

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С ИСХОДНО ИЛИ СТОЙКО НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АЛТ

А. Альберти

Департамент клинической и экспериментальной медицины,
Венецианский институт молекулярной медицины, Университет Падовы

1. Предпосылки

Вирус гепатита С (ВГС) — основная причина хронического гепатита, цирроза, терминальной стадии заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в большинстве стран Запада, в которых является и самой частой причиной трансплантации печени [1]. Клинические проявления хронической инфекции ВГС очень неоднородны. Естественно, поражение печени также крайне вариабельно и не изучено [2, 3].

У многих пациентов с хронической инфекцией ВГС уровень сывороточной АЛТ повышен или колеблется, и у большинства, если не у всех, отмечаются гистологические признаки хронического гепатита с той или иной степенью выраженности/активности воспаления и фиброза в печени. С одной стороны, повышение уровня АЛТ, а также причина его отклонения от нормы считались важным моментом при принятии решения относительно проведения биопсии печени и/или начала противовирусной терапии при гепатите С. При этом исходили из очевидной, хотя и не абсолютной корреляции между уровнем АЛТ и активностью и прогрессированием болезни печени [1—4]. С другой стороны, хронический гепатит С может также протекать с нормальным или минимально повышенным уровнем АЛТ при наличии продолжающейся репликации ВГС (ВГС-РНК-положительные пациенты с нормальным уровнем АЛТ). Эта подгруппа пациентов с ВГС составляет около 20—40% хронически инфицированных пациентов [5—8]. Продолжаются споры относительно адекватного определения термина «хроническая инфекция ВГС с нормальным уровнем АЛТ» и диагностики этого состояния [9, 10]. У многих пациентов уровень АЛТ нормальный в течение продолжительного периода, но у значительной их части со временем повышается активность фермента [11—13]. Еще один спорный момент касается типа повреждения печени, которое развивается при нормальном уровне АЛТ, и необходимости в гистологическом исследовании печени для выявления изменений, обуславливающих прогрессирование заболевания, и определения показаний для начала лечения. Действительно, во многих исследованиях получены доказательства того, что, хотя у большинства пациентов с ВГС и нормальным уровнем АЛТ отмечается минимальное повреждение печени, у определенной подгруппы может наблюдаться активное и прогрессирующее течение заболевания, которое трудно предска-

зать на основе только клинических и биохимических параметров [9, 13]. Соответственно, в рекомендациях и руководствах обращают внимание на то, что пациенты с вирусемией и нормальным уровнем АЛТ не должны считаться «здоровыми носителями» [14—16]. Также несоответствующим представляется определение, в основном использовавшееся в прошлом, — «асимптоматические носители ВГС», поскольку накапливается все больше данных о том, что ухудшение качества жизни при хронической инфекции ВГС в основном не зависит от уровня АЛТ в сыворотке крови [17, 18]. На основе этих соображений показания к антивирусной терапии у больных ВГС привлекли внимание и были еще больше подкреплены результатами крупного международного клинического испытания, свидетельствующими, что комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином у таких пациентов эффективна и безопасна [19].

В предлагаемом обзоре представлена информация об определении и диагностике, течении и лечении пациентов с ВГС при нормальном уровне АЛТ. Также будут проанализированы данные об эффективности и безопасности антивирусной терапии.

2. Определение и диагностические критерии ВГС с нормальным уровнем АЛТ

Много дискутируют относительно определения и диагностики ВГС с нормальным уровнем АЛТ. Для этой категории больных предложены различные определения. Споры касаются в основном критерия «нормальной» активности АЛТ у пациентов, хронически инфицированных ВГС со «стойко» нормальным уровнем АЛТ.

Уровни АЛТ зависят от влияния разнообразных факторов, включая пол, индекс массы тела, потребление алкоголя, курение и прием лекарственных препаратов [8, 20]. Результаты одного из последних исследований ставят под вопрос концепцию универсального определения нормального диапазона АЛТ [20]. Авторы выдвигают гипотезу о том, что включение пациентов с недиагностированной инфекцией ВГС привело к завышению нормальных диапазонов. Исследование итальянских доноров крови показало, что активность АЛТ в сыворотке связана с индексом массы тела и лабораторными маркерами нарушения метаболизма липидов и углеводов. Пересмотр нормальных уровней АЛТ в сторону снижения способствовал выявлению инфицированных ВГС пациентов с гистологическими изменениями. Эти результаты предполагают, что применять термин «нормальный

* *J. Hepatol.* — 2005. — 42. — P. 266—274.

уровень» АЛТ в отношении пациентов с ВГС не целесообразно, он нуждается в пересмотре. Вероятно, при использовании нормативных значений активности АЛТ не учитывают больных ВГС, у которых уровень АЛТ незначительно увеличен и гистологически подтвержден активный хронический гепатит С. Это согласуется с теми данными, что тип поражения печени, наблюдаемый при биопсии, вполне сходен у пациентов с ВГС с нормальными или незначительно повышенными уровнями АЛТ [21, 22].

Стойко нормальные уровни АЛТ (СНАЛТ) у пациентов с хроническим гепатитом С при трех последовательных измерениях определялись в пределах нормы в течение 6 мес [23, 24]. Однако продолжительность периода наблюдения и количество определенных АЛТ, необходимых для выявления пациентов со СНАЛТ, широко дискутировались. В соответствии с одним исследованием [11] был предложен, по меньшей мере, 18-месячный период перспективного наблюдения, чтобы гарантировать, что уровень АЛТ действительно устойчиво находится в «нормальных» пределах при ВГС. Однако даже в таких случаях со временем может повыситься уровень АЛТ, что наблюдалось при ВГС со СНАЛТ. Больные наблюдались в течение многих лет. Таким образом, было подтверждено: чем короче продолжительность исходного наблюдения, тем выше риск зачисления в группу с нормальным уровнем АЛТ пациентов, у которых не будет определяться «стойко» нормальный уровень фермента. Однако, с практической точки зрения, 6-месячный период наблюдения с не менее, чем 2-3 определениями уровня АЛТ пока является стандартом для выявления этой группы пациентов. При этом следует помнить, что в дальнейшем активность АЛТ может повыситься в 15—20% случаев. Этим обосновывается необходимость в мониторинге АЛТ у всех пациентов, первоначально определенных как «пациенты с ВГС и СНАЛТ».

Определение «пациенты с ВГС и СНАЛТ» следует считать более точным, чем «здоровые носители ВГС» или «асимптоматические носители ВГС», поскольку они хронически инфицированы, что уже считается патологическим состоянием. У таких пациентов выявляют определенной степени поражение печени и нарушение качества жизни, как у пациентов с ВГС и повышенным уровнем АЛТ. Для адекватного обоснования исходного наблюдения можно добавить такое показание, как продолжительность нормального уровня АЛТ (3-месячный СНАЛТ, 6-месячный СНАЛТ, 12-месячный СНАЛТ и т. д.).

3. Распространенность ВГС со СНАЛТ

Есть сообщения о значительном колебании показателей распространенности ВГС со СНАЛТ вследствие разности критериев, используемых для их определения [5—8]. Результаты крупных исследований показывают, что ВГС со СНАЛТ среди хронических инфекций занимает 30—50%. По нашим сведениям, в северной части Италии (исследование Телеком) на пациентов с ВГС со СНАЛТ приходится 46% среди инфицированного населения различных возрастных подгрупп. У 0,79% взрослых, прошедших скрининг [25], выявлена эта патология.

4. Гистология печени и течение поражения печени при ВГС и СНАЛТ

Многие исследователи описывали распространенность и тип гистологических поражений на основании результатов биопсии печени у носителей ВГС со стойко нормальным уровнем АЛТ, после ранней демонстрации нами «существенных» поражений печени у таких больных [26]. Большинство авторов сходятся в том, что примерно у 2/3 больных ВГС со СНАЛТ не наблюдается активности или она минимальная, отмечается фиброз при биопсии печени [27—34]. С другой стороны, в 5—30% случаев сообщалось о выраженном фиброзе ($\geq F_2$ по классификации METAVIR) при значительных расхождениях между исследованиями из-за совершенно различных критериев включения и продолжительности наблюдения. У одной из подгрупп пациентов наблюдались выраженные фиброзные изменения (F_3 или F_4 , то есть цирроз). Из 1154 больных ВГС со СНАЛТ у 22% определялся выраженный фиброз ($\geq F_2$ по классификации METAVIR) [13]. Эти данные согласуются с нашими: у 18,7% больных ВГС со СНАЛТ был выявлен фиброз [25]. Частота случаев с выраженным фиброзом обычно была выше в тех исследованиях, у которых проводили биопсию печени после укороченного периода исходного наблюдения или проводили меньше тестов на АЛТ (рис. 1). Частота цирроза у больных ВГС со СНАЛТ в разных исследованиях зарегистрирована в пределах от 1 до 6%, а в одном из них сообщалось, что у 29% пациентов наблюдается фиброз 3-й или 4-й стадии. Хотя степень повреждения может быть значительной, продолжаются споры относительно того, может ли у пациентов с нормальным уровнем АЛТ быть меньшая степень повреждения печени, чем у больных с повышенной концентрацией АЛТ. В исследовании, включавшем 123 пациентов [35], выявили достоверную связь между уровнем АЛТ и прогрессированием фиброза. В дальнейшем исследовании зафиксированы достоверно более низкие общие баллы Кноделя и гистологического индекса активности у пациентов с нормальным содержанием АЛТ, по сравнению с повышенным [36]. Кроме того, устойчиво более низкая оценка портального воспаления, мелкоочагового некроза, долькового воспаления и фиброза была поставлена в исследованиях методом случай—контроль, хотя у большинства пациентов выявляется какая-то степень поражения печени даже при нормальных уровнях АЛТ [36, 37]. В других исследованиях, однако, степень повреждения печени, наблюдаемая у больных ВГС со СНАЛТ, достоверно не отличалась от таковой у пациентов с повышенным уровнем АЛТ [21].

Если у больных ВГС со СНАЛТ в выраженной степени поражена печень, то каким будет течение ее заболеваний и какие долгосрочные исходы? К сожалению, проведено мало исследований, оценивающих в течение достаточно продолжительного времени естественную клинику болезни печени у больных ВГС со СНАЛТ. Большинство исследований включало небольшое количество пациентов. Скорость прогрессирования фиброза печени у больных ВГС со СНАЛТ, по-видимому, более низкая, чем у пациентов с повышенными уровнями АЛТ [38—41]. В среднем скорость прогрессирования фиброза составила примерно половину той, которая наблюдалась у пациентов с повышенными

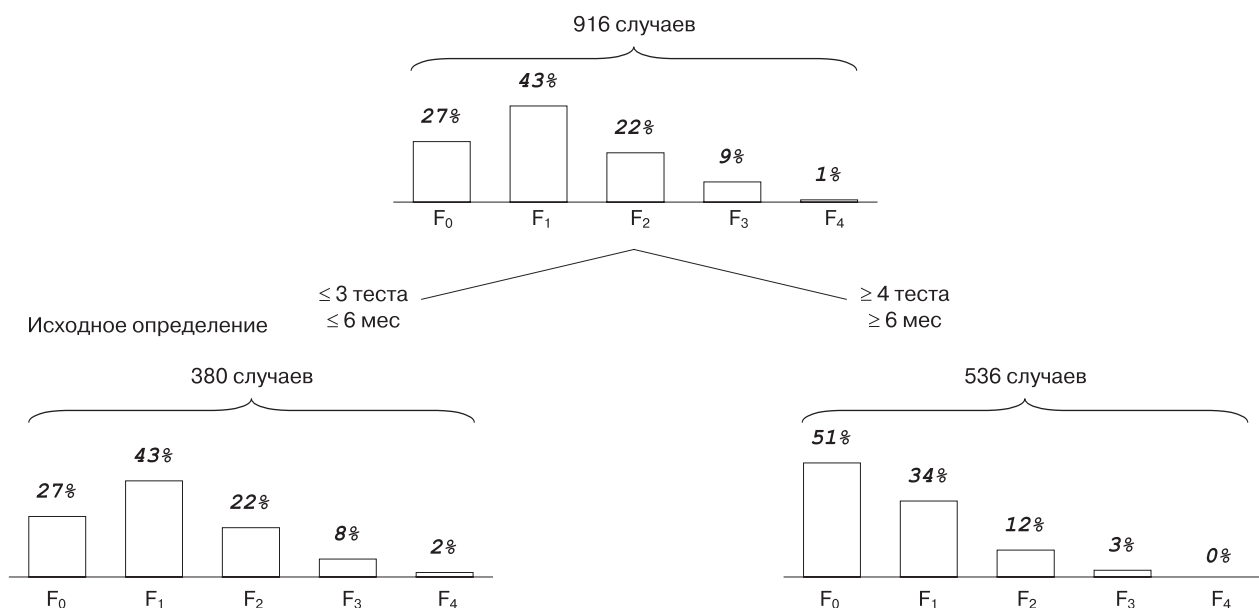


Рис. 1. Гистологическая картина печени у больных ВГС со СНАЛТ в зависимости от исходных показателей
 Данные: Hui et al., 2003; Shiffman et al., 2004; Erhard et al., 2003; Nutt et al., 2000; Herve et al., 2001; Pradat et al., 2002; Alberti et al., 2002; Renou et al., 2002; Jamal et al., 1999

ми уровнями АЛТ. Согласно шкале METAVIR, это составило в среднем 0,05—0,06 единиц фиброза в год. Хотя и замедленное, прогрессирование фиброза действительно происходит в подгруппе больных ВГС со СНАЛТ даже тогда, когда уровень АЛТ остается стойко нормальным согласно результатам долгосрочного последовательного тестирования. Этот вывод основывается на доказательствах. В исследованиях с довольно коротким периодом наблюдений (меньше 5 лет) у большинства больных не наблюдается существенного прогрессирования патологии, пока уровень АЛТ остается нормальным (табл. 1).

С другой стороны, Hui и соавторы [40] сообщали о существенном прогрессировании фиброза печени при стойко нормальных уровнях АЛТ у 22% пациентов, наблюдаемых в среднем 6,3 года, а у 5% развились гистологические признаки цирроза. Интересно, что все пациенты, у которых выявлено прогрессирование патологии до F₃ или F₄ степени, имели F₂ при исход-

ной биопсии. Очень сходные данные получены и в нашем отделении [41]. В одном длительном исследовании по оценке гистологических исходов у пациентов с легким течением хронического гепатита С и у пациентов с ВГС и СНАЛТ повторную биопсию печени выполняли в среднем через 7,3 года и отметили прогрессирование фиброза от F₀ до F₁ в 15% случаев, от F₁ до F₂ — в 8%, от F₂ до F₃ — в 20% и от F₂ до F₄ (цирроз) — в 9%, хотя уровни АЛТ оставались нормальными, как показало ежегодное тестирование. О прогрессировании фиброза печени сообщали также Ryder и соавторы [42] и Cividini и соавторы [43].

5. Подъем уровня АЛТ и реактивация патологического процесса у больных ВГС со СНАЛТ

У пациентов с ВГС с исходно и устойчиво нормальными уровнями АЛТ также может прогрессировать заболевание вследствие преходящего подъема уровня

Таблица 1. Гистологический исход у больных ВГС со СНАЛТ, которым проводили повторную биопсию печени

| Автор | Количество случаев | Средний интервал между биопсиями, годы | Прогрессирование фиброза, % |
|---------------------------------|--------------------|--|-----------------------------|
| Sangiovanni и соавт., 1998 [56] | 6 | 1,5 | Нет |
| Martinot-Peignoux, 2001 [12] | 24 | 3,5 | Нет |
| Ghany и соавт., 2003 [35] | 16 | 3,8 | Нет |
| Persico и соавт., 2000 [39] | 25 | 5 | Нет |
| Hui и соавт., 2003 [40] | 40 | 6,3 | 22,5 |
| Ryder и соавт., 2004 [42] | 46 | 2,5 | 22 |
| Восцато и соавт., 2004 [41] | 32 | 7,8 | 28 |
| Cividini и соавт., 2001 [43] | 18 | 6 | 17 |

АЛТ или стойкого биохимического прогрессирования болезни печени. Все исследования подтверждают, что пациенты с ВГС и СНАЛТ имеют существенный риск в плане повышения уровня АЛТ, даже если у них документирован СНАЛТ в течение 12 мес или дольше при адекватной частоте определения уровня фермента. Частота подъема АЛТ и/или продолжительного прогрессирования заболевания у пациентов с ВГС первоначально с нормальным уровнем АЛТ была достаточно переменной, главным образом как следствие использования различных критериев включения и продолжительности наблюдения, и составляла от 15 до 27,5% (табл. 2). В двух итальянских исследованиях [11, 39] с четко определенным исходным и последующим наблюдением переход от нормальных до повышенных уровней АЛТ наблюдался в 20—25% случаев. Это не зависело от сопутствующих факторов и, по-видимому, было напрямую связано с реактивацией гепатита С. Реактивация гепатита С у пациентов с ВГС, у которых ранее определялся СНАЛТ, может привести к существенному и быстрому обострению болезни печени. Об этом сообщили Rumi и соавторы [47], которые наблюдали 2 пациентов с ВГС, у которых был документально подтвержден СНАЛТ в течение многих лет и внезапно заметно повысился уровень АЛТ с быстрым прогрессированием до выраженного фиброза. Недавно [48] те же авторы сообщили результаты ретроспективного анализа результатов обследования 30 пациентов со СНАЛТ, наблюдаемых в среднем в течение 71 мес. Выраженный подъем АЛТ (свыше

400 МЕ/л) наблюдался у 11 больных, в том числе у одного (9%), инфицированного генотипом 1b, а также у 10 из 19 (53%) инфицированных 2-м генотипом. Причем различие между генотипами ВГС было статистически достоверным. При повторной биопсии печени эти подъемы АЛТ ассоциировались с обострением болезни печени и ее фиброзом.

На основании этих данных можно заключить, что у 18—20% пациентов с ВГС и СНАЛТ отмечаются существенный фиброз ($\geq F_2$) печени и прогрессирующее течение заболевания даже при сохранении стойко нормальных уровней АЛТ. У 15—20% будут наблюдаться подъемы/реактивация уровней АЛТ с существенным ухудшением течения заболевания. Причем это чаще бывает при инфицировании 2-м генотипом. То есть у 30—40% пациентов с ВГС и СНАЛТ прогрессирует или может усугубляться течение хронического гепатита С.

6. Роль биопсии печени в оценке состояния пациентов с ВГС и СНАЛТ

Поскольку у некоторых пациентов с ВГС и СНАЛТ определяется выраженная степень поражения печени, то следует предусматривать проведения биопсии печени, особенно если показания к антивирусной терапии основываются на степени и стадии заболевания этого органа. С другой стороны, если лечение заранее не предусматривается при нормальном уровне АЛТ или решение принимают независимо от гистологических данных, биопсия печени становится бесполезной или необязательной (табл. 3).

Таблица 2. Вероятность реактивации АЛТ у пациентов с ВГС с исходным нормальным уровнем АЛТ

| Автор | Количество случаев | Продолжительность наблюдения | Реактивация АЛТ, % |
|---------------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|
| Puoti и соавт., 2002 [11] | 880 | 3—18 мес | 21,5 |
| Martinot-Peignoux и соавт., 2001 [12] | 108 | 1—8,5 года | 21 |
| Persico и соавт., 2000 [39] | 37 | 5 лет | 12 |
| Ohmiya и соавт., 2000 [44] | 40 | 2 года | 15 |
| Tassopoulos и соавт., 2002 [45] | 39 | 1 год | 23 |
| Tsuji и соавт., 2001 [46] | 120 | 10 лет | 27,4 |

Таблица 3. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно или стойко нормальным уровнем АЛТ

| Конференция | Определение | Рекомендация |
|--|------------------------------------|--|
| Согласительная конференция Национальных институтов здоровья США [1] | 3 измерения АЛТ в течение 6 мес | Без биопсии/без лечения |
| Согласительная конференция EASL [23] | 3 измерения АЛТ в течение 6 мес | Без биопсии/без лечения |
| Рабочий комитет AISF [9] | 6—8 измерений АЛТ в течение 18 мес | Без биопсии/без лечения, мониторинг АЛТ важен в силу возможного подъема |
| Согласительная конференция Национальных институтов здоровья США [14] | Не приводится | Индивидуализированная биопсия/индивидуализированное лечение |
| Практические рекомендации AASLD | Не приводится | Индивидуализированная биопсия/индивидуализированное лечение независимо от уровня АЛТ |

На протяжении многих лет антивирусная терапия не предусматривалась для пациентов с ВГС и СНАЛТ в силу отсутствия убедительных данных относительно ее эффективности и безопасности. По этой причине Согласительная конференция EASL, состоявшаяся в 1999 г. [23], не рекомендовала биопсию печени или антивирусную терапию пациентам с ВГС и СНАЛТ. Положения Согласительной конференции по ведению гепатита С [14], проведенной в 2002 г. Национальными институтами здоровья (США), не содержат рекомендации о проведении биопсии печени всем пациентам с нормальными уровнями АЛТ, но считают биопсию показанной в случае принятия решения о проведении лечения. Клинические руководства Великобритании в отношении ведения гепатита С [16] рекомендуют биопсию печени при вирусемии независимо от статуса АЛТ, чтобы определить степень воспаления печени, прогрессирования фиброза, присутствие или отсутствие цирроза и оценить целесообразность лечения. У руководства по лечению, выпущенных Американской ассоциацией по исследованию заболеваний печени (AASLD), указывается, что биопсия печени не обязательна для того, чтобы начать лечение, независимо от уровня АЛТ [15]. Особенно это относится к пациентам с инфекцией ВГС 2-го или 3-го генотипа, у которых очень высокая частота излечения после 24-недельной терапии. Такое изменение рекомендаций в отношении ведения пациентов с ВГС с нормальным уровнем АЛТ отражает возрастающий консенсус по вопросу необходимости индивидуализации стратегии вмешательства, которая не должна основываться только на уровнях и профилях АЛТ. Нужно также учитывать такие факторы, как возраст и мотивация пациента, стадия заболевания печени и вероятность достижения эрадикации инфекции.

7. Стратегии лечения хронического гепатита С

7.1. Конечные точки клинических испытаний

С введением чувствительных и специфических проб на ВГС РНК биохимические конечные точки в основном не определяют, и теперь в качестве главных конечных точек в исследованиях по лечению хронического гепатита С используют параметры вирусологического ответа. Элиминация ВГС РНК является широко признанным критерием оценки ответа на лечение. Устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как отсутствие ВГС РНК после 24-недельного периода наблюдения без лечения, — наилучший показатель успешного лечения. УВО является перманентным, ассоциируется с продолжительным гистологическим ответом, улучшением качества жизни и снижением частоты развития цирроза у пациентов, которых лечили по причине начального фиброза, а также снижения связанной с патологией печени смертности пациентов, которые начинают лечиться на выраженной стадии болезни печени (F₃/F₄). УВО (элиминация вируса) является главной целью лечения всех пациентов с хроническим гепатитом С.

7.2. Лечение пациентов с повышенными уровнями АЛТ

За последнее десятилетие схемы лечения хронического гепатита С были уточнены до такой степени,

что частота УВО увеличилась с 5—20% при обычной интерфероновой терапии до 35—45% при стандартной терапии интерфероном с добавлением рибавирина и до более чем 50% при использовании комбинации пегилированных интерферонов с рибавирином, которая является стандартом лечения [49—51]. Пациентам, инфицированным 1-м генотипом ВГС, требуется полный 48-недельный курс лечения с использованием стандартной дозы рибавирина (1000 или 1200 мг/сут) для достижения максимальной частоты вирусологического ответа. С другой стороны, элиминация более чувствительных 2-го и 3-го генотипов ВГС может быть достигнута при 24-недельном курсе лечения, которое предусматривает снижение дозы рибавирина (800 мг/сут) [51, 52]. Важно отметить, что исследования, в которых используют пегилированные интерфероны (с рибавирином или без), показывают, что гистологическое улучшение бывает самым значительным у пациентов с УВО. Это свидетельствует о том, что элиминация вируса — основной момент в остановке прогрессирования болезни.

7.3. Лечение пациентов с нормальными уровнями АЛТ

Исследование результатов лечения пациентов с хроническим гепатитом С и устойчиво нормальными уровнями АЛТ проводили позже, чем изучение результатов лечения пациентов с повышенными уровнями АЛТ, хотя тенденции в отношении достижения частоты УВО были сходными [53] (табл. 4).

Монотерапия интерфероном-альфа обеспечивала УВО примерно у 10—20% пациентов [54—57]. Однако подъемы АЛТ во время лечения и после него часто описывали у пациентов со СНАЛТ при монотерапии интерфероном, что послужило предостережением перед таким лечением пациентов этой подгруппы.

Добавление рибавирина к обычному интерферону-альфа значительно повысило частоту УВО у пациентов со стойко нормальными уровнями АЛТ. УВО достигался у 38—47% пациентов, которые лечились в течение 48 нед, хотя количество больных, включенных в эти испытания, было в общем небольшим. Такая частота ответа сопоставима с той, которая достигалась у пациентов с повышенными уровнями АЛТ в крупных рандомизированных испытаниях. Результаты всегда были лучше у пациентов, инфицированных ВГС-2/3, по сравнению с ВГС-1 (рис. 2). Подъемы АЛТ обычно не наблюдались в этих исследованиях [58—65].

Теперь стали доступными результаты первого и пока единственного крупного многонационального испытания комбинированного лечения пегилированными интерферонами с рибавирином пациентов со стойко нормальными уровнями АЛТ [19]. В исследование включали больных, у которых уровень АЛТ был в пределах нормы не менее 3 раз подряд при исследовании в течение 18 мес, предшествующих испытанию. 491 пациент был рандомизирован в одну из трех групп в зависимости от длительности терапии: 24 нед или 48 нед лечения пегилированным интерфероном альфа-2а (40 КД) с добавлением рибавирина (800 мг/сут) или наблюдение без лечения в течение 72 нед. УВО был определен как отсутствие ВГС РНК в конце 24-недельного периода наблюдения без

Таблиця 4. **Ответ на обычную монотерапию интерфероном и на комбинированную терапию у пациентов с ВГС и СНАЛТ**

| Автор | Количество случаев | Схема лечения | УВО, % | Повышение АЛТ, % |
|---------------------------------|--------------------|--|--------|------------------|
| Marcellin и соавт., 1997 [24] | Обзор | 6—12 мес ИФН-терапии | 13 | ~50 |
| Rossini и соавт., 1997 [54] | 19 | 3 млн ЕД ИФН 3 раза/нед (12 мес) | 10 | 26 |
| Tassopoulos и соавт., 2002 [55] | 37 | 5 млн ЕД ИФН 3 раза/нед (6 мес) | 21,6 | 8 |
| Sakugawa и соавт., 2003 [62] | 19 | 6—10 млн ЕД ИФН 3 раза/нед (6 мес) | 42 | — |
| Mamori и соавт., 2004 [57] | 18 | 6—10 млн ЕД ИФН ежедневно или 3 раза/нед (6 мес) | 38,9 | 33 |
| Duvryak и соавт. | 12 | 3 ЕД ИФН 3 раза/нед + 1000 мг рибавирина ежедневно (6 мес) | 42 | Нет |
| Erhardt и соавт., 2003 [59] | 20 | 3 млн ЕД ИФН 3 раза/нед + 1000—1200 мг рибавирина ежедневно (12 мес) | 40 | Нет |
| Hui и соавт., 2003 [60] | 52 | 3 млн ЕД ИФН 3 раза/нед + 1000—1200 мг рибавирина ежедневно (12 мес) | 38,5 | 9,4 |
| Mangia и соавт., 2004 [61] | 35 | 3 млн ЕД ИФН 3 раза/нед + 1000 мг рибавирина ежедневно (6 мес) | 62,8 | 18 |
| Lee и соавт., 2001 [65] | 19 | 3—5 млн ЕД ИФН 3 раза/нед + 1000 мг рибавирина ежедневно (12 мес) | 47 | Нет |
| Hasau и соавт., 2001 [64] | 32 | 4—5 млн ЕД ИФН 3 раза/нед + 1000 мг рибавирина ежедневно (12 мес) | 28 | Нет |
| Jacobson и соавт., 2004 [63] | 56 | 3—5 млн ЕД ИФН 3 раза/нед + 1000 мг рибавирина ежедневно (12 мес) | 32 | 8 |

Примечание. УВО — устойчивый вирусологический ответ.

лечения. Общая частота УВО составила 30 и 52% у пациентов, лечившихся в течение 24 и 48 нед. С другой стороны, в контрольной группе не наблюдалось спонтанной элиминации ВГС, и более чем у 50% нелеченых пациентов определялся повышенный уровень АЛТ.

У пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, частота УВО в группе 48-недельного лечения составила 40%. У пациентов, инфицированных 2—3-м генотипом, которые лечились в течение 24 или 48 нед, частота УВО составила 72 и 78% соответственно.

Частота УВО, полученная для различных генотипов ВГС, в зависимости от исходной вирусной нагрузки представлена в табл. 5. Эти результаты отражают алгоритм лечения пациентов с повышенным уровнем АЛТ: при 1-м генотипе требуется 48-недельное лечение, тогда как при 2-м или 3-м — 24-недельное. Средние уровни АЛТ устойчиво более низкие, чем исходные, у пациентов, реагирующих на лечение. Тем самым подтверждается, что у многих пациентов с ВГС, у которых определили как бы «нормальный» уровень АЛТ, на самом деле он повышен в соответ-

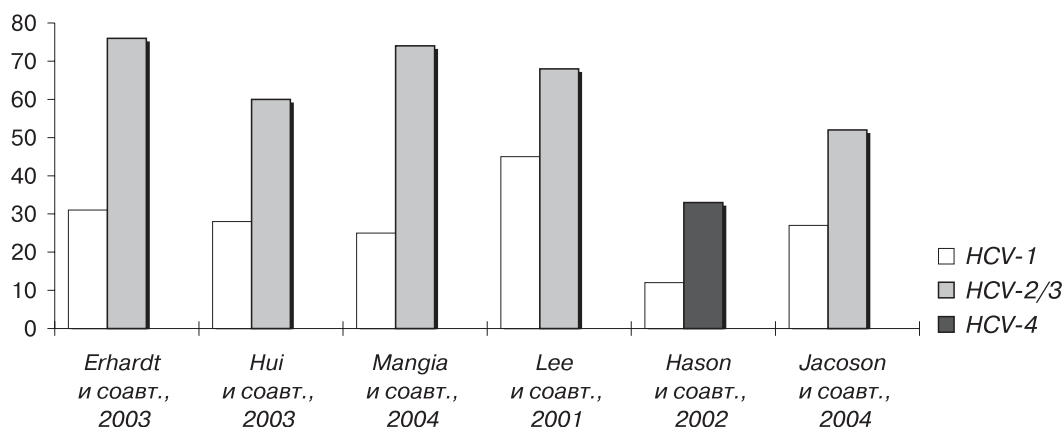


Рис. 2. **УВО при комбинированном лечении интерфероном с добавлением рибавирина у пациентов с ВГС и СНАЛТ в зависимости от генотипа патологии**

ствии со степенью поражения печени и может быть нормализован после антивирусной терапии. Профиль безопасности и на этот раз был сопоставим с описанным ранее для пациентов с хроническим гепатитом С и повышенными уровнями АЛТ. Данных о лечении пациентов с ВГС и нормальным уровнем АЛТ пегилированным интерфероном $\alpha 2b$ (12 кДа) и рибавирином нет.

7.4. Когда и как лечить пациентов с ВГС и СНАЛТ

У около 30—50% пациентов, хронически инфицированных ВГС, уровень АЛТ нормальный. У 70—80% из них определяются нормальные уровни при повторных тестированиях в течение 6—12-мес наблюдения. Это больные ВГС «со стойко нормальным уровнем АЛТ». Гистологические данные подтверждают, что у 20—25% больных выраженная степень поражения печени с перипортальным фиброзом ($\geq F_2$ по классификации METAVIR). Этот тип поражения связывают с риском дальнейшего прогрессирования и рассматривают как показание к антивирусной терапии.

Действительно, у пациентов с ВГС с нормальным уровнем АЛТ, имеющих выраженный фиброз ($\geq F_2$), по данным исходной биопсии, прогрессирование до более значительного фиброза (F_3) и цирроза происходит за 5—10 лет даже при стойко нормальных уровнях АЛТ. У 20—25% пациентов с ВГС и исходно нормальным уровнем АЛТ могут временно повышаться уровни АЛТ или отмечается более продолжительная биохимическая реактивация при длительном наблюдении, ассоциирующиеся с ухудшением течения заболевания.

Такие явления характерны для инфицирования 2-м генотипом, который часто выявляют при ВГС со СНАЛТ, по крайней мере, в странах Средиземноморья. Независимо от степени поражения печени и риска его прогрессирования, у пациентов с ВГС и СНАЛТ может ухудшаться качество жизни, главным образом — вследствие восприятия хронической ин-

фекции. Наконец, хроническую ВГС-инфекцию в этих случаях, даже без выраженного поражения печени, нужно рассматривать как фактор риска при усиленной гепатотоксичности алкоголя, лекарственных препаратов и метаболических расстройств. Действительно, накапливается все больше данных о том, что такие метаболические факторы как резистентность к инсулину, ожирение и стеатоз печени отрицательно влияют на исход гепатита С [66—68], и это может относиться также к тем случаям ВГС, которые сопровождаются минимальным поражением печени и нормальным уровнем АЛТ.

В эру монотерапии интерфероном пациенты с ВГС и СНАЛТ не рассматривались как претенденты на лечение, главным образом, из-за сомнительного соотношения польза/риск. Несколько исследований с использованием комбинации интерферон и рибавирин показали, что у пациентов с ВГС и СНАЛТ такое лечение является таким же эффективным и безопасным, как и у больных хроническим гепатитом С и повышенными уровнями АЛТ. Этот вывод подкреплен результатами последнего крупного международного клинического исследования, где оценивали пользу и безопасность комбинации пегилированного ИФН- $\alpha 2a$ (40 кДа) с рибавирином у пациентов с ВГС и СНАЛТ. В этом исследовании УВО был достигнут у 72—78% пациентов с ВГС-2 или ВГС-3 при продолжительности лечения 24 нед и у 40% пациентов с 1-м генотипом при 48-недельной продолжительности терапии. Приведенные данные, а также новая информация подтверждают, что решение относительно того, лечить или не лечить пациентов с гепатитом С, должно основываться не только на уровне АЛТ, а и на других параметрах, которые должны включать возраст и мотивацию пациента, продолжительность и стадию болезни, вирусологический профиль и тщательную оценку соотношения польза/риск в каждом отдельном случае. Этот подход следует также распространить на группу пациентов с ВГС и нормаль-

Таблица 5. Частота УВО, полученного при комбинированной терапии пегилированным ИФН- $\alpha 2a$ (40 кДа) с добавлением рибавирина, у пациентов с ВГС и СНАЛТ

| Группа больных | Пегилированный ИФН- $\alpha 2a$ (40 кДа; 180 мкг/сут) + рибавирин (800 мг/сут) | | P |
|---------------------|--|----------------------|---------|
| | 24 нед (212 случаев) | 48 нед (210 случаев) | |
| Все пациенты | 63/212 (30) | 109/210 (52) | |
| ВГС-1, все случаи | 19/144 (13) | 57/141 (40) | < 0,001 |
| НВН | 14/87 (16) | 42/89 (47) | |
| ВВН | 5/55 (9) | 14/51 (27) | |
| ВГС-2/3, все случаи | 42/58 (72) | 46/59 (78) | 0,452 |
| НВН | | | |
| ВВН | | | |
| ВГС-4, все случаи | 1/8 (13) | 5/9 (56) | |
| НВН | 1/6 (17) | 4/6 (67) | |
| ВВН | 0/2 (0) | 1/3 (33) | |

Примечание. НВН — низкая вирусная нагрузка; ВВН — высокая вирусная нагрузка. В скобках показатели приведены в процентах.

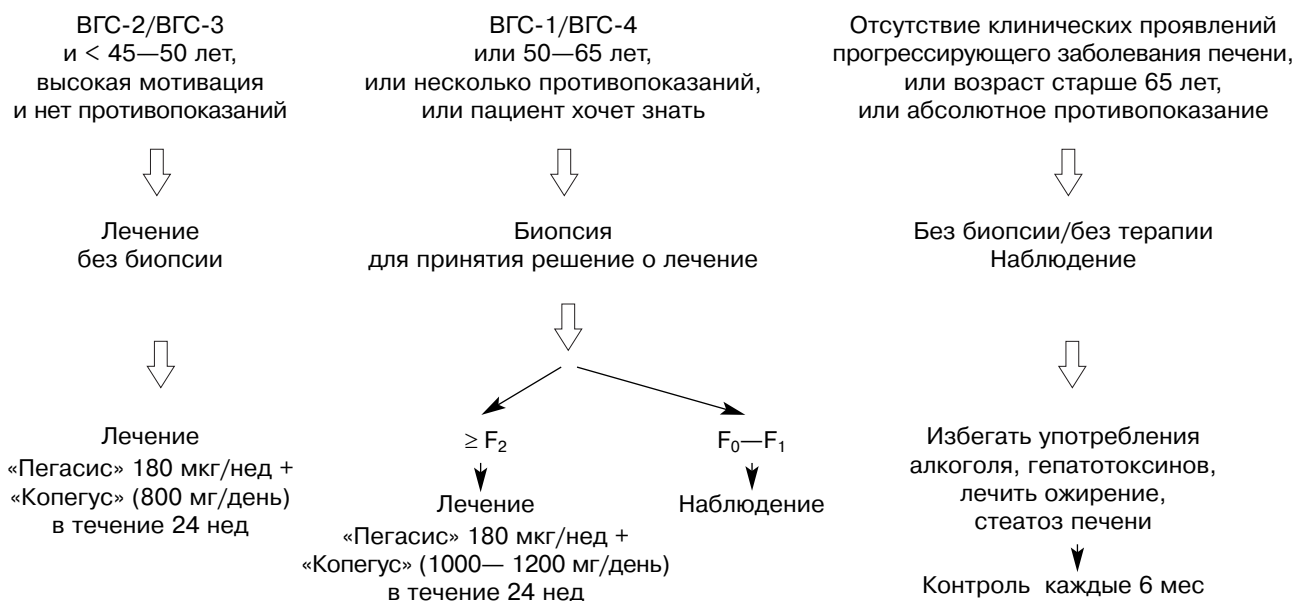


Рис. 3. Алгоритм индивидуализированного ведения пациентов с ВГС и СНАЛТ

ным уровнем АЛТ, у которых решение относительно проведения биопсии печени и/или начала антивирусной терапии должно быть индивидуализированным (рис. 3) и согласоваться с последними инструкциями и рекомендациями относительно ведения больных гепатитом С.

Пациентов молодого возраста, инфицированных «легко поддающимися лечению» генотипами ВГС (2-й или 3-й), с высокой мотивацией и без противопоказаний можно лечить без гистологического исследования, учитывая очень высокую частоту УВО, который может быть достигнут при 24-недельной терапии комбинацией пегилированный ИФН с рибавирином при высокой гарантии безопасности. Последующие исследования должны оценить, будет ли сокращенный режим лечения (12—16 нед) таким же эффективным? С другой стороны, принятие решения о начале антивирусного лечения все еще могло бы приниматься на основании гистологических данных, получаемых путем диагностической биопсии печени у пациентов с ВГС и СНАЛТ старше 50 лет или инфицированных «трудно поддающимися» генотипами, с

длительным течением инфекции или с каким-то относительным противопоказанием. В таких ситуациях лечение должно предусматриваться, главным образом, для случаев с выраженными поражениями печени ($\geq F_2$). Наконец, стратегии невмешательства можно было бы отдать предпочтение у пациентов с ВГС и СНАЛТ, которые старше 60—65 лет, или имеют противопоказание к антивирусной терапии, или отказываются лечиться. Таким образом, стратегия ведения пациентов с ВГС и СНАЛТ, действительно, может быть такой же, как уже принятая в отношении пациентов с ВГС и повышенным уровнем АЛТ — отдавать предпочтение лечению вирусной инфекции в «легко поддающихся терапии» случаях и в случаях, «трудно поддающихся лечению», имеющимися в настоящее время средствами.

Более детальную информацию о применении препарата «Пегасис» при вирусных гепатитах можно получить на сайтах www.pegasys.com.ua, www.gepatit.com.ua или по телефону горячей линии: 8-800-50-454-50 (все звонки по Украине бесплатные).

Статья предоставлена
представительством компании
«Хоффманн-Ля Рош Лтд» в Украине

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoofnagle J.H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease // *Hepatology*.— 1997.— 26.— P. 15S—220.
2. Marcellin P. Hepatitis C. The clinical spectrum of the disease // *J. Hepatol.*— 1999.— 31.— P. 9—16.
3. Alberti A., Chemello L., Benvenuto L. Natural history of hepatitis C // *J. Hepatol.*— 1999.— 31.— P. 17—24.
4. Yeo A.E.T., Ghany M., Conry-Cantilena C. et al. Stability of HCV-RNA level and its lack of correlation with disease severity in asymptomatic chronic hepatitis C virus carriers // *J. Viral. Hepatitis*.— 2001.— 8.— P. 256—263.

5. Shakil A.O., Conry-Cantilena C., Alter H.J. et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— 123.— P. 330—337.
6. Serfaty L., Noursbaum J.B., Elghouzi M.H. et al. Prevalence, severity, and risk factors of liver disease in blood donors positive in a second-generation anti-hepatitis C virus screening test // *Hepatology*.— 1995.— 21.— P. 725—729.
7. Conry-Cantilena C., VanRaden M., Gobble J. 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.— P. 1691—1696.

8. Piton A., Poynard T., Imbert-Bismut F. et al., for the MULTIVIRC Group et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*.— 1998.— 27.— P. 1213—1219.
9. Puoti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy // *J. Hepatol.*— 2003.— 38.— P. 529—532.
10. Prieto M., Olaso V., Verdu C. et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction // *Hepatology*.— 1995.— 22.— P. 413—417.
11. Puoti C., Castellacci R., Montagnese F. et al. Histological and virological features and follow-up of HCV carriers with normal aminotransferase levels: the Italian Study of the Asymptomatic C Carriers (ISACC) // *J. Hepatol.*— 2002.— P. 37.— P. 117—123.
12. Martinot-Peignoux M., Boyer N., Cazals-Hatem D. et al. Perspective study of anti-Hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum ALT with or without detectable serum HCV RNA // *Hepatology*.— 2001.— 34.— P. 1000—1005.
13. Alberti A., Benvegnu L., Boccatto S. et al. Natural history of initially mild chronic hepatitis C // *Dig. Liver Dis.*— 2004.— 36.— P. 646—654.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002-June 10—12 // *Hepatology*.— 2002.— P. 36.— P. 53—20.
15. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L. Seeff L.B. Diagnosis management and treatment of hepatitis C // *Hepatology*.— 2004.— 39.— P. 1147—1171.
16. Booth J.C., O'Grady J., Neuberger J. Clinical guidelines on the management of Hepatitis C // *Gut*.— 2001.— 49.— P. 11—121.
17. Foster G.R., Goldin R.T.J., Thomas H.C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis // *Hepatology*.— 1998.— P. 27.— P. 209—212.
18. Von Wagner M., Lee J.-K., Fried R. et al. Impaired quality of life in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase levels // *Hepatology*.— 2003.— 34.— P. 454A (abstract 606).
19. Zeuzem S., Diago M., Gane E. et al., for the PEGASYS Study KR16071 Investigator Group et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels // *Gastroenterology*.— 2004.— 127.— P. 1724—1732.
20. Pran D., Taioh E., Zanella A. et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels // *Ann. Intern. Med.*— 2002.— 137.— P. I-10.
21. Puoti C., Magrim A., Stati T. et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels // *Hepatology*.— 1997.— 26.— P. 1393—1398.
22. Montalto G., Zignego A.L., Ruggen M.I. et al. Serum HCV-RNA and liver histologic findings in patients with long-term normal transaminases // *Dig. Dis. Sci.*— 1997.— 42.— P. 1703—1707.
23. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26—28. February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.*— 1999.— 30.— P. 956—961.
24. Marcellin P., Levy S., Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels // *Hepatology*.— 1997.— 26.— P. 1335—1136.
25. Alberti A., Noventa F., Benvegnu L. et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic individuals with hepatitis C virus infection // *Ann. Intern. Med.*— 2002.— 137.— P. 961—964.
26. Alberti A., Morsica G., Chemello L. et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV // *Lancet*.— 1992.— 340.— P. 697—698.
27. Hui C.K., Monto A., Belaye T. et al. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminase // *Gut*.— 2003.— P. 52.— P. 1644—1648.
28. Shiffman M.L., Stewart C.A., Hofmann C.M. et al. Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels; comparison of hepatic histologic and response to interferon therapy // *J. Infect Dis.*— 2000.— 182.— P. 1595—1601.
29. Erardt A., Behlen-Wilm U., Adams O. et al. Combination treatment of IFN alpha2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALTs // *Dig. Dis. Sci.*— 2003.— P. 48.— P. 921—925.
30. Nutt A.K., Hassan H.A., Lindsey J. et al. Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels // *Am. J. Med.*— 2000.— P. 109.— P. 62—64.
31. Herve S., Savoye G., Riachi G. et al. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity? // *Eur J. Gastroenterol Hepatol.*— 2001.— 13.— P. 405—500.
32. Pradat P., Alberti A., Poynard T. et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European Collaborative Study // *Hepatology*.— 2002.— 36.— P. 973—997.
33. Renou C., Halfon P., Pol S. et al. Histological features and HLA class H alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels // *Gut*.— 2002.— 51.— P. 585—590.
34. Jamal M.M., Soni A., Quinn P.G. et al. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States // *Hepatology*.— 1999.— 30.— P. 1307—1311.
35. Ghany M.G., Kleiner D.E., Alter H. et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C // *Gastroenterology*.— 2003.— P. 124.— P. 97—104.
36. Herve S., Savoye G., Riachi G. et al. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity? // *Eur J. Gastroenterol Hepatol.*— 2001.— 13.— P. 495—500.
37. Pradat P., Alberti A., Poynard T. et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European Collaborative Study // *Hepatology*.— 2002.— 36.— P. 973—977.
38. Mathunn P., Moussalli J., Cadranet I.F. et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity // *Hepatology*.— 1998.— 27.— P. 868—872.
39. Persico M., Persico E., Suozzo R. et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels // *Gastroenterology*.— 2000.— 118.— P. 760—764.
40. Hui C.K., Belaye T., Montegrando K., Wright T.L. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase // *J. Hepatol.*— 2003.— 38.— P. 511—517.
41. Boccatto S., Pistis R., Noventa F. et al. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. Submitted.
42. Ryder S.D., on behalf of the Trent Hepatitis C Study Group. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study // *Gut*.— 2004.— 53.— P. 451—455.
43. Cividini A., Rebutti C., Silini E., Mondelli M.U. Is the natural history of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase really benign? // *Gastroenterology*.— 2001.— 121.— P. 1526—1527.
44. Ohmiya M., Hayashi J., Ueno K. et al. Effectiveness of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection and normal aminotransferase levels // *Dig Dis Sci.*— 2000.— 45.— P. 1953—1958.
45. Tassopoulos N.C., Vafiadis I., Tsantoulas D. et al. LFN-alpha2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or near normal aminotransferase activity: A randomized, controlled study // *J. Interferon Cytokine Res.*— 2002.— 22.— P. 365—369.
46. Tsuji K., Yaroasaki K., Yamamshi M. et al. Risk of alanine aminotransferase flare-up among asymptomatic hepatitis C virus RNA carriers: a 10-year follow-up study // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2001.— P. 16.— P. 536—540.

47. Rum M.G., De Filippi F., Donato M.F. et al. Progressive hepatic fibrosis in healthy carriers of hepatitis C virus with a transaminase breakthrough // *J. Viral Hepatol.*— 2002.— 9.— P. 71—74.
48. Rumi M.G., De Filippi F., La Vecchia C. et al. Hepatitis C reactivation in patients with chronic infection with genotype 1b and 2c: a retrospective cohort study of 206 untreated patients // *Gut.*— 2004 (in press).
49. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // *Lancet.*— 2001.— 358.— P. 958—965.
50. Fried M.W., Shiftman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— 37.— P. 975—982.
51. Hadziyannis S., Sette H.J., Morgan T.R. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— 140.— P. 346—355.
52. Alberti A. Optimizing PEG-interferon and ribavirin combination therapy for patients infected with HCV-2 or HCV-3: is the puzzle completed? // *J. Hepatol.*— 2004.— 40.— P. 1032—1035.
53. Bacon R. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels // *Hepatology.*— 2002.— P. 36.— P. S179—S184.
54. Rossini A., Ravaggi A., Biasi L. et al. Virological response to interferon treatment in Hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels and chronic hepatitis // *Hepatology.*— 1997.— 26.— P. 1012—1017.
55. Tassopoulos N.C., Vanadis I., Tsantouias D. et al. IFN-alpha2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or near normal aminotransferase activity; a randomized, controlled study // *J. Interferon Cytokine Res.*— 2002.— 22.— P. 365—369.
56. Sangiovanni A., Morales R., Spinzi G.C. et al. Interferon alfa treatment of HCV RNA carriers with persistently normal transaminase levels: a pilot randomized controlled study // *Hepatology.*— 1998.— 27.— P. 853—856.
57. Mamori S., Suzuki F., Bosaka T. et al. Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase levels at commencement of treatment // *J. Gastroenterol.*— 2004.— 39.— P. 776—782.
58. Duvnjak M., Pavic T., Virovic L., Hrabar D. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal serum alanine aminotransferase values [Croatian] // *Acta Medica Croatica.*— 2003.— 57.— P. 159—162.
59. Erhardt A., Behlen-Wiim U., Adams O. et al. Combination treatment of IFN alpha 2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALTs // *Dig. Dis. Sci.*— 2003.— 48.— P. 921—925.
60. Hui C.K., Monto A., Belaye T. et al. Outcomes of interferon a and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases // *Gut.*— 2003.— 52.— P. 1644—1648.
61. Mangia A., Spinzi G., Vuturo O. et al. Viral clearance in HCV viraemic patients with normal alanine aminotransferase after combination therapy: a controlled, open-labelled study. *Aliment // Pharmacol. Ther.*— 2004.— 19.— P. 331—337.
62. Sakugawa H., Nakasone H., Nakayoshi T. et al. Alanine aminotransferase (ALT) levels in a normal population and interferon therapy in chronic hepatitis C patients with normal ALT // *Hepatol. Gastroenterol.*— 2003.— 0.— P. 165—169.
63. Jacobson I.M., Ahmed F., Russo M.W. et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— 99.— P. 1700—1705.
64. Hasan F., Aster H., Al-Khakh J. et al. Interferon-alpha in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in patients with persistently normal aminotransferase levels // *Digestion.*— 2002.— P. 65.— P. 127—130.
65. Lee S.S., Sherman M. Pilot study of interferon-a and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values // *J. Viral Hepatol.*— 2001.— 8.— P. 202—205.
66. Patton H.M., Patel K., Behlring C. et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients // *J. Hepatol.*— 2004,40.— P. 484—490.
67. Hu K.Q., Kyulo N.L., Esrailian E. et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States // *J. Hepatol.*— 2004.— 40.— P. 147—154.
68. Lonardo A., Admolfi L.E., Loria P. et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease // *Gastroenterology.*— 2004.— 126.— P. 586—597.