Основные достижения в изучении вируса гепатита С и вызываемой им инфекции (материал для подготовки лекции)

Михайлов М.И.^{1, 2},
Мамедов М.К.³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

³ Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, AZ1012, г. Баку, Азербайджанская Республика

Обзор научной литературы посвящен актуальной проблеме отечественного и мирового здравоохранения – гепатиту С (ГС). Представлен анализ основных результатов, полученных при изучении ГС. Рассмотрены: лабораторная диагностика; основные свойства вируса, вызывающего ГС; особенности его эпидемиологии; клинические, патофизиологические и онкологические аспекты ГС; проблемы противовирусного лечения. Особое внимание уделено ГС-инфекции как мультидисциплинарной проблеме здравоохранения. Намечены перспективы борьбы с этой инфекцией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн обзора, написание текста – Михайлов М.И.; написание текста, редактирование – Мамедов М.К.

Для цитирования: Михайлов М.И., Мамедов М.К. Основные достижения в изучении вируса гепатита С и вызываемой им инфекции (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 109–117. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-109-117>

Статья поступила в редакцию 31.03.2020. Принята в печать 31.03.2021.

Ключевые слова:

гепатит С, вирус гепатита С, лабораторная диагностика, эпидемиология, онкологические аспекты, противовирусная терапия

Key achievements in the study of the hepatitis C virus and the infection it causes (material for the preparation of the lecture)

Mikhailov M.I.^{1, 2},
Mamedov M.K.³

¹ I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

³ National Center of Oncology of Ministry of Health of Azerbaijan Republic, AZ1012, Baku, Azerbaijan Republic

The review of scientific literature is devoted to the actual problem of domestic and world health care – hepatitis C (HCV). There is analysis of the main results obtained in the study of the HCV: laboratory diagnostics; the main features of virus; features of epidemiology; clinical, pathophysiological and oncological aspects of HCV; problems of antiviral treatment. The paper focused specifically on HCV infection like multidisciplinary health problem. Prospects for solving this problem were described.

Keywords:

hepatitis C, hepatitis C virus, laboratory diagnostics, epidemiology, oncological aspects, antiviral therapy

Funding. The study had no sponsored.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Contributions. Concept and design of the review, writing of the text – Mikhailov M.I.; writing of the text, editing – Mamedov M.K.

For citation: Mikhailov M.I., Mamedov M.K. Key achievements in the study of the hepatitis C virus and the infection it causes (material for the preparation of the lecture). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (2): 109–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-109-117> (in Russian)

Received 31.03.2020. **Accepted** 31.03.2021.

Минуло 30 лет со времени идентификации вируса гепатита С (ВГС) и его признания возбудителем инфекции, первоначально названной «вирусный гепатит А, ни В», а сегодня широко известной как вирусный гепатит С (ГС).

И хотя основная публикация, посвященная этому событию, увидела свет в 1989 г. [1], существует мнение, что изучение ГС началось почти на 20 лет раньше [2]. В 1971 г. М. Голдфилд (США) на одном из симпозиумов привлек внимание ученых к случаям развития посттрансфузионного вирусного гепатита у пациентов, в сыворотке крови которых не выявлялся антиген вируса гепатита В (ВГВ) [3].

После разработки тест-системы для лабораторного метода диагностики гепатита А (ГА) стало возможным утверждать, что у больных таким посттрансфузионным гепатитом имела инфекция, вызванная неизвестным гепатотропным вирусом [4].

Следует отметить, что к 1975 г. существование неидентифицированного гепатотропного вируса, способного, как и ВГВ, вызывать гепатит и передаваться при гемотрансфузиях, не подвергалось сомнению. Более того, такой посттрансфузионный гепатит А. Принс назвал ГС. Но в номенклатуре вирусных гепатитов, принятой в 1977 г. комитетом экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), такой гепатит было рекомендовано называть предложенным С. Файнстоуном термином «гепатит ни А, ни В (ГНАНВ)» [5].

Начались интенсивные целенаправленные поиски вируса, вызывающего ГНАНВ, и первые успехи в этом направлении были достигнуты в конце 1970-х гг. В 1978 г. группе исследователей из США во главе с Х. Альтером и почти одновременно с ними второй группе американских исследователей, руководимой Э. Тейбором, путем введения шимпанзе материала от больного посттрансфузионным ГНАНВ удалось воспроизвести у приматов гепатит, обусловленный одним из вирусов, этиологически связанным с ГНАНВ [6, 7].

В 1983 г. С. Файнстоун сообщил о выявлении у шимпанзе, инфицированного кровью больного ГНАНВ, вирусных частиц диаметром до 100 нм [8]. В 1985 г. Д. Брэдли из Центра по контролю заболеваний в Атланте, пассируя этот вирус на шимпанзе, установил, что это РНК-содержащий и имеющий липопротеиновый суперкапсид вирус диаметром 60–80 нм. На основании этих данных был сделан вывод о том, что данный вирус является потенциальным возбудителем ГНАНВ [9].

Однако выделить вирус из крови в чистом виде, визуализировать и идентифицировать его не удавалось. Лишь в 1988 г. эта проблема была решена. Тогда возглавляемой М. Хаутоном группой исследователей (К. Чу, Дж. Куо, Э. Уайнер и др.) из калифорнийской фирмы «Кайрон» совместно с Д. Брэдли почти за 2 года трудоемких поисков с помо-

щью генно-инженерной технологии с использованием бактериофага, почти вслепую, удалось выделить РНК этого вируса и путем ее клонирования в прокариотах впервые получить рекомбинантный вирус-специфический белок [1].

Именно последующее использование данного белка в качестве антигена позволило осуществить серологическую идентификацию этого вируса, который позднее ученые назвали вирусом гепатита С (ВГС), а вызываемое им заболевание стали называть ГС. Достигнутый в этом исследовании успех впервые в истории вирусологии продемонстрировал принципиальную возможность идентификации новых вирусов с помощью чисто молекулярно-биологического подхода. Можно сказать, что результаты руководимой М. Хаутоном научной группы имели исключительно важное не только методологическое, но даже идеологическое значение для дальнейшего развития науки, в частности они послужили мощным стимулом к дальнейшим изысканиям по расшифровке этиологии вирусных гепатитов вообще.

Закономерным результатом итогов этих исследований стало то, что в 2000 г. за успехи в изучении ГС премия Ласкера, которая в США является национальным аналогом Нобелевской премии, была присуждена 2 ученым: Х. Альтеру – за разработку экспериментальной модели ГС на приматах и М. Хаутону – за исследования, завершившиеся идентификацией ВГС, и разработку методов лабораторной диагностики ГС. Научно-практическое значение результатов этого исследования заключается в появлении и разработке ряда самостоятельных направлений в изучении различных аспектов ВГС-инфекции.

Лабораторная диагностика

Успехи в лабораторной диагностике ГС стали итогом работы группы М. Хаутона, создавшей технологию получения рекомбинантных белков путем клонирования и транскрипции РНК ВГС в клетках прокариотов. С помощью последних Дж. Куо, совместно с персоналом фирмы «Орто» (США), получил крупный фрагмент вирусного белка и сенсibilизировал им твердофазные носители [10]. Это позволило фирме «Орто» уже в 1989 г. начать выпуск первых в мире коммерческих радиоиммунологической и иммуноферментной тест-систем для выявления антител к белкам ВГС, обозначенным символом «анти-ВГС» (anti-HCV).

Однако из-за низкой чувствительности эти тест-системы нуждались в совершенствовании. Ученые из США и Японии изучили геном ВГС и его белки. Это позволило на основе рекомбинантных вирусных белков уже в 1990 г. создать более совершенные тест-системы II, а затем и III поколения [11].

Параллельно шла разработка и подтверждающих (конформационных) тест-систем, основанных на одновременном раздельном выявлении в одной сыворотке крови антител к различным белкам ВГС на основе иммунного блоттинга. В итоге к 1992 г. было организовано производство тест-систем для выявления антител к нескольким неструктурным белкам ВГС – это обеспечило высокую специфичность результатов обследования пациента [11].

Получив «антигенный» белок ВГС, ученые из компании «Кайрон» выделили консервативные олигонуклеотидные участки РНК, кодирующего в пределах гена этот белок ВГС. Уже в 1990 г. сотрудница компании Э. Уайнер определила в ДНК-копии РНК ВГС последовательности, способные играть роль праймеров в процессе амплифицированного синтеза соответствующих участков генома ВГС [12]. На основе этих праймеров вскоре началось производство коммерческих тест-систем обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР), благодаря которой стала возможна постановка обоснованного этиологического диагноза ГС, в том числе в ранние сроки: в острой фазе и даже во время инкубационного периода, когда anti-HCV еще не выявляются.

После обнаружения выраженной генетической неоднородности изолятов ВГС [11] на основе этого же подхода в 1993 г. были разработаны и тест-системы для ПЦР для определения основных генотипов ВГС, что улучшило и упростило выбор оптимальной тактики лечения больных ГС [11].

Таким образом, из изложенного выше следует, что разработку надежных и чувствительных методов лабораторной диагностики ГС удалось завершить всего лишь через 3 года после идентификации ВГС. Вместе с тем дальнейшее развитие и совершенствование этих методов продолжилось, поскольку ряд вопросов оставался нерешенным.

Так, нерешенным остался вопрос о визуализации частиц ВГС, который разрешился лишь в 1994 г., когда японские вирусологи М. Каито, С. Ватанабе и др. с помощью иммуноэлектронной микроскопии идентифицировали эти частицы и получили первые качественные микрофотографии вирионов ВГС в ультратонких срезах печени [13]. Сложной оказалась задача создания метода детекции антигенов ВГС в крови – решение затрудняла очень низкая концентрация в ней не только вирусных белков, но и самих вирусных частиц. Решить ее удалось лишь спустя 10 лет: в 1999 г. фирма «Орто» начала промышленный выпуск иммуноферментной тест-системы для выявления в сыворотке крови антигена ВГС, что расширило возможности не только диагностики, но и скрининга на инфицированность переливаемой крови [11].

В дальнейшем в диагностике ГС стали использоваться инновационные технологии, в первую очередь группа методов NAT (nucleic acids testing), включающих различные варианты использования амплификационной гибридизации РНК ВГС с разными молекулярными зондами, в первую очередь ПЦР в реальном времени. Использование этих технологий уже стало рутинной методикой. Секвенирование генома ВГС стало применяться для решения практических задач молекулярной эпидемиологии и противовирусной терапии (ПВТ) больных хроническим ГС (ХГС).

Начало XXI в. ознаменовалось использованием в диагностике ГС достижений нанотехнологии, в частности биологических микрочипов, в ячейках которых иммобилизованы соответствующие олигонуклеотидные цепи, играющие роль модифицированных праймеров. Применение биочипов оказалось весьма перспективным, обеспечивая высокую специфичность и чувствительность, оно упростило диагностику ГС в техническом отношении [14].

Успехи лабораторной диагностики ГС привели к созданию ряда лабораторных и биохимических методов исследования, которые позволяли достаточно объективно определить степень фиброза ткани печени без выполнения пункционной биопсии [15]. Эти методы использовались в клинической практике и были вытеснены таким прецизионным методом, как транзисторная эластометрия печени [16].

Основные свойства вируса

Были получены и изучены структура вирусного генома и его механизмы репродукции. Репродукция вируса была воспроизведена и изучена как *in vivo* (на шимпанзе, новорожденных мышах и др.), так и *in vitro* (в клетках почек эмбриона свиньи, печени бестимусных мышей, в лимфоцитах человека и др.). Однако большинство клеточных систем оказалось малоприспособлено для получения достаточных количеств ВГС [17].

В таксономическом отношении ВГС был включен в род *Hepacivirus* (гепацивирус) в семействе флавивирусов. Поиски аналогов этого вируса у высших приматов не дали результатов. В то же время менее 10 лет назад были идентифицированы новые группы гепацивирусов грызунов, летучих мышей, лошадей, собак и низших обезьян, которые не тождественны ВГС. Гепацивирус человека ВГС, вероятно, филогенетически отделился от других гепацивирусов примерно 1600–2000 тыс. лет назад и, скорее всего, это произошло на территории Восточной Африки (первичный эндемичный район) [18].

Установлено, что ВГС отличается выраженной гетерогенностью. По принятой в 2013 г. и пересмотренной в 2019 г. Международным комитетом по таксономии вирусов новой классификации ВГС выделено 7 генотипов (от 1 до 7), каждый генотип включает субтипы (их указывают буквами от а до w); субтипы представлены множеством квазивидов [19]. Предполагается, что ВГС разделился на генотипы уже в процессе циркуляции ВГС среди людей, причем разные генотипы возникли в разные периоды времени. Вероятно, это произошло 550–1500 лет назад. Большинство субтипов ВГС появились как итог разделения генотипов примерно 70–300 лет назад [18].

Изначально существование генотипов, субтипов и квазивидов ВГС считали результатом мутаций. Лишь в начале XXI в. было показано, что они могут быть и продуктами генетической рекомбинации, именно поэтому в 2005 г. в классификацию была введена такая единица, как рекомбинантная форма ВГС. В классификации, принятой в 2005 г., отмечено, что генетическая дивергенция не превышает 30% между генотипами, 15% – между субтипами и 2% – между квазивидами [20].

Следует отметить, что группа ученых во главе с Ч. Райсом в США и Р. Бартеншлагером с коллегами в Германии в конце XX в. разработала устойчивую клеточную систему репродукции ВГС *in vitro*, позволявшую исследовать процесс экспрессии вирусной РНК и функциональную активность различных белков вируса в процессе репродукции, вплоть до формирования новых вирионов [21]. Позднее именно эта система, позволявшая оценить характер влияния тех или иных агентов на репродукцию ВГС в живых гепатоцитах, была использована при поиске современных противовирусных препаратов.

И, наконец, было установлено, что изначально предполагаемая облигатная гепатотропность ВГС оказалась относительной, так как ВГС мог репродуцироваться в ряде клеток непеченочного типа [17]. Более того, было показано, что ВГС практически лишен прямой цитопатической активности в отношении гепатоцитов, а их разрушение при ГС является результатом включения вирусом аутоиммунных механизмов цитодеструкции [17]. Одновременно было установлено, что ВГС обладает выраженными лимфотропными, в том числе отчетливыми иммунотропными, свойствами, объясняющими нередкое развитие при ГС иммунологических и гематологических расстройств [17]. ВГС успешно уклоняется от неблагоприятного воздействия факторов иммунной защиты организма человека, что создает основу для длительной персистенции вируса в организме [17].

Эпидемиология и особенности распространения

Внедрение методов лабораторной диагностики в практику позволило детально изучить проявления эпидемического процесса ГС. В эпидемиологическом отношении ГС имеет 3 отличия от ГВ: 1) резистентность ВГС к действию факторов окружающей среды значительно ниже, чем у ВГВ, поэтому он быстро инактивируется в пределах вторичных факторов передачи вируса; 2) концентрация ВГС в сыворотке крови очень мала, поэтому контактный механизм (и, главное, половой путь) передачи при ГС менее значим, чем при ГВ; 3) роль вертикального пути инфицирования при ГС значительно выше, чем при ГВ [22].

Выяснилось, что спектр групп с высоким риском инфицирования ВГС имеет отличия от таковых при ВГВ: основной группой при ГС являются люди, внутривенно потребляющие психоактивные вещества (ПАВ). Группой высокого риска при ГС являются реципиенты множественных переливаний крови и ее компонентов.

Уже в начале изучения проблем ВГС было установлено, что он является причиной развития не только посттрансфузионных гепатитов, что ГС имеет глобальное распространение, регистрируется на всех континентах и может считаться убиквитарной инфекцией. Согласно оценкам ВОЗ, в 2016 г. число людей с ГС в мире составляло около 80 млн, причем число вновь инфицированных ВГС достигало 3 млн человек, а число умерших от ГС и его осложнений составило около 700 тыс. [23].

К настоящему времени имеются обширные данные, отражающие особенности распространения ГС во многих регио-

нах мира, выделены несколько типов территорий, характеризующихся различной степенью (низкой, умеренной, высокой и очень высокой) ее эндемичности, определяемой по превалентности anti-HCV у населения. Широкое распространение инфекции побудило мировое сообщество признать ГС одной из глобальных проблем современной медицины [23].

Время и причины эпидемического распространения ВГС из региона, где он сформировался, долго оставались неизвестными. Лишь менее 10 лет назад ответы на эти вопросы удалось получить с помощью методов филодинамического и филогеографического анализа. Оказалось, что ВГС, возникший в регионе Восточной Африки и циркулировавший среди местного населения, начал свое «перемещение» за пределы этого региона в период интенсивного вывоза из региона рабов в XVIII–XIX вв. [18]. Именно тогда он был завезен в регион Карибского бассейна и в страны Европы и в их многочисленные колонии. На протяжении последующих почти 200 лет продолжалось распространение вируса по миру, хотя все это время эпидемический процесс ГС был скрыт. Определенные закономерности выявлены при анализе особенностей распределения разных генотипов ВГС по различным географическим регионам. Эти особенности, вероятно, косвенно отражают пути «миграции» вируса из одних регионов в другие. Разработка и применение подходов к изучению указанных особенностей генетического разнообразия заложили основы молекулярной эпидемиологии ГС в мировом масштабе [18]. В настоящее время процесс «глобализации» ГС можно разделить на 6 периодов: 1) проникновение ВГС в европейскую и североамериканскую популяцию – 1700–1850 гг.; 2) низкая активность эпидемического процесса из-за ограниченности сферы использования парентеральных медицинских манипуляций – 1851–1913 гг.; 3) первичная активизация эпидемического процесса в годы Первой мировой войны и после нее – 1914–1940 гг.; 4) интенсивное распространение инфекции из-за начавшегося во время Второй мировой войны расширения масштабов переливания крови и инфузионного введения лекарств – 1941–1960 гг.; 5) рост числа потребителей внутривенных ПАВ – 1960–1990 гг.; 6) постепенное снижение интенсивности циркуляции ВГС и многократное снижение заболеваемости посттрансфузионным ГС в развитых странах в результате ужесточения контроля за переливанием крови и широкомасштабных превентивных мероприятий в службе заготовки и переливания крови – с 1991 г. по настоящее время [22].

Клинические и патофизиологические аспекты гепатита С

Сбор информации о клинических проявлениях посттрансфузионного ГС начался еще до идентификации ВГС, и важнейшие особенности течения этого варианта болезни были известны уже к 1990 г. [24].

Позднее было показано, что инкорпорация ВГС всегда ведет к развитию острого ГС (ОГС), который у 85–90% заболевших протекает в безжелтушной форме и не сопровождается яркой клинической симптоматикой. Степень повышения

активности аминотрансфераз и билирубина в сыворотке крови, как правило, незначительна. Нередко ВГС-инфекция клинически никак не проявляется. Поэтому у большинства больных ОГС остается нераспознанным. Исходом ОГС может быть выздоровление и элиминация вируса по прошествии 6–8 мес (примерно у 25–40% больных), развитие ХГС и продолжительная персистенция (примерно у 60–75% переболевших ОГС) [17]. Конечным итогом ХГС является формирование цирроза печени (ЦП). Этот процесс может занимать многие годы. У небольшой части больных ЦП в дальнейшем развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [24].

Причины выздоровления одних больных и хронизация инфекции у других больных ОГС до конца не ясны. Эти процессы связывают с иммунологическими особенностями организма пациентов. Около 10 лет назад выяснилось, что частота хронизации инфекции зависит от полиморфизма гена интерлейкина-28b (IL-28b): при его СС-варианте она минимальна (частота до 20%), а при ТТ-варианте – максимальна (до 80%); при СТ-варианте гена она близка к среднему значению [25]. Полиморфизм этого гена оказался также в числе факторов детерминации ответа на ПВТ больных ХГС [26]. В 2004 г. было установлено, что у небольшой части людей ГС может протекать в форме так называемого оккультного ГС, отличительным признаком которого является отсутствие в сыворотке крови РНК ВГС на фоне ее выявления в гепатоцитах и/или в мононуклеарных клетках крови [27]. Причины этого явления пока не установлены.

Используя ряд эпигенетических механизмов, ВГС может уклоняться от действия факторов иммунной системы. Для ГС характерен низкий уровень виремии, который не обеспечивает интенсивную стимуляцию иммунного ответа. Кроме того, генетические факторы организма (антигены HLA I класса) ослабляют презентацию вирус-специфических белков на поверхности инфицированных гепатоцитов, что способствует формированию малоинтенсивного иммунного ответа. Это обуславливает субклиническую форму течения у большинства больных ХГС [28].

Внепеченочные и онкологические аспекты гепатита С

К середине 1990-х гг. стало ясно, что характеристики ГС не в полной мере соответствуют основным дефинициям инфекций, лежащих в основе определения вирусных гепатитов, поскольку при нем, кроме печени, страдают другие органы и системы [29]. Из-за этого ГС стал объектом интереса ученых и специалистов из других отраслей клинической и теоретической медицины [30]. Оказалось, что почти у половины больных ХГС могут развиваться около десятка разнородных соматических заболеваний и синдромов, объединенных под рубрикой «внепеченочные проявления» (ВПП) ГС, с которыми могут столкнуться терапевты, дерматологи, невропатологи и даже офтальмологи. Следует отметить, что ВПП выявляются и при ГВ, но лишь у 10–15% больных [31]. Установленные ВПП ГС, включали поражения органов, которые выявлялись не только в сочетании с гепати-

том, но и как самостоятельные заболевания, протекающие без клинико-лабораторных признаков патологии печени, что позволило научной школе академика Е.М. Тареева еще в 1990-е гг. предположить и рассматривать ГС, как и ГВ, в качестве системного заболевания [32]. Более того, обнаружилось, что ВГС обладает выраженными лимфотропными и иммуотропными свойствами, исследование которых сформировало самостоятельный иммунологический аспект изучения ГС [33].

Существенное значение и научно-практический интерес ГС представляет для онкологов. Такой интерес впервые возник в 1989 г. после сообщения М. Коломбо, обнаружившего высокую частоту выявления anti-HCV у больных ГЦК и указавшего на вероятную связь ХГС с этой опухолью [34]. В 1994 г. комиссия Международного агентства по изучению рака подтвердила существование связи у половины регистрируемых в мире случаев ГЦК с ГС и отнесла ВГС к канцерогенным факторам для человека [35]. Однако возникновение ГЦК у больных ХГС в рамках традиционной молекулярно-генетической парадигмы канцерогенеза противоречило ряду фактов, а именно: ВГС не считался онкогенным вирусом, ГЦК возникает лишь спустя годы после заражения ВГС и возникновению ГЦК у больных ХГС всегда предшествует развитие ЦП. Поэтому ХГС признается фактором, формирующим в организме приобретенную предрасположенность к развитию ГЦК, а ЦП считается эпигенетическим фактором, выступающим в роли своеобразного факультативного предрака печени [35].

Следующий онкологический аспект ХГС сформировался к середине 1990-х гг., когда было установлено, что наличие ХГС значительно повышает риск возникновения некоторых В-клеточных неходжкинских лимфом (ЛФ) [33]. Далее выяснилось, что проведение ПВТ пациентам с ВГС-ассоциированными ЛФ в большинстве случаев обеспечивает регрессию этих заболеваний [36]. Механизмы формирования этих ЛФ пока точно не установлены, хотя есть мнение, что появление таких ЛФ – результат реализации лимфотропных свойств ВГС, и в частности его способности инициировать поликлональную активацию В-лимфоцитов [33].

Третий онкологический аспект ГС недавно сформулирован в связи с появлением данных, что эта инфекция заметно повышает риск развития не только ГЦК и ЛФ, но и других внепеченочных злокачественных опухолей [30]. В 2015–2016 гг. установлено, что у больных ХГС значительно чаще возникает рак легкого, пищевода, желудка и некоторых других органов [37].

Четвертый аспект связан с частым обнаружением ГС у онкологических больных профильных стационаров, что относит эту болезнь к числу одной из часто встречающихся интеркуррентных инфекций, широко распространенных в клиниках онкологического профиля [22].

Последний аспект ГС состоит в том, что у больных 30, инфекция может отягощать течение и ухудшать прогноз некоторых 30 (рака молочной железы и ЛФ), негативно влиять на результаты лечения ряда 30, быть фактором, затрудняющим использование лучевой и химиотерапии из-за риска усиления их побочных эффектов и развития печеночной недостаточности [38].

Проблемы противовирусной терапии гепатита С

Первую попытку проведения ПВТ больным пост-трансфузионным ГНАВ предпринял Д. Хуфнейджл в США, в 1986 г. он использовал курсовое парентеральное введение одного из препаратов рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа [39]. Этот метод стали использовать с 1991 г., несмотря на выявленные недостатки (наличие нежелательных явлений, эффект лишь примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов), оставался единственным методом ПВТ больных ХГС до середины 1990-х гг. Начиная с 1995 г. введение препаратов ИФН в течение 6–12 мес начали сочетать с пероральным приемом рибавирина (этот подход назвали комбинированной ПВТ), что повысило показатель эффективности ПВТ в среднем до 50% [40]. Однако эффективность этой ПВТ зависела от генотипа вируса, полиморфизма гена *IL-28b* – ее применение сопровождалось побочными эффектами и имело противопоказания к назначению, что стимулировало поиск альтернативных и более совершенных методов этиотропной терапии ХГС [17]. В 1998–1999 гг. появились препараты пегилированных ИФН (ПЭГ-ИФН), эффективность которых увеличилась в среднем до 70%, и эта схема стала называться «золотым стандартом» лечения ХГС [40]. Однако недостатки, присущие препаратам ИФН, включая ПЭГ-ИФН, а также невозможность в ряде случаев их назначения при ЦП ограничивало использование ИФН. Успехи в расшифровке молекулярных механизмов репродукции ВГС и открытие потенциальных «мишеней» для направленного воздействия на процесс воспроизводства вируса с помощью противовирусных лекарств привели к созданию таблетированных форм противовирусных препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД). Первые из этих препаратов (телапревир и боцепревир) заметно повышали эффективность лечения, но обладали рядом нежелательных явлений [41]. Назначение следующих ПППД повысило частоту достижения устойчивого вирусологического ответа до 90% и сократило продолжительность ПВТ. Стало возможным их использование и при ЦП [41].

Гепатит С как мультидисциплинарная проблема

Глобальное распространение ГС и неуклонно прогрессирующее течение его к осложнениям, связанным с поражением как печени, так и других органов и систем, требуют привлечения врачей разных специальностей для разрешения этих проблем, включая представителей как профилактического, так и теоретического звена медицины. Для преодоления социально-экономических последствий ВГС-инфекции также нужны специалисты, готовые решать немедицинские (социально-экономические) задачи, что обуславливает мультидисциплинарный характер проблемы ГС.

Перечислим некоторые области здравоохранения, в которых часто выявляют больных ХГС в качестве возможного источника инфекции при нарушении и/или несоблюдении мер индивидуальной и общественной профилактики либо

обнаружении ХГС в качестве сопутствующего заболевания: пациенты наркологических и психиатрических клиник – потребители ПАВ; больные ВИЧ-инфекцией; больные с хроническими заболеваниями, требующие неоднократных госпитализаций и проведения парентеральных вмешательств (гематология, туберкулез, хроническая болезнь почек, требующая использования гемодиализа, и др.), включая персонал этих учреждений. Вертикальный путь передачи ВГС требует умелого выполнения всех лечебно-профилактических мероприятий акушерами и неонатологами для обеспечения эпидемиологической безопасности новорожденных.

Одной из важных задач, связанных с ВГС-инфекцией, является обеспечение безопасности при переливании крови и ее препаратов.

Перспективы борьбы

Одной из особенностей стратегии борьбы с ГС на современном этапе следует считать отсутствие вакцины против ГС. Попытки создать такую вакцину предпринимаются более четверти века. Трудности развития этого направления связаны с тремя моментами. Во-первых, отсутствует экспериментальная модель инфекции на животных, пригодная для исследований по вакцине. Во-вторых, ВГС быстро изменяет свои антигенные свойства. В-третьих, механизмы формирования иммунологической защиты при ГС до конца не выяснены.

Именно отсутствие реальных перспектив создания вакцины в обозримом будущем побудило экспертов ВОЗ в 2015 г. высказать мнение о том, что вторым направлением борьбы с ГС должна стать ПВТ с использованием современных высокоэффективных и широкодоступных ПППД, повсеместное применение которых впервые в истории вирусологии может стать полноценной альтернативой вакцинации против ГС.

Это мнение стало основой принятой ВОЗ в 2016 г. программы «Глобальная стратегия по вирусным гепатитам», рассчитанной на 2016–2021 гг. Было подчеркнуто, что важным условием для успешной реализации этого направления должно стать широкое производство дженериков ПППД, доступных по стоимости для экономически бедных и развивающихся стран, в которых сосредоточено наибольшее число больных ХГС. Применение этих ПППД сможет значительно снизить численность больных в качестве потенциальных источников инфекции и, соответственно, скорость распространения ВГС в мировом сообществе [42].

Эксперты ВОЗ считают, что борьба против ГС по этим двум направлениям даже на протяжении последующих 15 лет сможет свести к минимуму число больных ХГС – потенциальных источников инфекции. И хотя, вероятно, этого времени может не хватить для достижения основной цели, проведение такой борьбы с ГС, несомненно, приблизит нас к реальной возможности ликвидировать ГС как проблему мирового масштаба [42].

Таким образом, можно утверждать, что в области изучения ГС и борьбы с ВГС-инфекцией за минувшие 30 лет достигнута действительно немалые, а в некоторых направлениях

впечатляющие успехи. Это означает, что мировое научное сообщество вместе со службами здравоохранения ряда стран мира всего за 30 лет смогли обуздать ранее неизвестную инфекцию.

Более того, мировое научное сообщество и органы здравоохранения вплотную подошли к моменту, когда

можно будет ГС не считать серьезной угрозой для людей, а вызываемую ВГС инфекцию можно будет полностью контролировать. И, наконец, учитывая, что ВГС-инфекция является антропонозом, появляется надежда на то, что уже в недалеком будущем станет реальной задача по эрадикации этой инфекции в глобальном масштабе.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлов Михаил Иванович (Mikhail I. Mikhailov)* – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, научный руководитель Института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: michmich2@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

Мамедов Мурад Киясович (Murad K. Mamedov) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора Национального центра онкологии Минздрава Азербайджана, Баку, Азербайджанская Республика

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

ЛИТЕРАТУРА

1. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science*. 1989. Vol. 244, N 4902. P. 359–362. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2523562>
2. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К 20-летию идентификации вируса гепатита С // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010. № 5. С. 120–124.
3. Goldfield M., Bill J., Black H. et al. Hepatitis associated with the transfusion of HBsAg-negative blood // *Hepatitis and Blood Transfusion*. New York: Grune and Stratton, 1972: 353–361.
4. Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purcell R.H., Alter H.J., Holland P.V. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B // *N. Engl. J. Med.* 1975. Vol. 292, N 15. P. 767–770. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM197504102921502>
5. Успехи в изучении вирусного гепатита. Серия технических докладов ВОЗ № 602. Женева, 1978. 68. с. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO_TRS_602_rus.pdf?sequence=2&isAllowed=y (дата обращения: 03.08.2020)
6. Alter H., Purcell R., Holland P., Popper H. Transmissible agent «non-A, non-B» hepatitis // *Lancet*. 1978. Vol. 1. P. 459–463. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)90131-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90131-9)
7. Tabor E., Gerety R., Drucker J. et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee // *Lancet*. 1978. Vol. 1. P. 463–466. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)90132-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90132-0)
8. Feinstone S.M., Mihalik K.B., Kamimura T., Alter H.J., London W.T., Purcell R.H. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform // *Infect. Immun.* 1983. Vol. 41, N 2. P. 816–821. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.41.2.816-821.1983>
9. Bradley D., McCaustland K., Cook E. et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small enveloped virus // *Gastroenterology*. 1985. Vol. 88. P. 773–779. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90150-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90150-7)
10. Kuo G., Choo Q., Alter H. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis // *Science*. 1989. Vol. 244. P. 362–364. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2496467>
11. Hepatitis C Virus. 2nd ed. / ed. H.W. Reesink. Basel : Karger, February 6, 1998. 270 p.
12. Weiner A., Kuo G., Bradley D. et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis // *Lancet*. 1990. Vol. 335. P. 1–3. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90134-q](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90134-q)
13. Kaito M., Watanabe S., Tsukiyama-Kohara K. et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study // *J. Gen. Virol.* 1994. Vol. 75, pt 7. P. 1755–1760. DOI: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-75-7-1755>
14. Mao H., Zhang H., Zhang H., Zhao J., Lu Z., Jin G. et al. Clinical evaluation of a colorimetric oligonucleotide chip for genotyping hepatitis C virus // *Clin. Biochem.* 2010. Vol. 43, N 1–2. P. 214–219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.09.013>
15. Halfon P., Munteanu M., Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008. Vol. 32, N 6. Suppl. 1. P. 22–39. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(08\)73991-5](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(08)73991-5)
16. Geng X.X., Huang R.G., Lin J.M., Jiang N., Yang X.X. Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Saudi J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, N 4. P. 294–303. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.187603>
17. Hepatitis C virus / eds P. Karayiannis, J. Main, H. Thomas. London : International Medical Press, 2009. 210 p.
18. Жебрун А.Б., Калинина О.В. Вирусный гепатит С: эволюция эпидемического процесса, эволюция вируса // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016. № 1. С. 102–112. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-1-102-112>
19. HCV Classification. International Committee on Taxonomy of Viruses. URL: https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification
20. Иванов А.В., Кузякин А.О., Кочетков С.Н. Молекулярная биология вируса гепатита С // *Успехи биологической химии*. 2005. № 45. С. 37–86. URL: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/iva nov.pdf>
21. Мамедов М.К. Вирусный гепатит С: за полвека от гипотезы до Нобелевской премии // *Биомедицина (Баку)*. 2020. Т. 18, № 4. С. 4–10. DOI: <https://doi.org/10.24411/1815-3917-2020-11817>
22. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Теоретические основы эпидемиологии и профилактики трансфузионных вирусных инфекций / под ред. М.И. Михайлова. Баку : Элм, 2012. 249 с.
23. Global report on access to hepatitis C treatment. WHO, Oct 2016. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250625/WHO-HIV-2016.20-eng.pdf>
24. Кетиладзе Е.С., Фаворов М.О. Вирусный гепатит ни А, ни В // *Успехи гепатологии* / под ред. А.Ф. Блюгера. Рига : РМИ. 1982. Вып. 10. С. 316–328.

* Автор для корреспонденции.

25. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // *Nature*. 2009. Vol. 461, N 7265. P. 798–801. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08463>
26. Matsuura K., Watanabe T., Tanaka Y. Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 29, N 2. P. 241–249. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.12475>
27. Austria A., Wu G.Y. Occult hepatitis C virus infection: a review // *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2018. Vol. 6, N 2. P. 155–160. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00053>
28. Ocal S., Selcuk H., Korkmaz M., Altun R., Yildirim A.E., Akbas E. Effect of HLA on hepatitis C virus clearance and persistence in anti-HCV-positive end-stage renal disease patients // *Saudi J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, N 3. P. 175–181. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.133007>
29. Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savey L., Desbois A.C., Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2016. Vol. 3, N 1. P. 3–14. DOI: <https://doi.org/10.1177/2049936115585942>
30. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Семененко Т.А., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты // *Мир вирусных гепатитов*. 2005. № 2. С. 4–12.
31. Лопатина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // *Вирусные гепатиты. Информационный бюллетень*. 2000. № 2. С. 5–6. URL: <https://medi.ru/info/8168/>
32. Мамедов М.К. Внепеченочные проявления инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С // *Современные достижения азербайджанской медицины*. 2008. № 2. С. 51–55. URL: http://maam-journal.az/download/dost_n2_2008.pdf
33. Мамедов М.К., Михайлов М.К. Вирус гепатита С – от смешанной криоглобулинемии к лимфомам // *Медицинская вирусология*. 2007. № 1. С. 197–204.
34. Colombo M., Kuo G., Choo Q. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma //

- Lancet*. 1989. Vol. 2. P. 1006–1008. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91016-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91016-7)
35. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах канцерогенеза, ассоциированного с вирусами гепатитов В и С. *Азербайджанский журнал онкологии*. 2006. № 1. С. 132–138.
36. Shimono J., Miyoshi H., Kato T. et al. Hepatitis C virus infection is an independent prognostic factor in follicular lymphoma // *Oncotarget*. 2017. Vol. 9, N 2. P. 1717–1725. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23138>
37. Liu X., Chen Y., Wang Y. et al. Cancer risk in patients with hepatitis C virus infection: a population-based study in Sweden // *Cancer Med.* 2017. Vol. 6, N 5. P. 1135–1140. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.988>
38. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Оценка онкологических аспектов в изучении вирусного гепатита С // *Инфекционные болезни: новости, мнения обучение*. 2019. Т. 8, № 2. С. 59–63. DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12008>
39. Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B., Rustgi V., Di Bisceglie A., Peters M. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 315, N 25. P. 1575–1578. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198612183152503>
40. Мамедов М.К. Развитие этиотропной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С – успехи, разочарования и надежды // *Современные достижения азербайджанской медицины*. 2014. № 2. С. 3–13. URL: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2014.pdf
41. Мамедов М.К. Таргетная терапия вирусного гепатита С: вчера, сегодня и завтра // *Биомедицина (Баку)*. 2015. № 1. С. 3–8. URL: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2015.pdf
42. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO, June 2016. 56 p. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=60EF076DFCBB828D213FFEB526FA2C9F?sequence=1>

REFERENCES

1. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244 (4902): 359–62. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2523562>
2. Mikhailov M.I., Mamedov M.K. To the 20th anniversary of the identification of the hepatitis C virus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2010; 5: 120–4. (in Russian)
3. Goldfield M., Bill J., Black H., et al. Hepatitis associated with the transfusion of HBsAg-negative blood. In: *Hepatitis and Blood Transfusion*. New York: Grune and Stratton, 1972: 353–61.
4. Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purcell R.H., Alter H.J., Holland P.V. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975; 292 (15): 767–70. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM197504102921502>
5. Advances in the study of viral hepatitis. WHO Technical Report Series No. 602. Geneva, 1978: 68. p. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO_TRS_602_rus.pdf?sequence=2&isAllowed=y (date of access August 3, 2020) (in Russian)
6. Alter H., Purcell R., Holland P., Popper H. Transmissible agent «non-A, non-B» hepatitis. *Lancet*. 1978; 1: 459–63. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)90131-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)90131-9)
7. Tabor E., Gerety R., Drucker J., et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. *Lancet*. 1978; 1: 463–66. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)90132-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)90132-0)
8. Feinstone S.M., Mihalik K.B., Kamimura T., Alter H.J., London W.T., Purcell R.H. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. *Infect Immun*. 1983; 41 (2): 816–21. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.41.2.816-821.1983>
9. Bradley D., McCaustland K., Cook E., et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small enveloped virus. *Gastroenterology*. 1985; 88: 773–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90150-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90150-7)

10. Kuo G., Choo Q., Alter H., et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989; 244: 362–4. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2496467>
11. *Hepatitis C Virus*. 2nd ed. Edited by H.W. Reesink. Basel: Karger, February 6, 1998: 270 p.
12. Weiner A., Kuo G., Bradley D., et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1990; 335: 1–3. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90134-q](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90134-q)
13. Kaito M., Watanabe S., Tsukiyama-Kohara K., et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol*. 1994; 75 (pt 7): 1755–60. DOI: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-75-7-1755>
14. Mao H., Zhang H., Zhang H., Zhao J., Lu Z., Jin G., et al. Clinical evaluation of a colorimetric oligonucleotide chip for genotyping hepatitis C virus. *Clin Biochem*. 2010; 43 (1–2): 214–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.09.013>
15. Halfon P., Munteanu M., Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32 (6 Suppl 1): 22–39. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(08\)73991-5](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(08)73991-5)
16. Geng X.X., Huang R.G., Lin J.M., Jiang N., Yang X.X. Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22 (4): 294–303. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.187603>
17. *Hepatitis C virus*. Edited by P. Karayiannis, J. Main, H. Thomas. London: International Medical Press, 2009: 210 p.
18. Zhebrun A.B., Kalinina O.V. Viral hepatitis C: evolution of the epidemiologic process, evolution of the virus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2016; (1): 102–12. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-1-102-112> (in Russian)
19. HCV Classification. International Committee on Taxonomy of Viruses. URL: https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification
20. Ivanov A.V., Kuzyakin A.O., Kochetkov S.H. Molecular biology of the hepatitis C virus. *Uspekhi biologicheskoy khimii [Advances in Bio-*

- logical Chemistry]. 2005; (45): 37–86. URL: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/ivanov.pdf> (in Russian)
21. Mamedov M.K. Viral hepatitis C: from hypothesis to Nobel Prize within half of century. *Biomedicine (Baku)*. 2020; 18 (4): 4–10. DOI: <https://doi.org/10.24411/1815-3917-2020-11817> (in Russian)
22. Mamedov M.K., Dadasheva A.E. Theoretical basis of epidemiology and prevention of transfusion viral infections. Edited by M.I. Mikhailov. Baku: Elm, 2012: 249 p. (in Russian)
23. Global report on access to hepatitis C treatment. WHO, Oct 2016. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250625/WHO-HIV-2016.20-eng.pdf>
24. Ketiladze E.S., Favopov M.O. Viral hepatitis neither A nor B. Edited by A.F. Blyuger. Success of Hepatology. Riga: RML. 1982; 10: 316–28. (in Russian).
25. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461 (7265): 798–801. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08463>
26. Matsuura K., Watanabe T., Tanaka Y. Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29 (2): 241–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.12475>
27. Austria A., Wu G.Y. Occult hepatitis C virus infection: a review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018; 6 (2): 155–60. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00053>
28. Ocal S., Selcuk H., Korkmaz M., Altun R., Yildirim A.E., Akbas E. Effect of HLA on hepatitis C virus clearance and persistence in anti-HCV-positive end-stage renal disease patients. *Saudi J Gastroenterol*. 2014; 20 (3): 175–81. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.133007>
29. Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savey L., Desbois A.C., Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3 (1): 3–14. DOI: <https://doi.org/10.1177/2049936115585942>
30. Mamedov M.K., Mikhailov M.I., Semenenko T.A., Dadasheva A.E. Transfusional viral hepatitis: conventional and non-conventional aspects. *Mir vipusnykh gepatitov [The World of Viral Hepatitis]*. 2005; (2): 4–12. (in Russian)
31. Lopatina T.H. Chronic hepatitis C: extrahepatic manifestations, features of the clinical course, diagnosis. *Virusnye gepatity. Informatsioniy byulleten' [Viral Hepatitis. Information Bulletin]*. 2000; (2): 5–6. URL: <https://medi.ru/info/8168/> (in Russian)
32. Mamedov M.K. Extrahepatic manifestation of infections caused with hepatitis B and C viruses. *Sovremennye dostizheniya azerbajjanskoy meditsiny [Modern Achievements of Azerbaijan Medicine]*. 2008; (2): 51–5. URL: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2008.pdf (in Russian).
33. Mamedov M.K., Mikhailov M.K. Hepatitis C virus – from mixed cryoglobulinemia to lymphomas. *Meditsinskaya virusologiya [Medical Virology]*. 2007; (1): 197–204. (in Russian).
34. Colombo M., Kuo G, Choo Q., et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1989; 2: 1006–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91016-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91016-7)
35. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. Modern ideas about the molecular genetic mechanisms of carcinogenesis associated with hepatitis B and C viruses. *Azerbajjanskiy zhurnal onkologii [Azerbaijan Journal of Oncology]*. 2006; (1): 132–8. (in Russian)
36. Shimono J., Miyoshi H., Kato T., et al. Hepatitis C virus infection is an independent prognostic factor in follicular lymphoma. *Oncotarget*. 2017; 9 (2): 1717–25. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23138>
37. Liu X., Chen Y., Wang Y., et al. Cancer risk in patients with hepatitis C virus infection: a population-based study in Sweden. *Cancer Med*. 2017; 6 (5): 1135–40. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.988>
38. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. Assessment of oncological aspects in the study of viral hepatitis C. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2019; 8 (2): 59–63. DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12008> (in Russian)
39. Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B., Rustgi V., Di Bisceglie A., Peters M., et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986; 315 (25): 1575–8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198612183152503>
40. Mamedov M.K. Development of etiotropic therapy of chronic viral hepatitis C patients – successes, disappointments and hopes. *Sovremennye dostizheniya azerbajjanskoy meditsiny [Modern Achievements of Azerbaijan Medicine]*. 2014; (2): 3–13. URL: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2014.pdf (in Russian).
41. Mamedov M.K. Targeted therapy of hepatitis C: yesterday, today and tomorrow. *Biomeditsian (Baku) [Biomedicine (Baku)]*. 2015; (1): 3–8. URL: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2015.pdf (in Russian)
42. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO, June 2016: 56 p. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=60EF076DFCB828D213FFEB526FA2C9F?sequence=1>