

# Диагностика и лечение гепатита

## Рекомендации Американской гепатологической ассоциации 2004

Настоящие рекомендации опираются на :

1. обзор и анализ тематических публикаций в научной литературе за последние несколько лет (поиск в базе данных Medline);
2. «Руководство по оценке методов лечения и разработке практических рекомендаций» ( Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines) Американской коллегии терапевтов [1];
3. нормативные документы, в том числе «Правила разработки и использования практических рекомендаций» Американской гепатологической ассоциации и Американской гастроэнтерологической ассоциации [2] и методические рекомендации Американского общества по борьбе с инфекционными заболеваниями [3];
4. опыт специалистов в данной области. Настоящие рекомендации одобрены Американской гепатологической ассоциацией, Американским обществом по борьбе с инфекционными заболеваниями и Американской коллегией гастроэнтерологов.

Рекомендации предназначены для врачей и описывают предпочтительные методы диагностики, лечения и профилактики гепатита С. В основе рекомендаций лежат научные данные. Это не стандарты лечения, выполнять которые следует неукоснительно. Согласно требованиям Комитета по практическим рекомендациям Американской гепатологической ассоциации, для каждой рекомендации указан класс ее обоснованности (табл.

**Таблица 1. Классы обоснованности рекомендаций**

I	Данные рандомизированных контролируемых испытаний
II-1	Данные нерандомизированных контролируемых испытаний
II-2	Данные когортных исследований и исследований «случай—контроль»
II-3	Данные исследований «до—после», впечатляющие результаты неконтролируемых испытаний
III	Мнения экспертов, данные описательных эпидемиологических исследований <sup>1</sup>

1). <sup>1</sup> Woolf and Son, 1991 [4].

Источник : AASLD Practice Guideline. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. Doris B. Strader, Teresa Wright, David L. Thomas, and Leonard B. Seeff. Hepatology 2004 39:1147-1171.

© 2004 by the American Association for the Study of Liver Diseases. Публикуется с разрешения John Wiley & Sons Ltd. Все права защищены.

## Введение

Гепатит С представляет собой серьезную проблему для здравоохранения и служит ведущей причиной хронической патологии печени. Согласно данным Центра по контролю заболеваемости, в США число больных гепатитом С превышает 2,7 млн [5], кроме того, гепатит С занимает первое

место в структуре смертности от заболеваний печени [6]. Цель настоящей статьи - помочь врачам в диагностике, лечении и профилактике гепатита С.

## Выявление и консультирование

### Выявление

Лучший метод выявления гепатита С - поиск факторов риска путем опроса с последующим целенаправленным обследованием тех, у кого такие факторы обнаружались. При тщательном опросе фактор риска удастся выявить более чем у 90% инфицированных [7]. Главный источник инфекции - зараженная кровь и ее компоненты. В США основным путем заражения служит в/в введение наркотиков, и любой, кто хоть раз прибегал к нему, подлежит обследованию [5, 7].

Обследованию подлежат также те, кто перенес переливание крови или ее компонентов либо трансплантацию органов до 1992 г. Впоследствии доноров стали обследовать на антитела к вирусу гепатита С с использованием чувствительных методов, что резко снизило частоту заражения при переливании крови [8]. В группу риска входят также медицинские работники, так как они часто контактируют с инфицированной кровью. Среди прочих путей передачи инфекции следует отметить вертикальный (заражение ребенка от матери в перинатальном периоде) и половой [9-11].

Беспорядочная половая жизнь повышает вероятность заражения, но постоянные половые партнеры носителей вируса гепатита С заражаются половым путем редко [7]. Поэтому, рекомендуя носителям вируса гепатита С ставить в известность об инфекции своих половых партнеров, следует подчеркнуть, что риск ее передачи при половом контакте настолько мал [12], что некоторые специалисты считают использование презервативов необязательным. Обследование половых партнеров, таким образом, проводится скорее для их собственного спокойствия.

Нет необходимости ограничивать и бытовые контакты, за исключением тех, которые могут повлечь за собой контакт с инфицированной кровью (например, пользование общей зубной щеткой или бритвой). Вирус гепатита С не передается через руки и кухонную утварь.

Как уже говорилось, риск передачи гепатита С постоянному половому партнеру низок, но при большом числе половых партнеров вероятность заражения возрастает. Больным гемофилией обследование на гепатит С показано в том случае, если они получали препараты крови до 1987 г., то есть до того времени, когда появились методы инактивации вирусов. Кроме того, обследование на гепатит С показано при необъяснимом повышении активности аминотрансфераз (АлАТ или АсАТ) в сыворотке, при гемодиализе в анамнезе, а также при ВИЧ-инфекции [10].

### Таблица 2. Показания к обследованию на гепатит С

- Инъекционная наркомания, в том числе в анамнезе (включая лиц, хотя бы однажды вводивших в/в наркотики и не считающих себя наркоманами)
- Высокая вероятность заражения гепатитом С:
  - ВИЧ-инфицированные
  - Больные гемофилией, получавшие препараты факторов свертывания до 1987 г.
  - Гемодиализ в анамнезе (независимо от давности)
  - Необъяснимое повышение активности аминотрансфераз
- Переливание крови или трансплантация органов:
  - Переливание крови от донора, у которого позже выявили гепатит С
  - Переливание крови или ее компонентов до июля 1992 г.
  - Трансплантация органов до июля 1992 г.
- Дети, родившиеся от инфицированных матерей

- Медицинские работники, работники скорой помощи и службы спасения, полицейские и пожарные в случае ранения острыми инструментами или попадания на слизистые крови, инфицированной вирусом гепатита С
- Половые партнеры больных гепатитом С<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Хотя риск невелик, отрицательный результат обследования помимо чисто теоретического имеет и некоторое практическое значение.

Приводится с изменениями по: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease (Рекомендации по профилактике и лечению гепатита С и его осложнений). Centers for Disease Control and Prevention MMWR Recomm Rep 1998; 47(RR-19):1–39.

К факторам риска заражения гепатитом С относятся некоторые методы альтернативной медицины (иглоукалывание, ритуальные надрезы), пирсинг, татуировка и даже бритье в парикмахерских [13-17]. Ряд исследований подтвердили возможность заражения при татуировке [18-20]. Что касается пирсинга, то в большинстве исследований оценивался риск инфицирования без учета вида пирсинга (прокалывание ушей и т. д.). Различия в структуре этих исследований не позволяют сделать окончательный вывод относительно опасности этих вмешательств, но риск, если он есть, скорее всего низкий. Следовательно, татуировка и пирсинг служат абсолютным показанием к обследованию, особенно если они сделаны лицензированным специалистом. В табл. 2, заимствованной из рекомендаций Центра по контролю заболеваемости США (Атланта, Джорджия) [10], перечислены показания к обязательному обследованию на гепатит С. Частота носительства среди разных категорий обследуемых неодинакова: у инъекционных наркоманов и больных гемофилией она высокая (примерно 90%); у тех, кому переливали кровь до 1992 г., - умеренная (около 10%), у лиц, случайно уколотившихся грязной иглой, и половых партнеров больных гепатитом С - довольно низкая (2-5%).

### **Рекомендация**

**1. Лица, перечисленные в табл. 2, подлежат обследованию на гепатит С (III).**

## **Консультирование**

При выявлении гепатита С необходимо дать рекомендации по профилактике распространения инфекции. Больному объясняют, что заражение окружающих возможно при контакте с его кровью и что надо всячески избегать таких контактов. Особенно важно внушить это инъекционным наркоманам, так как они служат основным источником инфекции. Все необходимые рекомендации приведены в табл. 3.

### **Рекомендация**

**2. Всем инфицированным вирусом гепатита С необходимо в соответствии с табл. 3 рассказать о профилактике распространения инфекции (III).**

## **Лабораторная диагностика**

### **Тактика обследования**

В табл. 4 перечислены наборы, используемые для диагностики гепатита С. В клинической практике обычно сначала определяют антитела к вирусу, затем - вирусную РНК. Поскольку при гепатите С у

большинства пациентов вiremия поддается количественной оценке и поскольку от концентрации вирусной РНК зависит тактика ведения [21], многие специалисты пользуются количественными методами определения РНК вируса [22]. Однако качественные методы обычно более чувствительны и, по мнению некоторых специалистов, предпочтительнее как для первичного обследования, так и для подтверждения положительного теста на антитела при отрицательном результате количественного определения РНК [23, 24].

Отрицательный результат качественного определения РНК при наличии антител, вероятнее всего, указывает на перенесенный гепатит С, хотя возможны и другие объяснения - ложно-положительный результат ИФА на антитела, ложно-отрицательный результат определения вирусной РНК либо, изредка, преходящая или стабильно низкая вiremия.

Для выяснения причины положительного теста на антитела в отсутствие вирусной РНК используется иммуноблоттинг рекомбинантными вирусными антигенами [24]. Отрицательный результат иммуноблоттинга говорит о том, что тест на антитела дал ложно-положительный результат и что дальнейшее обследование излишне. Положительный результат иммуноблоттинга при двух и более отрицательных качественных определениях вирусной РНК с использованием лицензированных наборов указывает на выздоровление и возможность прекратить обследование.

### **Таблица 3. Рекомендации по профилактике распространения гепатита С**

- Недопустимо пользоваться общими зубными щетками, прочими средствами для ухода за зубами и бритвенными принадлежностями; на кровоточащие раны во избежание контакта окружающих с инфицированной кровью необходимо накладывать повязки
- Следует отказаться от наркотиков. Тем, кто продолжает вводить наркотики, необходимо исключить многократное или совместное использование шприцев, игл, воды, ваты и прочих принадлежностей; место инъекции надо обрабатывать отдельным ватным тампоном, смоченным в спирте; шприцы и иглы после использования ликвидируют
- Поскольку риск передачи гепатита С половым путем невелик, нет необходимости менять свои сексуальные привычки (например, начинать пользоваться презервативами тем, кто на протяжении длительного времени имеет одного постоянного партнера; при наличии многих половых партнеров использование презервативов обязательно)
- Лицам, инфицированным гепатитом С, нужно отказаться от всех видов донорства (крови, органов, тканей и спермы)

Приводится с изменениями по: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease (Рекомендации по профилактике и лечению гепатита С и его осложнений). Centers for Disease Control and Prevention MMWR Recomm Rep 1998; 47(RR-19):1-39.

В ряде случаев отрицательный тест на антитела не исключает инфекции. К таким случаям относятся острый гепатит С и иммунодефициты. Для диагностики острого гепатита С можно прибегнуть к определению вирусной РНК, так как она выявляется уже в первые 1-2 нед заболевания, в то время как антитела появляются в среднем через 8 нед [25-27]. Определение вирусной РНК подходит и для обследования лиц, у которых антитела к вирусу не обнаружены, но в силу сопутствующих заболеваний или других причин (ВИЧ-инфекция, постоянный гемодиализ) снижена выработка антител [23].

## **Методы определения вирусной РНК**

### **Качественные методы**

Для качественного определения РНК вируса гепатита С в крови подходят методы, основанные на амплификации нуклеиновых кислот, например ПЦР или транскрипционная амплификация (ТМА) [28]. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило три набора:

- два на основе ПЦР - Amplicor Hepatitis C Virus Test, версия 2.0, и Cobas Amplicor® Hepatitis C Virus Test, версия 2.0 (Roche Molecular Systems, Бранчбург, Нью-Джерси), оба с порогом чувствительности 50 МЕ/мл,
- и VERSANT® HCV RNA, качественный метод (Bayer Diagnostics, Тэрритаун, Нью-Йорк) с порогом чувствительности 9,6 МЕ/мл, основанный на транскрипционной амплификации. В некоторых лабораториях используются другие, не одобренные официально, наборы.

**Таблица 4.** Наборы для определения концентрации РНК вируса гепатита С в сыворотке

Набор <sup>1</sup>	Множитель для пересчета концентрации из МЕ/мл в копии/мл	Характеристика метода	Рабочий диапазон концентраций, МЕ/мл
Amplicor HCV Monitor, версия 2.0	0,9	Ручной, ПЦР с обратной транскрипцией	600—500 000
Cobas Amplicor Monitor HCV, версия 2.0	2,7	Полуавтоматический, ПЦР с обратной транскрипцией	600—500 000
VERSANT® HCV RNA, версия 3.0, количественный метод	5,2	Полуавтоматический, метод разветвленной ДНК	615—7 700 000
LCx HCV RNA, количественный метод	3,8	Полуавтоматический, ПЦР с обратной транскрипцией	25—2 630 000
SuperQuant	3,4	Полуавтоматический, ПЦР с обратной транскрипцией	30—1 470 000

<sup>1</sup> Amplicor HCV Monitor, версия 2.0, и Cobas Amplicor Monitor HCV, версия 2.0 (Roche Molecular Systems, Бранчбург, Нью-Джерси); VERSANT® HCV RNA, версия 3.0 (Bayer Diagnostics, Тэрритаун, Нью-Йорк); LCx HCV RNA (Abbott Diagnostics, Чикаго, Иллинойс); SuperQuant (National Genetics Institute, Лос-Анджелес, Калифорния). Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):565-573

## Количественные методы

В наборах для количественного определения вирусной РНК (табл. 4) используется либо амплификация нуклеиновых кислот (ПЦР, транскрипционная амплификация), либо амплификация сигнала (метод разветвленной ДНК). Концентрацию вирусной РНК в целях стандартизации выражают в МЕ/мл [29]. Однако рабочие диапазоны концентраций у разных наборов неодинаковы (табл. 4), и сравнение результатов, полученных разными методами, не всегда возможно. Уровень вирусемии служит не только важным прогностическим признаком, но и показателем эффективности лечения, поэтому точное определение исходной концентрации вирусной РНК имеет исключительно большое значение. Если с помощью выбранного набора удалось лишь констатировать, что концентрация вирусной РНК превышает верхний предел рабочего диапазона, берут другой набор, с более широким диапазоном концентраций, и до конца лечения пользуются уже только им. Пока FDA одобрен один набор - VERSANT® HCV RNA, версия 3.0 (Bayer Diagnostics, Тэрритаун, Нью-Йорк) (табл. 4).

## Генотипирование вируса гепатита С

Выделяют шесть основных генотипов вируса гепатита С [30]. Генотип не влияет на исход инфекции, но позволяет предсказать эффективность лечения и во многих случаях определяет его длительность [31-33]. Для генотипирования можно использовать прямое определение нуклеотидной

последовательности, обратную гибридизацию с генотипспецифическими олигонуклеотидными зондами либо анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

В настоящее время в распоряжении врачей имеются два набора, пока не одобренные FDA, - Trugene HCV 5'NC Genotyping Kit (Visible Genetics, Торонто, Канада), основанный на прямом определении нуклеотидной последовательности с последующим поиском генов по базе данных, и Inno LiPA HCV II (Innogenetics, Гент, Бельгия), который основан на гибридизации продукта ПЦР с генотипспецифическими олигонуклеотидными зондами, нанесенными в виде параллельных линий на нитроцеллюлозную полоску [34- 36]. После того как генотип определен, исследование необходимо повторить. У небольшой доли (менее 3%) инфицированных определить генотип вируса современными методами не удается [37]; примерно с той же частотой (1-4%) обнаруживают сразу два генотипа [37, 38].

## **Рекомендации**

**3. При подозрении на хронический гепатит С определяют антитела к вирусу (II-2).**

**4. Определение вирусной РНК показано:**

- **а) при обнаружении антител к вирусу ( II-2);**
- **б) при наличии показаний к противовирусной терапии (в таких случаях вирусную РНК определяют количественным методом) (II-2);**
- **в) при подозрении на острый гепатит С или при поражении печени неясной этиологии на фоне иммунодефицита и отсутствии антител к вирусу (II-2).**

**5. До начала лечения обязательно определяют генотип вируса, чтобы установить продолжительность терапии и вероятность успеха (I).**

## **Биопсия печени**

Роль биопсии печени в ведении больных с хроническим гепатитом С неясна. В первых исследованиях, посвященных лечению гепатита С, без биопсии ведение больных представлялось почти невозможным, особенно с учетом низкой эффективности противовирусных препаратов. Появление более действенных методов лечения породило сомнения в целесообразности биопсии, при которой возможны осложнения и лабораторные ошибки [39]. Особенно сомнительной показалась необходимость биопсии перед началом лечения. Однако современные методы лечения дороги, небезопасны и лишь в половине случаев приводят к успеху, поэтому отсрочка лечения в большинстве случаев не должна принести ни малейшего вреда.

Биопсия печени позволяет установить выраженность воспаления (активность гепатита) и фиброза (стадию гепатита) - гистологические показатели, по которым прогнозируют течение заболевания и судят о неотложности лечения [40-42]. Существуют три количественные системы оценки гистологических изменений в печени (то есть активности и стадии гепатита); наибольшее распространение получили две из них - система, разработанная в ходе исследования METAVIR [43], и система Исхака [44].

Лечение обычно рекомендуют при стадии гепатита  $\geq 2$  по системе METAVIR или стадии гепатита  $\geq 3$  по системе Исхака (табл. 5). Некоторые специалисты при определении показаний к лечению

учитывают также активность гепатита. Однако общепринятых рекомендаций о том, как пользоваться одновременно обоими показателями, в настоящее время нет. Кроме того, оценка выраженности фиброза и воспаления бывает ошибочной из-за неудачно взятого материала и трудностей в интерпретации гистологических изменений.

В большинстве исследований независимым прогностическим фактором эффективности лечения оказалась выраженность фиброза (стадия гепатита). При легком фиброзе лечение обычно гораздо результативнее, чем при тяжелом (мостовидном фиброзе и циррозе печени) [45, 46], однако потребность в лечении при легком фиброзе меньше, чем при тяжелом. В отсутствие фиброза эффективность затрат на лечение представляется невысокой, поскольку и без него прогноз у таких больных благоприятный; это еще раз подчеркивает важность точного определения стадии гепатита [47]. Цирроз печени, в противоположность легкому фиброзу, обычно имеет клинические, лабораторные и рентгенологические проявления [48].

Таким образом, в отсутствие признаков цирроза для определения важнейшего прогностического фактора - степени гистологических изменений в печени - полезно использовать биопсию. Разработаны биохимические методы выявления фиброза печени, но они недостаточно точны, чтобы рекомендовать их для широкого применения [49]. До появления чувствительных сывороточных маркеров, позволяющих установить выраженность фиброза, биопсия будет оставаться практически единственным методом, с помощью которого можно определить тяжесть поражения печени при гепатите С.

Таблица 5. Определение стадии хронического гепатита

Стадия	Система METAVIR <sup>1</sup>	Система Исхака <sup>2</sup>
0	Нет фиброза	Нет фиброза
1	Перипортальный фиброз	Фиброз некоторых портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них
2	Портопортальные септы (> 1 септы)	Фиброз большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них
3	Портально-центральные септы	Фиброз большинства портальных трактов с редкими портопортальными септами (мостовидный фиброз)
4	Цирроз	Фиброз портальных трактов с выраженным мостовидным фиброзом (портопортальные или портально-центральные септы)
5	—	Выраженный мостовидный фиброз (портопортальные или портально-центральные септы) с единичными узлами (ранний цирроз)
6	—	Цирроз

<sup>1</sup> Bedossa and Polynard, 1996 [43].

<sup>2</sup> Ishak et al, 1995 [44].

Принимая во внимание риск осложнений, пользу и стоимость как противовирусной терапии, так и биопсии печени, большинство опытных врачей проводят биопсию всем больным, инфицированным вирусом генотипа 1, для определения показаний к лечению. Если возбудитель имеет генотип 2 или 3, вероятность успеха лечения высока, поэтому некоторые специалисты высказываются за обязательное лечение независимо от стадии гепатита и без биопсии печени. В отсутствие фиброза и при легком фиброзе (стадия < 2 по системе METAVIR или стадия < 3 по системе Исхака), когда лечение обычно еще не показано, биопсию можно использовать для наблюдения за динамикой изменений в печени. Для этого биопсию проводят каждые 4-5 лет [50].

При повышенной активности аминотрансфераз поражение печени обычно выражено сильнее, чем при нормальной [51]. Однако у 14-24% больных с нормальной активностью аминотрансфераз в сыворотке биопсия печени выявляет мостовидный фиброз или цирроз, который со временем может прогрессировать, хотя активность аминотрансфераз остается в норме [51, 52]. При нормальной

активности аминотрансфераз и мостовидном фиброзе или циррозе лечение необходимо, а биопсия печени - единственный метод, позволяющий принять верное решение. Исключение составляют случаи, когда цирроз печени проявляется клинически: у таких больных биопсия добавляет мало информации к клинической картине и угрожает тяжелыми осложнениями.

**Рекомендации 6. Биопсию печени проводят независимо от активности АлАТ, если ее результат повлияет на тактику ведения пациента; в то же время проводить биопсию перед началом лечения необязательно (III). 7. К биопсии печени можно прибегнуть для определения прогноза (III).**

## **Первичное лечение**

### **Целесообразность**

Наблюдения за естественным течением инфекции показывают, что у 55-85% больных, перенесших острый гепатит С, вирус не элиминируется. У 5-20% из них через 20-25 лет развивается цирроз печени [53, 54]. Цифра 20%, возможно, несколько завышена, так как отражает в основном статистику специализированных клиник (ошибка из-за различий в критериях отбора больных).

Цирроз печени, развившийся вследствие гепатита С, угрожает печеночной недостаточностью (риск составляет около 30% в течение 10 лет) и печеночноклеточным раком (риск около 1-2% в год) [55]. Излечившиеся от острого гепатита С (те 15-45%, у которых вирусная РНК в крови не определяется) не подвержены поздним осложнениям, и лечение им не требуется. Однако острую инфекцию выявляют редко, у большинства обнаруживают уже хронический гепатит С.

При хроническом гепатите главную опасность представляет цирроз печени, к факторам риска которого относятся заражение в старшем возрасте (особенно у мужчин), ежедневное употребление более 50 мл алкоголя, ожирение или жировая дистрофия печени, ВИЧ-инфекция [56-58]. Мостовидный фиброз или цирроз печени, подтвержденный биопсией (стадия гепатита  $\geq 2$  по системе METAVIR или  $\geq 3$  по системе Исхака), указывает на высокую вероятность прогрессирования заболевания и необходимость противовирусной терапии [40, 41, 57].

Гепатит С имеет, кроме того, множество внепеченочных проявлений, главное из которых - появление в крови криоглобулинов (аномальных белков). Они вызывают смешанную криоглобулинемию - васкулит, для которого характерны поражения кожи и внутренних органов, преимущественно почек. Смешанная криоглобулинемия служит показанием к противовирусной терапии независимо от стадии хронического гепатита.

### **Цели и результаты**

Цель лечения - избежать осложнений гепатита С, что наиболее вероятно при элиминации вируса. Поэтому эффективность лечения нередко оценивают по концентрации вируса гепатита С в крови. Гепатит считается излеченным, если достигается устойчивый вирусологический ответ, то есть через 6 мес после завершения противовирусной терапии качественный тест на вирусную РНК остается отрицательным. Предвестником излечения служит ранний вирусологический ответ - уменьшение концентрации вирусной РНК в 100 раз или исчезновение вируса из крови в первые 12 нед лечения.

Если отрицательный результат теста на вирусную РНК зафиксирован по завершении терапии, говорят об ответе в конце лечения. Когда вирусная РНК вновь появляется после отмены препаратов, считается, что у больного рецидив. Если в ходе лечения концентрация вируса гепатита С остается



неизменной, говорят об отсутствии ответа на лечение; если вирусная нагрузка снижается (например, более чем в 100 раз), но вирус продолжает определяться в крови - о частичном ответе на лечение. У больных, прошедших курс лечения интерфероном или пэгинтерфероном в сочетании с рибавирином (особенно у достигших устойчивого вирусологического ответа), улучшается гистологическая картина печени и уменьшается выраженность фиброза [59].

### **Оптимальная схема: пэгинтерферон $\alpha$ и рибавирин**

В лечении вирусного гепатита С достигнуты значительные успехи (рис. 1); несколько схем терапии к настоящему времени одобрены FDA (табл. 6). В рандомизированных клинических испытаниях наибольшая частота устойчивого вирусологического ответа была получена при использовании препарата длительного действия пэгинтерферона  $\alpha$ , п/к 1 раз в неделю, в сочетании с приемом рибавирина внутрь. Эта схема в настоящее время считается стандартом лечения.

Пэгинтерфероны получают путем присоединения к интерферонам инертного полимера полиэтиленгликоля, в результате чего уменьшается почечный клиренс и увеличивается  $T_{1/2}$  препарата [60]. В США разрешены к применению два пэгинтерферона - пэгинтерферон  $\alpha$ -2b с молекулярной массой 12 000 (ПегИнtron, Schering-Plough Corporation, Кенилуэрт, Нью-Джерси) и пэгинтерферон  $\alpha$ -2a с молекулярной массой 40 000 (Пегасис, Hoffmann-La Roche, Натли, Нью-Джерси). Благодаря длинному  $T_{1/2}$  пэгинтерфероны можно вводить 1 раз в неделю.

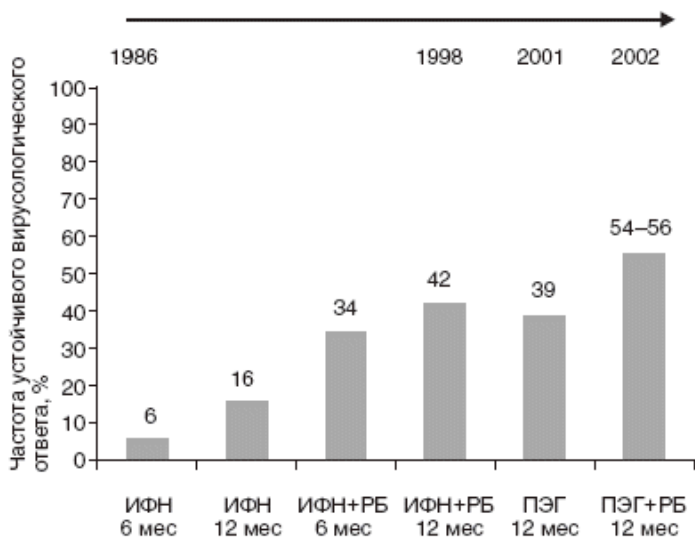
По данным двух крупных рандомизированных контролируемых испытаний, назначение пэгинтерферона  $\alpha$  1 раз в неделю в сочетании с рибавирином (внутри дважды в сутки) приводит к излечению чаще, чем назначение интерферона  $\alpha$  3 раза в неделю в сочетании с рибавирином или назначение одного пэгинтерферона  $\alpha$  [31, 32]. В этих исследованиях доза пэгинтерферона  $\alpha$ -2b рассчитывалась на килограмм веса тела (1,5 мкг/кг, согласно FDA), рибавирин в сочетании с пэгинтерфероном  $\alpha$ -2b назначали в дозе 800 мг; пэгинтерферон  $\alpha$ -2a применяли в фиксированной дозе 180 мкг, в комбинации с ним использовали более высокие дозы рибавирина - 1000 мг при весе 75 кг и ниже и 1200 мг при весе более 75 кг.

В третьем рандомизированном контролируемом испытании пэгинтерферон  $\alpha$ -2a в дозе 180 мкг сочетали с разными дозами рибавирина - обычной (800 мг) или высокой (1000 мг при весе 75 кг и ниже и 1200 мг при весе более 75 кг) [33]. Сравнительные испытания двух препаратов пэгинтерферона  $\alpha$  в комбинации с одинаковой дозой рибавирина не проводились, поэтому неизвестно, какой из пэгинтерферонов  $\alpha$  эффективнее.

**Таблица 6. Препараты для лечения хронического гепатита С**

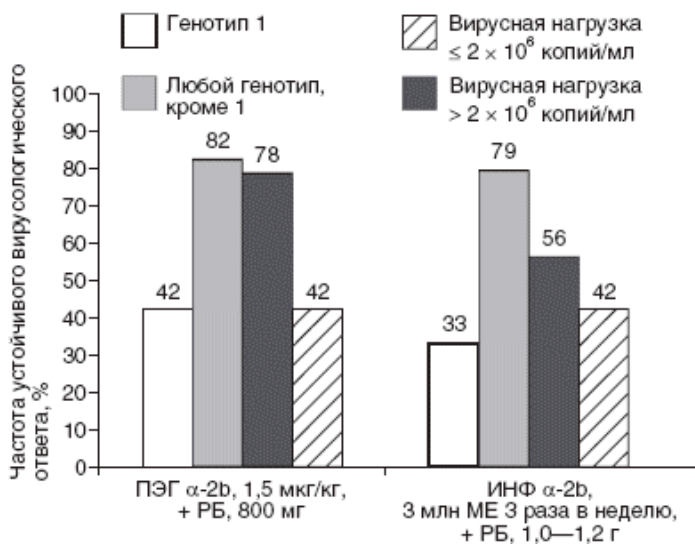
Международное (торговое) название	Рекомендуемая доза
<b>Комбинация пэгинтерферона с рибавирином</b>	
Пэгинтерферон $\alpha$ -2a, 40 кДа (Пегасис, Hoffmann-La Roche, Натли, Нью-Джерси)	180 мкг п/к 1 раз в неделю независимо от веса
Пэгинтерферон $\alpha$ -2b, 12 кДа (ПегИнtron, Schering-Plough Corporation, Кенилуэрт, Нью-Джерси)	1,5 мкг/кг п/к 1 раз в неделю
Рибавирин (Ребетол, Schering-Plough Corporation, Кенилуэрт, Нью-Джерси; Copegus [Копегус], Hoffmann-La Roche)	800—1200 мг/сут внутрь (в 2 приема), доза зависит от генотипа вируса и веса больного
<b>Схемы, применяемые в некоторых клинических ситуациях</b>	
Пэгинтерферон $\alpha$ -2a, 40 кДа (Пегасис) в виде монотерапии	180 мкг п/к 1 раз в неделю независимо от веса
Пэгинтерферон $\alpha$ -2b, 12 кДа (ПегИнtron) в виде монотерапии	1,0 мкг/кг п/к 1 раз в неделю
Интерферон $\alpha$ -2b + рибавирин (набор из двух препаратов, Rebetron [Ребетрон], Schering-Plough Corporation)	Интерферон $\alpha$ -2b, 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю. Рибавирин, 1000 мг/сут (при весе $\leq 75$ кг) или 1200 мг/сут (при весе $> 75$ кг) внутрь (в 2 приема)
<b>Интерфероны</b>	
Интерферон $\alpha$ -2a (Роферон-А, Hoffmann-La Roche)	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю
Интерферон $\alpha$ -2b (Инtron А, Schering-Plough Corporation)	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю
Интерферон альфакон-1 (Infergen [Инферген], InterMun, Брисбейн, Калифорния)	9 мкг п/к 3 раза в неделю, в отсутствие ответа на лечение — 15 мкг 3 раза в неделю

В то же время для оценки эффективности лечения и побочных эффектов в исследованиях использовались одинаковые критерии. Следует отметить, что не все результаты, на основании которых составлялись рекомендации по лечению, воспроизводились для обоих пэгинтерферонов. Например, только протокол исследования пэгинтерферона  $\alpha$ -2a позволил установить, что у инфицированных вирусом генотипа 2 или 3 лечение достаточно продолжать 6 мес [33]. Несмотря на это, предлагаемые рекомендации относятся к обоим пэгинтерферонам.



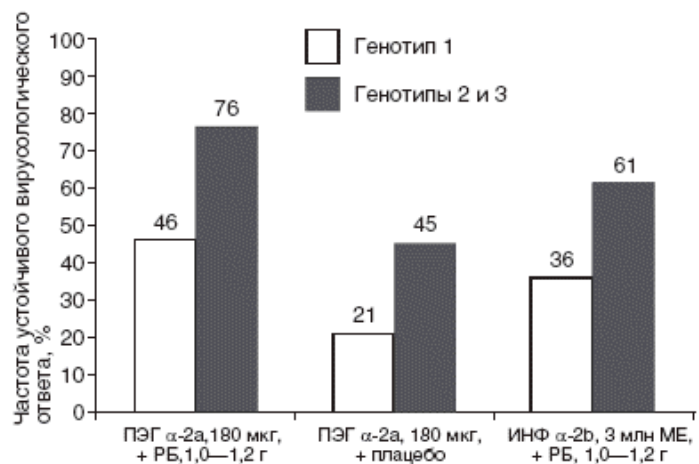
**Рисунок 1.** Достижения в терапии хронического гепатита С.

ИФН — интерферон; ПЭГ — пегинтерферон; РБ — рибавирин.



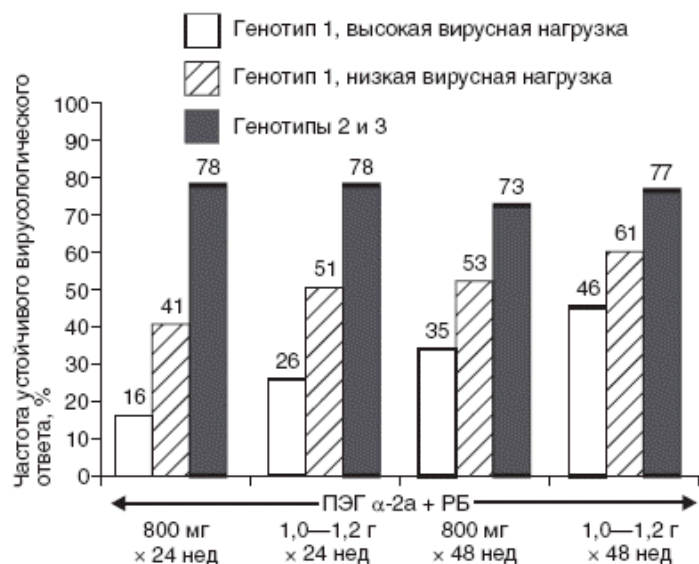
**Рисунок 2.** Частота устойчивого вирусологического ответа в зависимости от генотипа вируса и вирусной нагрузки при терапии пегинтерфероном  $\alpha$ -2b или интерфероном  $\alpha$ -2b в сочетании с рибавирином в течение 48 нед [31].

ИФН — интерферон; ПЭГ — пегинтерферон; РБ — рибавирин.



**Рисунок 3.** Частота устойчивого вирусологического ответа в зависимости от генотипа вируса при терапии пегинтерфероном  $\alpha$ -2a или интерфероном  $\alpha$ -2b в сочетании с рибавирином [32].

ИФН — интерферон; ПЭГ — пегинтерферон; РБ — рибавирин.



**Рисунок 4.** Частота устойчивого вирусологического ответа при терапии пегинтерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином в зависимости от дозы рибавирина и длительности лечения [33].

ПЭГ — пегинтерферон; РБ — рибавирин.

## Эффективность и предпосылки успеха

Общая эффективность лечения гепатита С комбинацией пегинтерферон + рибавирин, а также эффективность лечения в зависимости от генотипа вируса и исходной концентрации вирусной РНК показаны на рис. 2, 3 и 4. По исходным показателям, а также по раннему вирусологическому ответу можно оценить вероятность успеха лечения. Согласно всем проспективным исследованиям, самый надежный прогностический фактор - генотип вируса. По данным упомянутых выше рандомизированных контролируемых испытаний комбинации пегинтерферон  $\alpha$ -2b + рибавирин, частота устойчивого вирусологического ответа выше при генотипе вируса 2 или 3, низкой исходной концентрации вирусной РНК (рис. 2), у молодых больных, при меньшем весе тела и в отсутствие

мостовидного фиброза или цирроза печени [31-33]. При использовании пэгинтерферона  $\alpha$ -2a и рибавирина независимые прогностические факторы излечения включали: любой генотип вируса, кроме 1 (рис. 3), возраст моложе 40 лет и вес менее 75 кг [32]. По данным первых двух исследований, среди тех, у кого гепатит С не был вызван генотипом 1 [31, 32], большинство были инфицированы генотипом 2 или 3 и лишь некоторые - генотипами 4,5 и 6. Среди инфицированных генотипом 1 частота устойчивого вирусологического ответа составила 42-46%, среди инфицированных генотипом 2 или 3 - 76-82%. При анализе результатов по пэгинтерферону  $\alpha$ -2a принимали во внимание одновременно генотип вируса и исходную концентрацию вирусной РНК [32]. У больных, инфицированных вирусом генотипа 1 и имевших высокую исходную вирусную нагрузку ( $> 2 \times 10^6$  копий/мл, или примерно 800 000 МЕ/мл), частота устойчивого вирусологического ответа при терапии пэгинтерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином составила 41%; у инфицированных вирусом генотипа 1 и имевших низкую исходную вирусную нагрузку ( $< 2 \times 10^6$  копий/мл) - 56%. Напротив, среди больных, инфицированных вирусом генотипа 2 или 3, частота устойчивого вирусологического ответа при высокой исходной вирусной нагрузке была 74%, при низкой - 81%.

У американских негров, инфицированных вирусом генотипа 1, частота устойчивого вирусологического ответа обычно ниже, чем у белых [61,62], однако для комбинации пэгинтерферон  $\alpha$  + рибавирин точных данных по этому вопросу пока нет.

### **Ранний вирусологический ответ**

В испытании схемы пэгинтерферон  $\alpha$ -2a + рибавирин оценивалась предсказательная ценность раннего вирусологического ответа [32]. У 65% больных с ранним вирусологическим ответом (то есть со снижением исходной концентрации вирусной РНК в 100 раз и более через 12 нед лечения) впоследствии развивался и устойчивый вирусологический ответ. Напротив, если раннего вирусологического ответа не было, то в 97% случаев не было и устойчивого вирусологического ответа. Сходные результаты были получены в испытаниях схемы пэгинтерферон  $\alpha$ -2b + рибавирин [63]: устойчивый вирусологический ответ был констатирован у 72% больных с ранним вирусологическим ответом и ни у одного больного без раннего вирусологического ответа.

### **Продолжительность лечения и доза рибавирина**

Отдельное кооперированное рандомизированное контролируемое испытание было посвящено определению длительности лечения и выяснению оптимальной дозы рибавирина. Все участники получали пэгинтерферон  $\alpha$ -2a в дозе 180 мкг в четырех разных комбинациях с рибавирином (рис. 4). Комбинации различались либо дозой рибавирина - 800 мг/сут против 1000 или 1200 мг/сут (в зависимости от веса тела), либо длительностью лечения - 24 нед против 48 нед [33]. Результаты анализировали с учетом генотипа вируса, у инфицированных генотипом 1 принимали во внимание уровень исходной вирусной нагрузки (выше или ниже  $2 \times 10^6$  копий/мл). При инфекции, вызванной генотипом 1, и низкой исходной вирусной нагрузке частота устойчивого вирусологического ответа была максимальной - 61% - у тех, кто получал высокую дозу рибавирина в течение 48 нед. Эта схема оказалась оптимальной и при высокой исходной вирусной нагрузке: частота устойчивого вирусологического ответа составила 46%. Напротив, у инфицированных генотипом 2 или 3, независимо от исходной вирусной нагрузки, результаты лечения в разных группах практически не различались. Следовательно, при инфекции, вызванной генотипом 2 или 3, рибавирин можно назначать в дозе 800 мг на 24 нед [33].

### **Побочные эффекты**

Частота и характер побочных эффектов при лечении пэгинтерфероном и рибавирином сходны с таковыми при назначении интерферона в комбинации с рибавирином. Примерно у 75% больных отмечаются один или несколько из следующих побочных эффектов.

1. Побочные эффекты, свойственные интерферону  $\alpha$ : нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, гипотиреоз и гипертиреоз, раздражительность, нарушения памяти и концентрации внимания, нарушения зрения, утомляемость, боль в мышцах, головная боль, тошнота и рвота, раздражение кожи, субфебрильная температура, похудание, бессонница, ухудшение слуха, шум в ушах, интерстициальный фиброз, алопеция. При лечении пэгинтерфероном  $\alpha$ -2a гриппоподобный синдром и депрессия возникали гораздо реже, чем при использовании интерферона  $\alpha$ -2b [32].

2. Побочные эффекты, свойственные рибавирину: гемолитическая анемия, утомляемость, зуд, сыпь, синуситы, подагра. Кроме того, из-за тератогенного действия рибавирин женщинам детородного возраста необходимо пользоваться надежными методами контрацепции не только во время лечения, но и в течение 6 мес после его отмены.

Причинами летальных исходов, описанных при лечении интерфероном  $\alpha$  и рибавирином, служат самоубийство, инфаркт миокарда, сепсис и инсульт.

Для борьбы с некоторыми побочными эффектами рибавирин и интерферона применяют колониестимулирующие факторы - эпоэтин и филграстим соответственно. Тем не менее пока мало данных, чтобы рекомендовать колониестимулирующие факторы в качестве средств, избавляющих от необходимости снижать дозы пэгинтерферона и рибавирин.

Побочные эффекты обычно сильнее выражены в первые недели лечения и нередко устраняются с помощью анальгетиков, например парацетамола (до 2,0 г/сут), НПВС, антидепрессантов, например ингибиторов обратного захвата серотонина, и изредка колониестимулирующих факторов.

### **Отбор больных**

Современные рекомендации по лечению хронического гепатита С основаны на данных, полученных в рандомизированных контролируемых регистрационных испытаниях (см. выше). Однако стремление исследователей исключить факторы, снижающие эффективность лечения, привело к тому, что полученные результаты практически неприменимы к больным с такими распространенными при хроническом гепатите С сопутствующими заболеваниями, как депрессия и наркомания, а также к отдельным группам больных, непривлеченных к испытаниям, например к детям. Исключение из испытаний, проводимых перед регистрацией препарата, лиц с отягощающими факторами затрудняет отбор больных для противовирусного лечения - отбор, всегда требующий тщательной оценки риска и пользы. В ряде случаев рекомендации, составленные по результатам таких испытаний, становятся практически бесполезными, тем более что целесообразность лечения значительно различается в зависимости от ситуации (табл. 7, 8 и 9).

Пока нет официальных рекомендаций по лечению гепатита С, вызванного генотипами 4, 5 или 6. В этих случаях вопрос о лечении решается индивидуально.

### **Рекомендации**

**8. Схема выбора - пэгинтерферон + рибавирин (I).**

**9. Если проводилась биопсия печени, показаниями к лечению служат мостовидный фиброз и цирроз (II).**

**10. Вопрос о лечении решается индивидуально, с учетом тяжести поражения печени, сопутствующих заболеваний, риска тяжелых побочных эффектов и вероятности успеха лечения (II).**

## Гепатит С, вызванный вирусом генотипа 1

11. Лечение пэгинтерфероном и рибавирином проводят в течение 48 нед, рибавирин назначают в дозе 1000 мг при весе 75 кг и ниже и 1200 мг при весе более 75 кг (I).

12. Концентрацию вирусной РНК в крови определяют в начале лечения (или незадолго до начала) и через 12 нед терапии (I).

13. Если через 12 нед ранний вирусологический ответ отсутствует, лечение можно отменить, однако решение принимают индивидуально, с учетом переносимости лечения, тяжести поражения печени и положительной динамики биохимических или вирусологических показателей (I, III).

14. Если через 48 нед лечения вирусная РНК в крови не определяется качественными методами, исследование необходимо повторить через 24 нед для констатации устойчивого вирусологического ответа (II-1).

## Гепатит С, вызванный вирусом генотипа 2 или 3

15. Лечение пэгинтерфероном и рибавирином проводят в течение 24 нед, рибавирин назначают в дозе 800 мг (I).

16. Если через 24 нед лечения вирусная РНК в крови не определяется качественными методами, исследование необходимо повторить еще через 24 нед для констатации устойчивого вирусологического ответа (II-1).

### **Таблица 7. Условия, когда целесообразность лечения не вызывает сомнений**

- Возраст не моложе 18 лет
- Повышенная активность АлАТ
- Мостовидный фиброз или цирроз печени, подтвержденный биопсией (стадия гепатита  $\geq 2$  по системе METAVIR или  $\geq 3$  по системе Исхака)
- Сохранная функция печени (общий билирубин  $< 1,5$  г%; МНО  $< 1,5$ ; альбумин  $> 3,4$  г%; тромбоциты  $> 75\ 000$  мкл<sup>-1</sup>; отсутствие печеночной энцефалопатии и асцита)
- Приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин  $> 13$  г% у мужчин и  $> 12$  г% у женщин; нейтрофилы  $> 1500$  мкл<sup>-1</sup>; креатинин  $< 1,5$  мг%)
- Лечение гепатита С в анамнезе
- Депрессия в анамнезе при условии, что она хорошо поддается лечению
- Желание лечиться и выполнять все назначения врача

Примечание: в крови выявлена РНК вируса гепатита С.

### **Таблица 8. Условия, когда вопрос о лечении решают индивидуально**

- Нормальная активность АлАТ
- Рецидив или неудача предшествующего лечения по схемам: обычный интерферон в виде монотерапии, обычный интерферон в комбинации с рибавирином, пэгинтерферон в виде монотерапии

- Наркомания или алкоголизм при условии, что больной согласен на заместительную терапию (например, метадоном) или участие в специальных программах поддержки (например, «Анонимные алкоголики»)
- Легкий фиброз печени или его отсутствие, подтвержденные биопсией (стадия гепатита < 2 по системе METAVIR или < 3 по системе Исхака)
- Острый гепатит С
- Сопутствующая ВИЧ-инфекция
- Возраст моложе 18 лет
- Хроническое заболевание почек (независимо от потребности в гемодиализе)
- Декомпенсированный цирроз печени
- Трансплантация печени в анамнезе

Примечание: в крови выявлена РНК вируса гепатита С.

#### **Таблица 9. Условия, при которых лечение в настоящее время противопоказано**

- Тяжелая депрессия, плохо поддающаяся лечению
- Трансплантация почки, сердца или легких
- Аутоиммунный гепатит и другие заболевания, обостряющиеся под действием интерферона или рибавирина
- Нелеченый тиреотоксикоз
- Беременность либо нежелание или неспособность пользоваться надежными методами контрацепции
- Тяжелое сопутствующее заболевание, например тяжелая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, тяжелая ИБС, декомпенсированный сахарный диабет, ХОЗЛ
- Возраст младше 3 лет
- Аллергические реакции на препараты, применяемые для лечения вирусного гепатита С

Примечание: в крови выявлена РНК вируса гепатита С.

#### **Повторное лечение**

Тактика при неудаче первичного лечения зависит от характера неудачи, противовирусной активности использованной схемы, свойств возбудителя и характеристик больного. Возможны два неблагоприятных исхода первичного лечения - отсутствие ответа на лечение и рецидив.

#### **Отсутствие ответа и частичный ответ на лечение**

В целом повторное лечение с использованием пэгинтерферона и рибавирина позволяет добиться успеха у 25-40% больных, резистентных к монотерапии интерфероном а, и приблизительно у 10% больных, резистентных к интерферону а в сочетании с рибавирином [64, 65]. В одном исследовании было показано, что устойчивого вирусологического ответа можно добиться только в том случае, если у больного был частичный ответ на первичное лечение [64]. В отсутствие ответа на первичное лечение повторное лечение тоже оказывалось неэффективным. Согласно результатам исследований с участием ранее не леченных больных, вероятность успеха повторного лечения повышают следующие факторы: генотип вируса, отличный от 1, низкая исходная вирусная нагрузка, слабая выраженность фиброза и принадлежность к европеоидной расе [65].

## **Рецидив**

Лечение рецидива обычно бывает успешным. В исследовании с участием больных, у которых рецидив возник после монотерапии интерфероном, при повторном лечении интерфероном а и рибавирином в течение 24 нед частота устойчивого вирусологического ответа составила почти 50% [66]. Благоприятными прогностическими признаками оказались генотип возбудителя 2 или 3 и низкая исходная вирусная нагрузка. Исследования схемы пэгинтерферон + рибавирин при рецидивах еще не завершены, однако ясно, что наилучший результат дадут самые активные схемы.

## **Поддерживающее лечение**

Лечение при хроническом гепатите С назначают прежде всего с целью устранить виремию, но накапливается все больше сведений, что это не единственное благоприятное последствие лечения. По данным исследований, даже при сохранении виремии лечение может улучшить гистологическую картину печени [31, 59] и в ряде случаев замедлить или предотвратить развитие цирроза [67] и снизить риск печеночноклеточного рака [68, 69]. Однако эти многообещающие результаты пока не подтверждены контролируемыми испытаниями. Такие испытания идут, но до их завершения и утверждения схемы поддерживающего лечения целесообразность последнего остается под вопросом.

## **Рекомендации**

**17. Повторное лечение пэгинтерфероном и рибавирином в отсутствие ответа на лечение или при рецидиве показано больным с выраженным фиброзом или циррозом печени, ранее получавшим обычный интерферон (II-3).**

**18. Повторное лечение пэгинтерфероном и рибавирином в отсутствие ответа на лечение или при рецидиве не показано больным, ранее получавшим пэгинтерферон и рибавирин, даже если предполагается использовать другой пэгинтерферон (III).**

## **Особые группы больных**

Для участия в исследованиях, посвященных лечению гепатита С, как правило, проводился тщательный отбор больных, что затрудняет прогнозирование безопасности и эффективности лечения при многих сопутствующих заболеваниях. Дальнейшие исследования, вероятно, восполнят недостаток информации о течении гепатита С и его оптимальном лечении в неизученных группах больных, но уже сейчас можно дать некоторые общие рекомендации, основанные на мнениях специалистов.

## **Лечение больных с нормальной активностью aminотрансфераз**

Важность вопроса объясняется тем, что активность aminотрансфераз, согласно статистике, остается в норме примерно у 60% первичных доноров крови, инфицированных гепатитом С, и у такой же доли инфицированных инъекционных наркоманов [70-72]. Составление рекомендаций для больных с нормальной активностью aminотрансфераз осложняется невозможностью четко обозначить границы нормальной активности, прежде всего верхнюю границу, которую каждая лаборатория устанавливает самостоятельно. Кроме того, на активность aminотрансфераз влияют возраст, раса, пол и вес тела [73]. Для удобства будем считать активность aminотрансфераз нормальной, если в имеющей



лицензию лаборатории на протяжении 6 мес или более как минимум дважды зафиксированы показатели, соответствующие нормальному диапазону.

На сегодняшний день нет единого мнения, оправданно ли лечение гепатита С при нормальной активности аминотрансфераз [51, 74-76]. С одной стороны, у таких больных преобладают незначительные изменения в печени, и некоторые специалисты полагают, что прогрессирование маловероятно и риск лечения превосходит ожидаемую от него пользу. С другой стороны, при исследовании биоптатов печени больных с нормальной активностью аминотрансфераз у 1-10% обнаруживают мостовидный фиброз или цирроз печени, у еще большего числа - как минимум портальный фиброз [42, 51, 52, 77]. При слабо-выраженном фиброзе заболевание прогрессирует редко, однако возможность нарастания гистологических и клинических изменений на фоне нормальной активности аминотрансфераз не вызывает сомнения [52, 78]. Вероятность исчезновения виремии при лечении интерфероном а и рибавирином, по-видимому, такова же, как и при повышенной активности аминотрансфераз, а первые сообщения о повышении активности АЛАТ вследствие монотерапии интерфероном не подтвердились [79].

## **Рекомендация**

**19. Независимо от активности аминотрансфераз в сыворотке решение о назначении интерферона и рибавирина принимают индивидуально, учитывая результаты биопсии печени, риск тяжелых побочных эффектов, вероятность излечения и сопутствующие заболевания (III).**

## **Диагностика и лечение гепатита С у детей**

В США антитела к вирусу гепатита С имеются примерно у 240 000 детей [11]. Среди тех, кто младше 12 лет, доля серопозитивных составляет 0,2%, в возрастной группе от 12 до 19 лет - 0,4% [80]. По данным популяционных исследований, виремия имеется у 50- 75% инфицированных детей. В группу риска входят дети, родившиеся от инфицированных матерей, а также те, кто получал переливание крови или ее компонентов до 1992 г. Вероятность спонтанного излечения зависит от возраста на момент заражения, обычно это происходит в течение года после острой инфекции. Основной путь заражения детей - вертикальный [81].

Течение гепатита С у детей имеет некоторые особенности. Для детей характерны бессимптомное течение, спонтанное излечение, нормальная или почти нормальная активность аминотрансфераз и медленное развитие печеночной недостаточности [82-86]. Гистологические изменения в печени возникают примерно с той же частотой, что и у взрослых [87-89], но, по данным двух исследований, преобладает пери-портальный фиброз (70% случаев), который, по-видимому, прогрессирует с возрастом при сохранении инфекции [88, 89]. Особого внимания заслуживает течение гепатита С у детей, заразившихся в перинатальном периоде. Считается, что в первые 20 лет после заражения у них отмечается лишь легкое поражение печени, однако о риске тяжелых печеночных осложнений на протяжении жизни и смертности среди этих детей мало что известно. Главная проблема, как и у взрослых, - отбор кандидатов для лечения. Принимая во внимание относительную легкость заболевания у большинства детей в ранний период после заражения и надеясь на улучшение методов лечения в будущем, было бы естественным высказаться против обязательного лечения, однако, если допустить, что в среднем такому больному предстоит прожить с инфекцией более 50 лет, лечение представляется вполне оправданным.

FDA для лечения детей в возрасте от 3 до 17 лет одобрило Rebetron (Ребетрон) - набор из двух препаратов: интерферона  $\alpha$ -2b и рибавирина. Основанием послужили исследования, показавшие сопоставимую переносимость и эффективность интерферона и комбинации интерферона с

рибавирином у детей (в отличие от взрослых). В первых исследованиях, оценивавших монотерапию интерфероном, доля излеченных детей составляла 33-45% - столько же или больше, чем среди взрослых [90-93]. Анализ результатов 11 исследований показал, что частота устойчивого вирусологического ответа колеблется от 25% у инфицированных генотипом 1 до 70% у остальных и в среднем составляет 35% [94]. Осложнения встречались на удивление редко. Можно сказать, что дети хорошо переносят интерферон, без серьезных побочных эффектов. Возможно замедление прибавки в весе, но после отмены лечения она нормализуется [95, 96].

Проведено несколько исследований комбинированного лечения у детей. В одном из них дети в возрасте от 5 до 11 лет получали интерферон, 3 млн МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю, и рибавирин в суточной дозе 8, 12 или 15 мг/кг. По предварительным данным, частота устойчивого вирусологического ответа излечений в среднем составила 38%, у инфицированных генотипом 1 - 31% [97]. Дозозависимая гемолитическая анемия отмечалась реже, чем у взрослых. Наиболее эффективной (при одинаковом количестве побочных эффектов) оказалась схема с рибавирином в дозе 15 мг/кг, поэтому ее дополнительно оценили в более крупном испытании [98]. Результаты последнего обнадеживают: у детей стандартная комбинированная терапия приводит к излечению чаще, чем у взрослых, и при меньшем числе побочных эффектов. Не так давно была одобрена жидкая лекарственная форма рибавирина, особенно удобная для маленьких детей, которые не в состоянии глотать капсулы. Ни в коем случае нельзя вскрывать капсулы и высыпать их содержимое.

Поскольку риск заражения во время родов составляет 1-5%, а вирусом гепатита С инфицированы 1,2% женщин детородного возраста, необходимо остановиться на профилактике заражения плода и новорожденного. Некоторые педиатры советуют отказаться от инвазивных методов оценки состояния плода в родах и проводить родоразрешение не позднее чем через 6 ч после излития околоплодных вод, если известно, что беременная инфицирована. Не доказано, что кесарево сечение снижает риск интранатального заражения, поэтому большинство специалистов не рекомендуют этот метод. Кроме того, не доказано, что вирус гепатита С передается с грудным молоком; следовательно, инфицированным матерям не противопоказано кормление грудью. От ребенка к ребенку инфекция передается редко, и Американская академия педиатрии не считает нужным ограничивать посещение ребенком школы и его общение с другими детьми на досуге, включая занятия контактными видами спорта.

## **Рекомендации**

**20. При подозрении на хронический гепатит С детям проводят те же обследования (включая биопсию печени), что и взрослым (II-2).**

**21. Учитывая высокую вероятность спонтанного излечения в первый год жизни и беспокойство, которое доставляют родителям положительные результаты раннего обследования, определять РНК вируса гепатита С всем грудным детям, матери которых инфицированы, не рекомендуется (I). Тест на антитела к вирусу гепатита С можно провести в возрасте 18 мес или позже. Если желательна ранняя диагностика, проводят ПЦР на вирусную РНК во время первого профилактического осмотра в возрасте 1-2 мес или позже (I).**

**22. Детям в возрасте 3-17 лет, не имеющим противопоказаний к лечению, можно назначить интерферон  $\alpha$ -2b и рибавирин; лечение должен проводить опытный специалист (I, III).**

**23. Детям младше 3 лет лечение гепатита С противопоказано (III).**

**Диагностика, течение и лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных**

В западных странах хроническим гепатитом С страдают приблизительно 25% ВИЧ-инфицированных [99]. Если исходить из того, что среди американцев насчитывается 2,7 млн инфицированных вирусом гепатита С и приблизительно 250 000 носителей обоих вирусов, то в США инфицированы ВИЧ около 10% больных хроническим гепатитом С [5, 99]. С появлением в 1996 г. высокоактивной антиретровирусной терапии поражение печени стало одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных [100-102].

Ввиду широкой распространенности одновременного носительства ВИЧ и вируса гепатита С и различий в лечении этих инфекций всем ВИЧ-инфицированным показано обследование на гепатит С, а всем больным гепатитом С из группы риска ВИЧ-инфекции - на ВИЧ. Обследование на гепатит С, как обычно, начинают с выявления антител к вирусу и подтверждения положительного результата определением вирусной РНК. Приблизительно у 6% ВИЧ-инфицированных антитела к вирусу гепатита С не вырабатываются, поэтому серонегативным ВИЧ-инфицированным с заболеванием печени неясной этиологии показано определение РНК вируса гепатита С [103, 104].

Промедление с лечением у ВИЧ-инфицированных имеет более серьезные последствия, чем при изолированном гепатите С, поскольку при ВИЧ-инфекции гепатит прогрессирует быстрее и примерно в 2 раза чаще приводит к циррозу печени [105,106]. Кроме того, на фоне гепатита выше риск гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов, следовательно, лечение гепатита может улучшить переносимость высокоактивной антиретровирусной терапии [107].

Вероятность устойчивого вирусологического ответа у ВИЧ-инфицированных ниже, чем у больных с изолированным гепатитом С, хотя опубликованных данных по результатам лечения мало [108-110]. Поскольку у ВИЧ-инфицированных чаще встречаются факторы, снижающие эффективность лечения (высокая вирусная нагрузка, цирроз печени, принадлежность к негроидной расе), непонятно, в какой мере сама ВИЧ-инфекция влияет на вероятность излечения и насколько эффективность терапии снижается при тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл<sup>-1</sup>).

FDA пока не одобрило ни одного препарата для лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных, и до февраля 2004 г. включительно не было опубликовано ни одного исследования об использовании при ВИЧ-инфекции самой активной схемы - пэгинтерферона в сочетании с рибавирином. Тем не менее предварительные результаты трех крупных исследований убедительно показывают, что при назначении ВИЧ-инфицированным пэгинтерферона а и рибавирина частота устойчивого вирусологического ответа выше, чем при использовании обычного интерферона а и рибавирина [110-112]. В исследовании, проведенном Группой по клиническим испытаниям при СПИДе, участвовали 133 взрослых, получавших либо интерферон, 3 млн МЕ 3 раза в неделю, либо пэгинтерферон  $\alpha$ -2a, 180 мкг/нед, в сочетании с рибавирином (начальная доза 600 мг/сут, при переносимости препарата ее повышали) [110]. Частота устойчивого вирусологического ответа у больных, получавших пэгинтерферон и обычный интерферон, составила: при инфекции, вызванной генотипом 1, - соответственно 14 и 6%; при инфекции, вызванной другими генотипами, - соответственно 73 и 33%. Среди больных, у которых к исходу 24-й недели лечение оказалось неэффективным, 35% имели активный гепатит по данным биопсии. Лечение гепатита С не усиливало репродукцию ВИЧ, отменить его пришлось всего 12% больным. В аналогичном европейском исследовании участвовали 416 ВИЧ-инфицированных с гепатитом С, которые получали рибавирин, 800 мг/сут, в сочетании либо с пэгинтерфероном  $\alpha$ -2b, 1,5 мкг/кг/нед, либо с интерфероном  $\alpha$ -2b, 3 млн МЕ 3 раза в неделю [111]. Частота устойчивого вирусологического ответа у больных, получавших пэгинтерферон и обычный интерферон, составила 27 и 19% соответственно. Анализ результатов проводился в соответствии с назначаемым вмешательством, и эффективность лечения у инфицированных генотипом 1 отдельно не оценивалась. В исследовании участвовали примерно 40% пациентов с циррозом или мостовидным фиброзом печени, тяжелые побочные эффекты наблюдались у 31% больных, у 16% развилась печеночная недостаточность.

В третьем исследовании 868 участников получали либо интерферон  $\alpha$ -2а (3 млн МЕ 3 раза в неделю) в сочетании с рибавирином (800 мг/сут), либо пэгинтерферон  $\alpha$ -2а, 180 мкг/нед, в сочетании с плацебо или с рибавирином, 800 мг/сут. Частота устойчивого вирусологического ответа составила 12, 20 и 40% соответственно [112]. У инфицированных генотипом 1 при назначении пэгинтерферона и рибавирина она была 29%, у инфицированных генотипом 2 или 3 - 62%. Лечение пришлось отменить 25% больных, в 15% случаев - вследствие побочных эффектов. Медиана доли лимфоцитов CD4 на протяжении исследования не снизилась. Разница в результатах, полученных в описанных трех исследованиях, вероятно, объясняется особенностями его участников; после полной публикации результатов необходимо будет проанализировать данные еще раз. Предварительные результаты испытаний пэгинтерферона  $\alpha$ -2а и пэгинтерферона  $\alpha$ -2b говорят о том, что схема пэгинтерферон а + рибавирин является оптимальной при гепатите С у ВИЧ-инфицированных.

Не исключено, что при сопутствующей ВИЧ-инфекции требуются иные дозы рибавирина и пэгинтерферона а или иная длительность курса лечения, нежели при изолированном гепатите С. Однако конкретных рекомендаций пока нет, и в случае переносимости рибавирин и пэгинтерферон а назначают в тех же дозах, что и при изолированном гепатите С. В большинстве исследований ВИЧ-инфицированных лечили в течение 48 нед; в настоящее время испытываются более длительные курсы терапии (например, 18 мес). Сокращенный 24-недельный курс лечения при гепатите С, вызванном генотипами 2 или 3, у ВИЧ-инфицированных практически не испытывался.

Непонятно, надо ли учитывать число лимфоцитов CD4 при определении показаний к лечению гепатита С. Несмотря на то что вероятность устойчивого вирусологического ответа, по данным ряда исследований, была выше при большем числе лимфоцитов CD4 ( $> 350-500$  мкл<sup>-1</sup>), а во многие исследования больных с числом лимфоцитов CD4 менее 100- 200 мкл<sup>-1</sup> просто не включали, порогового числа лимфоцитов CD4, ниже которого лечение гепатита С противопоказано, нет.

ВИЧ-инфекция снижает безопасность лечения гепатита С. Анемия, вызываемая рибавирином, у ВИЧ-инфицированных протекает тяжелее, так как обычно развивается на фоне уже сниженных уровней гемоглобина и эритроцитов и ослабленных компенсаторных возможностей костного мозга [113]. Рибавирин ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, тем самым усиливая антиретровирусное действие диданозина и повышая его токсичность [114, 115]. Сообщалось о клинически выраженной гиперлактатемии, в том числе со смертельным исходом, при приеме рибавирина одновременно с диданозином, поэтому производители не рекомендуют назначать рибавирин больным, получающим диданозин [115-117]. Хотя *in vitro* рибавирин может выступать как антагонист 2',3'-дидезоксинуклеотидов, например зидовудина, зальцитабина и ставудина, их клинически значимые взаимодействия не описаны [118-120]. Одновременное назначение этих антиретровирусных препаратов с рибавирином требует тщательного наблюдения за состоянием больного.

Интерферон а вызывает дозозависимое снижение числа лейкоцитов, в том числе лимфоцитов CD4, но доля лимфоцитов CD4 обычно остается неизменной, и лечение интерфероном а не способствует развитию оппортунистических инфекций [119-122]. Отмечено, что у некоторых больных пэгинтерферон а примерно в 2,5 раза снижает концентрацию РНК ВИЧ, то есть непосредственно подавляет его репликацию.

До сих пор не решен вопрос о показаниях к лечению гепатита С при ВИЧ-инфекции, поскольку, с одной стороны, больному угрожает ранний цирроз печени, с другой - многочисленные побочные эффекты при низкой вероятности излечения. Решение, как и в отсутствие ВИЧ-инфекции, зависит от результатов биопсии печени, наличия факторов, влияющих на эффективность лечения (например, стадия ВИЧ-инфекции, употребление алкоголя), и сопутствующих заболеваний (например, депрессия), способных снизить безопасность лечения. Перед началом лечения гепатита С нужно пересмотреть и оптимизировать схему антиретровирусной терапии. При декомпенсированном

циррозе печени (класс В или С по классификации Чайлда) противовирусное лечение не проводят, а прибегают к трансплантации печени. Ее результаты у ВИЧ-инфицированных изучаются [123].

## **Рекомендации**

**24. Всех ВИЧ-инфицированных обследуют на антитела к вирусу гепатита С (III).**

**25. При обнаружении антител к вирусу гепатита С или при заболевании печени неясной этиологии в отсутствие антител для подтверждения диагноза определяют РНК вируса гепатита С в крови (III).**

**26. Лечение гепатита С показано, если риск тяжелого поражения печени и вероятность успеха лечения превосходят опасность побочных эффектов (III).**

**27. Первичное лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных обычно включает пэгинтерферон а и рибавирин в течение 48 нед ( III).**

**28. Из-за высокого риска побочных эффектов ВИЧ-инфицированным в период лечения гепатита С требуется тщательное наблюдение (III).**

**29. Рибавирин с осторожностью применяют при угнетении кроветворения, а также одновременно с зидовудином и ставудином. Больных, получающих диданозин, следует до назначения рибавирина по возможности перевести на другой антиретровирусный препарат ( III).**

**30. ВИЧ-инфицированным с декомпенсированным циррозом печени можно провести ортотопическую трансплантацию печени (III).**

## **Лечение гепатита С при заболеваниях почек**

Хорошо известно, что гепатит С угрожает поражением почек, так как он сопровождается криоглобулинемией, которая может привести к мезангиокапиллярному гломерулонефриту [124, 125]. Заболевания почек, в свою очередь, повышают риск гепатита С, поскольку при них требуются переливания крови, гемодиализ, во время которого не исключен контакт с загрязненным оборудованием, изредка - трансплантация почки. Гепатит С - самое распространенное заболевание печени среди больных на гемодиализе. Точное число зараженных, правда, неизвестно. По данным Государственного регистра осложнений гемодиализа США, в 2001 г. доля серопозитивных больных в этой группе составила в среднем 8,6%; по данным некоторых диализных центров - до 40% (Центр по контролю заболеваемости, неопубликованные данные) [126]. Соответствующая статистика в других странах мира дает цифры от 5 до 50% [127]. Гепатит С несколько сокращает продолжительность жизни больных на гемодиализе [128] и, по-видимому, уменьшает долговременную выживаемость реципиентов почки и выживаемость трансплантата [129-133]. Поэтому важнейшая задача в настоящее время - добиваться излечения гепатита С у тех больных на гемодиализе, кому может потребоваться трансплантация почки.

Лечение гепатита С рекомендуется: 1) при мезангиокапиллярном гломерулонефрите, развившемся на фоне гепатита С и не требующем гемодиализа (обычно сопровождается криоглобулинемией); 2) больным на гемодиализе; 3) при легком заболевании почек; 4) при заражении гепатитом С до, во

время или после трансплантации почки. Лечение гепатита С у реципиентов внутренних органов будет обсуждаться ниже.

Лечение гепатита С облегчает течение мезангиокапиллярного гломерулонефрита, о чем свидетельствует снижение уровней криоглобулина, ревматоидного фактора и креатинина [134, 135], но нередко сопровождается рецидивами (даже комбинированное лечение) [136, 137]. Более того, сообщалось о нарастании криоглобулинемии и прогрессировании гломерулонефрита под влиянием интерферонов [138, 139, 140]. О комбинированном лечении пэгинтерфероном и рибавирином ничего не известно. При мезангиокапиллярном гломерулонефрите применялись также глюкокортикоиды, циклофосфамид, плазмаферез и ритуксимаб - моноклональные антитела к В-лимфоцитам [141].

Не менее труден вопрос о лечении больных, находящихся на гемодиализе: у них велика вероятность осложнений биопсии печени, без которой невозможно установить показания к терапии, и повышен риск побочного действия лекарственных средств из-за изменения их клиренса. Лечение, как и при легких заболеваниях почек, направлено либо на замедление прогрессирования гепатита, либо на устранение инфекции, если в дальнейшем может потребоваться трансплантация почки. Исследований, помогающих определить наиболее нуждающихся в лечении больных, очень мало. Нормальная активность АлАТ не исключает тяжелого поражения печени. У больных на гемодиализе при выраженном фиброзе печени (по данным биопсии) повышение активности АлАТ менее вероятно, чем у больных с такими же изменениями в печени, но без поражения почек [142, 143]. Теоретически у получающих гемодиализ велика опасность кровотечения при биопсии печени, но в исследованиях с применением биопсии у таких больных редко отмечались тяжелые осложнения [142, 143]. Следовательно, почечная недостаточность не должна быть препятствием для биопсии печени, если лечение гепатита С имеет первоочередное значение.

Рибавирин больным на гемодиализе противопоказан, поскольку он не удаляется во время диализа, накапливается в значительных количествах и вызывает гемолитическую анемию [144]. В одном исследовании при назначении низкой дозы рибавирина отмечался тяжелый гемолиз [145]. Установлено, что вероятность гемолиза зависит от исходной СКФ [146, 147]. Следовательно, при почечной недостаточности рибавирин противопоказан, и допускается только монотерапия интерфероном а. По данным многочисленных небольших исследований, в которых участвовало от 6 до 37 больных и использовались разные интерфероны, частота устойчивого вирусологического ответа колеблется от 14 до 71% [148-153]. У 26% пациентов возникли тяжелые побочные эффекты, потребовавшие снижения дозы или отмены лечения. Возможно, для больных на гемодиализе окажутся полезны пэгинтерфероны (которые при нормальной функции почек эффективнее интерферонов), но доза пэгинтерферона должна быть снижена. Ведутся исследования, посвященные этому вопросу.

При легком и умеренном нарушении функции почек (не требующем гемодиализа) лечение назначают индивидуально. Чем сохраннее функция почек, тем безопаснее использование рибавирина; препарат не рекомендуется при СКФ ниже 50 мл/мин, его применение при легком и умеренном нарушении функции почек остается экспериментальным методом. Что касается пэгинтерферонов, то доза, рекомендуемая при гемодиализе, установлена только для пэгинтерферона  $\alpha$ -2а - 135 мкг/нед п/к [141].

## Рекомендации

**31. Решение о проведении биопсии печени при заболеваниях почек принимают индивидуально, в зависимости от клинических показаний к лечению и от того, насколько важно установить тяжесть поражения печени (III).**

**32. При почечной недостаточности, в том числе терминальной, больным гепатитом С можно назначить интерферон (II-2).**

**33. У больных на гемодиализе допускается монотерапия пэгинтерфероном  $\alpha$ -2a, 135 мкг/нед п/к, при тщательном наблюдении за побочными эффектами. До окончания контролируемых испытаний других рекомендаций относительно монотерапии пэгинтерфероном дать нельзя (III).**

**34. Рибавирин при почечной недостаточности не назначают (II-2).**

### **Декомпенсированный цирроз печени**

При декомпенсированном циррозе печени, признаком которого служит хотя бы одно из следующих осложнений - асцит, энцефалопатия, недостаточность синтетической функции печени и кровотечения из варикозных вен пищевода вследствие портальной гипертензии, - методом выбора служит трансплантация печени. Трансплантат, как правило, тоже инфицируется вирусом гепатита С; часто наблюдается прогрессирующий посттрансплантационный гепатит. Устранение виремии до трансплантации снижает вероятность посттрансплантационной инфекции, следовательно, лечение гепатита С у кандидатов на трансплантацию при приемлемом риске вполне оправданно [154]. Как и у больных гепатитом В с циррозом печени, устранение виремии в предтрансплантационном периоде может замедлить прогрессирование цирроза и даже уменьшить его тяжесть [155, 156]. При компенсированном циррозе (сохранная синтетическая функция печени и приемлемое число тромбоцитов и лейкоцитов, табл. 7), в отличие от декомпенсированного, лечение гепатита С бесспорно показано. Больные с компенсированным циррозом печени составляли немалую долю участников регистрационных испытаний препаратов для лечения гепатита С, хотя специально на таких больных были рассчитаны лишь единичные исследования.

Очень мало опубликовано данных об успехах и риске противовирусного лечения при декомпенсированном циррозе (когда есть указанные выше осложнения или когда число тромбоцитов и лейкоцитов ниже уровней, указанных в табл. 7). Опасность лечения в таких случаях обусловлена высокой вероятностью угрожающих жизни инфекционных осложнений. Кроме того, лечение может ускорить развитие печеночной недостаточности, как это происходит при использовании интерферона  $\alpha$  у больных гепатитом В с декомпенсированным циррозом печени [157]. Имеются результаты двух исследований, посвященных лечению гепатита С при циррозе печени. В первом больным назначали интерферон  $\alpha$  и рибавирин, изначально уменьшив обычные дозы обоих препаратов вдвое и постепенно повышая их каждые 2 нед в зависимости от переносимости [154, 158]. Несмотря на высокую частоту побочных эффектов (27%), у 39% больных достигнуты хорошие результаты, а у 21% - устойчивый вирусологический ответ (у 11% с инфекцией, вызванной генотипом 1, и у 50% с инфекцией, вызванной генотипами 2 и 3), причем ни у одного из этих пациентов в посттрансплантационном периоде вирусная РНК в крови не появилась. Приблизительно половина из 102 участников исследования страдали печеночной недостаточностью класса А по Чайлду (компенсированным циррозом печени), у другой половины был декомпенсированный цирроз. Средний балл по шкале Чайл-да-Пью составлял 7. Второе исследование дало гораздо менее обнадеживающие результаты [159]. Многих кандидатов на лечение пришлось исключить по причине тяжелых гематологических нарушений; у многих участников результаты лечения оказались плохими, кроме того, отмечались угрожающие жизни побочные эффекты. Большинство участников второго исследования страдали более тяжелой печеночной недостаточностью, преимущественно классов В и С по Чайлду, что, вероятно, стало одной из причин различий в результатах между двумя исследованиями. Ни в одном из исследований не было контрольной группы, и это снизило ценность полученных результатов.

При циррозе печени, особенно декомпенсированном, намного чаще возникают гематологические осложнения - анемия, нейтропения и тромбоцитопения [158-160]. Из-за этого нередко приходится снижать дозы противовирусных препаратов, что сказывается на эффективности лечения. Кроме того, за больными требуется тщательное наблюдение. Для профилактики гематологических осложнений, несмотря на недостаточную обоснованность такого подхода, стали все шире использовать колониестимулирующие факторы - эритропоэтин (эпоэтин), Г-КСФ (филграстим) и ГМ-КСФ (молграстим). Применение эритропоэтина при угрозе анемии у больных, получающих рибавирин, представляется целесообразным, однако о влиянии эритропоэтина на эффективность противовирусного лечения ничего не известно [161-164]. Не изучалась и роль Г-КСФ и ГМ-КСФ в профилактике инфекционных осложнений при лечении гепатита С [164-166].

## **Рекомендации**

**35. При декомпенсированном циррозе печени показана консультация специалиста для решения вопроса о трансплантации печени (I, III).**

**36. При компенсированном циррозе печени, прежде всего у кандидатов на трансплантацию, противовирусная терапия допустима, но лечение должен проводить опытный специалист, а препараты надо назначать в сниженных дозах, тщательно наблюдая за их побочными эффектами (II-3).**

**37. Если лечение осложнилось анемией или лейкопенией, можно использовать колониестимулирующие факторы - эритропоэтин, Г-КСФ и ГМ-КСФ; при декомпенсированном циррозе печени эти препараты могут избавить от необходимости снижать дозы противовирусных средств (III).**

## **Реципиенты внутренних органов**

Распространенность гепатита С среди реципиентов внутренних органов зависит от вида трансплантации: при трансплантации печени доля зараженных достигает 40-50%, при трансплантации сердца, легких и почки этот показатель ниже. У реципиентов печени, заразившихся гепатитом С до трансплантации, вирус обычно сохраняется, что нередко приводит к прогрессирующему посттрансплантационному гепатиту [167]. Виремия сохраняется после трансплантации и у инфицированных реципиентов других органов, что в случае выраженного фиброза может привести к быстрому нарастанию изменений в печени [168]. Реципиенты сердца, легких и костного мозга, у которых вирус гепатита С обнаруживают после трансплантации, могли заразиться им через инфицированные трансплантаты, кровь или препараты крови, особенно до 1992 г., когда обязательное обследование на гепатит С не проводилось [10]. С 1992 г. риск заражения гепатитом С при трансплантации органов резко снизился.

Иммунодепрессанты, назначаемые для профилактики отторжения трансплантата, по-видимому, способствуют посттрансплантационному прогрессированию гепатита С. У инфицированных реципиентов снижена выживаемость печеночного трансплантата (по сравнению с не инфицированными гепатитом С реципиентами) и, по-видимому, через 10 лет после трансплантации повышается смертность [131, 132, 169]. Долгосрочный прогноз для инфицированных реципиентов сердца или легких неизвестен, но имеются сообщения о тяжелом и даже летальном поражении печени, подтверждающие вред иммуносупрессивной терапии. Отторжению почечного трансплантата может способствовать интерферон [148, 170, 171]. Следовательно, ввиду риска ускорить отторжение трансплантата и сомнительной пользы противовирусной терапии реципиентам сердца, легких и почки лечение гепатита С противопоказано.



Риск спровоцировать отторжение печеночного трансплантата интерфероном, по-видимому, невелик. На фоне иммуносупрессивной терапии гепатит С обычно прогрессирует быстрее, поэтому многие специалисты высказываются за противовирусную терапию. Лечение можно начать либо заранее, не дожидаясь рецидива с гистологическими и биохимическими изменениями, либо сразу после выявления рецидива. По предварительным данным, раннее лечение - в первые дни или недели после трансплантации - сопряжено с неприятными побочными эффектами [172]. Источником большинства данных по противовирусной терапии после трансплантации служат не проспективные рандомизированные контролируемые испытания, а неконтролируемые обсервационные исследования [173-175], что затрудняет оценку пользы и риска лечения.

Применение при посттрансплантационном гепатите С схем, включающих интерферон, дало в целом неутешительные результаты. В большинстве завершившихся испытаний использовался интерферон в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином; данных о применении пэгинтерферона сравнительно мало. Как и при других иммунодефицитах, например ВИЧ-инфекции, комбинация интерферона с рибавирином переносится хуже и эффективность ее ниже, чем при нормальном иммунитете. Во время лечения можно добиться исчезновения виремии, но частота устойчивого вирусологического ответа ниже [176, 177]. В одном из первых нерандомизированных исследований частота устойчивого вирусологического ответа после 6 месяцев комбинированной терапии с последующей монотерапией рибавирином составила 25% [176]. Безопасность и переносимость были приемлемыми. Исчезновение вирусной РНК из крови реже, чем при нормальном иммунитете, сопровождается улучшением гистологической картины [178]. Такие результаты отчасти обусловлены обилием у реципиентов печени факторов, снижающих эффективность лечения, например возбудителя с генотипом 1, высокой вирусной нагрузки. Как и при нормальном иммунитете, инфекция, вызванная генотипом 2 или 3, лучше поддается лечению, чем инфекция, вызванная генотипом 1.

Часто возникают побочные эффекты, особенно анемия на фоне лечения рибавирином [179]; вероятнее всего, это результат вызванной ингибиторами кальциневрина почечной недостаточности. С возникновением цирроза печени быстро развивается печеночная недостаточность [180]. Результаты повторной трансплантации печени по поводу гепатита С в большинстве случаев неутешительные [181]. Идут исследования противовирусного лечения после трансплантации, включающего пэгинтерферон и рибавирин.

## **Рекомендации**

**38. Лечение гепатита С после трансплантации печени следует проводить под наблюдением опытного трансплантолога и с большой осторожностью, так как высок риск осложнений (II-2).**

**39. Реципиентам сердца, легких и почки противовирусная терапия, как правило, противопоказана (III).**

## **Острый гепатит С**

Поскольку острый гепатит С часто переходит в хронический, который поддается лечению в лучшем случае у половины больных, выявление и лечение острого гепатита С представляется целесообразным. К сожалению, исследования, посвященные лечению острого гепатита С, характеризуются небольшим числом участников: у большинства больных острый гепатит С протекает бессимптомно, а те, у кого бывают симптомы, обычно выздоравливают самостоятельно [25, 182]. Кроме того, в отсутствие специфических тестов на острый гепатит С точность его диагностики невелика. Все эти факторы затрудняют составление рекомендаций по ведению больных

с острым гепатитом С; в литературе можно найти анализ клинических наблюдений за пациентами, получающими самые разные схемы лечения на разных сроках острой инфекции.

Совокупные данные 17 исследований, использовавших разные варианты монотерапии интерфероном а, показывают, что устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 62% больных, в то время как у 12% нелеченых пациентов за время наблюдения наступило спонтанное выздоровление [183]. Похожие результаты дал метаанализ: частота устойчивого вирусологического ответа на лечение составила 32%, частота спонтанных выздоровлений в отсутствие лечения - 4% [184]. В исследованиях с применением высоких доз интерферона (5-10 млн МЕ/сут) как минимум в течение 12 нед или до нормализации активности аминотрансфераз частота устойчивого вирусологического ответа достигала 83-100% [185-187]. Это, несомненно, блестящие результаты, но необходимо отметить следующее: в большинстве исследований не было контрольных групп; во многих исследованиях участвовали главным образом больные с желтушной формой гепатита, которая чаще заканчивается спонтанным выздоровлением; некоторым больным лечение назначали сразу после диагностики заболевания, не оставив времени для спонтанного выздоровления; схемы лечения отличались от общепринятого на сегодня стандарта.

Таким образом, для разработки рекомендаций по лечению острого гепатита С надо решить следующие вопросы: 1) когда лучше всего начинать лечение (учитывая, что не так уж редко встречается спонтанное выздоровление); 2) какова оптимальная схема лечения (в опубликованных исследованиях применялись разные схемы); 3) сколько времени следует продолжать лечение.

Некоторую полезную информацию, хотя далеко не всю, предоставило исследование, проведенное в Германии [188]. Различные схемы лечения (в то время наиболее эффективные) - интерферон, интерферон в сочетании с рибавирином, пэгинтерферон, пэгинтерферон в сочетании с рибавирином - испытывались у 60 больных с острым гепатитом С. У большинства (85%) заболевание проявлялось клинически. Шести больным сразу после постановки диагноза был назначен интерферон или интерферон в сочетании с рибавирином. Из 54 оставшихся у 37 (68%) вирусемия исчезла самостоятельно в среднем через 8,4 нед после постановки диагноза, но у 13 позже наступил рецидив, и выздоровевших осталось 24 человека (44%). При бессимптомном остром гепатите С не отмечено ни одного случая спонтанного выздоровления, в то время как у 52% больных с острым началом заболевания вирусемия исчезала спонтанно, обычно в течение 12 нед. Тем больным, у которых вирусемия сохранялась, лечение начали спустя 3-6 мес после постановки диагноза, и частота устойчивого вирусологического ответа составила 81%. В итоге - 91% излечений, спонтанных либо в результате противовирусной терапии. Авторы пришли к выводу, что при наличии симптомов гепатита лечение нужно отложить на 12 нед, чтобы дать время на спонтанное выздоровление и избежать неоправданного вмешательства, однако в отсутствие симптомов лечение следует начинать как можно раньше. Результаты этого неконтролируемого исследования пока не подтверждены. Однако выявленной в нем эффективности интерферона достаточно, чтобы серьезно взглянуть на предложение приступить к лечению, если на протяжении 2-4 мес не наступило спонтанное выздоровление. Все предложенное, разумеется, лишь перечень предварительных рекомендаций, которые будут изменены с появлением новых данных.

## **Рекомендации**

**40. Диагноз острого гепатита С при впервые возникшем заболевании печени неясной этиологии подтверждают путем определения концентрации вирусной РНК в крови (II-2).**

**41. Несмотря на превосходные результаты монотерапии интерфероном, показанные в неконтролируемых исследованиях, имеет смысл назначать пэгинтерферон из-за простоты применения (III).**

**42. Рекомендаций относительно назначения рибавирина нет; следовательно, решение принимают индивидуально (III).**

**43. В отсутствие результатов контролируемых исследований нельзя дать рекомендации по времени начала лечения; представляется разумным отложить лечение на 2-4 мес с момента постановки диагноза в ожидании самостоятельного выздоровления (II-3).**

**44. Продолжительность лечения острого гепатита С не установлена; представляется разумным продолжать лечение как минимум 6 мес (II-3).**

### **Лечение гепатита С у наркоманов**

Внутривенные инъекции наркотиков служат основным путем передачи гепатита С в западных странах и причиной 60% вновь выявленных там случаев этого заболевания. Многие заразившиеся отказались от наркотиков за несколько лет до того, как встал вопрос о лечении гепатита С, и к ним применимы рекомендации, изложенные выше. Те, кто продолжает в/в вводить наркотики, представляют собой крайне неоднородную группу. Среди них встречаются люди из самых разных слоев населения; кроме того, используемые наркотики и частота их введения отличаются большим разнообразием и непостоянством. Следовательно, для наркоманов важны не жесткие рекомендации, а индивидуальный подход к решению вопросов, от которых может зависеть польза и риск лечения гепатита С [189].

Эффективные средства борьбы с наркоманией и ее осложнениями - метадон и бупренорфин [190]. Хотя некоторые эксперименты *in vitro* показали, что опиоиды снижают выработку интерферона а [191], в клинических исследованиях с участием лиц, принимающих метадон, не замечено, чтобы этот препарат сильно снижал частоту устойчивого вирусологического ответа или влиял на дозы интерферона а и рибавирина [192, 193]. Следовательно, заместительная терапия метадоном не оказывает прямого влияния на ведение гепатита С.

Реинфекция значительно снижает пользу от лечения; случаи повторного заражения гепатитом С после спонтанного выздоровления отмечены как у людей, так и в экспериментах на шимпанзе [194, 195]. Есть сведения, что у выздоровевших самостоятельно людей и шимпанзе реинфекция реже переходит в хроническую форму [194, 196]. Однако неизвестно, справедлив ли такой прогноз при повторном заражении гепатитом С ранее излеченных больных [197].

Многие наркоманы не хотят лечиться от гепатита С; маловероятно, что они будут соблюдать врачебные назначения, пользоваться контрацептивами и регулярно являться к врачу. По данным кооперированного исследования, почти половина молодых инъекционных наркоманов, инфицированных вирусом гепатита С, страдают тяжелой или среднетяжелой депрессией [198]. Депрессия и необходимость использования игл для введения интерферона а могут спровоцировать рецидив наркомании. В совокупности все эти факторы способны снизить эффективность лечения и повысить риск осложнений. Тем не менее среди инъекционных наркоманов встречаются и такие, которые хотят и могут лечиться [192, 193, 199, 200].

Существует целый ряд факторов, от которых зависят риск и польза лечения гепатита С при наркомании. Многие из этих факторов, в частности стадия хронического гепатита и генотип вируса, - общие и для наркоманов, и для больных, не употребляющих наркотики. Независимо от употребления наркотиков лечение гепатита С показано только тем больным, которые хотят лечиться, готовы регулярно посещать врача и пользоваться контрацептивами. У наркоманов, особенно пользующихся общими иглами, шприцами и прочими принадлежностями, осложнения лечения, вероятно, превзойдут

его пользу, даже при желании лечиться. В таких случаях усилия должны быть направлены на лечение наркотической зависимости (хотя уменьшение числа инфицированных вирусом гепатита С, несомненно, благоприятно сказалось бы на здоровье населения). Однако возможны исключения, поскольку большинство факторов, от которых зависит желание лечиться, - тип используемых наркотиков, интенсивность их употребления, тяжесть депрессии - со временем меняются. Поэтому необходимо продолжать наблюдение за больными. С другой стороны, длительное умеренное употребление наркотиков непосредственно не влияет на пользу и риск лечения гепатита С; следовательно, как и у больных, не страдающих наркоманией, лечение назначают прежде всего с учетом генотипа вируса и стадии хронического гепатита.

Вероятность рецидива наркомании и отказа от противовирусных препаратов снижается по мере удлинения периода воздержания. Учитывая медленное прогрессирование гепатита С, целесообразно отложить лечение до тех пор, пока больной не примет твердое решение отказаться от наркотиков. Перед назначением препаратов для повышения шансов на успех лечения нужно предварительно побеседовать с больным. Сложность лечения гепатита С у наркоманов требует участия в нем опытных наркологов и психиатров, готовых тщательно наблюдать за пациентом и помогать ему бороться с осложнениями.

### **Рекомендации**

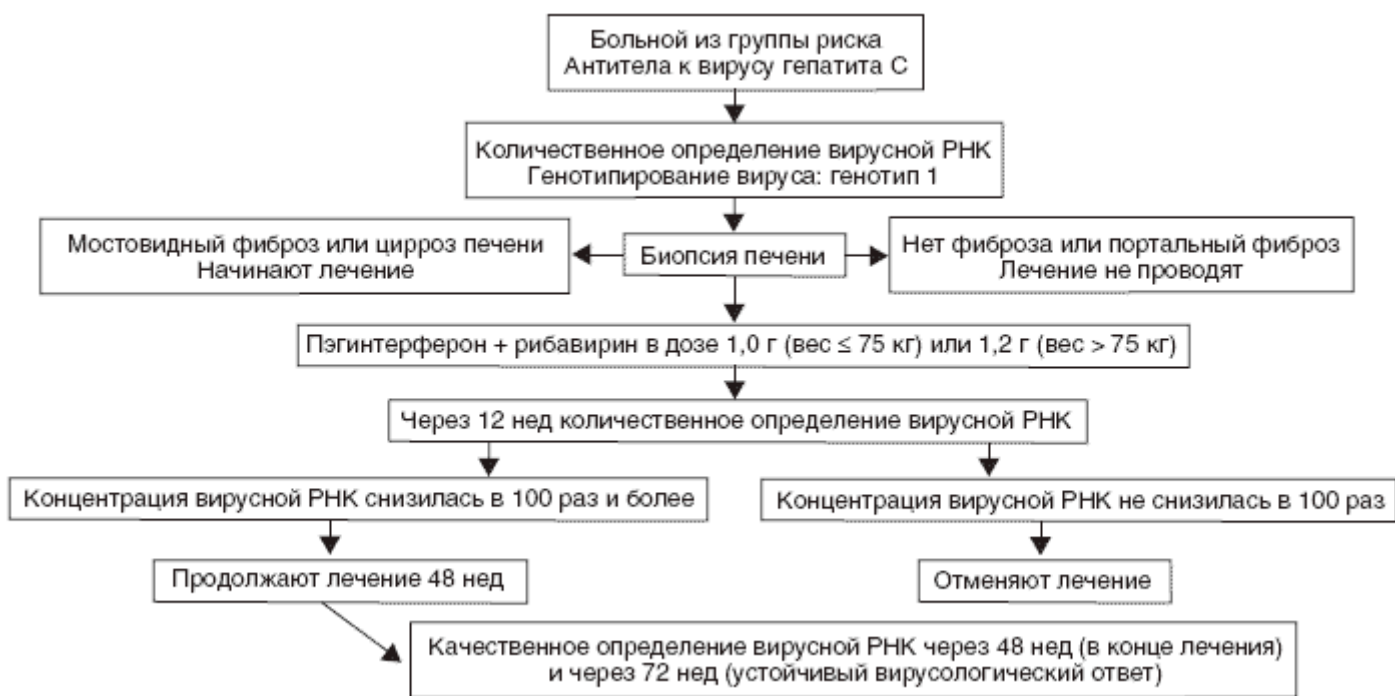
**45. Употребление наркотиков и заместительная терапия метадонем не являются основанием для отказа от лечения гепатита С, если больной хочет лечиться и готов регулярно посещать врача и пользоваться контрацептивами (III).**

**46. Решение о лечении принимают индивидуально, с учетом ожидаемой пользы и риска осложнений (III).**

**47. Лечение гепатита С у наркоманов должно проводиться при постоянной поддержке со стороны наркологических и психиатрических служб (III).**

### **Общие вопросы**

Больным хроническим гепатитом С необходимо знать, как помимо лечения можно замедлить и даже остановить прогрессирование фиброза. Наибольшего внимания заслуживает вопрос о вредном влиянии алкоголя.



**Рисунок 5. Тактика при хроническом гепатите С, вызванном вирусом генотипа 1.**

Многочисленные исследования сообщают о тесной связи между злоупотреблением алкоголем и возникновением или прогрессированием фиброза печени и даже развитием печеночноклеточного рака [57, 58, 201-204]. Кроме того, злоупотребление алкоголем может стимулировать репликацию вирусной РНК и тем самым снизить эффективность лечения [205, 206]. Однако вопрос о том, в каком количестве алкоголь несомненно вреден при гепатите С, окончательно не решен. Распространено мнение, что прогрессирование фиброза наиболее вероятно при ежедневном употреблении 50 мл, но есть сообщения, что и меньшие дозы алкоголя ухудшают течение хронического гепатита [207]. Очевидно, что при пьянстве и алкоголизме необходимо вначале отучить больного от алкоголя, а потом приступить к лечению гепатита С; алкоголизм в анамнезе и редкое употребление алкогольных напитков не служат противопоказаниями к лечению. Представляется целесообразным либо полностью отказаться от алкоголя, либо максимально ограничить его потребление в период лечения, хотя единого мнения по этому вопросу нет.

В прогрессировании фиброза печени при гепатите С предположительно играют роль ожирение и часто сопутствующая ему жировая дистрофия печени [208, 209]. Следовательно, при избыточном весе (индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>) показано похудание, что не только благоприятно отразится на течении гепатита, но и ослабит многие неблагоприятные последствия ожирения.

Сообщалось, что присоединение гепатита А приводит к молниеносному обострению хронического гепатита, особенно гепатита С [210, 211]. Следовательно, отсутствие антител к вирусу гепатита А у больного хроническим гепатитом С служит показанием к вакцинации против гепатита А [212]. Специальных рекомендаций относительно вакцинации против гепатита В нет, но поскольку при сочетании гепатитов В и С прогноз хуже, чем при изолированном гепатите С [213], вакцинацию против гепатита В следует провести, если высок риск заражения и нет антител к вирусу гепатита В.

## **Заключение**

Настоящие рекомендации содержат самые последние данные о хроническом гепатите С, включая обследование, диагностику, тактику ведения и рекомендуемые препараты. На рис. 5 и 6 показаны алгоритм обследования при подозрении на гепатит С и схема ведения. Как отмечалось ранее, здесь

даны современные рекомендации, допускающие, однако, обоснованные отступления в рамках стандартов лечения.

Лечение хронического гепатита С постоянно совершенствуется. Источником новой информации служат интенсивные клинические исследования. Настоящие рекомендации содержат самые последние сведения о лечении хронического гепатита С. Тем не менее в дальнейшем, с появлением дополнительных сведений, эти рекомендации неизбежно будут пересматриваться и обновляться.



**Рисунок 6. Тактика при хроническом гепатите С, вызванном вирусом генотипа 2 или 3.**

\*\*\*

Авторы. Doris B. Strader (Fletcher Allen Health Care University of Vermont College of Medicine, Burlington, VA); Teresa Wright (University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA; Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, CA); David L. Thomas (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD); Leonard B. Seeff (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; Veterans Affairs Medical Center, Washington, DC). Доктор Thomas входит в Консультативный совет компании Roche Pharmaceuticals. Доктор Wright входит в консультативные советы компаний Hoffmann-La Roche и Amgen, получает финансовую поддержку для исследований от компаний Hoffmann-La Roche, Ortho-biotech и Научно-исследовательского института Scheering Plough и является членом лекторской группы компании Hoffmann-La Roche.

Благодарности. Авторы благодарят членов Комитета по практическим рекомендациям за помощь и консультации: K. Rajender Reddy, M.D. (председателя); Henry C. Bodenheimer, Jr., M.D.; Robert L. Carithers, Jr., M.D.; James E. Everhart, M.D.; Thomas W. Faust, M.D.; Elizabeth Hespeneide, RN, BSN; Maureen Jonas, M.D.; Michael R. Lucey, M.D.; F. Fred Poordad, M.D.; Robert Reindollar, M.D.; Timothy M. McCashland, M.D.; Margaret C. Shuhart, M.D., M.S.; Brent A. Tetri, M.D. и Zobair M. Younossi, M.D., MPH. Авторы хотят отдельно поблагодарить доктора Maureen Jonas за огромный вклад в раздел, посвященный лечению гепатита С у детей.

## Литература

1. Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Benefit language: criteria that will improve quality while reducing costs. *JAMA* 1996; 275:650-657.
2. American Gastroenterological Association. Policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. *Gastroenterology* 1995; 108:925-926.
3. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, Sweet RL, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1994; 18:421.
4. Woolf SH, Sox HC Jr. The Expert Panel on Preventive Services: continuing the work of the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 1991; 7:326-330.
5. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-562.
6. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S30-S34.
7. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S93-S98.
8. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-1690.
9. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Risk of hepatitis C sero-conversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *Am J Infect Control* 1995; 23:273-277.
10. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Re-comm Rep* 1998; 47(RR-19):1-39.
11. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1): S173-S178.
12. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S99 -S105.
13. Mele A, Corona R, Tosti ME, Palumbo F, Moiraghi A, Novaco F, Galanti C, et al. Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:441-444.
14. Sun DX, Zhang FG, Geng YQ, Xi DS. Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women. *Lancet* 1996; 347:541.
15. Tumminelli F, Marcellin P, Rizzo S, Barbera S, Corvino G, Furia P, Benhamou JP, et al. Shaving as potential source of hepatitis C virus infection. *Lancet* 1995; 345:658.
16. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, Yoshizawa K, Yabu K, Furuta K, Imai H, et al. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community-acquired infection. The South Kiso Hepatitis Study Group. *Gastroenterology* 1994; 106:1596-1602.
17. Mansell CJ, Locarnini SA. Epidemiology of hepatitis C in the East. *Semin Liver Dis* 1995; 15:15-32.
18. Briggs ME, Baker C, Hall R, Gaziano JM, Gagnon D, Bzowej N, Wright TL. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection at an urban Veterans Administration medical center. *Hepatology* 2001; 34:1200-1205.
19. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334:1691-1696.
20. Balasekaran R, Bulterys M, Jamal MM, Quinn PG, Johnston DE, Skipper B, Chaturvedi S, et al. A case-control study of risk factors for sporadic hepatitis C virus infection in the southwestern United States. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1341-1346.
21. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-1492.
22. Carithers RL Jr, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000; 20:159-171.
23. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S65-S73.
24. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, Soussy CJ, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27:1700-1702.
25. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S21-S29.
26. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325:98-104.
27. Puoti M, Zonaro A, Ravaggi A, Marin MG, Castelnovo F, Cariani E. Hepatitis C virus RNA and antibody response in the clinical course of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992; 16:877-881.
28. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2003; 122:1554-1568.

29. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCVRNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999; 76:149-158.
30. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31(suppl 1):54-60.
31. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
32. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *NEngl J Med* 2002; 347:975-982.
33. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribovirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-355.
34. Ansaldo F, Torre F, Bruzzone BM, Picciotto A, Crovari P, Icardi G. Evaluation of a new hepatitis C virus sequencing assay as a routine method for genotyping. *J Med Virol* 2001; 63:17-21.
35. Ross RS, Viazov SO, Holtzer CD, Beyou A, Monnet A, Mazure C, Roggendorf M. Genotyping of hepatitis C virus isolates using CLIP sequencing. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3581-3584.
36. Stuyver L, Wyseur A, van Arnhem W, Hernandez F, Maer-tens G. Second-generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2259-2266.
37. Blatt LM, Mutchnick MG, Tong MJ, Klion FM, Lebovics E, Freilich B, Bach N, et al. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat* 2000; 7:196-202.
38. Nolte FS, Green AM, Fiebelkorn KR, Caliendo AM, Stur-chio C, Grunwald A, Healy M. Clinical evaluation of two methods for genotyping hepatitis C virus based on analysis of the 5' noncoding region. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1558-1564.
39. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, Feng ZZ, et al. Sampling error and intra-observer variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2614-2618.
40. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23:1334-1340.
41. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, Carnot F, Zylberberg H, Brechot C, Pol S. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001; 32:904-909.
42. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S47-S56.
43. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24:289-293.
44. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gu-dat F, Denk H, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-699.
45. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(suppl 1):122S-127S.
46. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, IdeoG, Bain V, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis In-terventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
47. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003; 290: 228-237.
48. Garcia G, Keeffe EB. Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3053-3055.
49. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S57-S64.
50. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000; 133:665-675.
51. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, Badalamenti S, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36(pt 1):973-977.
52. Hui CK, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminases. *J Hepatol* 2003; 38:511-517.
53. Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:324-328.
54. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S1-S2.
55. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diiodati G, Tremolada F, Nevens F, AlmasioP, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1997; 27:201-205.



56. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group. Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.
57. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825-832.
58. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, and Seeff LB. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001; 134: 120-124.
59. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122:1303-1313.
60. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33:433-438.
61. McHutchison JG, Poynard T, Pianko S, Gordon SC, Reid AE, Dienstag J, Morgan T, et al. The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. The International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology* 2000; 119:1317-1323.
62. Theodore D, Shiffman ML, Sterling RK, Bruno CJ, Weinstein J, Crippin JS, Garcia G, et al. Intensive interferon therapy does not increase virological response rates in African Americans with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 140-145.
63. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:645-652.
64. Jacobsen IM, Ahmed F, Russo MW, Brown RS, Lebovics E, Min A, Esposito S, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in non-responders to interferon mono-therapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results [Abstract]. *Gastroenterology* 2003; 124:A540.
65. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment. *Gastroenterology*, 2004 (in press)
66. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1493-1499.
67. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32:1131-1137.
68. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346:1051-1055.
69. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131:174-181.
70. Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Vila-domiu L, Muniz E, Martin-Vega C, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115:443-449.
71. Prieto M, Olaso V, Verdu C, Cordoba J, Gisbert C, Rayon M, Carrasco D, et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology* 1995; 22:413-417.
72. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, Krawczynski K, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123:330-337.
73. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46:2027-2049.
74. Gholson CF, Morgan K, Catinis G, Favrot D, Taylor B, Gonzalez E, Balart L. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histologic study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1788-1792.
75. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, Levy S, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001; 34: 1000-1005.
76. Rai R, Wilson LE, Astemborski J, Anania F, Torbenson M, Spoler C, Vlahov D, et al. Severity and correlates of liver disease in hepatitis C virus-infected injection drug users. *Hepatology* 2002; 35:1247-1255.
77. Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P, Ruol A. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992; 340:697-698.

78. Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, Palmentieri B, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118:760-764.
79. Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26(suppl 1):133S-136S.
80. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1998; 101(part 1):481-485.
81. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Crivellaro C, Zancan L, Azzari C, Gussetti N, et al. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. *J Pediatr* 1998; 133:378-381.
82. Hsu SC, Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Lee CY. Non-A, non-B hepatitis in children: a clinical, histologic, and sero-logic study. *J Med Virol* 1991; 35:1-6.
83. Bortolotti F, Vajro P, Cadrobbi P, Lepore L, Zancan L, Barbera C, Crivellaro C, et al. Cryptogenic chronic liver disease and hepatitis C virus infection in children. *J Hepatol* 1992; 15:73-76.
84. Bortolotti F, Jara P, Diaz C, Vajro P, Hierro L, Giacchino R, delaVegaA, et al. Posttransfusion and community-acquired hepatitis C in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:279-283.
85. Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Badizadegan K, Perez-Atayde AR. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:241-246.
86. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Azzari C, Gussetti N, Crivellaro C, Barbera C, et al. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J Pediatr* 1997; 130:990-993.
87. Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, Tanaka T, Kimura A, Shi-mamatsu K, Nakashima E, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. Child Liver Study Group of Japan. *Hepatology* 1997; 26:771-775.
88. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998; 28: 1416-1423.
89. Guido M, Ruge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larra-uri J, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998; 115:1525-1529.
90. Fujisawa T, Inui A, Ohkawa T, Komatsu H, Miyakawa Y, Onoue M. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr* 1995; 127:660-662.
91. Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, Barbera C, Crivellaro C, Alberti A, Nebbia G, et al. Recombinant interferon-alfa therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22:1623-1627.
92. Marcellini M, Kondili LA, Comparcola D, Spada E, Sar-torelli MR, Palumbo M, Rapicetta M. High dosage alpha-interferon for treatment of children and young adults with chronic hepatitis C disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1049-1053.
93. Di Marco V, Lo Iacono O, Almasio P, Ciaccio C, Capra M, Rizzo M, Malizia R, et al. Long-term efficacy of alpha-interferon in beta-thalassemics with chronic hepatitis C. *Blood* 1997; 90:2207-2212.
94. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:52-58.
95. Comanor L, Minor J, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Impact of chronic hepatitis B and interferon-alpha therapy on growth of children. *J Viral Hepat* 2001; 8:139-147.
96. Gottrand F, Michaud L, Guimber D, Ategbo S, Dubar G, Turck D, Farriaux JP. Influence of recombinant interferon alpha on nutritional status and growth pattern in children with chronic viral hepatitis. *Eur J Pediatr* 1996; 155:1031-1034.
97. Bunn S, Kelly D, Murray KF, Shelton M, Olson A, Mieli-Vergani G, Zambas D, et al. Safety, efficacy and pharma-cokinetics of interferon-alfa-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C [Abstract]. *Hepatology* 2000; 32: 350A.
98. Gonzalez-Peralta R, Haber BA, Jonas M, Martin S, Lang T, Geffner M, Albrecht J. Interferon-alfa 2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children [Abstract]. *Hepatology* 2002; 36(pt 2): 311A.
99. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34:831-837.
100. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
101. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:492-497.
102. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khatkhat K, Troisi CL, Velez M, Yoffe B. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33:240-247.
103. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:340-344.

104. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Elias A, Branger M, Courtois F, Level R, Erlinger S, et al. Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus-seronegative and -seropositive patients with indeterminate HCV recombinant immunoblot assay. *J Infect Dis* 1994; 170: 433-435.
105. Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1): S201-S209.
106. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:562-569.
107. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74-80.
108. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Gonzalez J, Castro A, Castilla J, Martinez-Odriozola P, et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23:585-591.
109. Soriano V, Bravo R, Garcia-Samaniego J, Castilla J, Gonzalez J, Castro A, Llibre JM. Relapses of chronic hepatitis C in HIV-infected patients who responded to interferon therapy. Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *AIDS* 1997; 11:400-401.
110. Chung R, Anderson J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, Peters M, Koziel M, et al. A Randomized, Controlled Trial of PEG-Interferon- $\alpha$ -2a plus Ribavirin vs Interferon- $\alpha$ -2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-co-infected Persons: Follow-up Results of ACTG A5071. Abstract 110. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
111. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel F, Morand P, et al. Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon- $\alpha$ -2b plus Ribavirin vs Interferon- $\alpha$ -2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-Infected Patients. Abstract 117LB. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
112. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M, Lissen E, Gonzalez J, Lazzarin A, Carosi G, et al. Final Results of APRICOT: A Randomized, Partially Blinded, International Trial Evaluating Peginterferon- $\alpha$ -2a. Ribavirin vs Interferon- $\alpha$ -2a. Ribavirin in the Treatment of HCV in HIV/HCV Co-infection. Abstract 112. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
113. Moore RD, Human immunodeficiency virus infection, anemia, and survival. *Clin Infect Dis* 1999; 29:44-49.
114. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxythymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1231-1236.
115. Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357:280-281.
116. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001; 357:1803-1804.
117. Squibb BM. Videx-EC Patient Information. 2003. Available at: [www.videx.com](http://www.videx.com).
118. Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, Crumpacker C, et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* 1987; 235:1376-1379.
119. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, Landau A, Chaix ML, Fontaine H, Bochet M, et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000; 47:694-697.
120. Landau A, Batisse D, Piketty C, Jian R, Kazatchkine MD. Lack of interference between ribavirin and nucleosidic analogues in HIV/HCV coinfecting individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 2000; 14:1857-1858.
121. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996; 24:38-47.
122. Lane HC, Davey V, Kovacs JA, Feinberg J, Metcalf JA, Herpin B, Walker R, et al. Interferon- $\alpha$  in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV) infection. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:805-811.
123. Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2003; 348:2279-2281.
124. Fox R. Hepatitis C virus outside the liver. *Current Hepatitis Reports* 2003; 2:117-124.
125. Agnello V, Chung RT, and Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-1495.
126. Tokars JJ, Alter MJ, Miller E, Moyer LA, Favero MS. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States-1994. *ASAIO J* 1997; 43:108-119.
127. Huang CC. Hepatitis in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:S236-S241.
128. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:629-634.

129. Djordjevic V, Kostic S, Stefanovic V. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1998; 79:229-231.
130. Morales JM, Munoz MA, Castellano G, Colina F, Fuertes A, Andres A, Campo C, et al. Impact of hepatitis C in long-functioning renal transplants: a clinicopathological follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25(part 2):1450-1453.
131. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, Okuyama A, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66:471-476.
132. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-263.
133. Ynares C, Johnson HK, Kerlin T, Crowe D, MacDonell R, Richie R. Impact of pretransplant hepatitis C antibody status upon long-term patient and renal allograft survival—a 5- and 10-year follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25(part 2): 1466-1468.
134. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, La Civita L, Lombar-dini F, Giuggioli D, Vanacore R, et al. Interferon alfa-2b in mixed cryoglobulinaemia: a controlled crossover trial. *Gut* 1993; 34(suppl):S144 -S145.
135. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Si-roni PL, Zilio P, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryog-lobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330:751-756.
136. Casato M, Lagana B, Antonelli G, Dianzani F, Bonomo L. Long-term results of therapy with interferon-alpha for type II essential mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1991; 78:3142-3147.
137. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Sabo E, et al. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000; 27:2172-2178.
138. Gordon AC, Edgar JD, Finch RG. Acute exacerbation of vasculitis during interferon-alpha therapy for hepatitis C-associated cryoglobulinaemia. *J Infect* 1998; 36:229-230.
139. Ohta S, Yokoyama H, Wada T, Sakai N, Shimizu M, Kato T, Furuichi K, et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1040-1048.
140. Suzuki T, Yonemura K, Miyaji T, Suzuki H, Takahira R, Fujigaki Y, Fujimoto T, et al. Progressive renal failure and blindness due to retinal hemorrhage after interferon therapy for hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis. *Intern Med* 2001; 40:708-712.
141. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen O, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:631-657.
142. Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y, Ariyama I, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S. Liver damage in he-modialysis patients with hepatitis C virus viremia: a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 2000; 45:2221-2228.
143. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, King AL, Post AB, Mills AS, et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3576-3582.
144. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999; 19(suppl 1):17-24.
145. Tan AC, Brouwer JT, Glue P, van Leusen R, Kauffmann RH, Schalm SW, de Vries RA, et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:193-195.
146. Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, Stahle L. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002; 24:701-708.
147. Sulkowski M, Wasserman R, Brooks L, Ball, Gish R. Changes in hemoglobin during interferon alfa 2b plus ribavirin combination therapy for hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004. In press.
148. Koenig P, Vogel W, Umlauf F, Weyrer K, Prommegger R, Lhotta K, Neyer U, et al. Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994; 45:1507-1509.
149. Fernandez JL, Rendo P, del Pino N, Viola L. A double-blind controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection and abnormal aminotransferase levels. *Nephrologists' Group for the Study of HCV infection. J Viral Hepat* 1997; 4:113-119.
150. Campistol JM, Esforzado N, Martinez J, Rosello L, Veciana L, Modol J, Casellas J, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2704-2709.
151. Degos F, Pol S, Chaix ML, Laffitte V, Buffet C, Bernard PH, Degott C, et al. The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1017-1023.
152. Tokumoto T, Tanabe K, Ishikawa N, Simizu T, Oshima T, Noguchi S, Gouya N, et al. Effect of interferon-alpha treatment in hemodialysis patients and renal transplant recipients with chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 1999; 31: 2887-2889.
153. Huraib S, Tanimu D, Romeh SA, Quadri K, AlGhamdi G, Iqbal A, Abdulla A. Interferon-alpha in chronic hepatitis C infection in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:55-60.

154. Everson GT, Trouillot T, Trotter J, Skilbred J, Halprin A, McKinley C, Fey B, et al. Treatment of decompensated cirrhotics with a low-accelerating dose regimen (LADR) of interferon-alfa-2b plus ribavirin: safety and efficacy [Abstract]. *Hepatology* 2000; 32:308A.
155. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrar-gues G, Fenyves D, Bilodeau M, Leduc R, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31:207-210.
156. Yao FY, Bass, NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000; 33:301-307.
157. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. In-terferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104: 1116-1121.
158. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C on the waiting list. *Liver Transpl* 2003; 9:S90-S94.
159. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charl-ton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:350-355.
160. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1673-1680.
161. Kasper C. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemic patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2001; 80:319-329.
162. Dieterich DT. Treatment of hepatitis C and anemia in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185(suppl 2):S128-S137.
163. Itri LM. The use of epoetin alfa in chemotherapy patients: a consistent profile of efficacy and safety. *Semin Oncol* 2002; 29(suppl 8):81-87.
164. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S237-S244.
165. Hubel K, Dale DC, Liles WC. Therapeutic use of cytokines to modulate phagocyte function for the treatment of infectious diseases: current status of granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma. *J Infect Dis* 2002; 185:1490-1501.
166. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacquy C, Burniat A, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002; 10:181-188.
167. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, Combs C, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1992; 103:317-322.
168. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. Kidney Int* 1998; 53:1374-1381.
169. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35:666-678.
170. Mancini C, Gaeta A, Lorino G, Filadoro F, Marinucci G, Bachetoni A, Pretagostini R, et al. Alpha interferon therapy in patients with hepatitis infection undergoing organ transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21(pt 2):2429-2430.
171. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, Ng IO. Chronic hepatitis C after renal transplantation. Treatment with alpha-interferon. *Transplantation* 1993; 56:1095-1098.
172. Reddy KR, Fried MW, Dixon R, Martin P, Torres M, Weppler D, Ruiz P, et al. Interferon alfa-2b and ribavirin vs placebo as early treatment in patients transplanted for hepatitis C end-stage liver disease: results of a multi-center, randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 122:199.
173. Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF, Shakil AO, Wagener MM, Fung JJ, Marino IR. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: a prospective, randomized, controlled trial. *Transplantation* 1998; 65:82-86.
174. Sheiner PA, Boros P, Klion FM, Thung SN, Schluger LK, Lau JY, Mor E, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 28:831-838.
175. Mazzaferro V, Regalia E, Pulvirenti A, Tagger A, Andreola S, Pasquali M, Baratti D, et al. Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation: effect of interferon and ribavirin combination. *Transplant Proc* 1997; 29:519-521.
176. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, Pouyet M, et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26:500-504.
177. Shakil AO, McGuire B, Crippin J, Teperman L, Demetris AJ, Conjeevaram H, Gish R, et al. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1253-1258.

178. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Le-monnier C, Cohard M, et al. Interferon-alpha 2b plus riba-virin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124: 642-650.
179. Narayanan Menon KV, Poterucha JJ, El-Amin OM, Bur-gart LJ, Kremers WK, Rosen CB, Wiesner RH, et al. Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transpl* 2002; 8:623-629.
180. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, Carrasco D, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32(pt 1):852-858.
181. Sheiner PA, Schluger LK, Emre S, Thung SN, Lau JY, Guy SR, Schwartz ME, et al. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:130-136.
182. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29:908-914.
183. Alberti A, Boccato S, Vario A, Benvegna L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S195-S200.
184. Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1:CD000369.
185. Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, Datz C, Hackl F, Allinger S, Grunewald K, et al. High-dose interferon-alpha2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1996; 41(suppl):81S-85S.
186. Pimstone NR, Powell JS, Kotfila R, Primstone DJ, Davidson L. High dose (780 MU/52 weeks) interferon monotherapy is highly effective treatment for acute hepatitis C [abstract]. *Gastroenterology* 2000; 118:A960.
187. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa2b. *N Engl J Med* 2001; 345:1452-1457.
188. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125:80-88.
189. Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, Kral AH, Ciccarone DH, Moore LD, Lo B. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001; 345:211-215.
190. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Rolfe A. Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60:275-286.
191. Geber WF, Lefkowitz SS, Hung CY. Effect of morphine, hydromorphone, methadone, mescaline, trypan blue, vitamin A, sodium salicylate, and caffeine on the serum interferon level in response to viral infection. *Arch Int Pharma-codyn Ther* 1975; 214:322-327.
192. Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67:117-123.
193. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepato-logy* 2003; 37:443-451.
194. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, Strathdee SA, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002; 359:1478-1483.
195. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR, Mushahwar IK, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992; 258:135-140.
196. Bassett SE, Guerra B, Brasky K, Miskovsky E, Houghton M, Klimpel GR, Lanford RE. Protective immune response to hepatitis C virus in chimpanzees rechallenged following clearance of primary infection. *Hepatology* 2001; 33:1479-1487.
197. Asselah, T, Vidaud D, Doloy A, Boyer N, Martinot M, Vi-daud M, Valla D, et al. Second infection with a different hepatitis C virus genotype in a intravenous drug user during interferon therapy. *Gut* 2003; 52:900-902.
198. Golub ET, Latka M, Hagan H, Havens J, Hudson S, Kapa-dia F, Campbell JV, et al. Screening for depressive symptoms among HCV-infected injection drug users: examination of the utility of the CES-D and the Beck's depression inventory. *J Urban Health* 2004 (in press).
199. Stein MD, Maksad J, Clarke J. Hepatitis C disease among injection drug users: knowledge, perceived risk and willingness to receive treatment. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61:211-215.
200. Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001; 34:188-193.
201. Wiley TE, McCarthy M, Breide L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28:805-809.
202. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infections and alcohol consumption on the risk of symptomatic cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:914-917.
203. Bellantani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, Masutti F, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999; 44:874-880.

204. Noda K, Yoshihara H, Suzuki Y, Yamada Y, Kasahara A, Hayashi N, Fusamoto H, et al. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(suppl):94A-100A.
205. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinoy-Peignoux M, Degott C, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1717-1722.
206. Romero-Gomez M, Grande L, Nogales MC, Fernandez M, Chavez M, Castro M. Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. *Dig Liver Dis* 2001; 33:698-702.
207. Westin J, Lagging LM, Spak F, Aires N, Svensson E, Lindh M, Dhillon AP, et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2000; 9:235-241.
208. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse D, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29:1215-1219.
209. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2408-2414.
210. Akriviadis EA, Redeker AG. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1989; 110:838-839.
211. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cairelli F, Casali F, Ghi-ronzi G, Ferraro T, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338:286-290.
212. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48(RR-12):1-37.
213. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH. Independent and additive effect modification of hepatitis B and C virus infection on the development of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1996; 24:271-276.