

В.А. Максимов,
В.А. Неронов,
С.Н. Зеленцов,
С.Д. Карабаев,
А.Л. Чернышев

Медслужба НТЦ МНТО
«Гранит», г. Москва

ВИФЕРОН ПРОТИВ HCV. ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

К 2007 году в г. Москве заболеваемость острым гепатитом С снизилась всего на 1,6%, одновременно с этим заболеваемость хроническим гепатитом выросла на 26,7%, что, безусловно, говорит о сложной эпидемиологической обстановке (9). По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10–20 лет ведущей проблемой в здравоохранении будет борьба с гепатитом С, распространение которого приведет к тому, что на 60% увеличится число больных хроническим гепатитом, на 70% – заболеваемость раком печени, на 280% – больных с печеночной декомпенсацией, в 2 раза возрастет смертность (35).

В США хронический гепатит С является основной причиной, которая вызывает необходимость пересадки печени приблизительно у 200–300 тыс. человек в течение года. Каждая такая операция стоит порядка 100 тыс. долларов, а последующая иммуносупрессивная терапия на протяжении всей жизни обходится в 1–1,5 тыс. долларов ежемесячно. Данных по России о больных, которым необходима трансплантация печени, нет. Но если принять во внимание статистику США, то можно предположить, что таковых в нашей стране не меньше (33).

Правительство РФ предпринимает ряд мер, направленных на снижение угрозы заражения вирусными гепатитами и лечение таких больных. В России действует подпрограмма «Вирусные гепатиты» в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007–2011 годы» (Минздравсоцразвития РФ, 2007).

Таким образом, проблема вирусных гепатитов заслуживает самого глубокого и комплексного изучения. Сложившаяся в настоящий момент обстановка: эпиде-

мический характер заболевания, высокая стоимость и невозможность комплексной диагностики в регионах, дорогое и далеко не всегда эффективное специфическое лечение – предполагает поиск новых эффективных методов лечения такой непростой нозологической формы, как хронический вирусный гепатит С.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Внедрение препаратов интерферона альфа (ИФНа) в клиническую практику в середине 80-х годов открыло новую эру в лечении вирусных гепатитов, позволив проводить этиотропную терапию этих болезней. Эти препараты представляют собой сочетание пептидов, которые синтезируются лимфоцитами и макрофагами. Название «интерферон» происходит от слова «интерференция» (взаимное влияние). В настоящее время препараты ИФНа – самые распространенные и наиболее изученные противовирусные агенты, применяемые в лечении вирусных гепатитов (3, 14, 37, 38, 42).

Среди более чем 20 подтипов ИФНа наиболее биологически значим альфа-2, рекомбинантными аналогами которого являются препараты Роферон (α2a), Интрон-А (α2b), а также отечественный Реаферон. Все вышеперечисленные препараты обладают высокой эффективностью. Однако препараты вводятся в организм больного парентеральным путем (внутривенно, внутримышечно, подкожно) и, как правило, в высоких дозах (30–10 млн МЕ в сутки). При этом наблюдаются побочные эффекты: гриппоподобный синдром, сильные головные боли, артралгия, депрессивное состояние, галлюцинации, выпадение волос, диарея (6, 14, 26, 34).

В результате фундаментальных исследований, проведенных в отделе интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (Москва) под руководством профессора В.В. Малиновской, была найдена реальная возможность обойти сложности, возникающие при парентеральном применении препаратов интерферонов. В процессе углубленных исследований функционирования системы интерферона в онтогенезе (19, 22) был выявлен ряд закономерностей, позволивших решить стоявшие перед разработчиками задачи: снижение дозировки интерферона при однократном его введении; пролонгирование действия интерферона; устранение побочных эффектов, характерных для парентерального введения препаратов интерферона; обеспечение возможности применения препаратов интерферона не только для лечения взрослых, но и в педиатрической (неонатологической) и акушерской практике. Результатом проведенной работы стал препарат Виферон, производимый в зависимости от дозы интерферона (150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ, 3 млн МЕ) (5, 24, 28, 47).

Выбранная лекарственная форма – суппозитории – обеспечивает простой, безопасный и безболезненный способ введения, что особенно актуально для педиатрии (неонатологии), а также при амбулаторном лечении и самостоятельном приеме препарата больными (28, 31, 32, 48).

В качестве действующего начала был выбран человеческий рекомбинантный ИФН-α2b, один из наиболее распространенных в клинической практике. Кроме того, в состав Виферона, помимо рекомбинантного ИФН-α2b, вошли мембрано-стабилизирующие

препараты–антиоксиданты: α-токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С) в терапевтически эффективных дозах (2, 5, 10, 20, 21).

Комбинированная терапия (КТ) ИФН с Рибавирином в настоящее время является мировым стандартом в лечение HCV-инфекции (4, 8, 12, 25, 27, 29, 40, 43, 44).

Важно отметить, что свой противовирусный эффект при HCV Рибавирин оказывает только в присутствии ИФН (монотерапия рибавирином неэффективна) и препятствует формированию резистентности вируса гепатита С к терапии. Хотя у 20–25% больных на фоне монотерапии рибавирином уровень трансаминаз нормализуется, после отмены препарата происходит возврат повышенных показателей АЛат и АСаТ (3, 7).

Механизм действия Рибавирина остается до конца не выясненным, хотя известно, что он является конкурентным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы. Рибавирин уменьшает внутриклеточный пул гуанозина трифосфата, что опосредованно сопровождается снижением синтеза вирусной РНК. Рибавирин способен избирательно накапливаться в моноцитах, лимфоцитах и эритроцитах, воздействуя таким образом на внепеченочные очаги HCV-инфекции (3, 39).

Рандомизированное контролируемое исследование КТ Рибавирина и ИФН в качестве первичной терапии больных HCV показало увеличение устойчивого ответа в 2 раза. Причем у пациентов с высокой репликативной активностью – более 3 млн гЕ/мл – выявлено 10-кратное возрастание частоты постоянного ответа по сравнению с монотерапией ИФН (41 и 4% соответственно). У пациентов с низкой концентрацией вирусной РНК – менее 3 млн гЕ/мл – не наблюдали преобладания эффективности КТ по сравнению с монотерапией ИФН. Частота постоянного ответа составляла 29% и 25% соответственно (7, 37, 41, 45, 46).

У больных HCV с исходно высоким уровнем виремии удлинение сроков КТ с 24 до 48 недель увеличивает эффективность на 10%, тогда как у пациентов с низким уровнем виремии существенной разницы между эффективностью курсов выявлено не было (49).

При генотипе 1b КТ ИФН с Рибавирином в течение 24–48 недель в 2–3 раза более эффективна, чем монотерапия ИФН. У пациентов с генотипом 1b 24-недельного курса КТ может быть достаточно в случае исходно низкого уровня виремии (менее 2 млн гЕ/мл), а при уровне виремии более 2 млн гЕ/мл требуется 48-недельный курс КТ. При других генотипах бывает достаточно 24-недельного курса КТ независимо от уровня виремии (34, 49).

Немаловажным звеном в лечении HCV является применение озонотерапии (ОТ). При этом используется доказанный многими авторами выраженный антивирусный эффект (11), который проявляется как через непосредственное воздействие озона на вирус, так и опосредованно – через воздействие на вирус пероксидов, образующихся в результате взаимодействия озона с биологическими структурами организма, иммуномодулирующим действием озона (11). Важным оказывается и то, что озон стимулирует фагоцитоз, оказывает защитный эффект на здоровые клетки, в то же время повышая элиминацию клеток, пораженных вирусом.

Основным методом применения ОТ при гепатитах является внутривенное капельное введение 400 мл озонированного физиологического раствора в дозировке 4–6 мг/л, несколькими процедурами в зависимости от формы ВГ. Различия в дозах при остром и хроническом гепатите связано с тем, что при этом используются различные эффекты ОТ. При остром гепатите необходимо антивирусное воздействие, а при хроническом важны иммуномодулирующий, протективный эффект, стимуляция репарации (1, 11, 13, 17, 18, 23).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

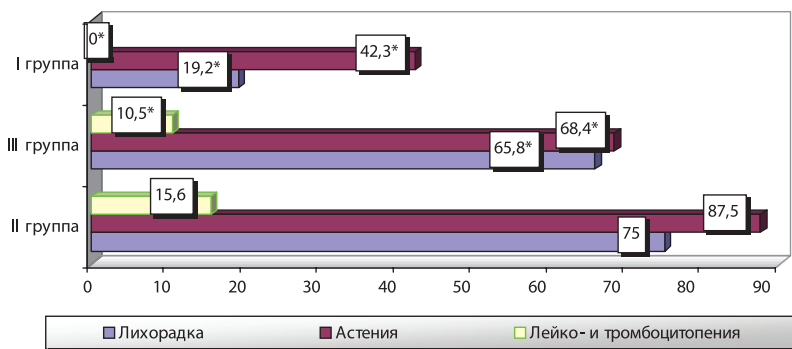
Целью проведенной работы было изучение эффективности различных схем лечения HCV с последующим сравнительным анализом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе медицинского отдела МНТО «Гранит» было проведено лечение 96 больных хроническим вирусным гепатитом С с высоким уровнем репликации (РНК HCV более 2 млн копий в 1 мл), из них 55 мужчин и 41 женщина, средний возраст больных 33±6 лет. При генотипировании HCV генотип **1b** был выявлен у 83, **1a** – у 5, **2a** – у 1 и **3a** – у 7 больных. Все больные были разделены на 3 группы. Длительность заболевания составила 5±2,5 года. Из всех обследованных HCV впервые выявлен был у 29 человек, 28 обследованных ранее получали противовирусную терапию в виде монотерапии α-интерферонами длительно – не более 6 месяцев, первичный ответ был у 12 из этих больных. Лица, получавшие лечение ранее, были равномерно распределены в 2-й и 3-й группах. В первую группу вошли больные с сопутствующей соматической патологией, а также 8 человек, ранее получавших лечение, у которых были отмечены выраженные побочные эффекты интерферонотерапии (в том числе у 5 больных наблюдалась лейко- и тромбопения, вследствие чего ранее полученное лечение было прервано). Больные с генотипами 1a, 2a и 3a HCV были равномерно распределены в группах.

Первая группа (26 человек) получала лечение Вифероном в суточной дозировке 6 млн МЕ на двукратный прием, в течение 3 месяцев, далее 3 раза в неделю, в течение 48 недель в комбинации с Рибавирином из расчета 15 мг/кг массы тела ежедневно на протяжении всего периода терапии.





* показатели достоверны (p<0,05)

Рисунок 1. Побочные эффекты при лечении больных HCV (в %)

Вторая группа (32 человека) получала стандартную базисную терапию: диету № 5, противовирусную терапию препаратами Реаферон (α2b интерферон) или Роферон А (α2a интерферон) по схеме: 6 млн МЕ внутримышечно или подкожно ежедневно в течение месяца, далее 3 раза в неделю в течение 48 недель в сочетании с постоянным приемом противовирусного препарата Рибаверин из расчета 15 мг/кг массы тела ежедневно на протяжении всего периода терапии.

Третья группа больных (38 человек) с их добровольного согласия получала комплексное лечение, включавшее диету № 5 с расширением рациона, содержащего пищевые волокна, вита-

минотерапию и ИФТ (Реаферон или Роферон А в дозе 6 млн МЕ внутримышечно или подкожно ежедневно в течение месяца, далее 3 раза в неделю в течение 48 недель) в сочетании с постоянным приемом противовирусного препарата Рибаверин из расчета 15 мг/кг массы тела ежедневно на протяжении всего периода терапии.

В дополнение к комбинированной противовирусной терапии все больные получали озонотерапию (ОТ), проводимую 2 курсами по 10 инфузий озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 4–5 мг/л трижды в неделю на курс лечения в начале и спустя 3 месяца от начала интерферонотерапии.

Эффективность терапии оценивалась по степени выраженности побочных эффектов, биохимическому и вирусологическому (первичному и стойкому) ответу. Также через 3 месяца от начала курса терапии была оценена внешнесекреторная функция печени путем проведения этапного хроматического дуоденального зондирования (ЭХДЗ) (15, 16, 30, 36).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Primer of Biostatistics (v 4.03). Для анализа качественных признаков таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат (χ²). Анализ эффективности лечения проводился с помощью критерия Стьюдента, используемого в непараметрической статистике при сравнении 2 статистических выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования все больные прошли полный курс терапии (48 недель), прерывания лечения в связи с выраженными побочными эффектами не было.

Оценка переносимости противовирусной терапии

Все больные HCV прошли полные курсы противовирусной терапии. В начале лечения были отмечены некоторые побочные эффекты (см. рисунок 1).

Таблица № 1. Динамика основных биохимических показателей у больных HCV*

Показатель, единицы измерения	I группа		II группа		III группа	
	до	после	до	после	до	после
Билирубин общий, мкмоль/л	45,3±16,3 P<0,05	25,4±6,5 P1<0,05	39,6±14,4 P<0,05	22,5±4,8 P1<0,05	43,8±18,2 P<0,05	21,5±2,8 P1<0,05
АлАТ, ед	147±41 P<0,05	83±14 P1<0,05	165±59 P<0,05	96±24 P1<0,05	158±46 P<0,05	79±18 P1<0,05
АсАТ, ед	93±37 P<0,05	74±21 P1<0,05	122±41 P<0,05	82±27 P1<0,05	109±38 P<0,05	62±18 P1<0,05
Щелочная фосфатаза, ед.	502±156 P<0,05	284±53 P1<0,05	437±168 P<0,05	309±64 P1<0,05	489±149 P<0,05	254±37 P1<0,05

* результаты достоверны, P – достоверность по нормальным показателям, P1 – достоверность лечения

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, наиболее часто наблюдался астенический синдром, реже – лихорадка и в отдельных случаях – лейко- и тромбоцитопения. Во 2-й группе наблюдалась астения у 28 (87,5%), лихорадка – у 24 (75%) и лейко- и тромбоцитопения – у 5 (15,6%) больных HCV; в 3-й группе астения – у 26 (68,4%), лихорадка – у 25 (65,8%) и лейко- и тромбоцитопения – у 4 (10,5%) больных; в 1-й группе (получавшие Виферон) астения выявлена у 11 больных (42,3%), лихорадка – у 5 (19,2%), случаев лейко- и тромбоцитопении не наблюдалось.

Полученные результаты, безусловно, положительно характеризуют Виферон. Использование озонотерапии снижает частоту возможных побочных явлений, однако в группе, получавшей Виферон, уровень побочных эффектов достоверно ниже.

ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКОГО ОТВЕТА

У всех больных HCV проводилось изучение основных биохимических показателей. Результаты основных из них приведены в таблице 1.

Из данных, приведенных в таблице 1, видно, что у всех групп больных HCV достоверно увеличены основные биохимические показатели печеночного метаболизма. После проведенного курса терапии у всех групп также достоверно улучшились все исследуемые критерии. В 1-й группе больных HCV результаты статистически сопоставимы с результатами во 2-й и 3-й группах, что положительно характеризует все использованные методы терапии.

ОЦЕНКА ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Оценка вирусологических показателей проводилась с учетом первичного ответа (исчезновение РНК HCV и ДНК HBV, зафиксированное не менее 2 раз с интервалом не менее 2 недель) и стойкого ответа (исчезновение РНК HCV и ДНК HBV, зафиксированное через 6 месяцев после окончания курса лечения). Результаты представлены на рисунке 2.

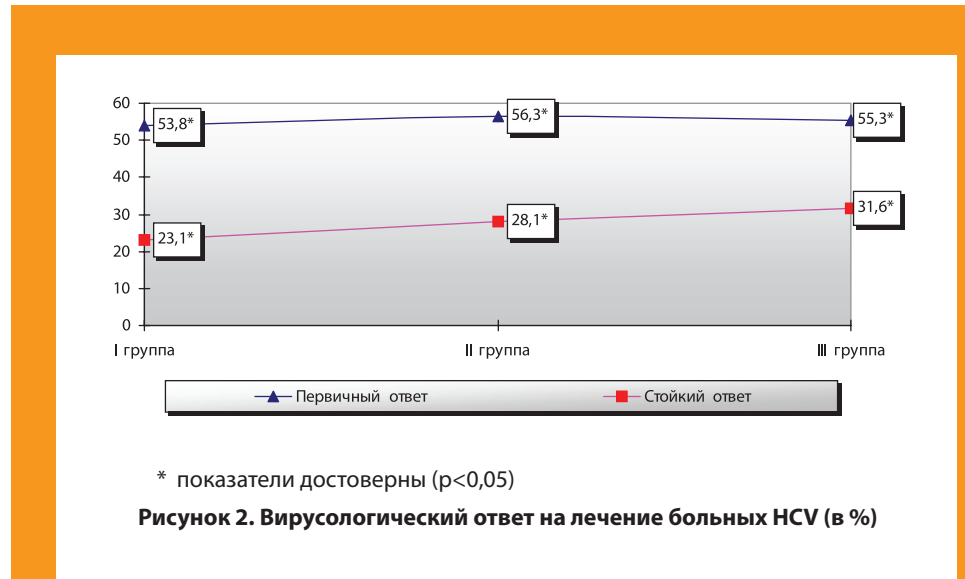


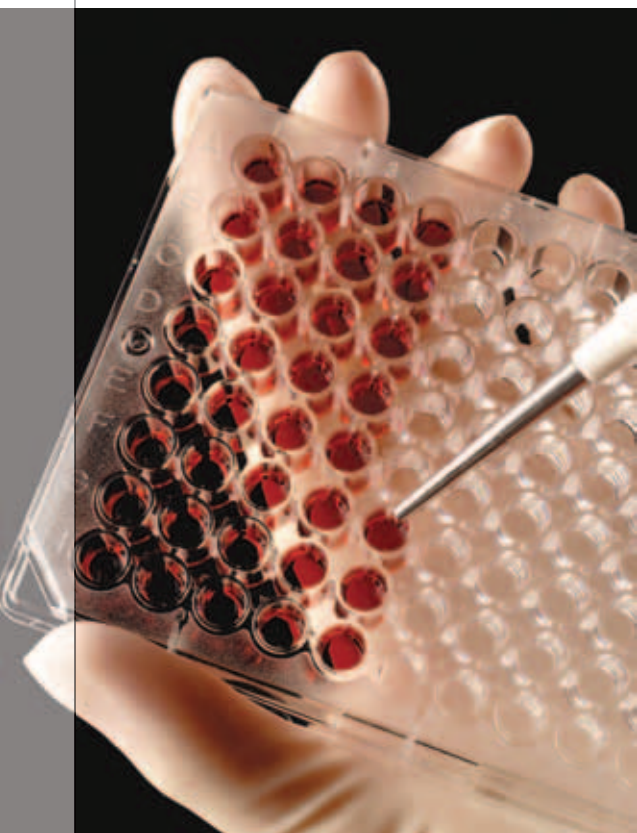
Рисунок 2. Вирусологический ответ на лечение больных HCV (в %)



Рисунок 3. Синдром БН у больных HCV до и после лечения (в %)

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, у всех групп больных HCV получены достоверные результаты. Так, в 1-й группе первичный ответ наблюдался у 14 (53,8%), стойкий – у 6 (23,1%) больных; во 2-й группе первичный ответ – у 18 (56,3%), стойкий – у 9 (28,1%) больных; в 3-й группе первичный ответ был у 21 (55,3%) больного, стойкий – у 12 (31,6%) больных.

Результаты в 1-й группе, несмотря на более низкие показатели первичного и стойкого вирусологического ответа в лечении HCV, нежели в группах больных, получавших парентеральные интерфероны, сопоставимы с результатами во 2-й и 3-й группах, что заставляет признать приоритетное право использования Виферона у больных с сопутствующей соматической патологией и при тяжелых побочных эффектах лечения HCV. ➡



ОЦЕНКА ВНЕШЕСЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ HCV

При оценке внешнесекреторной функции печени путем проведения ЭХДЗ учитывалось наличие билиарной недостаточности (БН) (уменьшение количества желчи и желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 час после введения раздражителя меньше 1,2 ммоль/час (36, 16). Результаты представлены на рисунке 3.

Из данных, представленных на рисунке 3, видно, что у подавляющего большинства больных HCV присутствует синдром БН. При проведении противовирусной терапии отмечено достоверное купирование последнего. Так, в 1-й группе БН присутствовала до лечения у 25 (96,2%), после – у 19 (73,1%) больных; во 2-й группе – до лечения – у 30 (93,8%), после –

у 24 (75%) больных; в 3-й группе до лечения БН присутствовала у 37 (97,4%) больных HCV, после – у 26 (68,4%).

ВЫВОДЫ

Виферонотерапия позволяет избежать основных проявлений побочных эффектов интерферонотерапии (лихорадки, астении, лейко- и тромбоцитопении).

Результативное использование препарата Виферон в комплексном лечении HCV предполагает его широкое применение у больных вирусным гепатитом С.

Несмотря на более низкие показатели биохимического и вирусологического ответа, Виферон является единственным альтернативным препаратом в лечении HCV инфекции у лиц с сопутствующей соматической патологией и тяжелыми побочными проявлениями лечения парентеральными препаратами интерферонов.



Список литературы:

- Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород: Литера. 2003.
- Бабаянц А.А., Малиновская В.В., Мешкова Е.Н. Фармакокинетика интерферона при ректальном введении // Вопросы вирусологии. 1986. № 4. С. 83–84.
- Блохина Н.П. Новые стратегии интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С // Вирусные гепатиты. 1999. Т. 2. № 6. С. 11–18.
- Вирусные гепатиты. Приказ Комитета здравоохранения г. Москвы «О совершенствовании медицинской помощи больным вирусными гепатитами». Стандарты медицинской помощи больным. М. 2000.
- Виферон. Руководство для врачей. М. 2005.
- Гепатит С у детей. Пособие для врачей. М. 2001.
- Горбачев В.В. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С. Консенсус Европейской группы по изучению гепатита (Евроген) по критериям ремиссии // Российские медицинские вести. 1997. № 4. С. 28–30.
- Горбачев В.В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С // Российские медицинские вести. 1998. № 2. С. 46–53.
- Данные Федерального центра Госсанэпиднадзора МЗ РФ, 2000–2007 гг.
- Деленя Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон – комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М.: ИНКО-ТНК. 2002.
- Змызгова А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. М. 2003.
- Ильченко Л.Ю., Шарафанова Т.И., Федотова Т.Ф. и др. Лечение больных, инфицированных вирусом гепатита С // Тезисы докладов IX Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство»; 8-12 апреля 2002 г. М. 2002. С. 181.
- Катюхин В.Н., Рудницкая И.П., Рудницкий А.П. Применение медицинского озона при комплексном лечении parenхиматозных заболеваний печени // Озон в биологии и медицине. Тезисы докл. 5-й Всерос. научно-практ. конф. Н. Новгород. 2003. С. 88.
- Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. М.: Гэотар-Медицина. 1999.
- Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М. Лабораторная диагностика при нарушениях функции печени и моторики билиарного тракта. М.: Медицинская газета. 1997. № 27. С. 8–9.
- Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М. Дуоденальное исследование. М.: Медицинская газета. 1998.
- Максимов В.А., Чернышев А.Л., Карасёв А.В., Пархоменко Н.А., Неронов В.А. Озонотерапия в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипом 1b // Тезисы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 18–22 апреля 2005 г., М. С. 95.
- Максимов В.А., Чернышев А.Л., Карасёв А.В., Пархоменко Н.А., Неронов В.А. с соавт. Место озонотерапии в лечении хронического вирусного гепатита С с генотипом 1b // Материалы Первой Всероссийской конференции «Озон и другие экологически чистые окислители. Наука и технологии» 07–09 июня 2005 г., М. С. 202.
- Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе // «Система интерферона в норме и при патологии». М.: Медицина. 1996. С. 117–134.
- Малиновская В.В., Макашова В.В., Деленя Н.В., Паршина О.В., Павлова Л.Е. Применение Виферона у больных хроническим вирусным гепатитом С // Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии. М.: 1997. С. 57–58.
- Малиновская В.В. Виферон – новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // Лечащий врач. 1998. № 1. С. 32–37.
- Малиновская В.В. Возрастные особенности противовирусной защиты и их коррекция комплексным препаратом Виферон у детей с хроническими вирусными заболеваниями печени // Тезисы докладов 2-й Российской научно-практической конференции с международным участием, 14–16 октября 1997. С. 133.
- Неронов В.А. Нарушение желчеобразующей и желчевыделительной функции печени у больных вирусными гепатитами. Автореферат. М. 2005.
- Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., Черидниченко Т.В., Харламова Ф.С., Ковалев О.Б., Баранова Е.Б. Лечение рекомбинантными альфа-2 интерфероном детей с хроническими гепатитами В и С // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1996. № 3. С. 36.
- Подымова С.Д., Буевров А.О. Современный взгляд на перспективы диагностики и лечения гепатита С // Клиническая фармакология и терапия. 1996. № 1. С. 28–31.
- Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. 2-е изд. СПб: Теза. 1998.

суппозитории мазь и гель
ВИФЕРОН®
ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АМБАЗ
С АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D
ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ
УРЕАПЛАЗМОЗ
УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ
ПИЕЛОНЕФРИТ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
ДИСБАКТЕРИОЗ
ЭНДОМЕТРИОЗ И
ВУЛЬВОВАГИНИТ
МЕНИНГИТЫ
КАНДИДОЗ
ГРИПП И ОРВИ



- ВИФЕРОН® вошел в список ЖНВЛС*
- ВИФЕРОН® отпускается по фиксированным ценам

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами

* жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства

ферон
ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Адрес: 125424 г. Москва, Волоколамское ш., д. 73
Производство: ООО «ФЕРОН» 123098 г. Москва, ул. Гамален, д. 18, корп. А
тел/факс (495/499) 193-3060, 646-1219 многоканальный
электронная почта: viferon@rol.ru; адрес web-сайта: <http://www.viferon.ru>
информационный сайт: <http://www.interferon.ru>

27. Соринсон С.Н., Корочкина О.В., Жданов Ю.Е., Афанасьев А.Ю., Пименов В.К., Афанасьева А.В., Мазепа В.Н., Селиванов Н.А. Латентная фаза хронического гепатита С: критерии диагностики и терапевтическая тактика // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. Информационный бюллетень. 1999. № 1. С. 17–21.

28. Учайкин В.Ф., Чаплыгина Т.В., Конев В.А., Баранова Е.Б., Афанасьева А.А., Мешкова Е.Н., Паршина О.В., Мезенцева М.В., Гусева Т.С. Применение рекомбинантного альфа-2 интерферона в виде ректальных свечей у детей с хроническими гепатитами В и С // Педиатрия. 1998. № 1. С.13-21.

29. Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И. и др. Иммунодиагностика и интерферонотерапия хронических вирусных гепатитов. Гастроэнтерология. 2001. № 2–3. С. 93.

30. Чернышев А.Л. Нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени при заболеваниях органов пищеварения. Дис... док. мед. наук. М. 1983.

31. Чистова Л.В., Хусайнова Д.Г., Кольцов В.Л. Виферон в лечении хронического активного гепатита у детей // II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 10–15 апреля 1995. М. С. 314.

32. Чистова Л.В., Шеляпина В.В., Строкова Т.В., Королькова Е.Л. Виферон в комплексном лечении хронических вирусных заболеваний печени у детей // Тезисы докладов 2-й Российской научно-практической конференции с международным участием, 14–16 октября 1997. С. 241.

33. Шаханина И.Л., Радуто О.И. Вирусные гепатиты в России: официальная статистика и экономические потери. Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва // Вирусные гепатиты. № 6 (18). 2001. С. 6–9.

34. Шерлок Ш. (Sherlock Sh.) Антивирусная терапия хронического гепатита С // Русский медицинский журнал. 1996. № 3 (12).

35. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: Геотар Медицина. 1999.

36. Этапное хроматическое дуоденальное зондирование. Методические рекомендации № 30. Правительство Москвы, Департамент здравоохранения. ЦНИИГ. 2004.

37. Ястребова О.Н. Гепатит С. Кольцово, 2003.

38. Barbaro G., DiLorenzo G., Soldini M., et al. Intravenous recombinant interferon-beta versus interferon-alpha 2b and ribavirin in combination for short-term treatment of chronic hepatitis C patients not responding to interferon alpha. Scand J Gastroenterol. 1999.9: 928–933.

39. Bellobuono A., Monadazzi L., Tempini S. et al. Early addition of ribavirin to interferon in chronic hepatitis C not responsive to interferon monotherapy. J. Hepatol. 2000. 33(3): 463–468.

40. Davis G.-L., Esteban-Mur R., rustgi V. et al. Recombinant interferon alpha-2b alone or combination with ribavirin for re-treatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. // N Eng. J. Med. 1999. 339 (21). 1493–1499.

41. Gane E.J., Lo S.K., Riordan S.M., et al. A randomized study comparing ribavirin and interferon alpha monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. // Hepatology. 1998. 27: 1403–1407.

42. Lin r., Roach E., Zimmerman M. et al. Interferon alpha-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates. Hepatology. 1995. 23:487–496.

43. McHutchinson J.G., Gordon S.C., Schiff E.R., et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl. J. Med. 1998.V.339.1485–1492.

44. Pol S., Nalpas B., Bourliere M. Et al. Combination of ribavirin and interferon-alpha surpasses high doses of interferon-alpha alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C. // Hepatology 2000. Vol. 31. 1338–1344.

45. Pol S, Couzigou P, Bourliere M, et al. A randomized trial of ribavirin and interferon alpha versus interferon alpha alone in patients with hepatitis C who were non-responders to a previous treatment. // J Hepatol. 1999.31:1–7.

46. Poynard T, Marcellin P, Lee P. et al. Randomized trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks treatment of chronic with hepatitis C. // Lancet. 1998. V352.1426–1432.

47. Uchaikin V.F., Nisevich T.V., Cherednichenko T.V., Malinovskaya V.V., Kovalev O.B., Kharlamova E.S. Treatment of children with chronic hepatitis B and C by recombinant interferon-α 2 in rectal suppositories (Viferon). The official Journal of the European Cytokine Society 1998; 9: 3: 430.

48. Uchaikin V. Cherednichenko T. Malinovskaya V. Orlova T. Kovalev O. Kharlamova F. Chaplygina G. Konev V. Voronina F. Delenian N. Use of recombinant alpha-2b-interferon in combination with antioxidants in the form of rectal suppositories (viferon) in children with chronic hepatitis B and C. // Acta Virol 2000 Apr; 44(2): 79–83.

49. Wong J., Poynard T., Ling M., et al. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alfa-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. // Am J Gastroenterol. 2000. V.95. 1523–1530.