

# Изменения специфического гуморального иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С при противовирусной терапии

■ Л.И. Николаева<sup>1</sup>, Е.В. Петрова<sup>2</sup>, В.В. Макашова<sup>2</sup>,  
А.И. Флоряну<sup>2</sup>, М.А. Яковенко<sup>2</sup>, Г.А. Шипулин<sup>3</sup>,  
В.В. Малиновская<sup>4</sup>, А.К. Токмалаев<sup>2</sup>, М.И. Михайлов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»,

<sup>2</sup>ФГУО «Российский университет дружбы народов»

<sup>3</sup>ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии»  
Роспотребнадзора

<sup>4</sup>ФГУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», РАМН, Москва

## Введение

По оценкам экспертов, около 1,4 – 2,4% населения нашей страны имеют маркеры инфицирования вирусом гепатита С (ВГС) [2, 4]. Подавляющее большинство этих людей – хронические вирусносители [13, 17]. Персистентная ВГС-инфекция имеет прогрессирующее течение, приводящее к формированию цирроза печени – в 20 – 30% случаев, к первичной гепатоклеточной карциноме – в 8 – 15%, к терминальному поражению печени – в 0,5 – 1%, к внепеченочным проявлениям – в 11 – 62% [1, 6, 10, 17]. Эпидемиологическая ситуация по данной инфекции неблагоприятная, ожидается удвоение количества инфицированных людей в мире к 2015 – 2020 годам [7].

Современная терапия гепатита С основывается на применении различных препаратов интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) в комбинации с рибавирином или ремантадином [3, 14, 18]. Эффективность этиотропного лечения при гепатите С оценивается по трем критериям: вирусологическому, биохимическому и морфологическому, что позволяет контролировать изменения в вирусной нагрузке и динамику патологических процессов. Вне контроля остается специфический иммунный ответ, характеризующий напряженность борьбы между иммунной системой и вирусом. Первые попытки анализа специфического гуморального ответа при ИФН- $\alpha$ -терапии относятся к 90-х годам прошлого века, когда был установлен факт статистически достоверного снижения титров антител против фрагментов нескольких вирусных белков [12, 16, 20]. Дальнейшего развития этот подход не имел, в основном из-за нестандартности лабораторных вариантов тест-систем.

В настоящее время существуют удобные коммерческие иммуноферментные тест-системы, позволяющие определять антитела к отдельным вирусным белкам. Как известно, геном ВГС кодирует девять крупных полипептидов: три структурных – капсидный (кор) и два оболочечных (E1 и E2) и шесть неструктурных (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b). Большое значение при серодиагностике ВГС-инфекции имеют антитела к антигенам кор и NS3, так как в этих вирусных белках находятся высокоиммунодоминантные и консервативные по структуре В-клеточные эпитопы. Гуморальный ответ на кор-белок формируется быстро при острой ВГС-инфекции, усиливается при хроническом гепатите и сохраняется пожизненно у большинства выздоровевших людей [15, 19]. Антитела к антигенам NS4a и NS4b, как и ко всем NS-белкам, являются серологическими показателями репликации вируса, а анти-NS5a IgG интересны тем, что имеют наиболее короткий временной период выявления в крови [8, 9].

Целью данного исследования был анализ закономерностей динамики специфических антител на отдельные вирусные антигены (кор, NS3, NS4ab, NS5a) при разных результатах ИФН- $\alpha$ -терапии у больных хроническим гепатитом С.

## Материалы и методы

Срок пациентов (30 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 60 лет, без маркеров острых вирусных гепатитов А, В, D, E и ВИЧ-инфекции) с хроническим гепатитом С составили две анализируемые группы. Первая группа – лечебная: 20 пациентов, прошедших

6- или 12-месячный курс противовирусной терапии; вторая группа – сравнения: 15 больных с естественным течением данной инфекции.

Образцы сывороток были собраны в период с декабря 2001 по февраль 2005 года и хранились в аликвотах при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Для выявления анти-ВГС IgG были использованы тест-системы Immunosomb II HCV («Organics», Израиль) и РекомбиБест анти-ВГС-спектр (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Величины титров антител к отдельным вирусным белкам определяли в тест-системе РекомбиБест анти-ВГС-спектр при двукратном разведении сывороток начиная с титра 1/5, но при высоких титрах – с разведения 1/100 или 1/1000. Специфические антитела класса IgM выявляли и титровали в тест-системе РекомбиБест анти-ВГС-IgM-стрип (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Активность сывороточных аланин- и аспартаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ соответственно) определялась кинетическим методом. Нормальный диапазон их значений 3 – 40 МЕ/л.

РНК ВГС выявляли в сыворотке крови методами обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции, используя тест-набор АмплиСенс HCV-240/ВКО-440 (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Генотипирование вирусной РНК выполняли при помощи тест-набора АмплиСенс HCV-генотип (ЦНИИ эпидемиологии, Москва).

Количественные данные выражались как среднее арифметическое значение со средней ошибкой (m). Достоверность различий параметров в группах пациентов рассчитана по  $\chi^2$ -критерию Пирсона с учетом поправки Йетсена [5]. Результаты считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализируемую лечебную группу составили 25 пациентов (20 мужчин и 5 женщин) с хроническим гепатитом С (ХГС), ни у кого ранее не проводилась ИФН- $\alpha$ -терапия. Основные характеристические параметры этой группы представлены в таблице 1. Большинство участников (21 человек – 84%) имели

анти-ВГС IgM, которые являются показателями процесса образования новых вариантов вируса. Индивидуальные значения титров анти-кор IgG имели широкий диапазон значений – от 1/400 до 1/32000 (табл. 1). Уровни этих антител находятся в зависимости от вирусной нагрузки и длительности инфекции. По окончании противовирусной терапии наблюдался первичный позитивный только биохимический или еще и вирусологический результат у 15 пациентов, полностью безуспешным лечение оказалось для 10 человек.

У 5 пациентов с негативным результатом терапии выявлена РНК ВГС субтипа 3а и у 5 человек – 1b. Больные с вирусом субтипа 3а получали в течение 6 месяцев виферон и рибомидил в оптимальных дозах, а пациенты с субтипом 1b – пегинтрон с рибавирином. После 6 месяцев безуспешного лечения терапия была прекращена. У всех пациентов до терапии были выявлены анти-ВГС IgM, величины титров 1/5 – 1/20, преобладающее значение – 1/10 (табл. 1). Интенсивность гуморального ответа против капсидного белка находилась в диапазоне 1/2000 – 1/32 000 (преобладающий титр 1/16 000). Отличительная особенность этих пациентов – стабильные уровни анти-кор и анти-NS IgG как в течение всего курса терапии, так и через 6 – 12 месяцев после окончания лечения.

У 4 пациентов (2 мужчин и 2 женщины) лечебной группы в процессе терапии нормализовались активности АлАТ и АсАТ, но постоянно выявлялась РНК ВГС. Двое участников имели вирус субтипа 1b и еще двое – 3а. Три пациента получали в течение года стандартный курс реаферона и рибомидила, участник с субтипом 3а – в течение 6 месяцев виферон и рибомидил в оптимальных дозах. Печеночные ферменты нормализовались в первый – третий месяц у 3 человек и на 6-й месяц у пациента, находящегося на виферонотерапии. Только у одного участника (мужчина, вирус субтипа 1b) как за все время лечения, так и через 6 месяцев после терапии не обнаружено никаких изменений в интенсивности анти-ВГС IgM и IgG. У остальных трех человек на одно разведе-

Таблица 1.  
Характеристические параметры в двух группах больных, определенные перед началом наблюдения

Параметры	Лечебная группа (25 n)	Группа сравнения (15 n)
Средний возраст, годы	27,4	38,8
Мужчины	20	10
Женщины	5	5
Активность АлАТ (превышение нормы)	2,0 $\pm$ 1,6	1,8 $\pm$ 0,8
Активность АсАТ (превышение нормы)	1,8 $\pm$ 0,9	1,7 $\pm$ 1,1
Встречаемость субтипов:		
1b	44,0% (11 чел.)	46,7% (7 чел.)
2a	8,0% (2)	6,7% (1)
3a	48,0% (12)	46,7% (7)
Диапазон титров анти-ВГС IgM и преобладающий титр	1/5 – 1/20 1/10	1/5 – 1/40 1/20
Диапазон титров анти-кор IgG и преобладающий титр	1/400 – 1/32 000 1/8000	1/1000 – 1/16 000 1/2000

дение снизились уровни только анти-ВГС IgM, уровень специфических IgG был стабильным. Через 6 – 12 месяцев после окончания лечения у одного участника (мужчина, вирус субтипа 1b) печеночные ферменты превысили верхнее значение нормы, в крови вновь появилась вирусная РНК, титры анти-ВГС IgM и IgG вернулись к исходным величинам. У остальных пациентов уровни специфических антител сохранили значения, характерные для последнего месяца терапии.

Одиннадцать человек (10 мужчин и 1 женщина) из лечебной группы имели первичный позитивный биохимический и вирусологический результат к 6 – 12-му месяцу комбинированной терапии рефероном и рибомудилом. В крови этих пациентов выявлена РНК ВГС субтипа 1b (2 пациента), 2a (1 пациента) и 3a (7 пациентов). В течение первых трех месяцев терапии уровни печеночных ферментов нормализовались у 9 человек, к 6-му месяцу – еще у 2 участников, имевших самые высокие показатели АлАТ (4,3 и 5,3 нормы) и АсАТ (2,5 и 4,0 нормы). Вирусная РНК перестала определяться в крови с 3-го по 12-й месяц лечения. При этом у пациентов обнаружены следующие закономерности динамики специфического гуморального ответа: снижение анти-ВГС IgM начиналось с 1 – 3-го месяца и продолжалось до конца терапии, к 3 – 6-му месяцу уменьшались титры IgG против антигенов кор и хотя бы одного белка NS, к 6-му месяцу снизился уровень IgG против 2 – 4 анти-

генов (табл. 2). Различия в динамике титров анти-ВГС IgM и IgG против нуклеокапсидного белка и антигенов NS3, NS4ab, NS5a между пациентами с полностью успешной и безуспешной терапией были статистически достоверны ( $p = 0,03$ ).

Через 6 месяцев после окончания лечения у одного пациента (2-118) активности печеночных ферментов превысили нормальные значения и анти-ВГС IgM вернулись к исходному уровню. Через 12 месяцев после окончания терапии у 2-х участников (2-7, 2-86) активности печеночных ферментов превысили нормальные значения, у одного из них титры специфических антител поднялись до исходного уровня (2-7) и появилась РНК, у другого участника (2-86) титры антител увеличились, но сохранили значения ниже начального уровня.

Сопоставление клинических, биохимических и вирусологических параметров, определенных до начала терапии, у пациентов с разными результатами ИФН- $\alpha$ -терапии представлено в таблице 3 и на рисунке 1. В нашем наблюдении, так же как и в других [22], у пациентов с позитивным результатом лечения уровень вирусной нагрузки был ниже, чем у участников с безуспешной терапией. У пациентов с позитивным биохимическим результатом исходно были самыми низкими уровни печеночных ферментов (табл. 3). У больных с позитивным вирусологическим и биохимическим результатами лечения реже выявлялись анти-ВГС IgM и титр их был ниже, а уровень

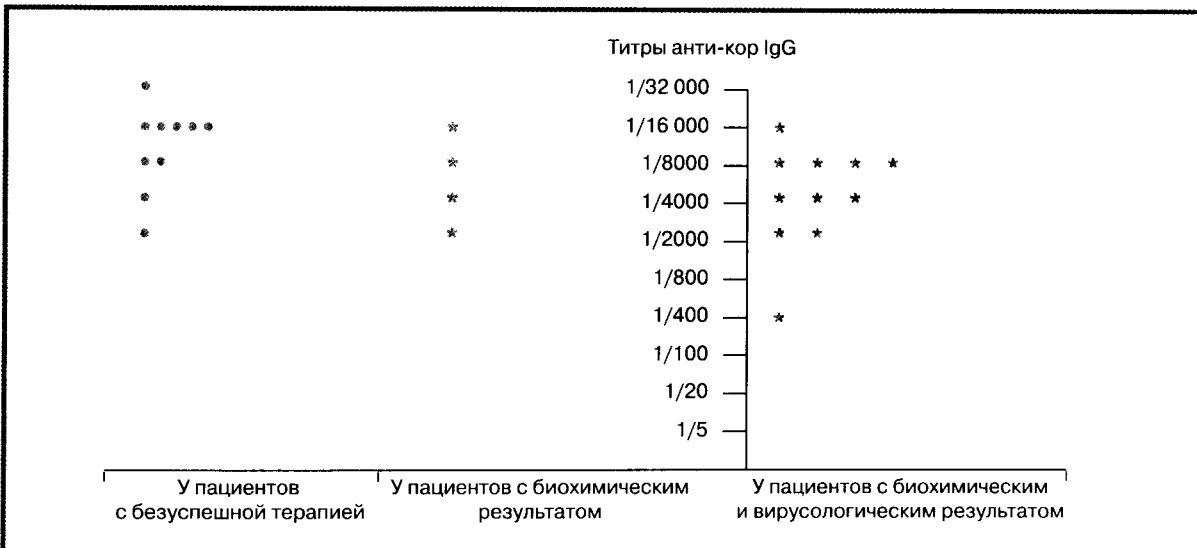
**Таблица 2.**  
**Динамика титров специфических антител на примере 4-х пациентов с первичным позитивным биохимическим и вирусологическим результатом терапии**

Шифр	Маркеры	Перед терапией	1-й месяц	3-й месяц	6-й месяц	10-й месяц	12-й месяц
2-7	Анти-ВГС IgM	1/5	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
	Анти-кор IgG	1/8000	1/8000	1/4000	1/4000	1/4000	1/4000
	Анти-NS3	1/400	1/400	1/400	1/200	1/200	1/200
	Анти-NS4 IgG	1/800	1/400	1/400	1/200	1/200	1/200
	Анти-NS5 IgG	1/20	1/20	1/20	1/10	1/10	1/5
2-77	Анти-ВГС IgM	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
	Анти-кор IgG	1/400	1/400	1/400	1/200	1/200	1/100
	Анти-NS3 IgG	1/400	1/400	1/400	1/200	1/200	1/200
	Анти-NS4 IgG	1/400	1/400	1/400	1/200	1/100	1/100
2-86	Анти-NS5 IgG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
	Анти-ВГС IgM	1/20	1/20	1/10	1/10	1/10	1/10
	Анти-кор IgG	1/8000	1/8000	1/4000	1/4000	1/4000	1/4000
	Анти-NS3 IgG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
	Анти-NS4 IgG	1/20	1/20	1/10	1/10	1/10	1/10
2-118	Анти-NS5 IgG	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
	Анти-ВГС IgM	1/10	1/10	1/10	1/5	1/5	1/5
	Анти-кор IgG	1/8000	1/8000	1/8000	1/8000	1/8000	1/8000
	Анти-NS3 IgG	1/20	1/20	1/20	1/10	1/10	1/10
	Анти-NS4 IgG	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100
	Анти-NS5 IgG	1/200	1/200	1/200	1/100	1/100	1/100

Таблица 3.  
Характеристические особенности групп пациентов с разным итогом терапии

Параметры	Пациенты с негативным результатом терапии (10 n)	Пациенты с позитивным биохимическим результатом (4 n)	Пациенты с полным позитивным результатом (11 n)
Активность АлАТ (превышение нормы)	2,1 ± 0,9	1,2 ± 0,3	3,0 ± 1,5
Активность АсАТ (превышение нормы)	0,9 ± 0,4	0,7 ± 0,4	1,9 ± 1,1
Вирусная нагрузка (МЕ/мл)	3,6 × 10 <sup>6</sup> – 2,0 × 10 <sup>8</sup>	5,3 × 10 <sup>6</sup> – 7,0 × 10 <sup>7</sup>	1,2 × 10 <sup>6</sup> – 6,9 × 10 <sup>7</sup>
Наличие анти-ВГС IgM и преобладающий титр	100%	1/10	80%
	100%	1/10	1/5
Преобладающие титры анти-кор IgG	1/8000 – 1/16 000	Нет преобладающего значения	1/4000 – 1/8000

Рисунок 1.  
Титры антител к антигену кор у пациентов с разными результатами терапии перед началом лечения



анти-кор IgG не превышал 1/8000, за исключением одного пациента. Однако различия в титрах были статистически недостоверными.

Группу сравнения составили 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин) с естественным течением ХГС, у большинства из которых отсутствовали жалобы на состояние здоровья, и факт инфицирования у 4 человек был выявлен случайно.

Основные клинические, биохимические и вирусологические параметры этой группы представлены в таблице 1. Анти-ВГС IgM обнаружены у 10 (66,7%) пациентов. Наиболее интенсивный гуморальный ответ (антитела класса G) был направлен против нуклеокапсидного белка (табл. 4). В течение 2-х лет наблюдения за этими пациентами титры специфических IgG против исследуемых белков ВГС были постоянными, но наблюдались колебания активностей сывороточных АлАТ и АсАТ и титров анти-ВГС IgM на 1 – 3 разведения (табл. 4).

Как показали ранее М. Белд (M. Beld) с соавторами, перед элиминацией вируса гепатита С у инфицированных людей наблюдается значительное снижение уровня антител к антигенам NS3 и NS5a [9]. Исследуя течение экспериментальной ВГС-инфекции у шимпанзе, С.Э. Бассетт (S.E. Bassett) с соавторами обнаружили, что слабый гуморальный ответ на белки

NS3 и NS4ab и быстрое исчезновение антител к антигену NS5a наблюдаются только у тех животных, у которых впоследствии происходила эрадикация вируса [8]. По-видимому, исчезновение антител к неструктурным белкам вируса является показателем начала элиминации ВГС и с учетом наших данных, представленных в этой статье, может рассматриваться как иммунологическое подтверждение успешного течения терапии.

В начале 1990-х годов рядом исследователей была обнаружена зависимость между снижением титров анти-кор IgG и позитивным результатом ИФН-α-терапии [12, 20]. Позже Й.М. Парк (Y.M. Park) с соавторами проводили изучение динамики титров антител против химерного рекомбинантного белка, содержащего фрагменты антигенов кор и NS3, перед ИФН-α-терапией и после нее [16]. Эти авторы обнаружили статистически значимое ( $p = 0,0135$ ) снижение титров антител к химерному антигену кор-NS3 у пациентов с позитивным биохимическим и вирусологическим результатом через 12 месяцев после окончания терапии. Как показали наши исследования, изменения в титрах антител к отдельным белкам ВГС наблюдаются в более ранний период – с 3 – 6-го месяца терапии.

Длительное выявление анти-ВГС IgM при ХГС вызвано появлением новых генетических вариантов ви-

Таблица 4.

Данные значений титров специфических антител, активности печеночных ферментов и субтипов ВГС на примере 6 пациентов с естественным течением ХГС

Шифры больных	Анти-ВГС IgM	IgG против антигенов:				ААТ, АсАТ/субтип ВГС
		core	NS3	NS4(ab)	NS5a	
1	1/10 – 1/20	1/4000	1/2000	1/400	1/2000	2,1 – 2,5 N, 1,2 – 1,4 N/ 1b
2	1/20 – 1/40	1/8000	1/2000	1/2000	1/2000	3,2 – 4,9 N, 1,6 – 3,0 N/ 2a
3	Нет	1/4000	1/200	1/400	1/200	2,0 N, 1,5 N/ 1b
6	1/5	1/16000	1/400	1/20	Нет	N, N/ 3a
8	1/5 – 1/20	1/8000	1/4000	1/800	Нет	2,5 – 3,0 N, 1,5 – 2,1 N/ 3a
4	1/20 – 1/40	1/2000	1/2000	1/40	Нет	1,3 – 1,5 N, 1,1 – 1,2 N/3a

руса. Установлена позитивная корреляционная зависимость между определением анти-кор IgM и наличием в крови РНК ВГС из области, кодирующей белок кор [11, 21]. Дж.Х. Као (J.H. Kao) и Н. Юки (N. Yuki) с соавторами обнаружили статистически значимое снижение анти-кор IgM у пациентов с позитивным результатом ИФН- $\alpha$ -терапии [11, 21]. При высоком уровне анти-ВГС IgM (более чем 3-кратное превышение порогового значения оптической плотности – «cut-off») больные реже достигают позитивных результатов при ИФН- $\alpha$ -терапии по сравнению с теми пациентами, у которых анти-ВГС IgM имели меньшее значение [21].

В нашем исследовании все пациенты, взятые на ИФН- $\alpha$ -терапию, имели 1 – 2-кратное превышение «cut-off») и не удалось выявить статистически значимой зависимости между титрами этих антител и результатом лечения.

Итак, в представленной нами работе в группе сравнения с естественным течением ХГС в течение 2-х лет наблюдения не обнаружена динамика титров антител класса G против четырех отдельных антигенов ВГС, в отличие от группы пациентов с ИФН- $\alpha$ -терапией. Вероятно, динамика этих антител при естественном течении ХГС происходит за более длительный промежуток времени. В подгруппах с успешным и безуспешным результатом терапии у больных были сопоставимы данные по возрасту, полу, по активностям печеночных ферментов, по субтипам вируса и по интенсивности гуморального ответа. Но начиная с 3 – 6-го месяца терапии у этих лиц намечались различия в динамике титров IgM и IgG против антигенов вируса кор, NS3, NS4ab, NS5a. Изменения в уровнях антител продолжались до конца терапии и были статистически достоверны ( $p = 0,03$  при учете снижения титров против 3-х и более антигенов). Очевидно, что для оценки эффективности специфической терапии у больных ХГС можно проводить мониторинговые тесты по выявлению снижения уровня специфических антител как в процессе терапии, так и после нее.

### Выводы

1. Наряду с вирусологическим, биохимическим и морфологическим критериями эффективности специфической терапии существует иммунологический (антительный) критерий.
2. Иммунологическим показателем успешной ИФН- $\alpha$ -терапии является снижение титров IgM и IgG против антигенов кор, NS3, NS4ab, NS5a начиная с 3 – 6-го месяца лечения.

### Литература

1. Игнатова Е.М. Внепеченочные проявления хронического гепатита С / Игнатова Е.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. // Тер. арх. 1998. Т. 70. С. 9 – 16.
2. Селиванов Е.А. Основные показатели деятельности службы крови России в 2002 г. / Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтярева И.Н. и др. // Трансфузиология. 2003. Т. 4 (№ 4). С. 6 – 28.
3. Учайкин В.Ф. Лечение хронических гепатитов В и С у детей вифероном в комбинации с альгиремом (ремантадином) / Учайкин В.Ф., Ковалев О.Б., Чередниченко Т.В. и др. // Детские инфекции. 2003. Т. 4 (5). С. 13 – 18.
4. Шляхтенко Л.И. Системный подход к изучению эпидемического процесса гепатитов В и С // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2003. № 4. С. 15 – 19.
5. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований // СПб.: Изд-во «Военно-Медицинская академия», 2002. С. 34 – 57.
6. Alter M.J. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994 / Alter M.J., Kruszon-Moran D., Nainan O.V. et al. // N. Engl. J. Med. 1999. V. 341. P. 556 – 562.
7. Armstrong G.L. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States / Armstrong G.L., Alter M.J., McQuillan G.M., Margolis H.S. // Hepatology. 2000. V. 31. P. 777 – 782.
8. Bassett S.E. Analysis of hepatitis C virus-inoculated chimpanzees reveals unexpected clinical profiles / Bassett S.E., Brasky K.M., Lanford R.E. // J. Virol. 1998. V. 72. P. 2589 – 2599.
9. Beld M. Quantitative antibody responses to structural (core) and nonstructural (NS3, NS4 and NS5) hepatitis C virus proteins among seroconverting injecting drug users: impact of epitope variation and relationship to detection of HCV RNA in blood. / Beld M., Penning M., van Putten M. et al. // Hepatology. 1999. V. 29. P. 1288 – 1298.
10. Hadziyannis S. J. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection // J. Viral. Hepat. 1997. V. 4. P. 9 – 28.
11. Kao J.H., Immunoglobulin M antibody response to hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C / Kao J.H., Lai M.Y., Chen P.Y., Chen D.S. // J. Formos. Med. Assoc. 1997. V. 96. P. 825 – 828.

12. Kawano S. Clinical usefulness of an assay for hepatitis C virus core in the diagnosis of non-A, non-B hepatitis and monitoring of the response to interferon therapy / Kawano S., Tanaka M., Fujiyama S. et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1994. V. 9. P. 217 – 222.
13. Memon M.I., Memon M.A. Hepatitis C: an epidemiological review. *J. Viral. Hepat.* 2002. V. 9. P. 84 – 100.
14. Moradpour D., Blum H.E. Current and evolving therapies for hepatitis C. // *Eur. J. Gastroent. Hepatol.* 1999. V. 11. P. 1199 – 1201.
15. Nikolaeva L.I. Virus-specific antibody titers in different phases of hepatitis C virus infection. / Nikolaeva L.I., Blokhina N.P., Voronkova N.V. et al. // *J. Viral. Hepat.* 2002. V. 9. P. 19 – 25.
16. Park Y. Monitoring antibody titers to recombinant Core-NS3 fusion polypeptide is useful for evaluating hepatitis C virus infection and responses to interferon-alpha therapy / Park Y., Byun B., Choi J. et al. // *J. Korean. Med. Sci.* 1999. V. 14. P. 165 – 170.
17. Seeff L.B. Natural history of hepatitis C. // *Am. J. Med.* 1999. V. 107. P. 10-15.
18. Strader D.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. / Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B. // *Hepatol.* 2004. V. 39 (4). P. 1147 – 1171.
19. Yamagushi N. Humoral immune response in Japanese acute hepatitis patients with hepatitis C virus infection / Yamagushi N., Tokushige K., Yamauchi K., Hayashi N. // *Can. J. Gastroenterol.* 2000. V. 14. P. 593 – 598.
20. Yuki N. Quantitative analysis of antibodies to hepatitis C virus during interferon-a therapy / Yuki N., Hayashi N., Hagiwara H. et al. // *Hepatology.* 1993. V. 17. P. 960 – 965.
21. Yuki N. The significance of immunoglobulin M antibody response to hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C. / Yuki N., Hayashi N., Ohkawa K. et al. // *Hepatology.* 1995. V. 22. P. 402 – 406.
22. Zeuzem S. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha2a // *Gastroenterol.* 2001. V. 120. P. 1438 – 1470.