

# Противовирусная терапия хронического гепатита С: современный взгляд на проблему

Д.м.н., проф. И.Г. БАКУЛИН, к.м.н. Ю.Г. САНДЛЕР

## Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты лечения гепатита С

По данным ВОЗ, в 2007 г. число носителей вируса гепатита С в мире составляло около 180 млн человек (то есть 3% населения планеты). При этом ежегодно регистрировалось 3–4 млн новых случаев гепатита С. Можно предположить, что рост заболеваемости будет сохраняться на том же уровне, в первую очередь из-за отсутствия профилактических вакцин против HCV-инфекции. В подтверждение сказанному, по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, в России за последние 10 лет наблюдается постоянная тенденция к повышению заболеваемости ХГС, уровень которой в 2009 г. составил почти 41 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Кроме того, не вызывает сомнения факт, что ХГС является наиболее частой причиной развития цирроза печени (ЦП), печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и, как следствие, основным показанием к ортотопической транс-

*Лечение хронического гепатита С (ХГС) – одна из самых обсуждаемых тем в гастроэнтерологии и гепатологии. Связано это с высоким удельным весом ХГС в структуре хронических заболеваний печени как в нашей стране, так и за рубежом. В последние годы в лечении данной нозологии достигнуты немалые успехи. В статье обсуждаются результаты современной противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов с ХГС, особое внимание уделяется препаратам с прямым антивирусным действием (ингибиторы протеаз и полимераз).*

плантации печени (ОТП) в развитых странах [1]. Следует также помнить, что в 65–85% случаев острая HCV-инфекция переходит в хроническую.

В связи с вышеизложенным важное значение имеет прогноз заболеваемости на ближайшие десятилетия. Специалисты подсчитали, как будет прогрессировать частота HCV-ассоциированных заболеваний в США в течение 20 лет, начиная с 2009 г. (рис. 2). Было показано, что число больных с «продвинутой» стадией заболевания (выраженный фиброз/цирроз печени) к 2029 г.

увеличится в 4 раза. Прогнозируется, что еще больше увеличится частота ГЦК и число ОТП по поводу HCV-инфекции, примерно так же вырастут и затраты на медицинское обеспечение данной категории пациентов. По-видимому, следует ожидать похожей динамики HCV-ассоциированных заболеваний и в нашей стране.

В последние годы достаточно часто обсуждаются вопросы фармакоэкономики ПВТ, которые, на наш взгляд, связаны с достижением устойчивого вирусологического ответа (УВО).



## Основные диагностические мероприятия при хроническом гепатите С

- физикальные данные (с оценкой ИМТ);
- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, сахар, инсулин, железо, ферритин, ОЖСС), коагулограмма (МНО, АЧТВ), аутоантитела (по показаниям), криоглобулины (по показаниям);
- анализ крови на гормоны щитовидной железы (ТТГ, а-ТПО);
- анализ крови на HCV РНК (качественный + количественный), генотип HCV;
- УЗИ печени, селезенки, воротной и селезеночной вены;
- пункционная биопсия печени или неинвазивная диагностика фиброза печени (эластометрия, фибротесты);
- анализ крови на  $\alpha$ -фетопроtein;
- анализ крови на HBsAg, а-HIV;
- анализ крови на генетические маркеры: IL-28B (CC, CT, TT).

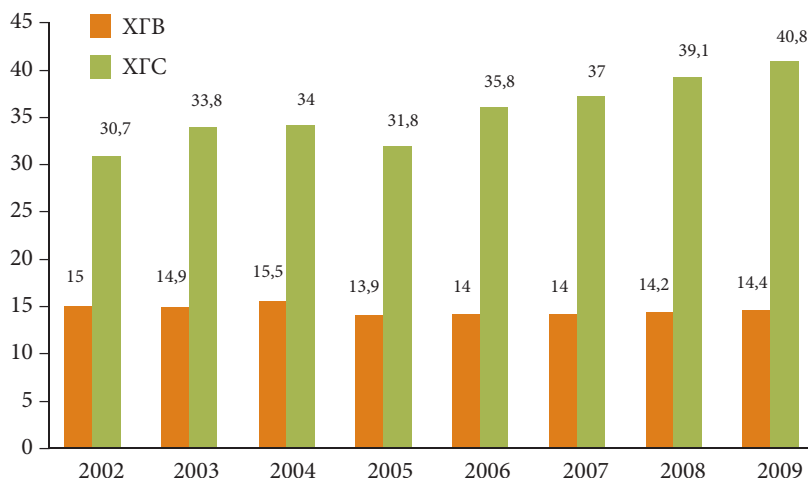


Рис. 1. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в РФ в 2002–2009 гг. (на 100 тыс. населения) [19]

На сегодняшний день имеются данные, что при наличии УВО вероятность авиремии в течение 5 лет превышает 99%, а достижение УВО может свидетельствовать о клиническом излечении больного ХГС [2].

С другой стороны, один из последних метаанализов, посвященных значению УВО, показал, что частота декомпенсации ЦП, развития ГЦК и смерти от заболеваний печени у больных ХГС с выраженным фиброзом в случаях терапевтической неудачи составляет около 2–3% в год, в то время как у пациентов, достигших УВО, относительный риск составил лишь 0,16–0,23% [3]. Приводятся также данные, что экономическая эффективность противовирусного лечения ХГС сопоставима с эффективностью таких

широко проводимых лечебно-профилактических мероприятий, как лечение артериальной гипертонии, скрининг на рак молочной железы и колоректальный рак и т.д. (Wright J., Weinstein M., 1998).

## Современные подходы к диагностике при ХГС

ХГС у большинства пациентов имеет мало- или бессимптомное течение, что требует точности при выполнении диагностических тестов у пациентов данной категории. Выполнение диагностического алгоритма необходимо не столько для установления полного диагноза с указанием стадии заболевания, уровня репликации, генотипа HCV, осложнений, сколько для представления так называемого портрета пациента, который позволяет правильно оценить показания и противопоказания для ПВТ, выявить благоприятные и неблагоприятные предикторы для достижения УВО, исключить или выявить сопутствующие заболевания, коррекция которых может потребоваться в процессе лечения, определить «базальный» уровень лабораторных показателей, мониторинг которых требуется при проведении ПВТ. Необходимо, на наш взгляд, по-прежнему выделять группу пациентов, которые имеют один или несколько неблагоприятных пре-

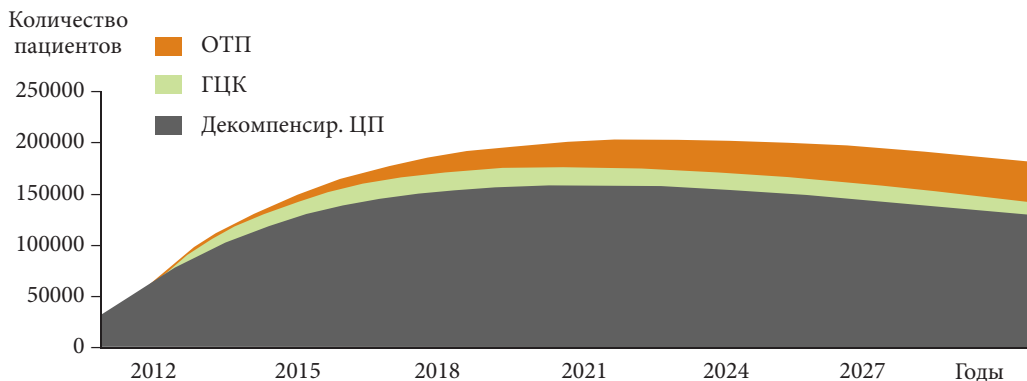


Рис. 2. Прогноз прогрессирования HCV-ассоциированных заболеваний печени в 2012–2027 гг. в США



дикторов (так называемая группа «трудных» пациентов), которые могут привести к неудачным результатам ПВТ.

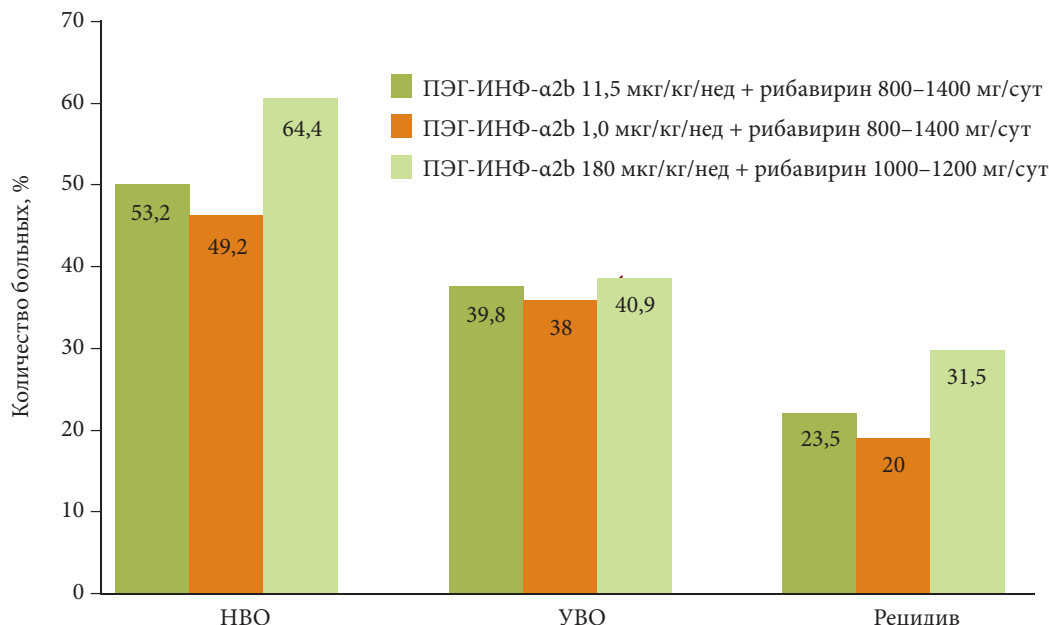
В течение последнего года активно обсуждается возможность применения в качестве диагностических тестов различных генетических маркеров у пациентов с ХГС. К настоящему времени доказано, что интерлейкин-28В (IL-28В) может рассматриваться как один из самых «сильных» предикторов УВО. В частности, было показано, что генотип С/С является самым «сильным» предиктором УВО у нелеченых пациентов с 1 генотипом (OR = 5,2; 95-процентный ДИ 4,1–6,7;  $p < 0,001$ ) по сравнению с генотипами СТ и ТТ [4]. Причем этот маркер может служить предиктором как у пациентов с высокой, так и с низкой вирусемией. В настоящее время данный показатель активно используется в клинической практике за рубежом, и мы надеемся, что в ближайшее время этот тест войдет в рутинную практику в нашей стране. Надо понимать, что применение указанного теста позволит использовать его не только для прогноза УВО перед лечением, но и для выбора правильной тактики лечения у пациентов без быстрого вирусологического ответа.

### Современные подходы к ПВТ

Прежде всего, хотелось бы подчеркнуть, что современные подходы к ПВТ отнюдь не являются догмой, их можно рассматривать как точку отсчета на пороге новой эры прямых антивирусных агентов (в зарубежной литературе часто используется термин DAA – direct-antiviral agent). Принципы терапии укладываются в понимание и знание ответов на представленные ниже вопросы:

- Каковы цели терапии?
- Кого лечить?
- Чем лечить?
- Как долго лечить?
- Каковы правила мониторинга?

**Цели терапии.** В настоящее время считается, что основная цель



**Рис. 3. Сравнительная эффективность ПЭГ-ИФН-α2a и ПЭГ-ИФН-α2b по результатам IDEAL (n = 3070)**

ПВТ – стойкое подавление репликации HCV и достижение УВО, который определяется как отсутствие вирусной РНК в сыворотке крови пациента через 24 недели после окончания противовирусного лечения. При этом доказано: УВО улучшает прогноз заболевания вплоть до полного пожизненного излечения (D.R. Nelson, G.L. Davis, I. Jacobson и соавт., 2009).

Основываясь на данных последних и наиболее представительных клинических исследований, можно утверждать, что в случаях гепатита, вызванного 2 и 3 генотипом вируса, при применении пегилированного интерферона-α (ПЭГ-ИФН-α) и рибавирина УВО составляет 67–82% [5–8]. При 1 генотипе эффективность лечения ниже: УВО составляет 39–44% [5, 8–11].

**Таблица 1. Принципы лабораторного мониторинга при проведении терапии ПЭГ-ИФН-α и рибавирином**

Мероприятия	Сроки
<b>При проведении терапии</b>	
Общий анализ крови	Каждые 4 нед. / по требованию
Биохимический анализ крови	
HCV РНК (колич./кач.)	Неделя 4, 12, 24, 36, 48
ТТГ	Каждые 12 нед.
<b>После терапии</b>	
Общий анализ крови	Неделя 12, 24, 48, 96
Биохимический анализ крови	
ТТГ	
HCV РНК (кач.)	



Кого лечить? Если в начале 2000-х гг. большинство экспертов, учитывая низкую эффективность ПВТ (5–15%), высказывались в пользу выжидательной тактики, то в настоящее время такой подход пересмотрен. Сейчас считается, что все пациенты должны рассматриваться как потенциальные кандидаты для ПВТ. Исключение могут составлять пациенты с неблагоприятным генотипом IL-28B (в первую очередь TT) при невозможности включения в схему ПВТ прямых противовирусных агентов.

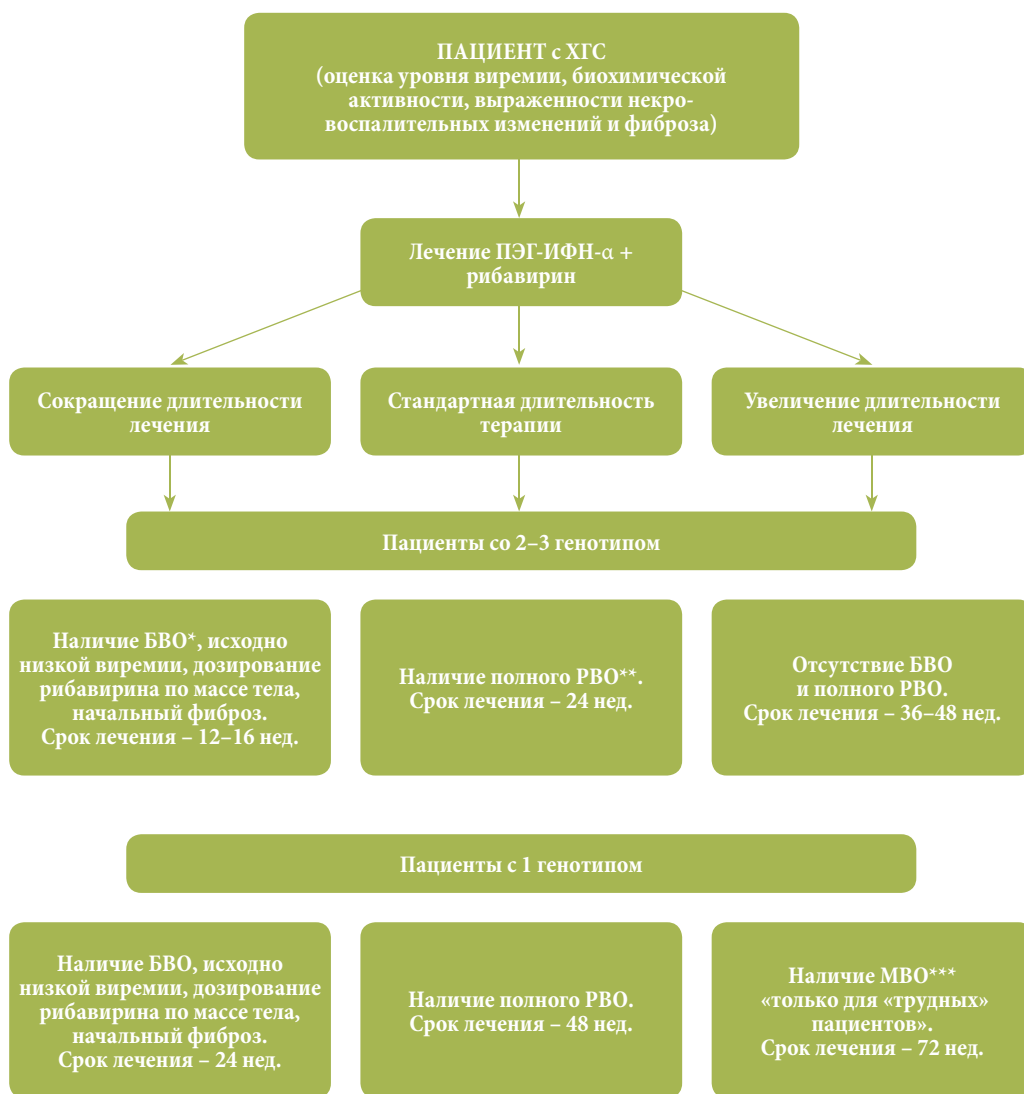
К вопросу «Чем лечить?», несомненно, следует подходить с позиции доказательной медицины. Стандартом лечения во всем мире считается комбинация ПЭГ-ИФН-α и рибавирина. При выборе между ПЭГ-ИФН-α2a (Пегасис) и ПЭГ-ИФН-α2b (Пегинтрон) следует руководствоваться результатами самого доказательного на сегодняшний день клинического исследования в этой области IDEAL (международное мультицентровое проспективное сравнительное), в ко-

тором было показано отсутствие достоверной разницы в достижении УВО (рис. 3) при применении указанных лекарственных препаратов [12].

Важным является вопрос «Как долго лечить?». Стандартная длительность терапии составляет 48 недель при 1 и 4 генотипе HCV; при 2 и 3 генотипе – 24 недели. Однако в настоящее время считается, что длительность ПВТ зависит от вирусологического ответа (в зарубежной литературе используется термин response-guided strategy). Речь идет об индивидуализации подхода к лечению пациента на основе оценки динамики вирусной нагрузки. При этом обсуждается как возможность сокращения, так и пролонгирования (в ряде случаев) сроков ПВТ с позиции доказательной медицины [13]. Указанный подход или алгоритм выбора длительности терапии (рис. 4) должен включать ряд важнейших критериев: наличие быстрого вирусологического ответа (БВО), исходная вирусемия, отсутствие фиброза или его начальных проявлений, а также дозирование рибавирина в зависимости от массы тела.

Так, в случае 2–3 генотипа при наличии низкой исходной вирусемии (менее 400000 МЕ/мл) и БВО, при отсутствии выраженного фиброза/цирроза, а также при назначении рибавирина в зависимости от массы тела сроки ПВТ могут быть сокращены с 24 до 16 недель. У пациентов с 1 генотипом при наличии перечисленных условий длительность ПВТ может быть сокращена с 48 до 24 недель. С другой стороны, при наличии медленного вирусологического ответа у пациентов с 1 генотипом сроки терапии могут быть увеличены до 72 недель.

Следует иметь в виду, что уменьшение длительности ПВТ будет способствовать не только сокращению расходов на лечение, но и позволит избежать возможных нежелательных явлений (НЯ), а также обеспечит повышение приверженности пациентов к терапии.



\* БВО – быстрый вирусологический ответ.

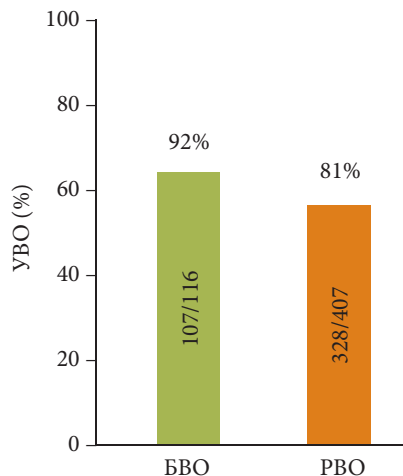
\*\* РВО – ранний вирусологический ответ.

\*\*\* МВО – медленный вирусологический ответ.

Рис. 4. Алгоритм выбора длительности терапии у пациентов с ХГС



**Принципы и правила мониторинга.** Как известно, мониторинг при проведении любого вида лечения включает 3 основных направления: эффективность, безопасность и приверженность. Основная задача – наиболее ранняя оценка эффективности терапии, что достигается с помощью оценки динамики вирусной нагрузки. К настоящему времени получены убедительные данные, что БВО (то есть отрицательная HCV РНК после 4 недель терапии) является самым сильным предиктором УВО. Вместе с тем достаточно важным предиктором остается полный ранний вирусологический ответ (рис. 5) [14]. Другая задача мониторинга – безопасность лечения. При этом важно уметь не только диагностировать, но и эффективно проводить коррекцию возможных НЯ. Особенно важными среди таковых считаются гематологические НЯ. Достижением современного этапа является доказательство того, что не существует корреляции между частотой инфекционных осложнений и нейтропенией [16, 17], частотой кровотечений и снижением тромбоцитов [18] при проведении ПВТ, что позволяет пе-



**Рис. 5. Частота УВО при достижении БВО и РВО у пациентов с 1 генотипом HCV (n = 1019) при терапии ПЭГ-ИНФ-α2b и рибавирином**

рассмотреть существующие рекомендации по модификации дозы противовирусных препаратов. Терапевтические подходы, рекомендованные фирмами-производителями в зависимости от степени снижения гематологических показателей, представлены в таблице 3. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что

критерии анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, рекомендуемые сегодня для модификации дозы и отмены ПВТ, индивидуальны. При этом большое значение приобретают подходы, связанные не с модификацией дозы, а с использованием препаратов, стимулирующих различные звенья гемопоэза (рис. 6). Так, при развитии анемии ниже 100 г/л рекомендуется подкожное введение эритропоэтина-α (или -β) (Эпокрин, Рекормон) в дозах 8–40 тыс. ЕД/нед (2–3 раза

*Результаты исследования показали, что длительная терапия поддерживающими дозами ПЭГ-ИНФ-α у пациентов с ЦП не приводит к каким-либо достоверным положительным эффектам по сравнению с группой без лечения по таким критериям, как выживаемость, прогрессирование фиброза, частота декомпенсаций и частота развития ГЦК.*



**Рис. 6. Алгоритм коррекции гематологических нежелательных явлений**

в неделю). При развитии нейтропении (< 750/мкл) и лейкопении (< 1500/мкл) рекомендуется подкожное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора – филграстима (Нейпоген, Грасальва, Лейкостим) по 300 мкг в режиме от 1–2 раз в неделю до 1 раза в 2–3 недели под контролем соответствующих показателей крови. Кроме того, в настоящее время проходят клинические исследования по изучению эффективности и безопасности агонистов рецептора тромбопоэтина (Ромпластин, Элтромбопаг) для оценки возможности применения указанных фармакологических агентов при ХГС. Применение препаратов, стимулирующих гемопоэз, обуслов-





Таблица 2. Терапевтическая тактика при гематологических нежелательных эффектах

Гематологические показатели	Снижение дозы ПЭГ-ИФН-α или РБВ	Прекращение лечения
Гемолитическая анемия	< 100 г/л или снижение на 20 г/л	< 85 г/л
Лейкоциты	< 1500/мкл	< 1000/мкл
Нейтрофилы	< 750/мкл	< 500/мкл
Тромбоциты	< 50000/мкл	< 25000/мкл

лено, в первую очередь, необходимостью выполнять правило «80 + 80 + 80»: кумулятивная доза ИФН и рибавирина, полученная пациентом, должна составлять не менее 80% от назначенных доз, общая длительность лечения – не менее 80% от необходимой продолжительности терапии.

*Появление в клинической практике ингибиторов протеазы открывает новые перспективы повышения эффективности ПВТ.*

В то же время, несмотря на несомненные успехи ПВТ, у части пациентов с ХГС терапия оказывается неэффективной (так называемые не-респондеры). По прогнозам ведущих экспертов, число не-респондеров к концу 2011 г. достигнет в мире более 500 тыс. человек. В связи с этим особенно важно появление в клинической практике первых ингибиторов протеазы NS3/4A (Боцепревивер, Телапревивер), которые показаны в первую очередь для указанной категории пациентов и будут применяться в качестве третьего компонента в известной стандартной схеме (ПЭГ-ИФН-α + рибавирин). К сожалению, в клинических исследованиях тройная терапия показала большее количество неже-

лательных явлений, в том числе таких, как анемия, сыпь, извращение вкуса и другие, которые, по-видимому, будут являться лимитирующим фактором для полноценной ПВТ.

Достижением последних лет явились итоги клинического исследования HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis) по изучению эффективности длительной поддерживающей терапии у пациентов с циррозом печени (ЦП) в исходе ХГС. Результаты исследования показали, что длительная терапия поддерживающими дозами ПЭГ-ИФН-α у пациентов ЦП не приводит к каким-либо достоверным положительным эффектам по сравнению с группой без лечения по таким критериям, как выживаемость, прогрессирование фиброза, частота декомпенсаций и частота развития ГЦК [15], что вызывает необходимость применения более агрессивной тактики лечения уже на стадии начального и тем более продвинутого фиброза. С другой стороны, ПВТ у больных с ЦП может рассматриваться «запоздалым» мероприятием, учитывая еще и полиморбидность указанной категории пациентов, потенциально низкую частоту УВО, повышенную частоту развития у них нежелательных явлений.

**Заключение**

Лечение ХГС остается серьезной медико-социальной проблемой. Современные подходы к противовирусному лечению при ХГС во многих случаях требуют от

специалистов не только понимания закономерностей инфекционного процесса, но и информированности в области достижений современной медицинской науки и фармацевтики с позиций доказательной медицины. За последние годы произошла ревизия взглядов на показания, противопоказания, фармакоэкономические показатели противовирусной терапии. Ожидаемый эффект от лечения включает эрадикацию вируса, улучшение морфологии печени, снижение инфицированности населения и уменьшение риска развития гепатоцеллюлярного рака.

Современные подходы к противовирусной терапии пациентов с ХГС включают:

- оценку благоприятных и неблагоприятных предикторов эффективности ПВТ;
- выбор антивирусных агентов;
- мониторинг эффективности (на основании динамики вирусной нагрузки или response-guided strategy) и безопасности (диагностика и коррекция нежелательных явлений).

Указанные положения особенно актуальны при применении новых антивирусных препаратов. Появление в клинической практике ингибиторов протеазы открывает новые перспективы повышения эффективности ПВТ. В то же время существует риск увеличения частоты различных нежелательных явлений, а также развития резистентности к новым антивирусным агентам, что потребует от специалистов, занимающихся лечением ХГС, еще больших знаний и опыта. ☺

Литература  
→ с. 95



Я победил  
Гепатит С

с доказанной  
эффективностью  
ПегИнтрона®

# ПегИнтрон®

Пегинтерферон альфа-2b

Сила, побеждающая вирус

**Краткая информация о препарате ПегИнтрон®** (пегинтерферон альфа-2b). Внимание! Полную информацию о препарате ПегИнтрон смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: лиофилизат в стеклянных флаконах по 2 мл в дозировке 50, 80, 100, 120 или 150 мкг ПегИнтрона в 0,5 мл раствора; шприц-ручки с дозировкой 50, 80, 100, 120 или 150 мкг пегинтерферона в 0,5 мл. **Показания:** лечение больных старше 18 лет хроническим гепатитом В при отсутствии декомпенсации заболевания печени, больных старше 18 лет хроническим гепатитом С при отсутствии декомпенсации заболевания печени, включая больных с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией (коинфекцией). Общепринятым оптимальным лечение хронического гепатита С является комбинированная терапия препаратами интерферона альфа-2b (в том числе и пегилированного) и рибавирином, включая пациентов, которым лечение ранее не проводилось, в том числе с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией, а также пациентов, у которых предшествующая терапия интерфероном альфа (пегилированным и непегилированным) и рибавирином или монотерапия интерфероном альфа оказалась неэффективной. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата, к любому интерферону; аутоиммунное заболевание в анамнезе, в т.ч. гепатит; тяжелое психическое заболевание или выраженные психические нарушения в анамнезе, тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, нестабильное или неконтролируемое в течение предыдущих 6 месяцев; нарушение функции щитовидной железы, не контролируемое медикаментозно; нарушение функции почек – клиренс креатинина менее 50 мл/мин (при применении в комбинации с рибавирином); декомпенсированное заболевание печени; эпилепсия и/или нарушение функции ЦНС, беременность, в том числе у женщины – партнерши пациента, грудное вскармливание. **Терапия** ПегИнтроном должна быть начата и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения больных гепатитом В и/или С. При лечении гепатита В ПегИнтрон назначается подкожно в дозе от 1,0 до 1,5 мкг/кг/нед в течение от 24 до 52 недель. При комбинированной терапии гепатита С с рибавирином ПегИнтрон назначают в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг/кг/нед. Продолжительность терапии: при генотипе 1 HCV - 24 или 48 недель, при генотипе 2 и 3 HCV - 24 недели; рекомендуемая продолжительность терапии у ВИЧ-инфицированных составляет 48 недель, независимо от генотипа вируса. Рекомендуемая продолжительность повторного курса терапии у пациентов, не ответивших на первичный курс терапии, составляет 48 недель независимо от генотипа вируса. **Побочные явления:** головная боль, боль, воспаление в месте инъекции, повышенная утомляемость, озноб, лихорадка, депрессия, боль в суставах, тошнота, алоpecia, мышечно-скелетные боли, раздражительность, гриппоподобные симптомы, бессонница, диарея, боль в животе, астения, фарингит, снижение массы тела, анорексия, чувство тревоги, нарушение концентрации внимания, головокружение, гранулоцитопения, тромбоцитопения, тахикардия, ринит, извращения вкуса (>10 %). **С осторожностью** применять при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда и/или аритмии, нарушении функции печени и почек, лихорадке, гидратации, заболеваниях, приводящих к инвалидизации, изменениях в легких, изменениях органа зрения, изменениях со стороны зубов и периодонта, изменениях щитовидной железы, псориазе, саркоидозе, пересадке органов.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел противовирусных препаратов ООО "МСД Фармасьютикалс"  
Адрес: 119049, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2; тел. (495) 916 7100.  
Для медицинских специалистов. SP-PR-HEP-04-02/10



16. *Топчий Н.В., Крюкова А.А.* Инновации в лечении наиболее распространенных заболеваний. М.: Гринвуд, 2010. 96 с.
17. *Тухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х.* О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа // Проблемы ГАЭЛ. 2006. № 1–2. С. 40–47.
18. *Хавкин А.И., Вольнец Г.В.* Дисфункции. Билиарный сладж у детей и их коррекция препаратом Хофитол // Российский вестник перинатальной педиатрии. 2006. Т. 51. № 3. С. 29–33.
19. *Чубенко С.С.* Микрохолелитиаз // Doctor. 2004. № 3. С. 23–24.
20. *Baudet S., Medina C., Vilaseca J. et al.* Effect of short-term octreotide therapy and total parenteral nutrition on the development of biliary sludge and lithiasis // Hepatogastroenterology. 2002. Vol. 49. № 45. P. 609–612.
21. *Caruso M.G., Giangrande M., Clemente C. et al.* Serum lipids and biliary sludge during pregnancy // Minerva Gastroenterol. Dietol. 1993. Vol. 39. № 2. P. 67–70.
22. *Ikegami T., Matsuzaki Y.* Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications // Hepatol. Res. 2008. Vol. 38. № 2. P. 123–131.
23. *Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T. et al.* Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones // Hepatology. 1994. Vol. 20. № 2. P. 291–294.
24. *Jungst C., Kullak-Ublick G.A., Jungst D.* Gallstone disease: microlithiasis and sludge // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 20. № 6. P. 1053–1062.
25. *Ko C.W., Beresford S.A., Schulte S.J.* Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy // Hepatology. 2005. Vol. 41. № 2. P. 359–365.
26. *Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P. et al.* Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history // Ann. Intern. Med. 1993. Vol. 119. № 2. P. 116–120.
27. *Michielsen P.P., Fierens H., van Maercke Y.M.* Drug-induced gallbladder disease. Incidence, aetiology and management // Drug Saf. 1992. Vol. 7. № 1. P. 32–45.
28. *Murray F.E., Stinchcombe S.J., Hawkey C.J.* Development of biliary sludge in patients on intensive care unit: results of a prospective ultrasonographic study // Gut. 1992. Vol. 33. № 8. P. 1123–1125.
29. *Nzeh D.A., Adedoyin M.A.* Sonographic pattern of gallbladder disease in children with sickle cell anaemia // Pediatr. Radiol. 1989. Vol. 19. № 5. P. 290–292.

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Е.А. ЧЕРКАШОВА, Н.Г. САМСОНОВА, Т.В. НИЛОВА, С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА  
Целесообразность применения пробиотиков в лечении атерогенной дислипидемии

1. *Артюнов Г.А., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др.* Биocenоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 5. С. 224–229.
2. *Карнаушкина М.А.* Бронхиальная проходимость у больных крапивницей и токсидермией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 24 с.
3. *Клеменов А.В., Мартынов В.Л.* Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмы у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана // Аллергология. 2003. № 1. С. 23–26.
4. *Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю. и др.* Атеросклероз и эндотоксин // Клиническая геронтология. 2004. № 7. С. 36–42.
5. *Коннов П.Е.* Состояние органов пищеварения и гуморальных факторов иммунитета при экзематозном процессе с сенсибилизацией к пылевцевым аллергенам. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2003. 17 с.
6. *Conraads V.M., Jorens P.G., De Clerck L.S. et al.* Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study // Europ. J. Heart. Fail. 2004. Vol. 6. P. 483–491.
7. *Kruger S., Kunz D., Graf J. et al.* Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure // Clin. Chim. Acta. 2004. Vol. 343 (1–2). P. 135–139.
8. *Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S. et al.* Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy // Gastroenterology. 1990. Vol. 99 (3). P. 613–620.
9. *Tsunooka N., Hamada Y., Imagawa H. et al.* Ischemia of the intestinal mucosa during cardiopulmonary bypass // Artif. Organs. 2003. Vol. 6 (2). P. 149–151.
10. *Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B.* The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. 2001. Vol. 48. P. 206–211.
11. *Rolfe R.D.* Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host // Rev. Infect. Dis. 1984. Vol. 6. Suppl. 1. P. S73–S79.
12. *Карнейро де Мур М.* Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 2. С. 12–15.
13. *Ренин В.С., Сухих Г.Т.* Медицинская клеточная биология. М., 1998.
14. *Heaton K.W.* The role of the large intestine in cholesterol gallstone formation // Bile acids in hepatobiliary diseases / Ed. by T.C. Northfield, H.A. Ahmed, R.P. Jazrawl, P.L. Zeutler-Munro. Dordrecht: Kluwer Publisher, 2000. P. 192–199.
15. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П.* Питание, микробиоценоз и интеллект человека // СПб.: СпецЛит, 2006. 590 с.
16. *Ткаченко Е.И., Суворова А.Н.* Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит, 2007. 238 с.

И.Г. БАКУЛИН, Ю.Г. САНДЛЕР

Противовирусная терапия хронического гепатита С: современный взгляд на проблему

1. *Perz J., Armstrong G., Farrington L. et al.* The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // J. Hepatol. 2006. Vol. 45. P. 529–538.
2. *Manns M. et al.* Poster presented at: 43rd Annual EASL. Milan, April 23–27, 2008.
3. *Singal A.G., Volk M.L., Jensen D. et al.* Достижение устойчивого вирусологического ответа приводит к снижению заболеваемости и смертности от безлейпечной печени у больных гепатитом С // Клинич. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд.-е. 2010. Т. 3. № 5. С. 283–292.
4. *Thompson A.J. et al.* // Gastroenterology. 2010. Vol. 139 (1). P. 120–129.
5. *Manns M.P. et al.* // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 958–965.
6. *Zeuzem S. et al.* // J. Hepatol. 2004. Vol. 40. P. 993–999.
7. *Mangia A. et al.* // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 2609–2617.
8. *Jacobson I.M. et al.* // Hepatol. 2007. Vol. 46. P. 971–981.
9. *Witthoef T. et al.* // J. Viral Hepatol. 2010. Vol. 17. P. 459–468.
10. *McHutchison J.G. et al.* // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 580–593.
11. *Cooper C. et al.* // AASLD. 2009. Poster 820.
12. *Sulkowski M. et al.* // EASL. 2008. Poster LB43.
13. *Бакулин И.Г.* Противовирусная терапия хронического гепатита С: индивидуальный подход через призму вирусологического ответа // Best clinical practice. Рус. изд. Сент.-окт. 2010. С. 6–12.
14. *McHutchison J.G. et al.* // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 580–593.
15. *Di Bisceglie et al.* // AASLD. 2007. Poster LB1.
16. *Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. et al.* Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C // Hepatol., 2002; 36: 1273–1279.
17. *Juarres-Navarro A., Vera-de-Leon L., Navarro J. et al.* Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon alfa-2a ribavirin in chronic hepatitis C infection // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 2005. Vol. 27. P. 317–322.
18. *Fried M.V.* Side effects of therapy of hepatitis C and their management // Hepatol., 2002. Vol. 36 (1). P. S237–244.
19. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в РФ в 2009 году».
20. Milliman, Inc. Consequences of HCV: costs of a baby boomer epidemic, 2009. Graphic reproduced with permission. P. 12.