



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АЛЬФАФЕРОНА И РОНКОЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Попова Л.Л., Суздальцев А.А., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Голик О.О., Васильев С.Ю.
Сам ГМУ ГОУ ВПО Минсоцразвития России

Попова Лариса Леонидовна
443096, Самара, ул. Чернореченская, д. 49, кв. 16
Тел.: 8 (846) 338 2686, 8 (927) 706 1254
E-mail: foges@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: уточнить возможность использования в лечении больных ХГС с цитопенией альтернативной схемы лечения, включающей лейкоцитарный интерферон-альфа — Альфаферон с рибавирином в сочетании с иммуноориентированным препаратом Ронколейкин® при наличии противопоказаний к применению рекомбинантного интерферона альфа.

Материалы и методы: больные ХГС с генотипом 1b, высокой вирусной нагрузкой, выраженным фиброзом печени с признаками диспленизма, проявляющегося вторичным лейко- и /или тромбоцитопеническим синдромом. Диагноз ХГС верифицирован на основании клинико-эпидемиологических, биохимических, серологических и молекулярно-биологических (РНК HCV) данных. Стадию фиброза диагностировали на основании эхографии в сочетании с доплерографией сосудов брюшной полости. В качестве противовирусной терапии (ПВТ) использована комбинация препаратов Альфаферон (лейкоцитарный) с рибавирином в зависимости от массы тела и Ронколейкин® в течение 12 месяцев. Статистическую обработку выполняли в среде пакета SPSS 11.5.

Результаты. При анализе результатов динамического клинического и лабораторного (в том числе иммунологического) обследования за период наблюдения (12 месяцев) у пациентов исследуемой (I) группы отмечена положительная динамика клинических проявлений — исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности астеновегетативного и диспепсического синдромов, сокращение размеров печени, улучшение функциональных показателей печени (биохимический ответ), улучшение параметров клеточного иммунитета, уменьшение вирусной нагрузки (вирусологический ответ).

Выводы: 1. У больных ХГС с противопоказаниями к этиотропной терапии по «стандарту» рекомбинантными формами альфа-интерферона использование в качестве ПВТ комбинации препаратов Альфаферон (лейкоцитарный) с рибавирином в зависимости от массы тела и иммуноориентированного препарата Ронколейкин® оказывает положительное воздействие на клинические проявления, биохимические параметры состояния печени (биохимический ответ), снижает количество РНК HCV в сыворотке крови (непосредственный вирусологический ответ). 2. Зарегистрированное уменьшение дисбаланса клеточных факторов иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) характеризует заместительное иммунореставрационное действие предложенной схемы лечения. 3. Вышеописанная комбинация препаратов Альфаферон с рибавирином и Ронколейкин® внутрь хорошо переносится, побочных действий не зарегистрировано.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С; противовирусная терапия; альфаферон; ронколейкин.

SUMMARY

Purpose of the study: clarify the use in the treatment of CHC patients with cytopenia alternative treatment regimens, including leukocyte interferon alpha-alfaferon with ribavirin in combination with immun-oriented roncoleukin with contraindications to the use of recombinant interferon alpha.

Materials and methods: CHC patients with genotype 1b and high viral load, fibrosis of the liver with symptoms dissplenizma manifesting secondary leuco-and/or thrombotic syndrome tsitopenicheskim. Diagnosis of CHC was verified on the basis of clinical, epidemiological, serological and molecular biology (RNA HCV) data. Stage of fibrosis was diagnosed on the basis of ultrasound in combination with dopplerography vessels of the abdominal cavity. As antiviral therapy (OEM) used a combination of drugs «Alfaferon (WBC) with ribavirin depending on body weight and Ronkoleykin» within 12 months. Statistical treatment was performed in the environment of SPSS 11.5.

Results. When analyzing the results of the dynamic of clinical and laboratory (including immunological) survey during the observation period (12 months) the patients of the first group have got the positive dynamics of clinical manifestations, disappearance or significant reduction of the severity of astenovegetative and dyspeptic syndromes, reduction of the size of the liver, improvement of the liver function indicators (biochemical response), improvement of the parameters of cellular immunity, reduction of the viral load (virologic response).

Conclusions: 1. CHC patients with contraindications for causal treatment of «standard» forms of recombinant interferon-alpha, using as an OEM combination of drugs «Alfaferon (WBC) with ribavirin depending on body weight and immune-based drug» Ronkoleykin «has a positive impact on clinical manifestations, biochemical parameters of the liver (biochemical response), reduces the amount of RNA HCV in the serum (direct virologic response). 2. Registered with the decrease in the imbalance of cellular immunity (CD3, CD4, CD8, CD16) factors characterizes the substitution of immuno-restoration operation of the proposed treatment regimen. 3. This specific combination of drugs «Alfaferon with ribavirin and Ronkoleykin» inside — is well tolerated, side effects have not been reported.

Keywords: chronic viral hepatitis C; antiviral therapy; alfaferon; roncoleukin.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих лет актуальной задачей гепатологии остается изыскание возможностей повысить эффективность лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС). Достигнуты существенные успехи противовирусной терапии (ПВТ), позволяющей при использовании современных схем лечения в определенных случаях (2-й или 3-й генотип вируса, недавнее заражение, другие благоприятные предпосылки) достичь устойчивого вирусологического ответа до 90% случаев. Вместе с тем наличие отрицательных предикторов значительно снижает эффективность ПВТ [6]. Особенно сложной для лечения является группа пациентов с выраженным фиброзом печени, развитием вторичного цитопенического синдрома и иммунной дисфункции [10]. В этом случае безусловным лидером по профилю безопасности является лейкоцитарный интерферон альфа (ИФН-α) Альфаферон [7–9]. Как и физиологический человеческий ИФН-α, альфаферон состоит из нескольких различных подтипов ИФН-α (не менее 13), что обеспечивает иммуномодулирующее биологическое действие. Его эффективность для больных ХГС со 2-м или 3-м генотипом вируса убедительно продемонстрирована в зарубежных и отечественных исследованиях [1; 4; 11]. С учетом известного факта о нарушении цитокиновой регуляции у больных ХГС мы включили в схему лечения отечественный препарат Ронколейкин[®], обладающий способностью восстанавливать у больных ХГС показатели клеточного звена иммунитета и цитокиновую регуляцию, нарушение которых лежит в основе иммуноотропного действия HCV-инфекции [2; 3].

Цель исследования: уточнить возможность использования в лечении больных ХГС с цитопенией альтернативной схемы лечения, включающей лейкоцитарный интерферон-альфа — Альфаферон с рибавирином в сочетании с иммуноориентированным препаратом Ронколейкин[®], при наличии противопоказаний к применению рекомбинантного интерферона-альфа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе клиники инфекционных болезней СамГМУ проведено ретроспективное изучение результатов лечения больных ХГС с выраженным фиброзом печени и одно- и /или двух ростковой цитопенией. Диагноз ХГС верифицирован на основании клинико-эпидемиологических, биохимических (параметры цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза), серологических и молекулярно-биологических (РНК HCV) данных. Стадию фиброза диагностировали на основании эхографии в сочетании с доплерографией сосудов брюшной полости. В связи с выраженной тромбоцитопенией и угрозой кровотечения пункционная биопсия печени не проводилась. РНК HCV определяли методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс HCV-Мониторинг-FRT». Амплификацию, анализ и учет результатов проводили при помощи прибора IQ iCyber (BioRad). Исследование биохимических параметров

сыворотки крови проводили на автоматическом анализаторе *Hitachi-902* с помощью коммерческого набора реактивов *Roch-Diagnostics*.

Критерии включения: больные ХГС с генотипом 1b, высокой вирусной нагрузкой, выраженным фиброзом печени с признаками диспленизма, проявляющегося вторичным лейко- и/или тромбоцитопеническим синдромом. При обсуждении возможностей этиотропного лечения были приняты во внимание факты, препятствующие назначению инъекционного рекомбинантного интерферона-альфа по «стандартной» схеме (по 3 млн ед через день): количество лейкоцитов менее $3 \cdot 10^9$ клеток/мкл, нейтрофилов менее 1000 клеток/мкл и/или тромбоцитов до 90000 клеток/мкл.

В исследование вошли пациенты в возрасте от 34 до 57 лет ($43,6 \pm 6,3$ года), преобладали мужчины — 67%. Этим больным (I группа, $n = 12$) в течение 12 месяцев наряду с повторными (1 раз в 3–4 месяца) курсами патогенетической терапии (витамины, пробиотики, препараты расторопши, метилурацил, дицинон), была назначена ПВТ комбинацией препаратов Альфаферон (производитель «Альфа-Вассерманн», Италия) по 1,5 млн ед под кожу ежедневно в сочетании с рибавирином в зависимости от массы тела и иммуноориентированного препарата Ронколейкин[®] (производитель «Биотех», Россия) 0,5 мг внутрь в 200 мл воды (5 ампул на курс, 1 прием в два дня), повторные курсы — 1 раз в три месяца [5].

Группу сравнения (группа II, $n = 15$) составили пациенты, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии, которые в связи с отсутствием мотивации и финансовых возможностей получали только описанную выше патогенетическую терапию. Основные клинические синдромы, биохимические параметры и вирусная нагрузка у больных оценивались перед началом ПВТ, через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения.

Статистическая обработка данных включала анализ таблиц сопряженности с расчетом статистики хи-квадрат для качественных данных. При сравнении количественных показателей применяли критерий *t* Стьюдента и критерий Манна — Уитни — Вилкоксона. Непараметрический метод анализа применяли для активностей ферментов, закон распределения которых отличался от нормального. Статистическую обработку выполняли в среде пакета SPSS 11.5. Критическое значение уровня значимости — 0,05. В тексте работы данные представлены в виде среднего и его ошибки ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе результатов опроса и объективного осмотра за период наблюдения (12 месяцев) все пациенты группы I отметили уменьшение степени выраженности или исчезновение основных клинических проявлений. Динамика присутствия в клинической картине основных синдромов в анализируемых группах представлена в *табл. 1*.

Астеновегетативный синдром, который наблюдался у всех больных до лечения, к моменту завершения терапии в группе I сохранялся только у 3 пациентов, и даже в этих случаях его выраженность уменьшилась.

Синдромы правого подреберья и диспепсический у пациентов группы I также стали регистрироваться значительно реже, отсутствуя к периоду завершения терапии в 75% и 83% случаев соответственно, в отличие от пациентов II группы, где улучшение по этим синдромам было достигнуто только лишь у 27% и 20% больных. Некоторое улучшение клинической картины у части пациентов группы II, вероятно, связано как с курсами патогенетической терапии, так и с соблюдением режимных моментов и диеты.

При сравнительном анализе двух групп по наличию и выраженности клинических синдромов в различные периоды лечения получены достоверные различия для всех периодов наблюдения (χ^2 от 4,2 до 10,5; p от 0,004 до 0,001 по отдельным синдромам).

Кроме синдромов, представленных в *табл. 1*, также оценивалось наличие желтухи, как правило, в виде субиктеричности склер, и геморрагических проявлений (кровоточивость десен, кровянистые корочки в носу). Число пациентов с этими клиническими признаками составляло перед началом терапии 25–33% и в обеих группах не различалось. Через 12 месяцев наблюдения с этими симптомами (ставшими непостоянными и менее выраженными) в группе I осталось двое больных (17%), во второй — уменьшилась только степень выраженности признаков, сокращения числа таких пациентов не произошло.

Увеличение печени, характерное для больных в начале наблюдения, спустя год от начала терапии сохранялось у всех пациентов группы II и большинства (79%) в группе I больных, но при этом у всех пациентов группы I сократились ее размеры и плотность (от 1,0 до 3,0 см), что в группе II наблюдалось лишь в единичных случаях.

Благоприятные изменения произошли не только в состоянии больных, но и в биохимических показателях сыворотки крови. Результаты сравнения функциональных проб печени представлены в *табл. 2*.

До начала лечения значения всех функциональных проб печени, за исключением общего белка и щелочной фосфатазы (ЩФ), как правило, были выше (АЛАТ, ГГТП, гамма-глобулины, тимоловая проба) или ниже (холестерин и бета-липопротеиды) референс-значений. Между собой в I и II группах сравнения показатели значимо не различались. За первые 3 месяца комбинированного лечения (патогенетическая терапия + ПВТ) отмечено значительное улучшение биохимических параметров в группе I и небольшое — во второй. В последующие месяцы эта тенденция сохранилась. Особенно значимыми были различия в содержании АЛАТ ($p =$

Таблица 1

НАЛИЧИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СХЕМЫ ТЕРАПИИ (I ГРУППА, N = 12, II ГРУППА, N = 15)				
Клинические признаки	Группа	Через 3 мес, абс. (%)	Через 6 мес, абс. (%)	Через 12 мес, абс. (%)
Астеновегетативный синдром	I	5 (42)	4 (33)	3 (25)
	II	12 (80)	13 (87)	13 (87)
Диспепсический синдром	I	5 (42)	3 (25)	2 (17)
	II	11 (73)	12 (80)	12 (80)
Синдром правого подреберья	I	4 (33)	3 (25)	3 (25)
	II	13 (87)	11 (73)	11 (73)

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХГС В ДИНАМИКЕ (ГРУППА I, <i>n</i> = 12, ГРУППА II, <i>n</i> = 15, <i>M</i> ± <i>m</i>)					
Биохимические показатели (единица измерения)	Группа	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Билирубин, мкмоль/л (5,13–20,5)	I	18,87 ± 1,74	15,92 ± 1,68	13,92 ± 1,62	13,08 ± 1,29
	II	17,26 ± 0,98	14,93 ± 1,10	15,07 ± 1,00	14,71 ± 0,89
	<i>p</i>	0,410	0,618	0,537	0,296
АЛТ, ед/л (до 41,0)	I	92,58 ± 17,88	64,00 ± 9,65	45,33 ± 5,84	36,42 ± 3,94
	II	80,82 ± 15,20	70,36 ± 11,72	67,00 ± 7,51	61,07 ± 6,48
	<i>p</i>	0,705	0,820	0,046	0,006
Тимоловая проба, ед (0,01–4,0)	I	4,38 ± 0,66	5,53 ± 0,62	4,97 ± 0,52	4,12 ± 0,40
	II	3,85 ± 0,45	4,13 ± 0,36	4,18 ± 0,33	4,34 ± 0,40
	<i>p</i>	0,504	0,054	0,203	0,694
ГГТП, ед/л (до 50)	I	61,50 ± 8,25	55,42 ± 6,69	45,67 ± 4,40	42,42 ± 4,34
	II	80,36 ± 10,61	71,07 ± 8,25	66,50 ± 6,31	61,07 ± 6,14
	<i>p</i>	0,252	0,193	0,017	0,023
ХС,	I	4,33 ± 0,78	3,78 ± 0,58	3,92 ± 0,47	3,85 ± 0,45
	II	4,21 ± 0,38	3,34 ± 0,34	4,17 ± 0,36	4,00 ± 0,37
	<i>p</i>	0,887	0,502	0,668	0,796
Общий белок	I	69,75 ± 1,90	71,08 ± 1,92	69,92 ± 2,01	70,83 ± 1,65
	II	68,36 ± 1,89	69,14 ± 1,88	68,79 ± 1,58	69,86 ± 1,41
	<i>p</i>	0,610	0,479	0,658	0,655
Альбумин	I	54,27 ± 1,16	55,92 ± 1,02	56,33 ± 1,04	56,17 ± 0,90
	II	51,83 ± 1,08	53,14 ± 1,00	52,79 ± 0,96	53,14 ± 0,69
	<i>p</i>	0,139	0,066	0,019	0,012
Гамма-глобулины	I	19,37 ± 1,17	17,25 ± 0,81	16,42 ± 0,68	16,67 ± 0,74
	II	18,15 ± 1,23	19,71 ± 0,85	19,29 ± 0,81	19,79 ± 0,77
	<i>p</i>	0,483	0,048	0,014	0,008

 Примечание: *p* — достоверность различий исследуемых групп.

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХГС В ДИНАМИКЕ ($M \pm m$)					
Изучаемые показатели (единица измерения)	Группа	Значения показателей клеточного звена иммунитета			
		до лечения	через 3 мес лечения	через 6 мес лечения	через 12 мес лечения
Le, $\times 10^9/\text{л}$ (4,5–8,0)	I	2,50 \pm 0,12	2,48 \pm 0,13	2,77 \pm 0,13	2,94 \pm 0,12
	II	2,68 \pm 0,08	2,66 \pm 0,09	2,56 \pm 0,09	2,51 \pm 0,07
	p	0,216	0,218	0,190	0,004
Лимфоциты, % (25–40)	I	55,42 \pm 1,38	55,17 \pm 1,34	51,75 \pm 0,75	53,50 \pm 0,94
	II	54,29 \pm 1,38	54,86 \pm 1,25	54,50 \pm 1,09	55,57 \pm 1,02
	p	0,570	0,867	0,056	0,154
Лимфоциты, $\times 10^6/\text{л}$ (1200–3000)	I	1394,42 \pm 87,57	1377,92 \pm 96,89	1436,75 \pm 77,12	1566,08 \pm 49,97
	II	1452,86 \pm 55,07	1460,64 \pm 55,00	1394,93 \pm 48,62	1390,64 \pm 41,92
	p	0,566	0,449	0,641	0,012
CD3, % (60–80)	I	67,42 \pm 2,89	66,83 \pm 2,63	72,08 \pm 1,77	73,75 \pm 1,77
	II	68,07 \pm 1,86	66,57 \pm 1,87	66,29 \pm 1,67	68,21 \pm 1,52
	p	0,846	0,935	0,026	0,025
CD3, $\times 10^6/\text{л}$ (800–2200)	I	943,21 \pm 77,01	925,06 \pm 79,28	1041,59 \pm 69,51	1154,16 \pm 43,68
	II	987,85 \pm 42,93	971,64 \pm 43,78	926,78 \pm 44,35	951,24 \pm 39,92
	p	0,604	0,598	0,165	0,002
CD4, % (35–50)	I	42,83 \pm 1,88	44,50 \pm 2,20	48,17 \pm 2,52	49,17 \pm 2,30
	II	44,86 \pm 1,78	43,43 \pm 1,35	44,79 \pm 1,59	45,71 \pm 1,76
	p	0,442	0,672	0,254	0,238
CD4, $\times 10^6/\text{л}$ (600–1600)	I	597,05 \pm 46,91	612,49 \pm 51,15	695,77 \pm 57,20	771,07 \pm 45,24
	II	647,92 \pm 30,38	632,48 \pm 27,80	623,53 \pm 28,84	635,41 \pm 30,01
	p	0,359	0,724	0,250	0,017
CD8, % (19–40)	I	25,00 \pm 1,42	25,67 \pm 1,24	26,00 \pm 1,89	27,33 \pm 1,92
	II	23,79 \pm 1,96	24,00 \pm 1,37	24,07 \pm 1,39	23,86 \pm 1,31
	p	0,631	0,383	0,411	0,139
CD8, $\times 10^6/\text{л}$ (300–800)	I	354,77 \pm 38,06	355,52 \pm 32,30	374,21 \pm 34,04	430,49 \pm 34,89
	II	344,79 \pm 32,29	347,81 \pm 21,62	332,99 \pm 19,10	330,17 \pm 18,31
	p	0,842	0,841	0,284	0,014
CD16, % (10–20)	I	11,58 \pm 1,10	9,92 \pm 1,00	13,58 \pm 1,10	15,75 \pm 1,13
	II	10,71 \pm 1,22	9,00 \pm 1,03	11,29 \pm 1,04	11,50 \pm 1,05
	p	0,608	0,531	0,142	0,011
CD16, $\times 10^6/\text{л}$ (200–400)	I	160,77 \pm 19,44	137,28 \pm 19,44	194,69 \pm 18,79	247,73 \pm 21,13
	II	157,19 \pm 19,66	134,36 \pm 18,80	158,92 \pm 17,26	161,45 \pm 16,65
	p	0,899	0,915	0,173	0,003

Примечание: p — достоверность различий исследуемых групп.

0,006), альбумина ($p = 0,012$) и гамма-глобулинов ($p = 0,008$).

Как указывалось в дизайне исследования, в данной выборке у всех пациентов число лейкоцитов было $\leq 3,2 \cdot 10^9$ клеток/л и нейтропения менее 1000 клеток/мкл. На фоне комбинированного лечения (патогенетическая терапия + ПВТ) в первой группе пациентов мы не наблюдали значимого снижения лейкоцитов и нейтрофилов, а у половины пациентов наблюдалось даже их повышение. Аналогичная ситуация наблюдалась с содержанием тромбоцитов. Ни в одном случае не возникла необходимость в отмене препаратов из-за выраженного снижения этих показателей и/или развития клинических проявлений геморрагического или инфекционного синдромов.

При этом у пациентов группы II значимого улучшения этих показателей, несмотря на патогенетическую терапию, не произошло.

Результаты изучения параметров клеточного иммунитета у больных ХГС перед проведением лечения показали наличие его дисбаланса. При этом, несмотря на относительный лимфоцитоз, который до начала лечения регистрировался одинаково часто в обеих группах (66%), зарегистрировано снижение абсолютного числа лимфоцитов, особенно CD4⁺-, CD8⁺- и CD16⁺-субпопуляций (сочетано или отдельно) у большинства пациентов.

Через 3 месяца лечения у пациентов группы I появилась тенденция к повышению CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов, к 6 месяцам она сохраняется для всех основных субпопуляций лимфоцитов, (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) и к периоду завершения лечения становится статистически значимой для абсолютных значений CD3⁺-, CD16⁺-лимфоцитов. У пациентов группы II значимого улучшения этих показателей, несмотря на патогенетическую терапию не произошло.

В группе I на фоне комбинированного лечения к 12-му месяцу авиремия достигнута в 17% случаев

(непосредственный вирусологический ответ). У остальных пациентов отмечена положительная динамика: снижение содержания вируса в сыворотке крови на 2lg и более (33%), снижение концентрации вируса менее 2lg — у 3 (25%), вирусная нагрузка сохранялась на прежнем уровне — у одного пациента (8%) и отрицательная динамика по содержанию вируса наблюдалась также у одного пациента (8%). Величина вирусной нагрузки на фоне только патогенетической терапии была без изменения или отмечалось ее нарастание (53%).

ВЫВОДЫ

1. У больных ХГС с противопоказаниями к этиотропной терапии по «стандарту» рекомбинантными формами альфа-интерферона использование в качестве ПВТ комбинации препаратов Альфаферон (лейкоцитарный) с рибавирином в зависимости от массы тела и иммуноориентированного препарата Ронколейкин[®] оказывает положительное воздействие на клинические проявления, биохимические параметры состояния печени (биохимический ответ), снижает количество РНК HCV в сыворотке крови (непосредственный вирусологический ответ).

2. Зарегистрированное уменьшение дисбаланса клеточных факторов иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) характеризует замещающее иммунореставрационное действие предложенной схемы лечения.

3. Вышеописанная комбинация препаратов Альфаферон с рибавирином и Ронколейкин[®] внутрь хорошо переносится, побочных действий не зарегистрировано.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 231–264.
2. *Grakoui A.* Hepatitis C virus infection: how does the host respond? // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2004. — Vol. 436. — P. 939–945.
3. *Barbaro G., Grisorio B., Fruttaldo L. et al.* Good safety profile and efficacy of leucocyte interferon- α in combination with oral ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C // *Biodrugs*. — 2003. — Vol. 17. — P. 433–439.
4. *Benci A., Caremani M., Tacconi D. et al.* Thrombocytopenia in patients with HCV positive chronic hepatitis: efficacy of leucocyte interferon- α treatment // *Int. J. Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 57. — P. 17–19.
5. *Bertolino P., Bowen D. G., McCaughan C. W.* Adaptive immune response in acute and chronic hepatitis C virus infection // *Nature*. — 2005. — Vol. 436. — P. 946–952.
6. *Бувергов А. О.* Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита C // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — М., 2009. — № 3. — С. 76–81.

7. *Никитин И. Г., Рогова Л. М., Байкова И. Е. и др.* Человеческий лейкоцитарный альфа-интерферон в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом C, инфицированных не 1-м генотипом вируса // *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* — 2009. — № 1. — С. 33–37.
8. *Janczewska-Kazek E., Pisula A., Kukla M. et al.* Therapy with natural leucocyte interferon and ribavirin in «difficult to treat» patients infected with HCV // *Exp. Clin. Hepatol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 31–35.
9. *Козлов В. К., Стельмах В. В., Радченко В. Г.* Хронический гепатит C: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения: руководство для врачей. — СПб.: Альтер Эго, 2009. — 170 с.
10. *Козлов В. К.* Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: руководство для врачей. — СПб.: Альтер Эго, 2010. — 148 с.
11. Патент на изобретение № 2345787 от 10.02.2009. Способ лечения хронического вирусного гепатита C.