

Оценка эффективности комбинированного лечения больных хроническим гепатитом С

М.Ю.Серебряков¹, А.В.Воронов¹, М.С.Тищенко², М.В.Нелюбов³,
Т.К.Платонова¹, А.Г.Салимов¹, М.В.Шкалев³

¹Российский государственный медицинский университет, Медицинский центр, лаборатория медико-генетических технологий, Москва (главный врач – проф. О.А.Лайшева);

²Карельская ассоциация врачей-инфекционистов, Петрозаводск (президент Ассоциации – д.м.н. М.С.Тищенко);

³Центр современной медицины, Москва (директор – проф. О.В.Калюжин)

Использование препарата рекомбинантного интерферона – Лайфферона, не содержащего альбумин, в комбинации с Рибавегом и иммуностропными препаратами позволяет добиться положительных результатов лечения у высокого процента больных хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, противовирусная терапия, интерфероны

Estimation of efficiency of the combined treatment of patients with chronic hepatitis C

M.Yu.Serebryakov¹, A.V.Voronov¹, M.S.Tischenko², M.V.Nelyubov³,
T.K.Platonova¹, A.G.Salimov¹, M.V.Shkalev³

¹Russian State Medical University, Medical Centre, Laboratory of Medicogenetic Technologies, Moscow (Chief Doctor – Prof. O.A.Laisheva);

²Karelian Association of Infection Diseases Doctors, Petrozavodsk (President of the Association – MD M.S.Tischenko);

³Innovative Medicine Centre, Moscow (Director – Prof. O.V.Kalyuzhin)

Use of not containing albumin preparation based on recombinant interferon – Lifferon – in combination with Ribapeg and immune preparations allows to achieve positive results of treatment in patients with chronic hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis C, ELISA, PCR, antiviral therapy, interferon

Лечение больных хроническим гепатитом С (ХГС) является важной и до конца не решенной задачей [1–3]. Во многих специализированных медицинских учреждениях применяется комбинированная терапия из так называемого «золотого стандарта», которая включает применение препаратов рекомбинантных интерферонов альфа-2b (Пегасис, Пегинтрон и др.) в комбинации с синтетическими нуклеозидами (Рибавирин и его аналоги) [1, 4–10]. Подобные схемы терапии позволили достичь определенных успехов при лечении больных ХГС. Однако следует отметить, что используе-

мые препараты относятся к дорогостоящим, дают побочные явления и осложнения: повышение температуры, мышечные и головные боли, депрессивный синдром, лейкопению, тромбоцитопению. Кроме того, при длительном лечении препаратами рекомбинантных интерферонов, в состав которых входит сывороточный альбумин, наступает аутоиммунный процесс, появляются аллергические реакции [11].

В связи с этим стали разрабатываться и внедряться новые эффективные препараты (Реаферон, Интераль, Лайфферон), которые являются менее дорогостоящими и дают меньше осложнений в процессе терапии [11–16].

В этом аспекте особый интерес представляет препарат из группы интерферонов – Лайфферон (производства ЗАО «Вектор-Медика») [12], не содержащий альбумин, и отечественный нуклеозидный аналог Рибавирина – препарат Рибавег (производства ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА», группа компаний STADA) [5].

Цель исследования – изучить эффективность лечения больных ХГС противовирусными препаратами Лайфферон и

Для корреспонденции:

Серебряков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-генетических технологий Медицинского центра Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1/9

Телефон: (495) 434-8056

E-mail: sercontrl@mail.ru

Статья поступила 14.07.2008 г., принята к печати 19.11.2008 г.

Рибапег в комбинации с иммуномодулятором Глимурид, в комплексе с препаратами Фосфоглив и Бетулогепат, обладающими гепатопротекторным, антиоксидантным действием и противовирусным эффектом.

Пациенты и методы

Критериями включения в исследование являлись:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 19 до 52 лет.
2. Пациенты с хроническим гепатитом С (наличие в анамнезе положительного теста на HCV антитела; наличие вирусной нагрузки – более 1 тысячи копий в 1 мл плазмы).
3. Пациенты, имеющие повышенный уровень содержания АЛТ.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и больные с другими вирусными гепатитами и хроническими заболеваниями печени.
2. Больные с патологией щитовидной железы.
3. Наличие тяжелого психического или нейропсихического заболевания.
4. Наличие в анамнезе талассемии или другой гемоглобинопатии.
5. Состояние после трансплантации органов, постоянный прием иммуносупрессивных препаратов.
6. Больные женского пола, кормящие ребенка грудью, или те, у которых отмечен положительный результат теста на беременность.
7. Выраженная патология со стороны сердечно-сосудистой системы.
8. Наличие выраженной патологии со стороны органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, системы кроветворения.
9. Алкогольная и/или лекарственная зависимость.

Нами были обследованы 47 пациентов с диагнозом ХГС (29 мужчин и 18 женщин в возрасте от 19 до 52 лет, средний возраст пациентов составил $36,3 \pm 10,2$). По данным анамнеза длительность заболевания составляла от 3 до 10 лет. Всем пациентам проводились стандартные исследования: УЗИ органов брюшной полости, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, глутамиламинотрансфераза – ГГТ). В сыворотке крови иммунохимическим методом определяли белок острой фазы церулоплазмин как один из показателей воспалительного процесса в печени. Осуществляли клинические исследования крови по следующим показателям: лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты. Проводили также исследования на маркеры вирусного гепатита С методами ИФА и ПЦР. Все лабораторные тесты были сделаны на базе лаборатории медико-генетических технологий Медицинского центра Российского государственного медицинского университета.

В сыворотке крови больных методом ИФА определяли антитела к антигенам вируса гепатита С (анти-HCV), а также определяли спектр антител класса IgM и класса IgG к структурному белку ядра (coreAg) и неструктурным функциональным белкам (NS3-Ag, NS4-Ag и NS5-Ag) вируса гепатита С (HCV) наборами производства НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород). Для количественной оценки степени позитивности получаемых в ИФА результатов и проведения сопоставления их в динамике использовали коэф-

фициент позитивности (КП), который рассчитывался как отношение оптической плотности (ОП) образца к ОП критической: $КП = ОП \text{ образца} / ОП \text{ критическая}$. Методом ПЦР определяли вирусную нагрузку и генотипы HCV исследовали в плазме крови с антикоагулянтом ЭДТА, а также биопсийный материал печени с помощью отечественных наборов производства ООО НПФ «ГЕНТЕХ» и ООО «ИнтерЛабсервис».

Образцы сыворотки крови от всех пациентов также дополнительно исследовали на наличие аутоантител к 8 видам печеночных антигенов методом иммуноблоттинга (печеночные аутоантитела, антимитохондриальные анти-АМА с определением 74 кД, печеночно-почечные микросомальные анти-LKM, печеночно-поджелудочные анти-LP) с использованием тест-систем иммуноблоттинга «AID» (Германия). Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и используется при дифференциальной диагностике гепатитов (первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунные гепатиты 1 и 2 типов). У пациентов с выявленными аутоиммунными маркерами (13 больных) перед комбинированной противовирусной терапией был проведен курс иммуностропного лечения Глимуридом [11] в комбинации с Фосфогливом и Бетулогепатом.

Глимурид назначали по 2 капсулы через день. Гепатопротектор Фосфоглив, содержащий фосфатидилхолин и глицерризиновую кислоту, назначали по 2 капсулы 3 раза в день; Бетулогепат – препарат, обладающий метаболическим, антиоксидантным, гепатопротекторным и противовирусным действием, – по 1 капсуле 1 раз в день. После того как контрольное обследование показало отсутствие аутоиммунных маркеров к назначенным препаратам Глимурид, Фосфоглив и Бетулогепат была подключена противовирусная терапия Лайффероном и Рибапегом.

Таким образом, основной курс лечения включал безальбуминный препарат интерферона Лайфферон по 3 млн ЕД ежедневно в течение 5 дней, затем по 3 млн ЕД 3 раза в неделю, внутримышечно, в комбинации с синтетическим нуклеозидом Рибапег по 1000–1200 мг/сут, а также Фосфоглив, Бетулогепат и Глимурид. Курс лечения всех пациентов до последнего контрольного обследования составлял 9 мес. В настоящее время за всеми пациентами продолжается динамическое клинико-диагностическое наблюдение и лечение по рекомендуемой схеме.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

Биохимический ответ

- частичный – снижение уровня АлАТ более чем на 50% от исходного;
- полный – нормализация уровня АлАТ.

Вирусологический ответ

- частичный – снижение уровня РНК HCV в плазме крови;
- полный – отсутствие РНК HCV.

Устойчивым вирусологическим ответом считали отсутствие РНК HCV в плазме крови через 6 месяцев после начала противовирусной терапии.

Результаты исследования были статистически обработаны с помощью стандартных методик [17].

Результаты исследования и их обсуждение

После предварительного обследования в ПЦР все пациенты по вирусной нагрузке были разделены на 3 группы:

1-я группа – с высокой вирусной нагрузкой (от 100000 до 1000000 и более копий РНК в 1 мл крови, в среднем $352000,7 \pm 236000,1$), 11 больных; 2-я группа – со средней вирусной нагрузкой (от 10000 до 100000 копий РНК HCV, в среднем $45000,5 \pm 27000,9$), 23 больных и 3-я группа – с низкой вирусной нагрузкой (от 1–5 до 10 тысяч копий РНК, в среднем $5,0 \pm 3,1$), 13 больных. При генотипировании у 80% больных (табл. 1) в группах с высокой, средней и низкой вирусной нагрузкой выявлены генотипы 1b, 3a. В 3-й группе с низкой репликацией HCV у 2 пациентов генотип вообще не определялся. В группе сравнения исходная вирусная нагрузка была высокой.

У всех 11 пациентов с высокой вирусной нагрузкой было выявлено повышение аминотрансфераз: АЛТ – до 100–350 Ед/л (норма 5–40), в среднем $283,1 \pm 33,6$ Ед/л; АСТ – до 75–125 Ед/л (норма 5–40), в среднем $96,5 \pm 15,4$ Ед/л, ГГТ – до 95–190 Ед/л (норма 7–55), в среднем $128,8 \pm 30,0$ Ед/л. У 5 пациентов из 11 был отмечен высокий уровень церулоплазмина и положительные результаты на аутоиммунный гепатит в виде анти-АМА 74 кД (4 пациента), анти-LP (2 пациента), анти-LKM (1 больной). По данным УЗИ у всех 11 больных обнаружена гепатомегалия с умеренными и выраженными диффузными изменениями в паренхиме печени.

В группе со средней вирусной нагрузкой (23 пациента) была обнаружена умеренная аминотрансфераземия: АЛТ – 90–130 Ед/л (в среднем $109,8 \pm 13,2$), АСТ – 65–105 Ед/л (в среднем $82,0 \pm 11,1$), ГГТ – 75–140 Ед/л (в среднем $92,0 \pm 15,1$). Печеночные аутоантитела определялись у 6 пациентов. Уровень церулоплазмина был в пределах нормы. По данным УЗИ отмечены умеренные диффузные изменения в паренхиме печени.

У пациентов с низкой вирусной нагрузкой выявлено незначительное повышение аминотрансфераз: АЛТ до 50–60 Ед/л (в среднем $50,7 \pm 9,7$), АСТ до 50–55 Ед/л (в среднем $50,7 \pm 9,2$), ГГТ до 60–65 Ед/л (в среднем $63,2 \pm 4,2$) отмечалось у 8 больных; у 5 пациентов значения аминотрансфераз были нормальными. Уровень церулоплазмина был в пределах нормы. По данным УЗИ у всех пациентов выявлены умеренные диффузные изменения в паренхиме печени, гепатомегалии не отмечалось. Печеночные аутоантитела у всех больных не выявлялись. При анализе спектра антител к HCV в ИФА получены следующие результаты: у всех пациентов выявлены антитела к HCV – КП по данным скрининга составлял в группе с высокой вирусной нагрузкой 8,9–12,1, со средней вирусной нагрузкой 9,7–13,9, а с низкой – 8,0–11,9.

Таблица 1. Распределение больных ХГС по генотипам в зависимости от вирусной нагрузки

Генотипы	Число больных с высокой вирусной нагрузкой	Число больных со средней вирусной нагрузкой	Число больных с низкой вирусной нагрузкой	Число больных группы сравнения	Всего	Всего, %
1b	4	11	6	7	28	43,1
3a	4	8	3	13	28	43,1
1b/3a	2	2	–	–	4	6,2
3b	1	–	–	–	1	1,5
2	–	2	2	–	4	6,2

Таблица 2. Частота выявления антител в ИФА по спектру IgM и IgG у больных с ХГС (%)

Группа больных и срок наблюдения	Спектр IgM					Спектр IgG		
	анти-coreAg	анти-NS3	анти-NS4	анти-NS5	анти-coreAg	анти-NS3	анти-NS4	анти-NS5
1-я до лечения	100	100	82	82	100	100	100	91
1-я после лечения	91	81	81	45	100	100	100	88
2-я до лечения	100	82	56	74	100	100	100	100
2-я после лечения	87	56	26	30	100	100	100	100
3-я до лечения	77	61	15	15	100	92	85	92
3-я после лечения	61	30	7	7	100	92	77	84

В группе пациентов с высокой вирусной нагрузкой в спектре антител IgM у 100% больных выявлялись анти-coreAg (КП 3,5–6,6) и анти-NS3 (КП 1,4–5,7), а у 82% больных – анти-NS4 и анти-NS5 (КП 1,6–5,4). В группе больных со средней вирусной нагрузкой выявлены анти-coreAg у всех пациентов (КП 2,3–7,5); анти-NS3 (КП 1,7–4,7); анти-NS4 (КП 1,5–6,2) и анти-NS5 (КП 1,7–3,6) соответственно у 82 – 56–74% больных. В группе с низкой вирусной нагрузкой анти-coreAg обнаружены у 77% пациентов (КП 1,7–3,7), анти-NS3 у 61% (КП 1,5–3,6); анти-NS4 и анти-NS5 определялись лишь у 15% (КП 1,7–3,5). В спектре антител IgG достоверных различий не обнаружено (КП 8,4–12); антитела выявлялись у 77–100% больных (табл. 2). Представленные данные свидетельствуют о том, что при средней (2-я группа) и низкой (3-я группа) вирусной нагрузке антитела класса IgM (ранние антитела) выявляются у меньшего числа больных.

На фоне лечения больных с высокой вирусной нагрузкой исчезновение копий РНК к HCV в крови по данным ПЦР отмечалось через 3 мес от начала лечения у 72,7% больных, у

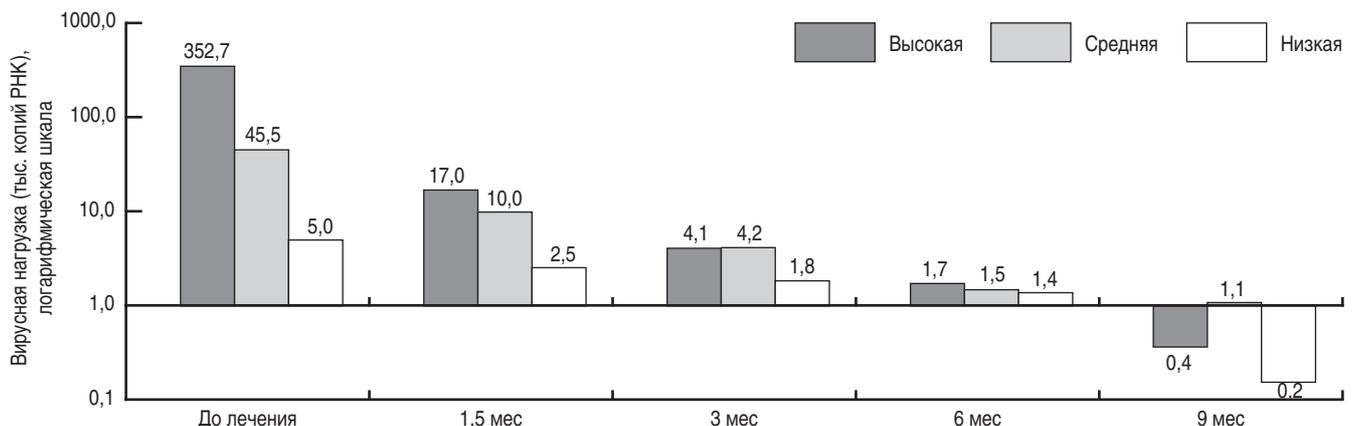


Рис. 1. Динамика вирусной нагрузки на фоне противовирусного лечения.

Таблица 3. Частота вирусологического ответа в зависимости от исходной вирусной нагрузки (%)

Группы больных	Сроки от начала лечения								
	3 мес			6 мес			9 мес		
	ПО	ЧО	ОО	ПО	ЧО	ОО	ПО	ЧО	
1-я (высокая нагрузка)	72,4	27,6	–	54,5	45,5	–	100	–	–
2-я (средняя нагрузка)	65,2	34,8	–	56,5	43,5	–	63,6	37,4	–
3-я (низкая нагрузка)	61,5	30,8	7,7	61,5	38,5	–	92,3	7,7	–

ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, ОО – отсутствие ответа.

14% больных – через 6 мес и через 9 мес РНК к HCV отсутствовала у всех больных. Нормализация биохимических показателей отмечалась у всех больных к 6-му месяцу от начала лечения: АЛТ до 30–40 Ед/л (в среднем 30,8 ± 7,2), АСТ до 20,8–39,5 Ед/л (в среднем 25,7 ± 6,9), ГГТ до 35,9–51,5 Ед/л (в среднем 33,2 ± 6,2).

За 1,5–3 мес комбинированной терапии у 15 пациентов с высокой и средней вирусной нагрузкой с генотипами 3а, 3б, 2 отмечались улучшение общего самочувствия, исчезновение дискомфорта и болезненности в правом подреберье, нормализация аппетита. По данным объективного исследования у данных пациентов отмечались нормальные показатели размеров печени и селезенки и нормализация биохимических показателей крови: АЛТ до 28–35 Ед/л (в среднем 30,3 ± 4,2), АСТ – 20,5–36,4 Ед/л (в среднем 34,6 ± 2,1), ГГТ – 35,5–40,9 Ед/л (в среднем 38,0 ± 2,5). Через 9 мес у 13 пациентов наблюдался полный вирусологический ответ, а у 2 пациентов вирусная нагрузка снизилась до 5000 копий. У 19 пациентов с высокой и средней вирусной нагрузкой, с генотипом 1b (17 пациентов) и с генотипами 1b/3а (2 пациента) на фоне комбинированной терапии отмечался полный вирусологический ответ через 6–9 мес.

Из 11 пациентов с низкой вирусной нагрузкой с генотипами 1b, 3а и 2 на фоне 6–9-месячной комбинированной терапии полный вирусологический ответ наблюдался у 8 больных; у 3 пациентов с генотипом 1b на фоне терапии отмечался частичный вирусологический ответ, сохранялась минимальная репликация HCV – от 2000 до 4000 копий (рис. 1). У всех больных к окончанию 9 мес лечения отмечался полный биохимический ответ: АЛТ до 18–25 Ед/л (в среднем 20,2 ± 4,2), АСТ до 15,6–19,9 Ед/л (в среднем 17,6 ± 3,3), ГГТ – 29,7–36,9 Ед/л (в среднем 33,0 ± 3,2).

Частота вирусологического ответа в зависимости от исходной вирусной нагрузки представлена в табл. 3. Как видно из таблицы, полный вирусологический ответ наблюдался у всех больных с высокой вирусной нагрузкой по истечении 9 мес лечения. Меньший эффект обнаружен у пациентов 2-й и 3-й групп: полный вирусологический ответ составлял соответственно 63,6 и 92,3%.

В процессе лечения отмечено снижение КП по всем типам антител в спектре IgM и IgG у большинства больных (92,3%). В группе больных с высокой вирусной нагрузкой наиболее выраженные изменения отмечены по анти-NS3 и анти-NS5. На фоне терапии анти-NS3 снижались на 20–60% как в спектре IgM, так и в спектре IgG. Снижение анти-NS5 в спектре IgM отмечалось у 50% больных на 40–80%; у остальных антитела не обнаруживались. В спектре IgG анти-NS5 у всех пациентов снижались в 1,5–3 раза.

При сопоставлении динамики вирусной нагрузки и КП в ИФА на фоне терапии у больных с исходно высокой вирус-

ной нагрузкой нами была выявлена высокая степень прямой корреляционной связи с динамикой КП по анти-Ns5-IgM ($r = 0,72$) и анти-Ns3-IgG ($r = 0,67$), что позволяет учитывать эти параметры для мониторинга эффективности проводимой терапии (рис. 2).

В группе со средней вирусной нагрузкой на фоне терапии в спектре IgM наиболее выраженное снижение выявлялось по антителам к неструктурным белкам: у 26–60% они снижались в 1,5–3 раза, а у 40–74% пациентов вообще не обнаруживались. В спектре IgG отмечено снижение у 15–30% пациентов в 1,5–4 раза.

В группе больных с низкой вирусной нагрузкой к концу лечения в спектре IgM и в спектре IgG были обнаружены низкие значения КП.

Представленные данные по анализу антител спектра IgM и IgG позволяют рекомендовать метод ИФА для динамического контроля состояния больных ХГС.

Необходимо отметить, что практически все больные переносили данную терапию удовлетворительно. Из 48 пациентов у 14 на фоне инъекций Лайфферона отмечалось кратковременное повышение температуры до 38°C. После приема

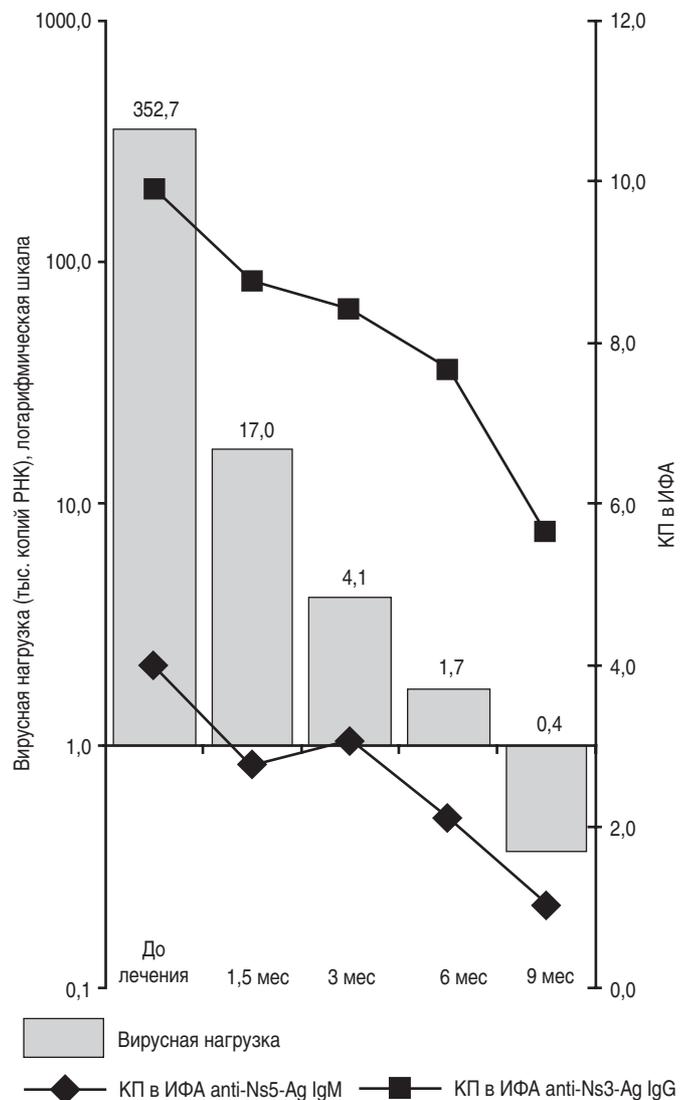


Рис. 2. Динамика вирусной нагрузки и КП в ИФА на фоне терапии у больных ХГС с исходно высокой вирусной нагрузкой.

парацетамола температура быстро нормализовалась. У 8 пациентов после 3–6-месячного курса лечения отмечалось умеренное снижение уровня лейкоцитов до $2,9\text{--}3,2 \times 10^9/\text{л}$ при нормальных показателях лимфоцитов и тромбоцитов. Выявленные изменения не требовали корректировки курса лечения, поскольку носили кратковременный транзиторный характер. После 9 мес терапии уровень лейкоцитов нормализовался. Данная терапия не вызвала ни у одного из пациентов аллергической реакции и имела достаточно высокую клиническую эффективность.

В настоящее время все пациенты продолжают проходить указанную выше комбинированную терапию.

Выводы

1. Предложенная нами комплексная терапия позволила получить полный вирусологический ответ у 63,6–100% больных хроническим гепатитом С.

2. На фоне комбинированной терапии гепатопротекторами Фосфоглив и Бетулогепат, противовирусными препаратами Лайфферон и Рибавег, а также иммуномодулятором Глимурид был отмечен устойчивый вирусологический ответ через 9 мес у 90% больных с генотипами HCV 2, 3a и 3b.

3. Применение комбинированной противовирусной, гепатопротекторной и иммуномодулирующей терапии у пациентов с генотипами HCV 1b и 1b/3a в течение 9 мес позволило получить полный вирусологический ответ у 85% больных.

4. У пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой наблюдалась положительная корреляция между снижением вирусной нагрузки на фоне лечения и КП анти-NS5-IgM и анти-NS3-IgG, что позволяет рекомендовать методы ПЦР и ИФА для мониторинга эффективности терапии у больных с исходно высокой вирусной нагрузкой.

5. При использовании препаратов Фосфоглив и Бетулогепат в комбинации с противовирусной терапией Лайфферон в сочетании с Рибавегом и иммуномодулятором Глимурид отмечалась нормализация аминотрансфераз через 1,5–3 мес от начала терапии.

6. Более 92% больных с ХГС переносили рекомендованную комбинированную терапию препаратами Лайфферон, Рибавег, Фосфоглив, Бетулогепат и Глимурид удовлетворительно.

Литература

1. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Воложанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика и лечение. – СПб.: Фолиант. – 2003.
2. Ивашкин В.Т., Золоторевский Б.В., Маевская М.В., Надинская М.Ю. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – М., 2002.
3. Alter H.J., Seft L.B. Recovery, persistence, and sequel hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome // *Semin. Liver Dis.* – 2000. – V.20. – P.17–35.
4. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Язенок Н.С. Использование российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита «С» // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2005. – Т.15. – №1. – С.32–36.
5. Богомолов П.О., Буверов А.О., Плюснин С.В. Ранний биохимический и вирусологический ответ на комбинированную терапию больных хроническим гепатитом С отечественными противовирусными препаратами «Интераль» и «Рибавег» // *Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол.* – 2006. – №1. – С.23–26.

6. Сологуб Т.В., Белозерова Л.А., Волчек И.В. и др. Способ индивидуального подбора лекарственных препаратов для лечения больных этиологически различными острыми и хроническими вирусными гепатитами. Патент РФ №2002110960 от 15.05.2003.
7. Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В., Бинакмен Ю.А. и др. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней: Руководство для врачей. – СПб, 2001. – 380 с.
8. Комплексная противовирусная терапия гепатита С: Учебно-методическая разработка РМАПО. – М., 2004.
9. Fried M.W., Shiffmon M.L., Reddy K.R. et al. Regulated (40 kDa) interferon alfa-2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase 111, randomized, actively-controlled, multicenter study // *Gastroenterology.* – 2001. – V.20 (Suppl. 1). – P.55.
10. Davis G.L., Esteban-Mur R., Rustgi V. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C / International Hepatitis Interventional Therapy Group (see comments) // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – V.339. – P.1493–1499.
11. Нелюбов М.В., Шкалев М.В., Калюжин О.В. Новые аспекты терапии гепатита С: Сб. матер. 15-го Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство»: Тез. докл., 14–18 апреля 2008 г. – М., 2008. – С.243.
12. Лайфферон: Методические указания для врачей / ЗАО «Вектор-Медика». – Новосибирск, 2007.
13. Есауленко И.Э. Эффективность применения препарата «Бетулогепат» в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / Воронежская медицинская академия. – Воронеж, 2006.
14. Молостова В.В., Юргель В.В. Опыт применения Лайфферона в комбинированной терапии хронического гепатита С / Омская государственная медицинская академия. – Омск, 2007.
15. Никитин И.Г. Продлить жизнь, улучшая ее качество // *Мед. вестн.* – 2007. – №31 (416). – С.1–4.
16. Маевская И.В. Новые возможности в борьбе с хронической болезнью // *Мед. вестн.* – 2007. – №42 (427). – С.14.
17. Гельман В.Я. Медицинская информатика: Практикум. – СПб, 2003. – 240 с.

Сведения об авторах:

Воронов Александр Васильевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией медико-генетических технологий Медицинского центра Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1/9
Телефон: (495) 434-8056
E-mail: medcellbox@mail.ru

Тищенко Михаил Семенович, доктор медицинских наук, доцент курса инфекционных болезней медицинского факультета Петрозаводского государственного университета
Адрес: 185640, Республика Карелия, Петрозаводск, пр-т Ленина, 33
Телефон: (8142) 73-1134,
E-mail: tischenko@onego.ru

Нелюбов Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий специалист Центра современной медицины
Адрес: 121351, Москва, Молодогвардейская, 46, корп. 1
Телефон: (495) 444-9815
E-mail: michail.nelubov@pochta.ru

Платонова Татьяна Кирилловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-генетических технологий Медицинского центра Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1/9
Телефон: (495) 434-8056

Салимов Агарагим Гаджи оглы, кандидат медицинских наук, врач-лаборант клеточно-диагностической лаборатории Медицинского центра Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1/9
Телефон: (495) 434-8056

Шкалев Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог-иммунолог Центра современной медицины
Адрес: 121351, Москва, Молодогвардейская, 46, корп. 1
Телефон: (495) 444-9815