

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© С. Х. Лапасов¹, Л. Р. Хакимова¹, М. Х. Аблакулова¹, Н. Н. Ёрмухамедова²,
Д. Х. Абдухамидова¹

¹Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан

²Самаркандский государственный университет, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ. В статье представлен обзор литературы по диагностике, лечению и профилактике хронического гепатита С в условиях первичного звена медицинской помощи.

Освещены вопросы сбора анамнеза, объективного исследования, а также методы лабораторно-функционального обследования, включающие биохимические маркеры – определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, альбумина, общего белка крови, протромбинового времени, общих показателей крови; и ультразвуковое исследование печени. Для диагностики и мониторинга инфекции, вызванной вирусом гепатита С, представлены два вида исследований: серологические – для определения антител к HCV (анти-HCV) и молекулярно-биологические – для детекции РНК вируса (РНК HCV). Уделено особое внимание немедикаментозным (изменение образа жизни) и медикаментозным методам лечения хронического гепатита С в виде сочетания Пег-ИФН- α -2а (пегасис) и α -2b (пегинтрон) с рибавирином (копегус).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диагностика, лечение, хронический гепатит, профилактика.

Вступление. Хронический гепатит – диффузный воспалительный процесс в печени, обусловленный поражением ее клеток, который не завершился на протяжении 6 месяцев и не эволюционировал в цирроз печени [1].

Хронический гепатит С (ХГС) имеет широкий диапазон клинических проявлений – от форм с минимальной активностью процесса до тяжелых прогрессирующих с развитием цирроза и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. У части пациентов ХГС формируется после перенесенного острого гепатита С (ОГС), при этом четко прослеживается закономерность: острый гепатит – хронический гепатит – цирроз – цирроз-рак печени. У остальных больных в анамнезе отсутствует эпизод острой инфекции. ХГС длительное время протекает по типу персистирующего с минимально выраженными клиническими и биохимическими признаками активности процесса, что является причиной поздней диагностики [25, 27].

Отсутствие серьезных противоэпидемических мер, таких как вакцинация против гепатита С, а также в большинстве случаев бессимптомное течение заболевания приводит к ежегодному росту количества инфицированных во всем мире. Морфологические изменения в печени при ХГС нередко не соответствуют клинико-биохимическим, и даже цирроз печени может протекать бессимптомно. Зачастую от момента заражения до появления первых признаков инфекции проходит длительный латентный период. Выделен ряд факторов, оказывающих отрицательное влияние на естественное течение ХГС: возраст более 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол,

раса (не европейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром. Среди них несомненная связь с прогрессированием ХГС в ЦП доказана в отношении злоупотребления алкоголем [29].

При осмотре пациентов необходимо проводить тщательный сбор анамнеза (истории болезни), а также физикальное обследование. Следует опросить пациента с целью выявить употребление алкоголя [25]. На этапе первичного звена здравоохранения рекомендуется провести лабораторно-функциональные исследования, включающие определение биохимических маркеров – АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, альбумин, общий белок крови, протромбиновое время, общие показатели крови, а также ультразвуковое исследование печени [2]. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с другими хроническими заболеваниями печени, такими как стеатоз, стеатогепатоз, алкогольное поражение, аутоиммунный гепатит, наличие коинфекций (других гепатотропных вирусов), а также ВИЧ-инфицирования.

Врач общей практики должен правильно интерпретировать данные, полученные в результате первичного осмотра. При подозрении на хронический гепатит вирусной этиологии следует направить пациента для дальнейшего исследования в специализированные центры и медицинские учреждения, в которых пациентам предоставляется возможность проведения необходимых современных методов диагностики для подтверждения окончательного диагноза, а также консультирование специалистов гепато-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

логов и инфекционистов для выбора тактики лечения.

Для диагностики и мониторинга инфекции, вызванной вирусом гепатита С, используются два вида исследований: серологические – для определения антител к HCV (анти-HCV), и молекулярно-биологические – для детекции РНК вируса (РНК HCV) [34, 37]. Специфичность современных диагностических тестов достигает 90 % и выше. Подтверждающим для анти-HCV тестом является рекомбинантный иммуноблот (RIBA). В сыворотке крови и плазме РНК HCV тестируется как качественным методом (определяется ее наличие), так и количественным (измеряется уровень вирусии). Специфичность используемых тестов достигает 98–99 %. Современные диагностические тесты позволяют определять РНК HCV в количестве 10–50 МЕ/мл (качественными тест-системами) и 25–7000000 МЕ/мл (количественными). При использовании высокочувствительных тестов определения РНК HCV в режиме реального времени возможно сразу определять уровень вирусной нагрузки, минуя качественный анализ [25].

Для формирования окончательного диагноза хронического гепатита С должно быть доказано наличие как анти-HCV антитела так и РНК вируса гепатита С [39, 40]. Тест на РНК HCV проводят следующим категориям пациентов: лицам с выявленными анти-HCV и пациентам с острым вирусным гепатитом, у которых не обнаружены анти-HCV, но имеются клинические и эпидемиологические данные, требующие исключения ОГС.

Дифференциальной диагностике ОГС и ХГС способствует анализ клинических, биохимических и эпидемиологических показателей, например наличие симптомов интоксикации и появление желтухи, высокий уровень цитолиза, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования. Обычно РНК вирусного гепатита С (ВГС) может определяться в крови уже через 2 недели после заражения, до появления анти-HCV, которые могут не выявляться в течение первых 8–12 недель. Оба маркера HCV-инфекции могут обнаруживаться в крови в различных сочетаниях, что требует правильной клинической интерпретации. Для формирования окончательного диагноза, особенно при выявлении только одного из двух маркеров ВГС, целесообразно проводить повторное тестирование анти-HCV и РНК HCV. Известно 6 генотипов вируса гепатита С. Наиболее распространенным является 1 генотип (субтипы 1а и 1в), далее следуют 2 и 3 генотипы. Редко (менее 5 % случаев) в исследуемом образце крови не удается определить какой-либо из известных генотипов [49].

Принятие решения о целесообразности лечения пациента с ХГС должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени, потенциальных рисках побочных эффектов, наличии сопутствующих заболеваний, вероятности успеха терапии и готовности больного начать ее. Поскольку установить индивидуальный для пациента риск прогрессирования заболевания печени в настоящее время невозможно, то следует считать, что каждый больной ХГС с вирусемией является потенциальным кандидатом для проведения противовирусного лечения [1, 3, 5, 35].

В результате своевременного выявления, постановки диагноза и лечения хронического гепатита С снижается риск прогрессирования заболевания с развитием некротического воспаления и фиброза, а также таких его неблагоприятных исходов, как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и смерть [25, 26, 49].

Основная цель терапии – эрадикация HCV-инфекции. Окончательная цель терапии – получение стойкого вирусологического ответа на терапию. Достижение стойкого вирусологического ответа является благоприятным прогностическим признаком выздоровления пациентов. Для оценки вероятности достижения вирусологического ответа следует определять уровень РНК HCV на 4, 12, и 24 неделе от начала терапии [49]. Для назначения противовирусной терапии и определения дозировки рибавирина необходимо проводить генотипирование вируса [25, 26]. Пациентам с морфологически подтвержденным фиброзом (METAVIR F3–F4) рекомендуется противовирусная терапия [39].

Медикаментозная этиотропная терапия. В настоящее время для лечения ХГС используется сочетание Пег-ИФН-α-2а (пегасис) и α-2b (пегинтрон) с рибавирином (копегус), которые зарегистрированы в Узбекистане. Ключевыми факторами успеха терапии являются оптимальная доза препаратов и достаточная продолжительность лечения. Пегасис используется в дозировке 180 мкг в неделю подкожно. Доза пегинтрона составляет 1,5 мг/кг в неделю. Доза рибавирина определяется в зависимости от генотипа вируса из расчета на килограмм веса [35–37, 39]. Комбинированная противовирусная терапия пегилированными интерферонами с рибавирином рекомендуется при хроническом вирусном гепатите С [40].

Рибавирин рекомендуется назначать в дозировке 15 мг/кг для генотипов 1 и 4–6, и 800 мг/день для генотипов 2 и 3 [35, 42]. Оптимальная продолжительность лечения зависит от генотипа вируса гепатита С: при инфицировании 1 геноти-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему
Мониторинг эффективности терапии (табл. 1).

Таблица 1. Тесты и кратность выполнения исследований у больных, получающих противовирусную терапию

Показатели	Кратность исследования	Примечания
Билирубин общий и фракции, АЛТ, АСТ Общий анализ крови, тромбоциты Общий белок и фракции	Ежемесячно	Кратность исследования может определяться индивидуально, в зависимости от предшествующих показателей, течения заболевания, наличия цирроза и сопутствующих заболеваний
Альфа-фетопrotein Анти HCV HBsAg	До лечения 1 раз в 6 месяцев	Кратность исследования может определяться индивидуально
РНК HCV	1 раз в 12 месяцев	При повышении показателя назначается УЗИ
Гормоны щитовидной железы УЗИ брюшной полости	1 раз в 12 месяцев	Проводится для исключения микст-инфекции и гепатита В
Пункционная биопсия печени	До лечения 4, 12 неделя, 24, 48 неделя, 24 неделя после окончания лечения 1 раз в 3 месяца 1 раз в 12 месяцев до лечения	Определяется при помощи ПЦР с детекцией сигнала в режиме реального времени При отсутствии эффекта терапии и стабильных показателях 1 раз в 4–5 лет

пом она составляет 48 недель, при 2 и 3 – 24 недели и при 4 и 6 генотипам рекомендуется 48-недельный курс.

Критерии ответа на противовирусное лечение. Биохимические (нормализация активности трансаминаз), вирусологические (исчезновение РНК HCV из крови) и гистологические (снижение некрвоспалительной активности более чем на 2 балла при отсутствии нарастания фиброза) [1, 3, 33].

Побочные эффекты терапии. Общая частота побочных эффектов, по поводу которых лечение должно быть прекращено, составляет 10–14 %. Наиболее распространены гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, повышение температуры тела) и психические нарушения (депрессия, раздражительность, бессонница), которые отмечаются у 22–31 % пациентов. Среди лабораторных изменений наиболее часто обнаруживается нейтропения (18–20 %). При развитии психической симптоматики рекомендуется консультация психиатра. Пегилированные интерфероны могут индуцировать развитие аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) или ухудшать течение существовавших аутоиммунных расстройств [7, 10, 12, 19]. Необходимо различать пациентов, у которых гепатит С протекает с признаками аутоиммунного гепатита (показано противовирусное лечение), и пациентов с первичным аутоиммунным гепати-

том, на который наслои́лся гепатит С (показана иммуносупрессивная терапия). Самым частым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Модификация дозы препарата требуется у 9–15 % пациентов. Предпочтительным методом коррекции цитопении остается модификация дозы соответствующих препаратов. Поскольку рибавирин выводится через почки, следует соблюдать осторожность при назначении его пациентам с почечной патологией. Препарат обладает тератогенным действием, поэтому на протяжении лечения и в течение 6 месяцев после его завершения необходимо избегать наступления беременности [26, 32, 42].

Противопоказания к назначению противовирусной комбинированной терапии. В настоящее время выделяют несколько категорий людей, которым комбинированное противовирусное лечение гепатита С противопоказано [44]:

- Пациенты, страдающие общими тяжелыми заболеваниями, включая декомпенсированный сахарный диабет, сердечную недостаточность, выраженную ишемическую болезнь и гипертензию, хронические обструктивные заболевания легких.
- Люди, которым были пересажены почка, сердце, легкое.
- Пациенты, у которых введение интерферона обостряет аутоиммунный процесс в печени или других органах.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

- Больные с нелеченным гипертиреозом (заболевание щитовидной железы).
- Беременные женщины.
- Дети младше 3 лет.
- Лица с индивидуальной непереносимостью любого препарата для лечения гепатита С.

Профилактика хронического вирусного гепатита С. Сложность борьбы с вирусным гепатитом С заключается в отсутствии препаратов для специфической его профилактики. Несмотря на масштабные исследования специалистов во всем мире, существенных успехов в создании вакцинных препаратов пока не достигнуто. Это связано, прежде всего, с высокой генетической гетерогенностью возбудителя, большим количеством генотипов и серотипов вируса. Поэтому в настоящее время первостепенное значение в борьбе с гепатитом С имеет неспецифическая профилактика этого заболевания. Поэтому одной из важнейших профилактических мер является соблюдение гигиенических норм и правил [39, 40]. Заражение ВГС может реализоваться через искусственные и естественные пути передачи инфекции. Естественные пути передачи реализуются через кровь и, в меньшей степени, посредством других биологических жидкостей организма [1].

Рекомендации по профилактике. Профилактические и противоэпидемические мероприятия проводятся соответственно приказу № 5 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан «О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в Республике» [1] и адаптированы из EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection [49].

1. Лицам, перенесшим парентеральные манипуляции (хирургические вмешательства) или гемотрансфузии, рекомендуется исследование РНК вируса гепатита С в течение 4 недель. Тестирование АЛТ и анти-HCV следует провести через 12 и 24 недели.

2. Необходимо соблюдать правила индивидуальной гигиены, т.е. использование индивидуальных зубных щеток, станков для бритья, маникюрных и педикюрных наборов и т. п.

3. Члены семьи ВГС-инфицированных пациентов должны быть обследованы, хотя бы однократно, на наличие вируса гепатита С.

4. Медицинские работники, относящиеся к контингенту повышенного риска заражения, должны проходить проверку на наличие маркеров ВГС и РНК HCV.

5. Лица, имеющие несколько сексуальных партнеров, и гомосексуалисты должны соблюдать меры профилактики (использовать презервативы).

6. Лица, употребляющие инъекционные наркотики, должны быть осведомлены о путях передачи вирусного гепатита С, регулярно проходить тестирование на анти-HCV и использовать стерильные иглы.

7. Кесарево сечение не рекомендуется беременным, инфицированным ВГС, с целью профилактики вертикального пути передачи инфекции. Дети, рожденные от ВГС-инфицированных матерей должны быть проверены на РНК HCV через месяц после рождения. Пассивно переданные анти-HCV антитела от инфицированных матерей сохраняются в крови в течение нескольких месяцев. Матерям разрешается кормить детей, если они не употребляют наркотики и не являются ВИЧ-инфицированными.

8. Пациентам с хроническим гепатитом С рекомендуется вакцинация против гепатита А и гепатита В.

Лечение хронических вирусных гепатитов гепатопротекторами. Лечение заболеваний печени, в частности хронических гепатитов, гепатопротекторами широко применяется в медицинских учреждениях первичного звена здравоохранения. В результате проведенного анализа имеющихся публикаций установлено, что доказательность эффективности этих препаратов низкого уровня. Применение препаратов растительного происхождения как гепатопротективных средств при вирусных хронических гепатитах не имеет высокого уровня доказательности. Среди таких препаратов наиболее часто применяются куркумин, силимарин и глициризин. На сегодняшний день тщательно изучено действие этих препаратов на патофизиологические процессы при токсических поражениях печени на экспериментальных моделях, в свою очередь проведенные РКИ низкого качества [24, 50].

Применение эссенциальных фосфолипидов при заболеваниях печени отражено в большом количестве публикаций проведенных исследований, их анализ показывает, что назначение эссенциальных фосфолипидов при хронических вирусных гепатитах для достижения желаемого результата лечения требует их длительного применения в течение от 6 до 12 месяцев совместно с интерферонотерапией. Многие результаты терапевтического эффекта оценивались по субъективных ощущениям пациентов, уровням биохимических и гистологических показателей, однако дизайн, рандомизация, количественный анализ их не соответствуют требованиям к высококачественным исследованиям [31].

На сегодняшний день ни в одном из клинических руководств по диагностике, лечению и профилактике хронических вирусных гепатитов, раз-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

работанных ведущими учреждениями, занимающимися патологией печени и имеющим уровни доказательности, не отмечены какие-либо препараты, обладающие гепатопротективными и антиоксидантными свойствами как препараты, необходимые для лечения хронических вирусных гепатитов. Выбор других лекарственных препаратов, кроме противовирусной терапии, в комплексном лечении пациентов с хроническими вирусными гепатитами подбирается индивидуально в каждом случае с учетом течения заболевания и осложнений и должен соответствовать критериям высокого уровня доказательности с целью предупреждения необоснованного нерационального применения препаратов [22, 36].

При хронических гепатитах не следует назначать аминокислоты как антиоксидантные и гепатопротективные средства. Антиоксидантное и гепатопротективное действие аминокислот (метионин, глутатион), изучено на уровне экспериментальных исследований. Они могут применяться как пищевые добавки [44].

Образ жизни. Пациенты с хроническим вирусным гепатитом С должны быть проконсультированы по вопросам изменения их образа жизни и предотвращения передачи вируса другим лицам. Рекомендации должны касаться соблюдения мер предосторожности для предотвращения передачи вируса во время половых контактов, перинатальным путем, а также случайной передачи вируса путем контаминации предметов окружающей среды при попадании на них [5].

В настоящее время не существует специфических диетических мероприятий, которые бы обладали каким-либо эффектом при хронических гепатитах. Тем не менее, со злоупотреблени-

ем алкоголем (употребление >40 г в сутки в пересчете на чистый спирт) связано повышение уровня АЛТ в сыворотке крови и развитие цирроза печени [25, 50]. Более того, выявлено, что развитие цирроза печени и ГЦК у лиц с хроническим гепатитом В, злоупотребляющих алкоголем, наблюдается в более молодом возрасте [50].

Лицам с HBV и HCV инфекциями рекомендуется полный отказ от алкоголя или ограничение его употребления. Прием более 48 г этанола в сутки может привести к токсическому поражению печени [25, 49, 50]. Данные значения приведены относительно 96 % этанола (этилового спирта), что соответствует 50–75 мл водки (40 %) или 125–190 мл столового вина (16 %).

Пациентам с хроническими вирусными гепатитами рекомендуется полноценное сбалансированное питание, богатое витаминами и минералами. Назначение специального диетического питания при хронических гепатитах не является одним из методов терапии [42].

Пациентам с хроническими вирусными гепатитами показаны умеренные физические нагрузки. Физическая активность рекомендуется в виде регулярных физических упражнений, в случае отсутствия противопоказаний к ним, преимущественно аэробного характера, малой интенсивности по 30 мин в день 3 раза в неделю [50].

Пациентам, имеющим избыточную массу тела, следует рекомендовать снижение веса. Избыточная масса тела является фактором риска развития нежелательных метаболических изменений, способствующих появлению стеатоза и стеатогепатоза, что, в свою очередь, усугубляет течение хронического вирусного гепатита С [50, 27, 49].

ЛИТЕРАТУРА

1. О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в республике / Приказ № 5 от 5.01.2012, Министерство здравоохранения Республики Узбекистан.

2. Альберти А. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно или стойко нормальным уровнем АЛТ // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – Т. 2, № 27. – С. 45–54.

3. Вовк Л. М. Хронический вирусный гепатит С: достижения в лечении / Л. М. Вовк, В. С. Топольницкий, А. А. Заплотная // Здоровье Украины. – 2009. – Т. 1–2, № 206–207. – С. 54–55.

4. Ершов Ф. И. Новые лекарственные средства в терапии вирусных гепатитов / Ф. И. Ершов, Н. В. Касьянова // Consilium medicum. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 17–24.

5. Зайцев И. А. Лечение больных хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную те-

рапию / И. А. Зайцев // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 41–50.

6. Ивашкин В. Т. Российский опыт применения Пегасиса и Копегуса в терапии хронического вирусного гепатита С / В. Т. Ивашкин // Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 62.

7. Харченко Н. В. Вирусный гепатит С: новое в лечении и профилактике осложнений / Н. В. Харченко // Здоровье Украины. – 2009. – Т. 1, № 6. – С. 4.

8. Aliment Pharmacol Ther. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. The natural history of hepatitis C // Semin Liver Dis. – 2004. – Vol. 24. – P. 3–8.

9. Anstee Q. M. S-Adenosylmethionine (SAME) Therapy in liver disease / Q. M. Anstee, C. P. Day // A review of current evidence and clinical utility // Journal of Hepatology – 2012.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

10. Proceed with caution peginterferon alpha-2a versus peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials reply / T. Awad, K. Thorlund, G. Hauser [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 2241–2242.
11. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis / B. Bartosch, R. Thimme, H. Blum [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51. – P. 810–820.
12. Bisceglie A. M. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients / A. M. Bisceglie // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 729–738.
13. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis / L. Castera // *J. Viral Hepat.* – 2009. – Vol. 16. – P. 300–314.
14. Chevaliez S. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes / S. Chevaliez, J. M. Pawlotsky // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1031–1048.
15. Dhiman R. K. Herbal medicines for liver diseases / R. K. Dhiman, Y. K. Chawla. – 2005. – Vol. 50 (10). – P. 1807–1812.
16. Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines / J. DeBruijne, E. J. Buster, H. C. Gelderblom [et al.] // *Netherlands J. Med.* – 2008. – Vol. 66. – P. 311–322.
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *Journal of Hepatology*. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
18. Pegylated interferon-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation / J. Epherd, H. Brodin, C. Cave [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2004. – Vol. 8 (39) – P. 85–95.
19. Fried M. V. Side effects of therapy of hepatitis C and their management / M. V. Fried // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36, № 1. – P. 237–244.
20. American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases / M. G. Ghany, D. R. Nelson, D. B. Strader [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 1433–1444.
21. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update / M. G. Ghany, D. B. Strader, D. L. Thomas [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49 (4). – P. 1335–1374.
22. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. Ishak, A. Baptista, L. Bianchi [et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 22. – P. 696–699.
23. Italian Association for the study of the liver, Italian Society of infectious diseases, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from AISF/SIMIT/SIMAST. *Dig Liver Dis.* – 2010. – Vol. 42. – P. 81–91.
24. Jiang H. Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis / H. Jiang, J. Wang, W. Zhao // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – № 17.
25. Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon alfa-2a ribavirin in chronic hepatitis C infection / A. Juarres-Navarro, L. Vera-de-Leon, J. Navarro [et al.] // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 27. – P. 317–322.
26. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial / D. M. Jensen, P. Marcellin, B. Freilich [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 97–528.
27. Guntermann K.-J. A. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Review / K.-J. A. Guntermann, E. Kuenker, M. Kuntz // *Pharmacological reports.* – 2011. – Vol. 63. – P. 643–659.
28. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 1. – P. 431–435.
29. Aerobic exercise improves insulin resistance and decreases body fat and serum levels of leptin in patients with hepatitis C virus / I. Konishi, Y. Hiasa, Y. Tokumoto [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2011. – Vol. 41 (10). – P. 928–935.
30. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B / Y. F. Liaw, E. Gane, N. Leung [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136 (2). – P. 486–495.
31. Lok A. S. Management of Hepatitis C 2000, Summary of a Workshop / A. S. Lok, E. J. Heathcote, J. H. Hoofnagle // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – P. 1828–1853.
32. Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase levels at commencement of treatment / S. Mamori, F. Suzuki, T. Bosaka [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 776–782.
33. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. – Edinburgh (Scotland) : Scottis Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2006. – 49 p.
34. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M. P. Manns, J. G. McHutchison, S. C. Gordon [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
35. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C / J. McHutchison, M. Manns, K. Patel [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P. 1061–1069.
36. Muriel P. Beneficial drugs for liver diseases / P. Muriel, Y. Rivera-Espinoza // *J. Appl Toxicol.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 93–103.
37. Nobili A. A. The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease / A. A. Nobili // *BMC Medicine*. – 2011. – Vol. 9. – P. 70.
38. Is physical activity possible and beneficial for patients with hepatitis C receiving pegylated interferon and ribavirin therapy / J. L. Payen, F. Pillard, V. Mascarell [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 8–14.
39. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies / T. Poynard, Y. Ngo, M. Munteanu [et al.] // *Antiviral Therapy*. – 2010. – Vol. 15. – P. 617–631.
40. Genetic variation in IL28B is associated with

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

chronic hepatitis C and treatment failure: a genome wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138. – P. 1338–1345.

41. Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C / M. G. Rumi, A. Aghemo, G. M. Prati [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138. – P. 108–115.

42. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection / C. Sarrazin, T. Berg, R. S. Ross [et al.]. – 2010.

43. HALT-C Trial group herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial / L. B. Seeff, T. M. Curto, G. Szabo [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47 (2). – P. 605–612.

44. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C / A. Soza, J. E. Everhart, M. G. Ghany [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P. 1273–1279.

45. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / D. B. Strader, T. Wright, D. L. Thomas [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39. – P. 1147–1171.

46. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 1105–1109.

47. IFN-alpha2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or near normal aminotransferase activity; a randomized, controlled study / N. C. Tassopoulos, I. Vanadis, D. Tsantouias [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2002. – Vol. 22. – P. 365–369.

48. Torresi J. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus / J. Torresi, D. Johnson, H. Wedemeyer // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 40. – P. 136–144.

49. Thomas R. I. Preventive strategies in chronic liver disease: part I. Alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise / R. I. Thomas, M. B. Ahsan // *American Family Physician*. – 2001. – Vol. 64, № 9. – P. 201–213.

50. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C / S. Zeuzem, T. Berg, B. Moeller [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2009. – Vol. 16. – P. 75–90.

REFERENCES

1. «O merakh po sovershenstvovaniyu borby s virusnymi gepatitami v respublike» [“On measures to improve the fight against viral hepatitis in the republic”]. (2012). Prikaz №5 ot 5.01.2012 Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Uzbekistan – Order No. 5 of 5.01.2012 Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan [in Russian].

2. Alberti, A. (2006). Lecheniye bolnykh khronicheskim gepatitom C s iskhodno ili stoyko normalnym urovnem ALT [Treatment of patients with chronic hepatitis C with initially or persistently normal ALT level]. *Suchasna gastroenterologhiia – Modern Gastroenterology*, 2 (27), 45–54 [in Russian].

3. Vovk, L.M., Topolnitskiy, V.S., & Zaplotnaya, A.A. (2009). Khronicheskiy virusnyy gepatit C: dostizheniya v lechenii [Chronic viral hepatitis C: achievements in treatment]. *Zdorovye Ukrainy – Health of Ukraine*, 1-2 (206–207), 54–55 [in Russian].

4. Ershov, F.I., & Kasyanova, N.V. (2005). Novyye lekarstvennyye sredstva v terapii virusnykh gepatitov [New drugs in the therapy of viral hepatitis]. *Consilium medicum*, 3 (1), 17–24 [in Russian].

5. Zaitsev, I.A. (2007). Lecheniye bolnykh khronicheskim gepatitom C, ne otvetivshikh na protivovirusnyuyu terapiyu [Treatment of patients with chronic hepatitis C who did not respond to antiviral therapy]. *Suchasni infektsii – Modern infection diseases*, 4, 41–50 [in Russian].

6. Ivashkin, V.T. (2007). Rossiyskiy opyt primeneniya Pegasisa i Kopegusa v terapii khronicheskogo virusnogo gepatita C [The Russian experience of applying Pegasys and Copevus in the treatment of chronic viral hepatitis C]. *Gastroenterologiya, gepatologiya, koloproktologiya – Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 20 (1), 62 [in Russian].

7. Kharchenko, N.V. (2009). Virusnyy gepatit C: novoye v lechenii i profilaktike oslozhneniy [Viral hepatitis C: new in the treatment and prevention of complications]. *Zdorovye Ukrainy – Health of Ukraine*, 1 (6), 4 [in Russian].

8. Aliment Pharmacol Ther. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. The natural history of hepatitis C. (2004). *Semin. Liver Dis.*, 24, 3–8.

9. Anstee, Q.M., & Day, C.P., (2012). S-Adenosylmethionine (SAME) Therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *Journal of Hepatology*.

10. Awad, T., Thorlund, K., Hauser, G., Stimac, D., Mabrouk, M., Gluud, C. (2010). Proceed with caution peginterferon alpha-2a versus peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials reply. *Hepatology*, 52, 2241–2242.

11. Bartosch, B., Thimme, R., Blum, H., & Zoulim, F. (2009). Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, 51, 810–820.

12. Bisceglie, A.M. (2009). Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*, 49, 729–738.

13. Castera, L. (2009). Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *Viral Hepat.*, 16, 300–314.

Chevaliez, S., & Pawlotsky, J.M. (2008). Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 22, 1031–1048.

15. Dhiman, R.K., & Chawla, Y.K. (2005). Herbal medicines for liver diseases. *50* (10), 1807–1812.

16. DeBrujine, J., Buster, E.J., Gelderblom, H.C., Brouwer, J.T., de Knegt, R.J., van Erpecum, K.J., et al. (2008). Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines. *Netherlands J. Med.*, 66, 311–322.

17. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection (2011). *Journal of Hepatology*, 55, 245–264.

18. Epherd, J., Brodin, H., Cave, C., Waugh, N., Price, A., Gabbay, J. (2004). Pegylated interferon-2a and -2b in

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

- combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 8 (39), 85-95.
19. Fried, M.V. (2002). Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 36 (1), 237-244.
20. Ghany, M.G., Nelson, D.R., Strader, D.B., Thomas, D.L., & Seeff, L.B. (2011). American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54 (4), 1433-1444.
21. Ghany, M.G., Strader, D.B., Thomas, D.L., & Seeff, L.B. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49 (4), 1335-1374.
- Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., Gudat, F. et al. (2005). Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Hepatol.*, 22, 696-699.
23. Italian Association for the study of the liver, Italian Society of infectious diseases, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from AISF/SIMIT/SIMAST. (2010). *Dig. Liver Dis.*, 42, 81-91.
24. Jiang, H., Wang, J., & Zhao, W. (2012). Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*
25. Juarres-Navarro, A., Vera-de-Leon, L., & Navarro, J. (2005). Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon alfa-2a ribavirin in chronic hepatitis C infection. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 27, 317-322.
26. Jensen, D.M., Marcellin, P., Freilich, B., Andreone, P., Di Bisceglie, A., Brandao-Mello, C.E. et al. (2009). Retreatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 150, 97-528.
27. Karl-Josef Guntermann, A., Kuenker, E., & Kuntz, M. (2011). Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Review. *Pharmacological Reports*, 63, 643-659.
28. Knodell, R.G., Ishak, K.G., Black, W.C., Chen, T.S., Craig, R., Kaplowitz, N. et al. (2011). Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1, 431-435.
29. Konishi, I., Hiasa, Y., Tokumoto, Y., Abe, M., Furukawa, S., Toshimitsu, K. et al. (2011). Aerobic exercise improves insulin resistance and decreases body fat and serum levels of leptin in patients with hepatitis C virus. *Hepatol. Res.*, 41 (10), 928-935.
30. Liaw, Y.F., Gane, E., Leung, N., Zeuzem, S., Wang, Y., Lai, C.L. et al. (2009). 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 136 (2), 486-495.
31. Lok, A.S., Heathcote, E.J., & Hoofnagle, J.H. (2001). Management of hepatitis C 2000, summary of a workshop. *Gastroenterology*, 120, 1828-1853.
32. Mamori, S., Suzuki, F., & Bosaka, T. (2004). Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase levels at commencement of treatment. *Gastroenterol.*, 39, 776-782.
33. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2006). 49.
34. Manns, M.P., McHutchison, J.G., & Gordon, S.C. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet.*, 358, 958-965.
35. McHutchison, J., Manns, M., & Patel, K. (2002). Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 123, 1061-1069.
36. Muriel, P., & Rivera-Espinoza, Y. (2008). Beneficial drugs for liver diseases. *J. Appl. Toxicol.*, 28 (2), 93-103.
37. Nobili, A.A. (2011). The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease. *BMC Medicine*, 9, 70.
38. Payen, J.L., Pillard, F., Mascarell, V., Rivière, D., Couzigou, P., & Kharlov, N. (2009). Is physical activity possible and beneficial for patients with hepatitis C receiving pegylated interferon and ribavirin therapy. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 33, 8-14.
39. Poynard, T., Ngo, Y., Munteanu, M., Thabut, D., Massard, J., & Moussalli, J. (2010). Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antiviral Therapy*, 15, 617-631.
40. Rauch, A., Kutalik, Z., Descombes, P., Cai, T., Di Iulio, J., & Mueller, T. (2010). Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome wide association study. *Gastroenterology*, 138, 1338-1345.
41. Rumi, M.G., Aghemo, A., Prati, G.M., D'Ambrosio, R., Donato, M.F., & Soffredini, R. (2010). Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 138, 108-115.
42. Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R.S., Schirmacher, P., Wedemeyer, H., & Neumann, U. (2010). Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection.
43. Seeff, L.B., Curto, T.M., Szabo, G., Everson, G.T., Bonkovsky, H.L., Dienstag, J.L. et al. (2008). HALT-C Trial Group Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology*, 47 (2), 605-612.
44. Soza, A., Everhart, J.E., & Ghany, M.G. (2002). Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatol.*, 36, 1273-1279.
45. Strader, D.B., Wright, T., & Thomas, D.L. (2004). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 39, 1147-1171.
46. Tanaka, Y., Nishida, N., Sugiyama, M., Kurosaki, M., Matsuura, K., Sakamoto, N. et al. (2009). Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.*, 41, 1105-1109.
47. Tassopoulos, N.C., Vanadis, I., Tsantouias, D. (2002). IFN-alpha2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or near normal aminotransferase activity; a randomized, controlled study.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

J. Interferon Cytokine Res., 22, 365-569.

48. Torresi, J., Johnson, D., Wedemeyer, H. (2011). Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. *Hepatology*, 40, 136-144.

49. Thomas, R.L., Ahsan, M.B. (2001). Preventive strategies in chronic liver disease: part I. Alcohol, vaccines,

toxic medications and supplements, diet and exercise. *American Family Physician*, 64 (9), 201-213.

50. Zeuzem, S., Berg, T., Moeller, B., Hinrichsen, H., Mauss, S., Wedemeyer, H. et al. (2009). Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.*, 16, 75-90.

ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С В УМОВАХ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

©С. Х. Лапасов¹, Л.Р. Хакімова¹, М.Х. Аблакулова¹, М.М. Йормухамедова²,
Д.Х. Абдухамідова¹

¹Самаркандський державний медичний інститут, Республіка Узбекистан

²Самаркандський державний університет, Республіка Узбекистан

РЕЗЮМЕ. У статті представлений огляд літератури з діагностики, лікування та профілактики хронічного гепатиту С в умовах первинної ланки медичної допомоги.

Висвітлено питання збору анамнезу, об'єктивного дослідження, а також методи лабораторно-функціонального обстеження, що включають біохімічні маркери – визначення аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, альбуміну, загального білка крові, протромбінового часу, загальних показників крові; ультразвукове дослідження печінки. Для діагностики і моніторингу інфекції, викликаній вірусом гепатиту С, представлені два види досліджень: серологічні – для визначення антитіл до HCV (анти-HCV), і молекулярно-біологічні – для детекції РНК вірусу (РНК HCV). Приділено особливу увагу немедикаментозним (зміна способу життя) і медикаментозним методам лікування хронічного гепатиту С у вигляді поєднання Пег-ІФН- α -2а (пегасис) і α -2b (пегінтрон) з рибавірином (копегус).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діагностика; лікування; хронічний гепатит; профілактика.

DIAGNOSTIC, TREATMENT AND PREVENTION OF CHRONIC HEPATITIS C IN THE PRIMARY HEALTH CARE SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

© S. Kh. Lapasov¹, L. R. Khakimova¹, M. Kh. Ablakulova¹, N. N. Ermukhamedova²,
D. Kh. Abdukhamedova¹

¹Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan,

²Samarkand State University, Republic of Uzbekistan

SUMMARY. The article presents literature review on diagnostic, treatment and prevention of hepatitis C in the primary health care system.

Problems of taking history, physical examination and methods of laboratory-functional testing including biochemical markers – alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, albumin, whole protein of blood, prothrombin time, general blood indexes and also ultrasound examination of blood have been presented. For the diagnostic and monitoring of infection caused by hepatitis C virus two types of investigations have presented: serological for determination of antibodies to HCV (anti-HCV) and molecular-biologic investigations for the detection of RNA of virus (RNA HCV).

It has been paid a special attention on non-medication (changing life-style) and medications methods of treatment of chronic hepatitis C in the form of combination Peg-IFN- α -2a (pegasis) and α -2b (pegintron) with ribavirine (Kopegus).

KEY WORDS: diagnostics; treatment; chronic hepatitis; prevention.

Отримано 12.04.2017