

# Вирусные гепатиты. Особенности в условиях заместительной терапии хронической почечной недостаточности

Лекция, часть 2

**М.Л. Зубкин**

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

## Viral Hepatitis. Clinical Features In Patients On The Renal Replacement Therapy

**M.L. Zubkin**

Первая часть лекции была опубликована в предыдущем номере журнала [1]. В ней были рассмотрены современные представления о вирусных гепатитах В и D, а также вопросы, связанные с особенностями течения этих заболеваний в условиях заместительной терапии хронической почечной недостаточности (ХПН).

В представляемой второй части лекции обсуждаются вопросы эпидемиологии и течения гепатита С, его особенностей в условиях лечения терминальной ХПН, а также проблемы профилактики и лечения вирусных гепатитов с парентеральным механизмом инфицирования.

*Ключевые слова:* гепатит С, гепатиты с парентеральным механизмом инфицирования, эпидемиология, маркеры, течение, лечение, профилактика, заместительная терапия хронической почечной недостаточности.

### ГЕПАТИТ С

После того, как в 1989 году Choо и соавторы под руководством Houghton [3] идентифицировали вирус гепатита С (HCV), было установлено, что он относится к семейству флавивирусов и является основной причиной развития гепатита ни-А, ни-В.

#### Структура вируса

HCV размером 50-60 нм представлен одноцепочечной молекулой РНК и липидной оболочкой. В вирусном геноме между 5' и 3' нетранслируемыми терминальными регионами идентифицировано несколько структурных и неструктурных генов на единственной рамке считывания (open-reading frames) (рис. 1). Структурные гены (С, Е1 и Е2/NS1) кодируют образование белка нуклеокапсида (core) HCV и оболочки вируса, а неструктурные гены (NS2, NS3, NS4 и NS5) – синтез неструктурных белков, в том числе ряда ферментов (геликазы, протеазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы), которые участвуют в процессе вирусной репликации [67].

РНК-содержащие вирусы, в частности HCV, имеют значительную гетерогенность. Части вирусного генома Е1 и Е2/NS1 наиболее подвержены мутациям и поэтому определяются как

гипервариабельный регион HVR [166]. В процессе вирусной репликации мутации в HVR приводят к образованию значительного числа квази-разновидностей вируса. В результате этого HCV обычно представляет собой совокупность мутантных геномов. Предполагается, что такая вариабельность генома HCV позволяет вирусу «ускользнуть» из-под специфического иммунного контроля и может объяснить высокую частоту развития хронических форм болезни [39]. Оказалось, что число таких квази-разновидностей HCV коррелирует с темпами прогрессирования повреждения печени [64], а также определяет чувствительность вируса к терапии интерфероном. При меньшей гетерогенности HCV



Рис. 1. Организация генома вируса гепатита С

**Адрес для переписки:** 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, ГКБ № 52, Московский городской нефрологический центр.  
**Телефон:** (095) 194-08-17. Зубкин Михаил Леонидович

ответ на это лечение лучше. Большая гетерогенность позволяет вирусу избегать «иммунного надзора» и выжить в условиях противовирусной терапии [84].

Изучение последовательности нуклеотидов в NS5 регионе вирусного генома позволило выделить шесть основных генотипов HCV [149, 150], обозначенных в порядке открытия арабскими цифрами. Внутри генотипов имеются подтипы, которые определяются малыми буквами латинского алфавита. В рамках одного генотипа последовательности нуклеотидов вируса гомологичны на 55-72% (в среднем на 65%), внутри подтипов – на 75-86% (в среднем на 80%), и, наконец, в каждом подтипе могут существовать индивидуальные изоляты с гомологичной нуклеотидной последовательностью, близкой к 88%.

Географическое распределение генотипов HCV оказалось неоднородным. В Западной Европе, Северной Америке и в Австралии определялись преимущественно 1, 2 и 3 генотипы вируса, на Дальнем Востоке – 1 (обычно 1b) и 2 генотипы. Редкие генотипы 4 и 5 встречались в странах Ближнего Востока, Северной и Южной Африки [147]. В России наиболее часто обнаруживают генотип 1b и далее по убывающей регистрируются генотипы 3a, 1a и 2a [2, 3, 5].

Было показано, что генотипы вируса у гемодиализных больных определенного региона соответствуют их встречаемости в общей популяции того же региона [25, 35].

Различия в генотипах HCV могут играть важную роль в эпидемиологии и естественном течении HCV-инфекции. В частности оказалось, что при инфицировании генотипом 1b поражение печени тяжелее, а эффективность лечения интерфероном ниже [173].

### Эпидемиология и пути инфицирования

К настоящему времени в мире выявлено около 300000000 носителей HCV. В США от последствий гепатита С ежегодно умирает 8000 -10000 человек и еще около 1 тыс. становятся реципиентами донорской печени [157].

Тем не менее, в США HCV-инфекция регистрируется реже, так же, как в Северной Европе и в Австралии (частота инфицирования колеблется от 0,01 до 0,3%). Несколько чаще она наблюдается в Южной Европе (0,67%) и наиболее часто в странах Африки, Южной Америки и в Японии (1,4-2,2%) [147].

В центрах гемодиализа (ГД) разных стран распространенность HCV по сравнению с вирусом гепатита В оказалась более вариабельной. Так в странах Европы (1993 г.) антитела к антигенам вируса гепатита С (анти-HCV) выявлялись в среднем у 17,7% пациентов, получавших лечение гемодиализом. Наименьший уровень инфицирования был зарегистрирован в Великобритании (2% от числа всех ГД-больных), тогда как в Италии, Польше и Румынии доля таких пациентов достигала соответственно 27, 29 и 34% [160]. Очень высокий уровень инфицирования HCV был зарегистрирован в центрах ГД Тайваня (61%) [31] и Японии – 51,5% [171]. В Москве распространенность HCV-инфекции по данным, полученным нами из нескольких диализных центров, составила в среднем 21%.

Пути инфицирования HCV практически одинаковы. Передача вируса осуществляется прежде всего при

контакте с инфицированной кровью в связи с гемотрансфузиями (ГТ), инъекциями (в том числе и в среде наркоманов), медицинскими и косметическими манипуляциями, при наложении татуировок. К другим путям заражения HCV относятся перинатальный, половой и бытовой, а также распространение вируса через слюну при повреждении слизистых. В отличие от HBV, HCV не удалось обнаружить в семенной жидкости, вагинальном секрете, моче и кале [68]. Доля полового и перинатального пути инфицирования при этой инфекции заметно уступает HBV [61, 155, 173].

Механизмы заражения HCV больных, страдающих хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии (тХПН), аналогичны таковым при HBV-инфекции. Связь инфицирования ГД-больных с ГТ отмечена многими исследователями [109, 115, 124]. Однако в публикациях последних лет роль ГТ прослеживается не столь отчетливо [36, 112, 145]. В настоящее время ведущее значение в распространении HCV-инфекции в диализных центрах придается нозокомиальному пути, то есть внутрибольничному заражению. Этот вывод основан на результатах изучения вирусных изолятов методами молекулярной биологии [103, 117, 154]. Косвенным доказательством нозокомиальной передачи инфекции является связь инфицирования HCV с продолжительностью лечения ГД [109, 114, 115], а также более высокая распространенность гепатита С среди больных, получавших лечение диализом в специализированных стационарах, в сравнении с пациентами домашнего ГД [152]. В этом контексте следует также отметить повышенный риск инфицирования HCV в условиях ГД по сравнению с постоянным амбулаторным перитонеальным диализом [112, 152].

В литературе обсуждается также возможность проникновения HCV через диализные мембраны. Теоретически вирус, размер которого превышает 40 нм, не может проникать, по крайней мере, через неповрежденную мембрану. Однако в процессе ГД и особенно репроцессинга при повторном использовании диализаторов возрастает вероятность ее микроповреждений [4]. В ряде исследований показано, что РНК HCV не обнаруживается в диализном ультрафильтрате при использовании как низкопоточных (целлюлоза), так и высокопоточных диализаторов (целлюлоза-диацетат, полисульфон, полиакрилонитрил) [23, 96, 154]. В то же время, другие авторы [95] с помощью ПЦР выявили вирусную РНК в диализате после применения полиакрилонитриловой, но не целлюлозной мембраны. Pereira и Levey [125] полагают, что с помощью ПЦР может быть обнаружен не только полноценный, инфицирующий вирус, но и фрагменты вирусной РНК. Таким образом, не исключая полностью возможности инфицирования HCV непосредственно в ходе процедуры ГД, этот путь передачи инфекции все же следует признать достаточно редким.

В настоящее время наметилась тенденция к снижению частоты инфицирования HCV в диализной популяции. В частности, в странах-членах ЕДТА доля зараженных снизилась с 21% в 1992 до 17,7% в 1993 г. [51, 160]. По-видимому, такая динамика связана с уменьшением числа ГТ и улучшением контроля за донорской кровью.

Трансплантация почки (ТП) является дополнительным фактором риска инфицирования HCV, поскольку,

помимо опасности заражения в процессе оперативного вмешательства, существует также угроза в связи с возможным инфицированием донора [102].

### Клиническое значение маркеров HCV

Тесты для непосредственного определения антигенов HCV в настоящее время не разработаны. Скрининг HCV-инфекции основан на выявлении в крови антител к вирусным антигенам (анти-HCV) с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Для подтверждения инфицирования используются также определение анти-HCV методом рекомбинантного иммуноблота (RIBA), а также РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Совершенствование ELISA и RIBA (в настоящее время обычно применяют тест-системы 3 поколения) позволило значительно улучшить диагностику заболевания. Так, диагностические наборы первого поколения (ELISA 1) определяли только антитела к антигену с100 из региона NS4, которые формируются в среднем через 16 недель после инфицирования. Второе поколение тест-систем расширило диапазон выявляемых антител: ELISA2 идентифицирует антитела к антигенам с22 (регион core), с200 (суммирует с33с и с100) из регионов NS3 и NS4. Такая модификация сделала возможной более раннюю диагностику заболевания, поскольку антитела к антигену нуклеокапсида (core) образуются существенно быстрее, чем к другим антигенам вируса и могут быть обнаружены уже через 4 недели после заражения [6, 111]. Третье поколение ELISA дополнено определением антител к региону NS5, что увеличило чувствительность метода. При использовании RIBA, помимо указанных антигенов, определяются антитела к эпитопу 5-1-1.

Исследование классов антител и индекса их avidности позволяет дифференцировать раннее инфицирование HCV и длительно протекавшее заболевание. Острый гепатит С характеризуется высоким титром антител класса IgM и низким индексом avidности [20, 116, 164].

При выявлении РНК HCV в отсутствие расстройств иммунитета в 90% случаев в крови удается обнаружить анти-HCV [12]. В условиях иммунодефицита в связи с различными заболеваниями или иммуносупрессивной терапией продукция этих антител может снижаться. В частности, среди ГД-больных анти-HCV определялись в 83% случаев [21, 142], а в группе реципиентов аллогенной почки с помощью ELISA1, ELISA2 и RIBA2 они были выявлены соответственно лишь у 35, 70 и 52% [126].

Наиболее ранним тестом, позволяющим диагностировать HCV-инфекцию уже через 1-3 недели после инфицирования, является определение РНК вируса [9]. Ее выявление свидетельствует о процессах вирусной репликации. Количественный метод ПЦР позволяет определить число вирусных копий, что имеет важное значение для прогноза результатов противовирусной терапии.

### Естественное течение HCV-инфекции

В настоящее время считается, что в отличие от HBV, который вызывает иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов, HCV обладает прямым цитопатическим действием [147]. Наряду с этим, появляются

данные об участии иммунных механизмов в процессе хронификации гепатита С [167].

Дебют заболевания, как правило, протекает субклинически. Желтуха возникает не чаще, чем в 10–25% случаев [18, 147]. По данным Tremolada и соавт., 1992 [159] приблизительно у 80% пациентов с ни-А, ни-В гепатитом, основу которого составляет HCV-инфекция, происходит его хронизация.

Закономерности течения и прогноз хронического гепатита С до конца неясны. Tremolada и соавт., 1992 [159] показали, что у 32% больных хроническим гепатитом С в среднем через 7,5 лет наблюдения развивается цирроз печени (ЦП). Напротив, Seeff и соавт. [146] сообщают об относительно доброкачественном характере течения заболевания. Они констатировали летальные исходы, связанные с поражением печени, лишь у 3,3% пациентов в среднем через 18 лет наблюдения. Медленный характер прогрессирования HCV-инфекции подтвердили также Tong и соавт. [158]. Однако по данным этой группы авторов, в отличие от предыдущей, доля неблагоприятных исходов оказалась существенно выше. В частности, пункционная биопсия печени показала, что у 21% пациентов в среднем через 14 лет после выявления болезни имел место хронический персистирующий гепатит, у 23% – в среднем через 18 лет наблюдения хронический активный гепатит. ЦП был выявлен у 51% больных в среднем через 20 лет болезни. Наконец, у 5% больных, прослеженных на протяжении 28 лет, развилась гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Сходные данные представили также Kiyosawa и соавт. [79]. Хронический гепатит, ЦП и ГЦК они наблюдали в среднем через 10, 21 и 29 лет после начала посттрансфузионного ни-А, ни-В гепатита.

В клинической практике определение активности аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминаз широко используется не только для выявления заболевания печени [45, 148], но и для оценки клинической активности при хронических гепатитах вирусной этиологии [42, 22].

Известно, что у больных с тХПН в условиях ГД-терапии активность этих ферментов отличается от определяемой у здоровых. Хотя в одной из самых ранних публикаций [13] приводились данные о нормальном уровне АСТ в период лечения ГД, последующие исследования показали, что активность АСТ и АЛТ у ГД-пациентов снижена в сравнении с общей популяцией [34, 56, 57, 60, 110, 165, 169, 172]. В связи с этим Guh и соавт. [56] предложили снизить верхнюю границу нормы у этой категории больных – для АСТ до 18 МЕ/л, для АЛТ – до 16 МЕ/л. По мнению этих авторов, такой подход позволит улучшить диагностику HCV-инфекции.

Хотя связь между активностью трансаминаз и тяжестью морфологических изменений в печени при гепатите ни-А, ни-В и была констатирована [161], однако она оказалась достаточно слабой, что не позволяет рассматривать активность их в качестве достаточно надежного маркера хронического заболевания печени при HCV-инфекции [125].

Было показано, что среди анти-HCV-позитивных доноров крови гиперферментемия наблюдается лишь в 33% случаев [10]. В то же время выяснилось, что у анти-HCV- и РНК HCV-позитивных доноров, у которых отсутствуют какие-либо клинические и лабораторные

признаки болезни, в 69% случаев гистологически выявляется хронический гепатит [7]. Таким образом, только биопсия печени может считаться наиболее надежным методом как диагностики хронического гепатита С, так и оценки степени его тяжести.

Известно, что в результате HCV-инфекции не развивается устойчивый иммунитет. После разрешения острого гепатита С существует вероятность повторного инфицирования тем же генотипом вируса (реинфекция) или заражения вирусом другого генотипа на фоне текущей HCV-инфекции (суперинфекция) [77, 87].

### **Особенности HCV-инфекции в условиях заместительной терапии терминальной ХПН**

В связи с тем, что HCV слабо индуцирует иммунный ответ, состояние иммунитета больного в меньшей степени, по сравнению с HBV, влияет на прогноз заболевания [46]. Морфологическая картина и течение гепатита С у ГД-больных мало отличается от таковых в общей популяции [151]. В условиях лечения ГД частота вирусемии у пациентов с анти-HCV составляла 75-85% и была близка к той, что определялась у инфицированных лиц без почечной патологии [76, 130].

В диализной популяции выявление РНК HCV в крови слабо коррелировало с активностью трансаминаз и тяжестью морфологических изменений в печени [24, 130], точно так же, как уровень активности трансаминаз не всегда соответствовал результатам исследования биоптата печени. В частности, при морфологически доказанном хроническом гепатите С повышенный уровень АСТ и АЛТ был зафиксирован лишь у 31% пациентов [130].

После ТП РНК HCV определялась у 90% реципиентов с анти-HCV [26, 54]. При этом выраженность вирусемии по сравнению с периодом лечения ГД возрастала в 1,8-33,3 раза [125], что свидетельствует об усилении процессов вирусной репликации после пересадки почки. Полагают, что такая динамика связана с иммуносупрессивной терапией. Несмотря на нарастание вирусемии, частота развития хронического заболевания печени (ХЗП) у анти-HCV-положительных реципиентов оказалась близкой к наблюдаемой у ГД-пациентов. Признаки ХЗП были обнаружены у 19-64% больных после ТП [50, 128, 141, 153] и у 18-80% диализных пациентов [72, 132, 144, 175].

Анализ результатов прижизненного морфологического исследования печени свидетельствует о значительной частоте развития хронического активного гепатита у реципиентов почечного трансплантата с HCV-инфекцией. Roth и соавт., 1994 [141] обнаружили его у 50% пациентов с РНК HCV в крови. Несколько реже (в 38% случаев) его наблюдали Chan и соавт. [27]. Исследование биоптатов печени в динамике свидетельствовало о прогрессировании заболевания у 78% реципиентов [107]. Изучение характера изменений печеночной паренхимы показало, что гистологический индекс, отражающий степень воспалительной активности, у реципиентов аллогенной почки значимо выше, чем больных продолжавших ГД-лечение [25]. Интересно, что эти авторы не обнаружили увеличения частоты развития и тяжести проявлений хронического гепатита в условиях заместительной терапии тХПН при

инфицировании 1b генотипом вируса HCV.

Данные о влиянии инфицирования HCV на выживаемость реципиентов почечного трансплантата весьма противоречивы. В то время как одни авторы [63, 141, 153] не смогли выявить различий в группах анти-HCV-положительных и анти-HCV-негативных реципиентов, другие продемонстрировали ухудшение прогноза у последних [50, 90, 128]. Интересно, что Klem и соавт. [81], наблюдая весьма скромный вклад печеночной недостаточности, обусловленной хроническим гепатитом С, в структуру причин смерти после ТП, тем не менее отмечают рост среди этих больных частоты сопутствующих инфекций. По данным Pereira и соавт. [108], ТП у анти-HCV-положительных реципиентов в целом увеличивает риск смерти в 3,3 раза, а риск смерти от сепсиса – в 9,9 раз.

Выявлена связь между обнаружением анти-HCV и частотой кризов отторжения [141]. Однако различий в выживаемости трансплантатов в группах инфицированных и неинфицированных пациентов установить не удалось. Hestin и соавт. 1998 [63] констатировали связь между определением в крови анти-HCV и появлением после ТП протеинурии, но и в этих случаях сокращения срока функционирования трансплантата авторы не наблюдали. Напротив, Legendre и соавт. [90] продемонстрировали отрицательное влияние анти-HCV на выживаемость аллогенной почки.

По данным Rao и соавт. [134] характер морфологических изменений в печени перед ТП является достаточно надежным предиктором тяжелых осложнений у реципиентов с хроническим гепатитом. Наблюдения этих авторов продолжались в течение 6 лет, на протяжении которых они лишь редко констатировали прогрессирование хронического персистирующего гепатита с исходом в печеночную недостаточность. Летальные исходы в связи с последней также были редкими. В то же время, прогрессирование и печеночную недостаточность с летальным исходом имели место в 35% случаев среди пациентов, имевших до ТП начальные проявления хронического активного гепатита, и у 60% больных с далеко зашедшими изменениями, свойственными этому заболеванию. Учитывая эти данные, а также то обстоятельство, что в диализной популяции активность трансаминаз слабо коррелирует с характером печеночного повреждения, в настоящее время утверждается мнение, согласно которому для решения вопроса о целесообразности ТП пациентам, инфицированным HCV, необходима пункционная биопсия печени.

Выбор тактики в отношении ТП при хроническом гепатите С представлен на рис. 2. Так же, как и при HBV-инфекции, печеночная недостаточность, ЦП и портальная гипертензия являются противопоказанием к изолированной ТП. В таких случаях возможна только одновременная пересадка почки и печени. При отсутствии этих осложнений ТП, по мнению Goffin и соавт. [53], допустима. Однако Paparella и соавт. [121] полагают, что при хроническом активном гепатите целесообразность ТП сомнительна.

Особое внимание уделяется вопросу допустимости использования для трансплантации органов от доноров, инфицированных HCV. Обобщив результаты исследований по этой проблеме, Pereira и соавт. [125] сообщили о том, что после трансплантации органов



Рис. 2. Современные представления о возможности трансплантации почки при хроническом гепатите С [53]

от анти-HCV-положительных доноров в среднем у 74% здоровых реципиентов выявляется РНК HCV, у 50% – анти-HCV, а у 35% – развивалась ХЗП. Учитывая тяжесть отдаленных последствий подобного заражения, большинство центров трансплантации считают возможным использовать от инфицированных доноров только так называемые, «жизнеспасающие органы» (сердце, легкие и печень) [127].

Имеются сообщения о том, что при ТП от HCV-положительного донора HCV-положительному реципиенту краткосрочный прогноз, по сравнению с использованием органа от интактного донора, не ухудшается [106]. В то же время, если реципиент до трансплантации был позитивен в отношении анти-HCV, но РНК HCV негативен, а донор был положителен по обоим указанным параметрам, у 80% реципиентов развивается вирусемия [107]. В этих условиях нельзя исключить суперинфекции иным генотипом вируса [168]. Желая избежать значительных потерь донорских почек, подходящих для трансплантации по другим критериям, Pereira и соавт. [125] предлагают разрешить ТП от анти-HCV-положительных доноров лишь анти-HCV- и РНК HCV-положительным реципиентам. При этом, по их мнению, целесообразно исследовать генотипы вирусов, обнаруженных у реципиента и у донора, и стремиться к их совпадению.

### Лечение и профилактика вирусных гепатитов с парентеральным механизмом заражения

Целью лечения вирусных гепатитов является подавление инфекционного процесса, а также предотвращение цирроза печени и, возможно, гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время основу противовирусной терапии гепатитов составляют препараты интерферона альфа (IFN- $\alpha$ ), впервые использованные с этой целью в 1976 году [55]. В России наиболее широко применяются интерферон  $\alpha$ -2a (роферон-А) и интерферон  $\alpha$ -2b (интрон А).

#### Интерферонотерапия

Известно, что IFN- $\alpha$  стимулирует процессы представления вирусных антигенов на мембранах гепатоцитов в комплексе с пептидами HLA I класса, усиливая лизис инфицированных печеночных клеток CD8+ цитотоксическими лимфоцитами, а также тормозит синтез вирусных белков [89].

Показанием к лечению хронического гепатита В препаратами IFN- $\alpha$  является стойкое повышение активности трансаминаз при наличии репликации HBV и

морфологической картины хронического гепатита [65]. Рекомендуемые дозы препарата составляют 5 млн. МЕ ежедневно или 10 млн. МЕ трижды в неделю и вводятся подкожно на протяжении 4-6 месяцев [66]. Устойчивая ремиссия, под которой понимают нормализацию активности АСТ и АЛТ, а также прекращение репликации вируса на протяжении не менее 6 месяцев после отмены терапии, возникает у 25-40% больных [8, 94, 129]. По данным мета-анализа 15 клинических испытаний [170], стойкое исчезновение HBeAg под влиянием интерферона было отмечено у 33% пациентов, а HBsAg – у 7,8%, тогда как в контрольной группе лишь соответственно у 12 и 1,8% больных.

Нередко через 2-3 месяца после начала лечения IFN- $\alpha$  активность трансаминаз существенно нарастает. Такой пик («цитолитический криз»), при котором уровень АСТ и АЛТ может возрасти в десятки раз, обычно является предвестником положительных результатов терапии, а именно – исчезновения ДНК HBV и HBeAg [137]. Причиной развития цитолитического криза становится разрушение инфицированных вирусом гепатоцитов при непосредственном участии цитотоксических лимфоцитов, стимулированных интерфероном.

Было замечено, что положительные результаты интерферонотерапии хронического гепатита В коррелируют со следующими факторами: повышенный уровень ферментов до начала лечения, хронический активный гепатит по данным биопсии печени, обнаружение анти-HBc класса IgM, манифестная форма болезни в дебюте, женский пол, отсутствие сопутствующей ВИЧ-инфекции, принадлежность к белой расе и более короткая продолжительность заболевания [48]. Ранее считалось, что низкий уровень вирусемии (не превышавший 200 пг/мл) до начала лечения IFN- $\alpha$  сочетается с лучшим ответом на противовирусную терапию [129]. Однако недавно Lok и соавт. [93] показали, что положительный результат лечения в большей степени связан не с количеством вирусных частиц в крови до его начала, а с динамикой их исчезновения из плазмы (оптимально на 4-8 неделе интерферонотерапии).

По мнению Rizzetto, Bordghesio [137] и Dusheiko [48], эффективность интерферона при хроническом гепатите В оказалась ниже у больных с подавленным иммунным ответом, как это имеет место при ХПН и после ТП.

Для лечения хронического гепатита D рекомендуемая доза интерферона составляет 6-9 млн. МЕ трижды в неделю в течение 12 месяцев [138]. Под влиянием терапии стойкая нормализация ферментов регистрируется у 25-36% пациентов, а в сочетании с исчезновением РНК HDV это происходит лишь в 10-15% случаев [49, 140].

При хроническом гепатите С применение интерферона показано в случаях повышенной активности трансаминаз, обнаружения анти-HCV и подтверждения хронического гепатита данными биопсии печени [65]. «Классическая» схема лечения состоит в назначении препарата в дозе 3 млн. МЕ три раза в неделю на протяжении 6 месяцев. Устойчивая ремиссия с нормализацией ферментов и исчезновением РНК HCV при таком варианте терапии наблюдается только у 8-25% пациентов [91, 98, 133].

Увеличение дозы IFN- $\alpha$  до 5 млн. МЕ трижды в неде-

лю или продолжительности лечения до 12-18 месяцев позволяет повысить частоту устойчивой ремиссии до 18-31% [29, 37, 133]. Назначение 5-6 млн. МЕ три раза в неделю на срок до 12 месяцев по мнению Chemello и соавт. [29] увеличивает число устойчивых позитивных ответов почти до 50%, однако связано с ухудшением переносимости терапии. В то же время Сгахі и соавт. [37], применив такой же подход (одновременное увеличение дозы и длительности лечения), не смогли подтвердить эти оптимистичные результаты.

С учетом недавно полученных данных о динамике вирусемии в зависимости от дозы препарата представляет значительный интерес еще один режим интерферонотерапии. Он состоит во введении по 10 млн. МЕ трижды в неделю в течение 1-го месяца, а далее по 5 млн. МЕ 5 месяцев три раза в неделю [14, 88]. При изучении эффекта разового введения 3, 5 и 10 млн. МЕ интерферона удалось установить, что через сутки после назначения IFN- $\alpha$  уровень РНК HCV в плазме снижается соответственно на 41, 64 и 86%. Наиболее выраженное уменьшение вирусных частиц (на 99%) было обнаружено после 2-недельного лечения интерфероном в дозе 10 млн. МЕ ежедневно. Эти результаты позволяют предположить целесообразность ежедневного введения значительных доз препарата, по крайней мере, на протяжении первых нескольких недель.

Динамика вирусемии при хроническом гепатите С, как и в случаях HBV-инфекции, представляет интерес в отношении прогноза результатов интерферонотерапии. Исчезновение РНК HCV в течение первых 4 недель лечения сочетается с развитием устойчивой ремиссии заболевания [65]. У больных хроническим гепатитом С без тХПН полная нормализация уровня трансаминаз после 2 месяцев терапии говорит о целесообразности ее продолжения; при частичном снижении активности АЛТ и АСТ показано увеличение разовой дозы до 6 млн. МЕ; наконец, отсутствие положительной динамики энзимов к указанному сроку является основанием для прекращения лечения [147].

Рецидив болезни после отмены интерферона требует возобновления терапии в большей дозе или увеличения ее длительности по сравнению с первоначальным курсом [33, 122].

В настоящее время выделяют несколько признаков, связанных с положительным результатом лечения хронического гепатита С IFN- $\alpha$ . К ним относятся: возраст не старше 45 лет, женский пол, продолжительность заболевания менее 5 лет, путь инфицирования, не связанный с гемотрансфузиями, нормальная масса тела, отсутствие связи с HBV-инфекцией, а также с иммуносупрессией, умеренное повышение АЛТ, нормальный уровень  $\gamma$ -ГТ, невысокая активность болезни по данным биопсии печени и отсутствие признаков цирроза, низкий уровень железа в печени и ферритина в плазме, низкий уровень РНК HCV в крови, генотипы вируса 2 или 3, отсутствие пристрастия к алкоголю [99, 147].

Существует точка зрения, что вследствие иммунодефицита, более выраженной вирусной репликации, а также в связи с более частой встречаемостью генотипов 1a и 1b интерферонотерапия гепатита С у ГД-пациентов или реципиентов аллогенной почки менее эффективна, чем у больных без патологии почек [99]. Действительно, Rostaing и соавт. [139] не обнаружили ни одной устой-

чивой ремиссии после курса лечения IFN- $\alpha$  реципиентов почечного трансплантата. К тому же на фоне применения препарата многими исследователями была зарегистрирована высокая частота (40-100%) острого отторжения [26, 58, 120, 140]. Напротив, в диализной популяции была отмечена не только достаточно удовлетворительная переносимость лечения, но и получены весьма обнадеживающие результаты. Устойчивая ремиссия после «классической» схемы была достигнута у 17-53% больных [28, 82, 131, 135]. Однако следует отметить, что при этом преобладали 2 и 3 генотипы HCV.

Chan и соавт. [27] подтвердили, что у ГД-пациентов так же, как и в общей популяции, предвестником позитивных результатов терапии хронического гепатита С являются низкий уровень вирусемии (ниже  $3,5 \times 10^5$  E<sub>q</sub>/ml) и менее тяжелые гистологические проявления болезни. Авторы также отметили, что подход к оценке показателей трансаминаз, используемых в качестве критерия клинической активности, а также показателя эффективности интерферонотерапии при вирусных гепатитах у больных без патологий почек, нуждается в переосмыслении у ГД-пациентов, поскольку для последних характерен более низкий уровень АСТ и АЛТ.

Целесообразность лечения интерфероном была показана не только в случаях хронического, но и острого гепатита С. В последнем случае лечение способствует уменьшению частоты хронификации HCV-инфекции с 60-80% до 36-61% [69, 118].

Очень важно, что эффект интерферонотерапии не ограничивается подавлением процессов вирусной репликации. Было показано [16, 92, 101, 113], что даже в отсутствие отчетливого противовирусного эффекта IFN- $\alpha$  способен замедлять процессы склерозирования в печени. Кроме того, он обладает противоопухолевым действием. В то же время, применение IFN- $\alpha$  нередко сопровождается разнообразными побочными эффектами. К числу рано возникающих осложнений относятся: гриппоподобный синдром, который обычно разрешается самостоятельно в течение нескольких недель, транзиторная миалгия, головная боль и тошнота. Поздние побочные действия препарата проявляются слабостью, раздражительностью, тревогой и депрессией, потерей веса, диареей, алопецией, подавлением ростков костного мозга, бактериальными инфекциями, активацией аутоиммунитета, нейропатией глазного нерва и появлением красного плоского лишая [147]. При уремии частота побочных эффектов может возрастать [135], в связи с чем в процессе лечения необходимо тщательное наблюдение за этими больными.

### Новые подходы к лечению

В связи с недостаточной эффективностью монотерапии интерфероном в настоящее время ведется интенсивный поиск новых противовирусных препаратов. Для лечения хронического гепатита В наиболее перспективными считаются нуклеотидные аналоги, такие как фамцикловир, ламивудин, лобукавир и адефовир дипивоксил. Эти препараты, предложенные для лечения других вирусных заболеваний, показали свою эффективность при HBV-инфекции. В настоящее время лучше изучено действие фамцикловира и ламивудина. Наиболее эффективная доза фамцикловира составляет

250-500 мг 3 раза в день, а ламивудина 100 мг/сут [16, 85]. Эти препараты легко усваиваются при пероральном приеме, хорошо переносятся даже при длительном применении и способны подавлять процессы вирусной репликации [17, 43, 80]. Фамциклоvir и ламивудин нашли широкое применение в клинической трансплантологии, в частности, после трансплантации печени. По аналогии с интерфероном короткие курсы терапии этими препаратами часто сопровождаются возникновением рецидивов заболевания. Длительное лечение (4 месяца для фамцикловира и 12 месяцев для ламивудина) позволяет добиться у части больных биохимической, вирусологической, а также гистологической ремиссии [44].

В целях повышения эффективности противовирусной терапии в настоящее время изучается возможность комбинированного применения интерферона и аналогов нуклеотидов.

Еще один нуклеотидный аналог – рибавирин – был использован для лечения гепатита С. При применении в течение 11 месяцев в дозе 600-1200 мг/сут он вызывал нормализацию АЛТ у 40% больных, а элиминацию HCV РНК только у 8% [175]. В настоящее время особенно перспективной представляется комбинация интерферона (интрона А) и рибавирина. При таком подходе было отмечено значительное увеличение (до 40-77%) числа стойких ремиссий [19, 30, 136].

### Профилактика

В условиях заместительной терапии тХПН профилактика вирусных гепатитов с парентеральным механизмом заражения предполагает ограничение гемотрансфузий и совершенствование мер контроля за донорской кровью.

Важное место в системе мер защиты от HBV-инфекции занимает вакцинация. Поскольку репликация вируса гепатита дельта невозможна в отсутствие HBV, вакцинопрофилактика гепатита В одновременно является методом, предотвращающим развитие гепатита дельта. Вакцина против гепатита С не разработана.

В последние годы продемонстрирована эффективность и безопасность применяемых рекомбинантных вакцин против гепатита В. Назначение вакцины в дельтовидную мышцу в дозе 20 мкг (Engerix-B) или 10 мкг (Н-В-Vax II) по схеме 0-1-6 мес. (3 инъекции с интервалом 1 и 6 мес. после первого введения) вызывает образование протективных антител по крайней мере у 90-95% здоровых взрослых [147].

В условиях иммунодефицита, свойственного уремии, отмечено нарушение продукции таких антител и удлинение сроков их выявления в крови по сравнению со здоровыми [38]. Поэтому для данного контингента больных был предложен усиленный вариант иммунизации, который предполагает увеличение дозы вакцины с более частым ее введением. Вакцина Engerix-B назначается в дозе 40 мкг по схеме 0-1-2-6 мес., а вакцина Н-В-Vax II в дозе 20 мкг по схеме 0-1-6 мес. При необходимости для усиления эффекта рекомендуется дополнительная вакцинация через 12 или 18 месяцев [4, 40, 78, 97, 123]. Такой подход позволяет добиться должного уровня противовирусной защиты у 60-88% вакцинированных больных с тХПН [15, 41, 73].

Следует иметь в виду, что депрессия гуморального

иммунитета выявляется уже на ранней стадии ХПН [85]. Так, по мнению Kohler, [83] это возможно уже при концентрации креатинина плазмы 2-3 мг/%. В связи с этим Jungers и соавт. [74] рекомендуют начинать вакцино-профилактику гепатита В до того, как клиренс креатинина опустится ниже 20 мл/мин.

В настоящее время ведутся исследования, направленные на дальнейшее повышение эффективности вакцинации при тХПН. Весьма перспективным показал себя внутривенный способ дробного введения вакцины [162, 163, 97, 119]. Изучается усиливающий эффект интерлейкина-2 и колоний-стимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) [61, 75, 104]. Haubitz и соавт. [60] сообщили об удачном применении при уремии новой рекомбинантной pre-S1 и pre-S2 вакцины, введение которой позволило получить положительный результат у 71% пациентов, резистентных к стандартной иммунизации, проводившейся ранее.

В настоящее время признается, что наиболее эффективной мерой профилактики вирусного гепатита в центрах ГД является выделение отдельных помещений для проведения процедур гемодиализа инфицированным больным [11, 100]. Однако целесообразность такой изоляции при HCV-инфекции лишь дискутируется. В то время как одни авторы на ней настаивают [47, 130, 131, 132], противники такого подхода полагают [52, 71, 108], что при HCV-инфекции в сравнении с HBV в 1 мл крови содержится в 100-1000 раз меньше вирусных частиц и, следовательно, риск заражения существенно ниже. Кроме того, существует множество генотипов HCV, и, таким образом, нельзя исключить возможность инфицирования разными генотипами вируса. Doherty и соавт. [46] полагают достаточным закрепление за HCV инфицированными пациентами аппаратов «искусственная почка» без выделения отдельных помещений.

Важным фактором предотвращения вирусных гепатитов являются так называемые универсальные меры профилактики [105], представляющие собой систему санитарно-гигиенических правил в отделениях ГД, хорошо зарекомендовавших себя в США и ряде Европейских стран. Главными пунктами этих правил являются: использование персоналом отделений ГД одноразовых перчаток при медицинских манипуляциях, тщательное мытье рук и исключение общих для пациентов предметов пользования. Jadoul и соавт. [70] убедительно показали, как выполнение перечисленных правил позволило полностью предотвратить появление новых случаев гепатита С в 15 центрах ГД Бельгии на протяжении 4,5 лет наблюдения.

Таким образом, вирусные гепатиты являются серьезной проблемой заместительной терапии тХПН. Ее решение представляется возможным только в условиях комплексного подхода, обеспечивающего совокупность необходимых профилактических мероприятий, а также лечения активных форм заболевания у инфицированных пациентов.

### Литература

1. Зубкин М.Л. Вирусные гепатиты. Особенности в условиях заместительной терапии хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 1999; 1: 4-11.
2. Львов Д.К., Миширо С., Селиванов Н.А. и соавт. Распространение генотипов вируса гепатита С, циркулирующих

- на территории Северо-Западной и Центральной частей России. Вопросы вирусологии 1995; 5: 251-253.
3. **Львов Д.К., Самохвалов Е.И., Миширо С.** и соавт. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ. Вопросы вирусологии 1997; 4: 157-161.
  4. **Савин Е.А.** Вирусные гепатиты (частные аспекты проблемы). Санкт-Петербург: Наука, 1996.
  5. **Соринсон С.Н.** Вирусные гепатиты А, В, С, D, E, ни А-Е в клинической практике. Санкт-Петербург: Теза, 1996.
  6. **Aach R.D., Stevens C.E., Hollinger F.B.** et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-1329.
  7. **Alberti A., Morsica G., Chemello L.** et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992; 340: 697-698.
  8. **Alexander G.J.M., Brahm J., Fagan E.A.** et al. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987; 2: 66-69.
  9. **Alter H.J., Purcell R.H., Shih J.W.** et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494-1500.
  10. **Alter H.J.** Chronic consequences of non-A, non-B hepatitis. In: *Current perspectives in hepatology*, (ed. Seeff LB). New York: Plenum Medical Books, 1989: 83-97.
  11. **Alter M.J., Favero M.S., Maynard J.E.** Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 1986; 153: 1149-1151.
  12. **Alter M.J., Margolis H.S., Krawczynski K.** et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1905.
  13. **Bailey G.L., Katz A.I., Hampers C.L., Merrill J.P.** Alterations in serum enzymes in chronic renal failure. *JAMA* 1970; 213: 2263-2265.
  14. **Bekkering F., Brower J., Leroux-Roels G.** et al. Ultrarapid hepatitis C virus clearance by daily high dose interferon in non-responders to standard therapy. *Hepatology* 1997; 26, 4, Pt 2, 1147, 415A.
  15. **Benhamou E., Courouce A.M., Jungers P.** et al. Hepatitis B vaccine: randomized trial in immunogenicity in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1984; 21: 143-147.
  16. **Benvegnu L., Fattovich G., Chemello L.** et al. Reduced incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients treated with alpha interferon. IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Rome (abstract volume) 1996; 307.
  17. **Boker K.H., Ringe B., Kruger M.** et al. Prostaglandin E plus famciclovir – a new concept for the treatment of severe hepatitis B after liver transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1706-1708.
  18. **Booth J.C.L.** Chronic hepatitis C: the virus, its discovery and the natural history of the disease. *J Vir Hepat* 1998; 5: 213-222.
  19. **Brillanti S., Garson J., Foli M.** et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa – resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 1994; 107: 812-817.
  20. **Brillanti S., Masci K., Miglioli M., Barbara L.** Serum IgM antibodies to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C. *Arch Virol* 1993; (suppl. 8): 213-218.
  21. **Bukh J., Wantzin P., Krosgaard K.** et al. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: Failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *J Infect Dis* 1993; 168: 1343-1348.
  22. **Cahen D.L., Van Leeuwen D.J., ten Kate F.J.W.** et al. Do serum ALAT values reflect the inflammatory activity in the liver of patients with chronic viral hepatitis. *Liver* 1996; 16: 105-109.
  23. **Caramelo C., Navas S., Alberola M.L.** et al. Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate and peritoneal fluid. *Nephron* 1994; 66: 470-473.
  24. **Caramelo C., Ortiz A., Aguilera B.** et al. Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 822-828.
  25. **Chan T.M., Lau J.Y.N., Wu P.-C.** et al. Hepatitis C virus genotypes in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 731-734.
  26. **Chan T.M., Lok A.S.F., Cheng I.K.P., Chan R.T.** A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients. *Gastroenterology* 1993; 104: 862-868.
  27. **Chan T.M., Lok A.S.F., Cheng I.K.P., Ng I.O.L.** Chronic hepatitis C after renal transplantation. Treatment with alpha-interferon. *Transplantation* 1993; 56: 1095-1098.
  28. **Chan T.M., Wu P.C., Lau J.Y.N.** et al. Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1414-1419.
  29. **Chemello L., Bonetti P., Cavalletto L.** et al. Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22: 700-706.
  30. **Chemello L., Cavalletto I., Bernardinello E.** et al. Response to ribavirin, to interferon and to a combination of both in patients with chronic hepatitis C and its relation to HCV genotypes. *Hepatology* 1994; 21: (suppl.1): S12 (abstr.).
  31. **Chen K.S., Lo S.K., Lee N.** et al. Superinfection with hepatitis C virus in hemodialysis patients with hepatitis B surface antigenemia: its prevalence and clinical significance in Taiwan. *Nephron* 1996; 73: 158-164.
  32. **Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J.** et al. Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 358-362.
  33. **Chow W.C., Marcellin P., Boyer N.** et al. Interferon retreatment in chronic hepatitis C (CHC) patients after a standard course of interferon therapy. *Hepatology* 1996; 24 (suppl 2): 274A (abstr.).
  34. **Cohen G.A., Goffinet J.A., Donabedian R.K., Conn H.O.** Observations on decreased serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients. *Ann Intern Med* 1976; 84: 275-280.
  35. **Colleoni N., Bucci R., Ribero M.L.** et al. Hepatitis C virus genotype in anti-HCV-positive hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2258-2264.
  36. **Corouce A.M., Pillonell J.** Viral Hepatitis Working Groups of the French Society of Blood Transfusion: transfusion – transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1609-1610.
  37. **Craxi A., Di marco V., Lo Iacono O.** et al. Transfusion-associated chronic hepatitis C: alpha-n1 interferon for 6 vs 12 months. *Hepatology* 1996; 24: 539-546.
  38. **Crosnier J., Degos F., Jungers P.** Dialysis associated hepatitis. In: *Replacement of renal function by dialysis* (ed. Maher JF) Dordrecht: Kluwer Academic, 1989: 881-903.
  39. **Degos F., Grunfeld J.-P.** Liver disease and the kidney. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. (ed. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J.-P et al.) Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998: 2737-2743.
  40. **Delle Volpe M., Caraccio V., Iberti M.** et al. Hepatitis B vaccine in dialysed patients: persistence of antibody titres after 48-month follow-up. *Minerva Urol Nefrol* 1996; 48: 47-50.
  41. **Desmyter J., De Groote G., Colaert J.** et al. Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff. *Lancet* 1983; 2: 1323-1328.
  42. **Di Bisceglie A.M., Goodman Z.D., Ishak K.G.** et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of clinical post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 969.
  43. **Dienstag J.L., Perrillo R.P., Schiff F.R.** et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1657-1661.
  44. **Dienstag J.L., Schiff F.R., Gitlin N.** et al. Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 1996; 24: suppl. 188A (abstr.).
  45. **Dodd R.Y., Popovsky M.A.** and members of the Scientific Section Coordinating Committee. Antibody hepatitis core antigen and the infectivity of the blood supply. *Transfusion* 1991; 31: 443-449.
  46. **Doherty C.C., Girndt M., Gerken G., Kohler H.** The patient with failing renal function. Hepatitis. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. (ed. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J.-P et al.) Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998: 1924-1935.
  47. **dos Santos J.P., Loureiro A., Neto S.M.** et al. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2017-2022.
  48. **Dusheiko J.M.** New treatments for chronic viral hepatitis B. In: *Therapy in liver disease. The pathophysiological Basis of Therapy*. (ed. Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J) Barcelona, Madrid, Paris: Masson, S.A. 1997; 317-330.
  49. **Farci P., Mandas A., Coiana A.** et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.
  50. **Fritsche C., Brandes J.C., Delaney S.R.** et al. Hepatitis C is poor prognostic indicator in black kidney transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1283-1287.
  51. **Geerlings W., Tufveson G., Ehrich J.H.** et al. Report on Management of Renal Failure in Europe, XXIII. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9, (Suppl. I): 6-25.
  52. **Gilli P., Soffritti S., De Paolim Vitali E., Bedani P.L.**



- Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. *Nephrol* 1995; 70: 301-306.
53. **Goffin E., Pirson Y., van Ypersele de Strihou.** Implications of chronic hepatitis B or hepatitis C infection for renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl.6): 88-92.
  54. **Goffin E., Pirson Y., Cornu C.** et al. Outcome of HCV infection after renal transplantation. *Kidney Int* 1994; 45: 551-555.
  55. **Greenberg H., Pollard R., Lutwick L.** et al. Effect of human leucocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976; 295: 517-522.
  56. **Guh J.Y., Lai Y.H., Yang C.Y.** et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69: 459-465.
  57. **Hakim R.M., Lazarus J.M.** Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 238-247.
  58. **Harihara Y., Kurooka Y., Yanagisawa T.** et al. Interferon therapy in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 1994; 26: 2075.
  59. **Haubitz M., Ehlerding G., Beigel A.** et al. Clinical experience with a new recombinant hepatitis-B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 1996; 45: 180-182.
  60. **Heaf J.G.** Liver function tests and pyridoxine levels in uremia. *Nephron* 1982; 30: 131-136.
  61. **Hess G., Kreiter F., Kusters W., Deusch K.** The effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on hepatitis B vaccination in haemodialysis patients. *J Vir Hepat* 1996; 3: 149-153.
  62. **Hess G., Massing A., Rossol S.** et al. Hepatitis C virus and sexual transmission. *Lancet* 1989; 334: 987.
  63. **Hestin D., Guillemin F., Castin N.** et al. Pretransplant hepatitis C virus infection. *Transplantation* 1998; 65: 741-744.
  64. **Honda M., Kaneko S., Sakai A.** et al. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 1144-1149.
  65. **Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M.** The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-356.
  66. **Hoofnagle J.H.** Therapy of acute and chronic viral hepatitis. *Adv Intern Med* 1994; 39: 241-275.
  67. **Houghton M., Weiner A., Han J.** et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; 14: 381-388.
  68. **Hsu H., Wright T., Luba D.** et al. Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with the polymerase chain reaction. *Hepatology* 1991; 14: 763-767.
  69. **Hwang S.J., Lee S.D., Chan C.Y.** et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of Chinese patients with acute post-transfusion hepatitis C. *Hepatology* 1994; 21: 831-836.
  70. **Jadoul M., Cornu S., van Ypersele de Strihou C., UCL Collaborative Group.** Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian multicenter study. *Kidney Int* 1998; 53: 1022-1025.
  71. **Jadoul M.** Should hemodialysed patients with hepatitis C virus antibodies be isolated? *Semin in Dialysis* 1995; 8: 1-3.
  72. **Jeffers L.J., Perez G.O., de Medina M.D.** et al. Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. *Kidney Int* 1990; 38: 320-322.
  73. **Jungers P., Chauveau P., Courouce A.M.** et al. Immunogenicity of the recombinant Genhevac B Pasteur Vaccine against hepatitis B in chronic uremic patients. *J Infect Dis* 1994; 169: 399-402.
  74. **Jungers P., Chauveau P., Loubaris T.** et al. Immune response to hepatitis B vaccine in chronic uremic patients. In: Progress in hepatitis B immunization, (ed. Coursaget P and Tong MJ) Colloque INSERM, John Libbey Eurotext, 1990; 194: 187-195.
  75. **Jungers P., Devillier P., Salomon H.** et al. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uremic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1994; 344: 856-857.
  76. **Kahns M., de Medina M., McNamara A.** et al. Detection of hepatitis C virus RNA in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1491-1497.
  77. **Kao J.H., Chen P.J., La My, Chen D.S.** Superinfection of heterologous hepatitis C virus in a patient with chronic type C hepatitis. *Gastroenterol* 1993; 105: 583-587.
  78. **Khan A.N., Bernardini J., Rault R.M., Piraino B.** Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1996; 16: 370-373.
  79. **Kiyosawa K., Sodeyama T., Tanaka E.** et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-675.
  80. **Klein M., Geoghegan I., Schmidt K.** et al. Conversion of recurrent delta-positive hepatitis infection to seronegativity with famciclovir after liver transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 162-163.
  81. **Kliem V., van den Hoff U., Brunkhorst R.** et al. The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1417-1421.
  82. **Koenig P., Vogel W., Umlauf F.** et al. Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1507-1509.
  83. **Kohler H.** Hepatitis B immunisation in dialysis patients is it worthwhile? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1719-1720.
  84. **Koizumi K., Enomoto N., Kurosaki M.** et al. Diversity of quasispecies in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment. *Hepatology* 1995; 22: 30-32.
  85. **Kurz P., Kohler H., Meuer S.** et al. Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: evidence for a T cell defect. *Kidney Int* 1986; 29: 1209-1213.
  86. **Lai C.-L., Chien R.-N., Leung N.W.Y.** et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-68.
  87. **Lai M.E., Mazzoleni A.P., Argioli F.** et al. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet* 1993; 343: 388-390.
  88. **Lam N., Neumann A., Gretch D.** et al. Dosedependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alpha. *Hepatology* 1997; 26: 226-231.
  89. **Lee W.M.** Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-1745.
  90. **Legendre C., Garrigue V., Le Bihan C.** et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 667-670.
  91. **Lin R., Roach E., Zimmerman M.** et al. Interferon a-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates. *Hepatology* 1995; 23: 487-496.
  92. **Loch T., Kozłowska J., Cianciara J.** et al. Procollagen-III peptide in chronic hepatitis type B and C treated with interferon alpha. Follow up study. *Hepatology* 1997; suppl.1, 26, CO1/163: 218.
  93. **Lok A.S.F., Ghany M.G., Watson G., Ayola B.** Predictive value of aminotransferase and hepatitis B virus DNA levels on response to interferon therapy for chronic hepatitis B. *J Vir Hepat* 1998; 5: 171-178.
  94. **Lok A.S.F., Wu P.-C., Lai C.-L.** et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterol* 1992; 102: 2091-2097.
  95. **Lombardi M., Cerrai T., Dattolo P.** et al. Is the dialysis membrane a safe barrier against HCV infection? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 578-579.
  96. **Manzini P., Amore A., Bonaudo R.** et al. Is HCV RNA detectable in the ultrafiltrate? *Minerva Urol Nefrol* 1996; 48: 75-79.
  97. **Marangi A.L., Giordano R., Montanaro A.** et al. Hepatitis B virus infection in chronic uremia: long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 537-542.
  98. **Marcellin P., Boyer N., Giostra E.** et al. Recombinant human alpha interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: a multicenter randomized controlled trial from France. *Hepatology* 1991; 13: 393-367.
  99. **Marcellin P., Boyer N., Martinot M., Erlinger S.** Interferon therapy in hepatitis C: benefits and limitations. In: Therapy in liver disease. The pathophysiological Basis of Therapy. (ed. Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J) Barcelona, Madrid, Paris: Masson, S.A. 1997: 309-316.
  100. **Martin P., Friedman L.S.** Chronic viral hepatitis and the management of chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 47: 1231-1241.
  101. **Mazzella G., Accogli E., Sottili S.** et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24: 141-147.
  102. **McIntyre P.G., McCruden E.A., Dow B.C.** et al. Hepatitis C virus infection in renal dialysis patients in Glasgow. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 291-295.
  103. **McLaughlin K.J., Cameron S.O., Good T.** et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within British dialysis center. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 304-309.
  104. **Meuer S.C., Dumann H., Meyer zum Buschenfelde K.H.,**

- Kohler H.** Low-dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989; i: 15-18.
105. **MMWR Update.** Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and bloodborne pathogens in health-care setting. *JAMA* 1988; 260: 462-465.
106. **Morales J.M., Campistol J.M., Castellano G.** et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibodies into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-240.
107. **Morales J.M., Munoz M.A., Castellano G.** et al. Impact of hepatitis C in long-functioning renal transplants: a clinicopathological follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25: 1450-1453.
108. **Moyer L.A., Alter M.J.** Hepatitis C virus in the hemodialysis setting: A review with recommendations for control. *Semin in Dialysis* 1994; 7: 124-127.
109. **Muller G.Y., Zabaleta M.E., Arminio A.** et al. Risk factors for dialysis-associated hepatitis C in Venezuela. *Kidney Int* 1992; 41: 1005-1008.
110. **Nanji A.A.**, Decreased activity of commonly measured: cause and clinical significance. *Am J Med Technol* 1983; 49: 241-245.
111. **Nasoff M.S., Zebedee S.L., Inchauspe G., Prince A.M.** Identification of an immunodominant epitope within the capsid protein of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5462-5466.
112. **Neto M.C., Draibe S.A., Silva A.E.B.** et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 240-246.
113. **Nishiguchi S., Kuroki T., Nakatani 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.
114. **Niu M.T., Coleman P.J., Alter M.J.** Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 568-573.
115. **Oguchi H., Miyasaka M., Tokunaga S.** et al. Hepatitis virus infection (HBV and HCV) in eleven Japanese hemodialysis units. *Clin Nephrol* 1992; 38: 36-43.
116. **Oliva J.A., Ercilla G., Mallafre J.M.** et al. Markers of hepatitis C infection among hemodialysis patients with acute and chronic infection: Implications for infection control strategies in hemodialysis units. *Int J Artif Org* 1995; 18: 73-77.
117. **Olmer M., Bouhouareb D., Zandotti C.** et al. Transmission of the hepatitis C virus in hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. *Clin nephrol* 1997; 47: 263-270.
118. **Omata M., Yokosuka O., Takano S.** et al. Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 1991; 338: 914-915.
119. **Ono K., Kashiwagi S.** Complete seroconversion by low-dose intradermal injection of recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Nephron* 1991; 58: 47-51.
120. **Ozgur O., Boyacioglu S., Telatar H., Haberal M.** Recombinant alpha-interferon in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2104-2106.
121. **Paparella M., Tarantino A., Ponticelli C.** How to manage the dialysis patient with chronic viral hepatitis who is consider for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2122-2124.
122. **Payen J.L., Izopet J., Galindo V.** et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for retreatment (RTT) of patients with chronic hepatitis C with prior complete response followed by relapse: a controlled, randomized trial. *Hepatology* 1996; 24 (suppl. 2): 273A (abstr).
123. **Peces R., de la Torre M., Alcazar R., Urra J.M.** Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 239-245.
124. **Pereira B.J.G.** Hepatitis C infection in patients on dialysis. *Semin Dial* 1994; 7: 360-368.
125. **Pereira B.J.G., Levey A.S.** Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-999.
126. **Pereira B.J.G., Milford E.L., Kirkman R.L.** et al. Prevalence of HCV RNA in hepatitis C antibody positive cadaver organs donors and their recipients. *N Engl J Med* 1992; 327: 910-915.
127. **Pereira B.J.G., Milford E.L., Kirkman R.L., Levey A.S.** Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454-460.
128. **Pereira B.J.G., Wright T.L., Schmid, Levey A.S.** for the New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 799-805.
129. **Perrillo R.P., Schiff E.R., Davis G.L.** et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990; 323: 295-301.
130. **Pol S., Romeo R., Zins B.** et al. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialysed patients: significance therapeutic implications. *Kidney Int* 1993; 44: 1097-1100.
131. **Pol S., Thiers V., Carnot F.** et al. Efficacy and tolerance of alpha-2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1995; 47: 1412-1418.
132. **Ponz E., Campistol J.M., Barrera J.M.** et al. Hepatitis C virus antibodies in patients on hemodialysis and after transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1371-1372.
133. **Poynard T., Bedossa P., Chevallier M.** et al. A comparison of three interferon a-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1457-1462.
134. **Rao V.K., Anderson W.R., Kasiske B.L., Dahl D.C.** Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 94: 241-250.
135. **Raptopoulou-Gigi M., Spaia S., Garifallos A.** et al. Interferon-alpha2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1834-1837.
136. **Reichard O., Norkrans J., Fryden A.** et al. Interferon-alpha and ribavirin versus interferon-alpha alone as therapy treatment for chronic hepatitis C – a randomized double-blind placebo controlled study. *Hepatology* 1996; 24: suppl: 356A (abstr).
137. **Rizzetto M., Bordghesio E.** Interferon therapy for chronic hepatitis B and D: an overview. In: *Therapy in liver disease. The pathophysiological Basis of Therapy.* (ed. Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J) Barcelona, Madrid, Paris: Masson, S.A. 1997: 295-300.
138. **Rosina F., Martinotti R., Mattalia A.** Recent developments in the treatment of hepatitis D infection. *Exp Opin Invest Drugs* 1996; 5: 197-205.
139. **Rosina F., Pintus C., Meschievitz C., Rizzetto M.** A randomized controlled trial of a 12 month course of recombinant human interferon alpha in chronic delta (type D) hepatitis: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1991; 13: 1052-1056.
140. **Rostaing L., Izopet J., Baron E.** et al. Preliminary results of treatment chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl.6): 93-96.
141. **Roth D., Zucker K., Cirocco R.** et al. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 1994; 45: 238-244.
142. **Sakamoto N., Enomoto N., Marumo F., Sato C.** Prevalence of hepatitis C virus infection among long-term hemodialysis patients: Detection of hepatitis C virus RNA in plasma. *J Med Virol* 1993; 39: 11-15.
143. **Sampietro M., Badalamenti S., Salvadori S.** et al. High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis units: evidence for nosocomial transmission of HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 911-917.
144. **Schlipkoter U., Roggendorf M., Ernst G.** et al. Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409.
145. **Schreiber G.B., Busch M.P., Kleinman S.H., Korelitz J.J.** The risk of transfusion – transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-1690.
146. **Seeff L.B., Buskell-Bales Z., Wright E.C.** et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-1911.
147. **Sherlock S., Dooley J.** Diseases of the liver and biliary system. Oxford, London, Edinburgh, Malden: Blackwell Science Ltd, 1997: 274-335.
148. **Sherman K.E.** Alanine aminotransferase in clinical practice – A review. *Arch Intern Med* 1991; 151: 260-265.
149. **Simmonds P., Alberti A., Alter H.J.** A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-1324.
150. **Simmonds P., Holmes E.C., Cha T.A.** et al. Classification of hepatitis C virus into six major region genotypes and a series subtypes by phylogenetic analysis of the NS5 region. *J Gen Virol* 1993; 74: 2391-2399.
151. **Simon N., Courouce A.M., Lemarrec N.** et al. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994; 46: 504-511.
152. **Spanish multicenter study group, coordinators Barril G., Traver J.A.** Prevalence of hepatitis C virus in dialysis patients in

Spain. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl. 6): 78-80.

153. **Stempel C.A., Lake J., Kuo G., Vincenti F.** Hepatitis C – its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 273-276.

154. **Stuyver L., Claeys H., Wyseur A.** et al. Hepatitis C virus in hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 1996; 49: 889-895.

155. **Tamura I., Kobayashi Y., Koda T.** et al. Hepatitis C virus antibody in hemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409-1412.

156. **Teder R., Gilson R., Briggs M.** et al. Hepatitis C virus: evidence for sexual transmission. *Brit Med J* 1991; 302: 1299-1302.

157. **Terrault N., Wright T.** Interferon and hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1509-1513.

158. **Tong M., El-Farra N., Reikes A., Co R.** Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-1466.

159. **Tremolada F., Casarin C., Alberti A.** et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 273-281.

160. **Valderrabano F., Jones E.H.P., Mallick N.P.** Report on the management of renal failure in Europe, XXIII. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1-25.

161. **Van Ness M.M., Diehl A.M.** Is liver biopsy useful in evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Int Med* 1989; 111: 473-478.

162. **Vlassopoulos D., Arvanitis D., Lilis D.** et al. Complete success of intradermal vaccination against hepatitis B in advanced chronic renal failure and haemodialysis patients. *Ren Fail* 1997; 19: 455-460.

163. **Waite N., Thomson L., Semple J., Goldstein M.** Increase of hepatitis B (HB) antibody titre (ABT) by repetitive administration of intradermal (id) HB vaccine in chronic haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 402.

164. **Ward K.N., Dhaliwal W., Ashworth K.L.** et al. Measurement of antibody avidity for hepatitis C virus distinguishes primary antibody responses from passively acquired antibody. *J Med Virol* 1994; 43: 367-372.

165. **Warnock L.G., Stone W.J., Wagner C.** Decreased aspartate aminotransferase (SGOT) activity in serum of uremic patients. *Clin Chem* 1974; 20: 1213-1216.

166. **Weiner A.J., Brauer M.J., Rosenblatt J.** et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991; 180: 842-848.

167. **Wejstal R.** Immune-mediated liver damage in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 609-610.

168. **Widell A., Mansson S., Persson N.H.** et al. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995; 60: 642-647.

169. **Wolf P.L., Williams D., Coplton N., Coulson A.S.** Low

aspartate transaminase activity in serum of patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem* 1972; 18: 567-568.

170. **Wong D.K.H., Cheung A.M., O'Rourke K.** et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-323.

171. **Yamaji K., Hayashi J., Kawakami Y.** et al. Long term survey of hepatitis C virus infection in hemodialysis units in Fukuoka, Japan. *J Epidemiol* 1996; 6: 166-171.

172. **Yasuda K., Okuda K., Endo N.** и соавт. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995; 109: 1295-1300.

173. **Yoshioka K., Kakumu S., Wakita T.** et al. Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon-alpha therapy: Relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992; 16: 293-299.

174. **Zanetti A., Tanzi E., Paccagnini S.** et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345: 289-291.

175. **Zeldis J.B., Depner T.A., Kuramoto I.K.** et al. The prevalence of hepatitis C virus antibody among hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1990; 112: 958-960.

176. **Zoulim F., Haem J., Ahmed S.S.** et al. **Ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of 95 patients.** *J Vir Hepat* 1998; 5: 193-198.