. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2003. - 64 с.
5. Никитин, И.Г. Пегилированные альфа-интерфероны: новый подход в лечении хронического гепатита С / И.Г. Никитин // Медицинская кафедра. - 2003. - № 1 (5). - С. 41-50.
6. 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.
- 7- Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. - 2003. - 384 с.
8. Ancel, D.B. Treatment of chronic hepatitis C for patients with thalassemia and sickle-cell disease patients with interferon alfa2b (IFN) and ribavirin (RBV) / D.B. Ancel, D. Chaslin-Ferbus, X.J. Amiot [et al.] // Dig. Dis. Week 2006. - Los Angeles 2006. - Abstr. 198.
9. Bahr, M.J. Treatment of chronic HCV infection in compensated and decompensated cirrhosis / M.J. Bahr, M.P. Manns // J. of Gastroenterology and Hepatology. - 2004. - Vol. 19. - S. 94-98.
10. Brunchfeld, A. Pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in haemodialysis patients / A. Brunchfeld, K. Lindahl, O. Reichard [et al.] // J. of Viral hepatitis. - 2006. - Vol. 13. - P. 316-321.
11. Brunetto, M.R. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with conventional or pegylated interferons / M.R. Brunetto, F. Oliveri, P. Colombatto [et al.] // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 289-300.
12. Buti, M. New nucleoside analogs for the treatment of chronic hepatitis B / M. Buti, R. Esteban // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 221-228.
13. Castells, L. Combined treatment with pegylated interferon (a -2b) and ribavirin in the acute phase of

- hepatitis C virus recurrence after liver transplantation / L. Castells, V. Vargas, H. Allende [et al.] // J. of Hepatology. - 2005. - Vol. 43. - P. 53-59.
14. Craxi, A. Early virologic response with pegylated interferons / A. Craxi // Digestive and liver disease. - 2004. - Vol. 36, Suppl.3. - P.340-343.
 15. Dusheiko, G. Treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B with nucleoside/nucleotide analogs / G. Dusheiko // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 229-244.
 16. Grace, M.J. Peginterferons for the treatment of chronic hepatitis C / M.J. Grace, R.W. Borden, D.L. Cutler // Hepatology. - 2005. - Vol.2, № 1. - P. 3-9.
 17. Hadziyannis S.J. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with nucleoside/nucleotide analogs / G. Dusheiko // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 269-287.
 18. Hakim, W. Initial HCV response in patients with end stage renal disease treated with combination pegylated interferon a-2a and ribavirin / W. Hakim, S. Sheikh, I. Inayat [et al.] // Digestive Disease Week 2006. - May 20-25, 2006. Los Angeles. - Abstr. T1047.
 19. Heathcote, J. Treatment of hepatitis C / J. Heathcote, J. Main // J. of Hepatitis. - 2005. - №12. - P. 223-235.
 20. Kumar, R. Antiviral therapy in advanced chronic liver disease due to hepatitis C virus infection: Pilot study / R. Kumar, S. Kumar, B. C. Sharma [et al.] // J. of Gastroenterology and Hepatology. - 2005. - Vol. 20. - P. 527-535.
 21. Kumar, M. Hepatitis B Virus DNA levels, genotypes and histology in HBeAg negative chronic hepatitis B virus (CHBV) infected patients with persistently normal ALT, the "inactive carrier" / M. Kumar, C. Pande, S. Hisar [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - Vol.101. S173.
 22. Marcellin, P. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B / P. Marcellin, T.T. Chang., S.G. Lim [et al.] // The New England journal of medicine. - 2003. - Vol.348, № 9. -P.808-816.
 23. Negro F. New links to HCV response: insulin resistance and steatosis. // European interactive summit on hepatitis 2. "Beyond the myths of the C". Abstract book.-2006. - P.14-15.
 24. Papatheodoridis, G. V. Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B / G. V. Papatheodoridis, K. Petraki, E. Cholongitas [et al.] // J. Viral. Hepat. - 2005. - Vol. 12 (2). - P. 199-206.
 25. Poynard, T. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, J. McHutchison, M. Manns [et al.] // Gastroenterology. -2002. - Vol. 122, suppl.5.- P.1303- 1313.
 26. Poynard, T. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C / T. Poynard, V. Ratziu, McHutchison J. [et al.] //J. Hepatol. - 2003. - Vol.38, suppl.1. - P.75 - 85.
 27. Schalm, S.W. Treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B with conventional or pegylated interferons / S.W. Schalm, H.L. Janssen // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 245-257.
 28. Shiffman, M.L. Controversies in the management of hepatitis C virus infection after liver transplantation / M.L. Shiffman, H.E. Vargas, G.T. Everson // Liver Transpl. - 2003. - Vol. 13. - P. 1129-1144.
 29. Zeuzem, S. Peginterferon a-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels / S. Zeuzem, M. Diago, E. Gane [et al.] // Gastroenterology. - 2004. - Vol.127. -P.1724-1732.