

© ШУРЫГИНА И.А., ШУРЫГИН М.Г. -
УДК 616.988-08:615

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

И.Л. Шурыгина, М.Г. Шурыгин.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра инфекционных болезней, зав. - проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. - проф. Т.П. Сизых)

Резюме. В статье проанализированы роль и перспективы применения интерферонов при вирусных заболеваниях. Особое внимание уделено показаниям и противопоказаниям, тактике лечения интерферонами при хронических вирусных гепатитах.

Широкое распространение вирусных инфекций, тяжесть их течения определили высокую социальную значимость разработки новых методов лечения данных заболеваний. Наиболее перспективной группой противовирусных препаратов в настоящее время являются интерфероны (ИФН). Широкое применение ИФН в клинической практике стало возможным только благодаря разработке генно-инженерных методов получения рекомбинантных ИФН.

Препараты ИФН, применяемые в медицине, по способу получения подразделяются на природные человеческие лейкоцитарные, рекомбинантные ИФН и консенсус-ИФН.

Наиболее известны следующие препараты:

- Человеческий лимфобластоидный ИФН а-n1[®] (напр., Веллферон[®]) - препарат природного а-ИФН, получаемый из культуры человеческих лимфобластных клеток, содержит 22 подтипа а-ИФН.
- Рекомбинантные ИФН: а-2а (напр., Роферон А[®]), а-2б (напр., Интрон А[®]) - препараты генно-инженерного производства, полученные путем клонирования одного из генов а-ИФН в бактериальной клетке и содержат только 1 подтип а-ИФН. Фармакологические и фармакокинетические исследования показали, что активность ИФН-а-2а сходна с таковой у ИФН-а-2б. Этого и следовало ожидать, поскольку данные препараты отличаются друг от друга только одной аминокислотой.
- Консенсус-ИФН-а (напр., Инферген[®], Альфа-кон-1[®]) - это не природный ИФН, сконструирован генно-инженерным методом после изучения наиболее часто встречающихся аминокислот в каждой позиции у природных ИФН. Это ИФН-а, в котором с целью достижения максимальной биологической активности объединены свойства многих подгрупп ИФН-а. Обладает высокой способностью активировать естественные кил-

леры, значительной антивирусной и антипролиферативной активностью [26].

Новые возможности фармакологического синтеза привели к созданию депо-ИФН (PEG-ИФН-а[®]). Содержащийся в препарате ИФН-а-2а или ИФН-а-2б соединен ковалентной связью с полиэтиленгликолем как молекулой инертного носителя. Период полувыведения препарата по сравнению с обычными ИФН существенно больше, в связи с чем его можно вводить подкожно только 1 раз в неделю.

В инфекционной патологии ИФН нашли основное применение в терапии хронических вирусных гепатитов В, С и G. Цели применения ИФН при хронических вирусных гепатитах можно определить следующим образом:

- блокирование активной репликации вируса;
- улучшение клинических, лабораторных и морфологических параметров течения хронического заболевания печени;
- долгосрочная профилактика развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В зависимости от индивидуального ответа на интерферонотерапию при хронических вирусных гепатитах можно ожидать следующих результатов лечения [6]:

Получение эффекта: при проведении лечения в соответствии с оптимальной схемой у больного через 2-3 мес нормализуется уровень аминотрансфераз и исчезает HCV-РНК, HGV-РНК или HBV-ДНК из сыворотки.

Частичный ответ: в ответ на терапию нормализуется уровень аминотрансфераз при сохраняющейся виремии, либо исчезает возбудитель из крови при сохраняющемся повышении аминотрансфераз.

Отсутствие эффекта: у больного в течение 3 месяцев не происходит нормализации активности аминотрансфераз и исчезновения HCV-РНК, HGV-РНК или HBV-ДНК из сыворотки.

Возникновение рецидива после прекращения лечения: больной отвечает на лечение (первоначальный эффект достигается), но после окончания терапии возникает рецидив заболевания, который выражается в повторном повышении уровня ферментов и повторном появлении вируса в сыворотке.

Возникновение рецидива на фоне лечения (break-through): у больного достигается хороший эффект в начале лечения, но при его продолжении образуется "провал", выражающийся в повторном повышении уровня аминотрансфераз и повторном появлении вируса в сыворотке.

Долговременный эффект лечения: у больного в течение как минимум 1 года после окончания лечения сохраняется нормальный уровень аминотрансфераз и не выявляется вирус в сыворотке.

Отсутствие эффекта и возникновение рецидива на фоне лечения большинство авторов связывают с развитием резистентности к терапии ИФН. Наиболее **частыми причинами резистентности** к интерферонотерапии являются:

1. Образование нейтрализующих антител к а-ИФН. Развитие рецидива на фоне интерферонотерапии (по крайней мере, у части больных) связывается с выработкой нейтрализующих антител (анти-ИФН). Такие рецидивы при HCV встречаются в 14-28% случаев среди больных первично отвечающих на терапию. У половины из них выявляются ИФН-нейтрализующие антитела. Антитела к ИФН образуются у большинства больных сравнительно поздно (через 3-4 мес. после начала лечения). При развитии рецидива на фоне продолжающейся интерферонотерапии целесообразно определять антитела к ИФН и при их обнаружении переходить на использование естественного ИФН, например Веллферона. Последний существенно дороже рекомбинантных ИФН [10, 16].
2. Инфицирование HCV 1b типа или мутантами HCV, которые обладают низкой чувствительностью к ИФН;
3. Значительная мутабельность HCV;
4. Высокая репликативная активность вирусов (высокий уровень в крови HCV-РНК, HGV-РНК или HCV-ДНК), в том числе обусловленная повышением уровня сывороточного железа;
5. Уменьшение плотности или снижение чувствительности рецепторного аппарата клеток к а-ИФН [16];
6. Низкая концентрация препарата в крови и тканях (низкие дозы, быстрый клиренс препарата, избыточный вес больного);
7. Нарушение печеночного кровотока, связанное с капилляризацией синусоидов [2].

При планировании терапии ИФН обязательно следует учитывать возможные противопоказания к лечению данными препаратами. В частности, при хронических вирусных гепатитах **противопоказания к применению ИФН** являются следующие:

1. Тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем;
2. Декомпенсированный цирроз печени;
3. Суперинфекция (коинфекция) ВИЧ;
4. Алкоголизм;
5. Продолжающаяся наркомания;
6. Выраженное алиментарное ожирение;
7. Отсутствие готовности больного к сотрудничеству;
8. Аутоиммунные заболевания;
9. Хроническая почечная недостаточность;
10. Беременность;
11. Лейко- и/или тромбоцитопении;
12. Одновременно проводимая гепаринотерапия;
13. Психозы, тяжелая депрессия, эпилепсия.

К абсолютным противопоказаниям относятся наличие цирроза печени класса С по Чайльду, тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения (менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), тяжелые проявления депрессии, сопутствующие аутоиммунные заболевания, СПИД, наркомания, а также злокачественные опухоли.

У больных с иммуносупрессией (хроническая почечная недостаточность, СПИД и перенесшие трансплантацию органов) лечение обычно бывает малоэффективным и резко повышается риск побочных эффектов [41,42].

В настоящее время проводится клиническое изучение эффективности применения ИФН при коинфекции HCV и ВИЧ при нормальном числе СЭ4-клеток (особенно в аспекте увеличения ожидаемой продолжительности жизни при использовании современных высокоэффективных комбинированных методов лечения ВИЧ-инфекции).

Наркоманию считают противопоказанием для интерферонотерапии. Продолжительность абстиненции до начала лечения у таких больных должна быть не менее 12 мес. Злоупотребление алкоголем в равной мере служит противопоказанием для назначения ИФН. Продолжительность воздержания от приема алкоголя должна быть не менее 6 мес. до начала терапии и продолжаться весь период лечения.

Применение ИФН сопряжено с развитием побочных эффектов, которые делят на "малые" и "большие". К малым относятся лихорадка, боли в суставах, озноб, миалгии, головная боль, диарея, тошнота, алопеция, раздражительность, утомляемость, бессонница. К большим - депрессия, лейкопения, тромбоцитопения, развитие аутоиммунных заболеваний.

У большинства больных лечение ИФН сопровождается возникновением гриппоподобного синдрома (лихорадка, озноб, мышечные и головные боли), выраженность которого постепенно уменьшается по мере увеличения продолжительности лечения [21]. Чаще всего через 2-3 нед. проявления синдрома исчезают окончательно. T. Vial et al. (1995) считают, что гриппоподобный синдром - прямое последствие иммунной активации, индуцированной цитокинами. Выраженность

гриппоподобных проявлений можно смягчить с помощью приема 1 г. парацетамола перед каждой инъекцией и 1-2 г. парацетамола через 1 сут. после инъекции. Рекомендуется введение ИФН в вечернее время, чтобы большая часть побочных эффектов пришлось на период сна.

Кроме того, к побочным эффектам относят боли в верхней половине живота, анорексию, похудание, повышенную возбудимость, эритему и зуд в месте инъекции. Реже наблюдается гиперкальциемия. Побочные эффекты в большинстве случаев дозозависимые [21], поэтому дозу ИФН следует подбирать с учетом его переносимости. Примерно в 35% случаев среди больных, получающих 5 млн. ЕД ИФН-а ежедневно, со временем возникает необходимость в уменьшении дозы. Однако только в 2-10% случаев вынуждены преждевременно прекращать лечение [18,34,50]. Тяжелые и жизненно опасные побочные эффекты развиваются в 0,1-1% случаев, получающих ИФН (нарушения функции щитовидной железы, зрения, слуха, тяжелые поражения почек и сердца, легочной интерстициальный фиброз). Некоторые из этих побочных эффектов могут быть необратимы. Более высокие дозы ИФН повышают риск побочных эффектов [18,30]. Описаны случаи развития легочного интерстициального фиброза, ретинопатии [15], витилиго [45], сепсиса у больных с циррозом печени на фоне применения ИФН.

При развитии тяжелых цитопений (лейкопения $<2 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения $<50 \times 10^9/\text{л}$) лечение необходимо прекратить.

При приеме ИФН может развиваться снижение познавательных способностей, расстройства памяти. Описаны крайне редкие случаи развития тяжелой депрессии вплоть до суицидальных попыток. Риск этих расстройств повышается при увеличении дозы и длительности ИФН терапии, особенно если терапия начинается на фоне имеющихся психических нарушений. Развитие психических расстройств может быть связано с активацией ИФН каскада цитокинов в ЦНС. В лечении этого синдрома применяют антидепрессанты, психостимуляторы, антагонисты опиатов [28, 48,52].

ИФН часто индуцируют образование аутоантител (20-60% случаев), однако лишь в редких случаях при продолжении интерферонотерапии развиваются манифестные формы аутоиммунных заболеваний - аутоиммунный тиреоидит, гемолитическая анемия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, инсулинзависимый сахарный диабет и заболеваний с нарушением клеточного иммунного ответа (воспалительные кожные заболевания, нефрит, пневмонит, колит) [49].

Чаще всего наблюдаются аутоиммунные поражения щитовидной железы и печени [17,18]. Так по данным L.K. Kah et al. (1997), образование антитиреоидных антител наблюдается в 17% случаев у получающих ИФН, а нарушение тиреоидной функции регистрируется - в 6%. Причем гипотиреоз встречается чаще, чем гипертиреоз.

Факторами риска поражения щитовидной железы являются женский пол, большая длительность применения, высокие дозы ИФН, комбинированная терапия с интерлейкином-2, а также наличие до начала лечения антитиреоидных антител. Авторы описали 2 случая развития гипотиреоза и 1 - тиреотоксикоза на фоне лечения ИФН. T.H. Jones et al. (1998) считают, что причиной повышенной утомляемости, наблюдаемой в 70% случаев среди получающих ИФН терапию, могут быть аутоиммунные эндокринные нарушения (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз).

E. Pittau et al. (1997) описали у 49-летней женщины, получавшей лечение человеческим лимфобластоидным ИФН-а в течение 7 месяцев по поводу хронического HCV, развитие сразу двух аутоиммунных заболеваний: серонегативного ревматоидного артрита и аутоиммунного гипотиреоза.

На фоне терапии ИФН-а могут обостряться предшествовавшие аутоиммунные заболевания: аутоиммунный гепатит, идиопатическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия, а также сахарный диабет. У больных с исходно присутствующими антителами к щитовидной железе на фоне интерферонотерапии отмечается повышенный риск развития аутоиммунного тиреоидита.

С целью контроля над проводимой интерферонотерапией рекомендуется через каждые 4 нед. проводить клиническое обследование больных с определением активности аминотрансфераз, уровня лейкоцитов и тромбоцитов (в течение 1-го месяца лечения через каждые 2 нед.). Каждые 3 мес. исследуют функциональное состояние щитовидной железы. А также до, во время и после лечения ИФН у всех больных необходимо определять наличие антитиреоидных антител [17].

Несмотря на возможность побочных эффектов, интерферонотерапия в целом относительно безопасна. Ретроспективный анализ, включавший 11 000 больных, выявил 5 смертных случаев при применении ИФН. У 4 умерших больных диагностирован цирроз печени, 3 из них умерли от печеночной недостаточности, 1 - от сепсиса [6].

В настоящее время более 200 млн. человек в мире инфицированы HCV, в том числе в России - более 2 млн. [9]. Учитывая высокую частоту хронизации при этом заболевании, разработка терапии хронического HCV в настоящее время является особенно актуальной.

Учитывая, что спонтанные ремиссии при HCV очень редки [21], все больные хроническим гепатитом С в принципиальном плане могут рассматриваться как кандидаты на специфическую противовирусную терапию. При этом необходимо учитывать наличие противопоказаний к интерферонотерапии. Перед началом лечения необходимо определение активности аминотрансфераз, протромбинового времени, уровня билирубина, у-ГТ и щелочной фосфатазы, проведение клинического анализа крови с оценкой содержания тромбоцитов, определение уровня общего белка, исследо-

вание белков сыворотки и вирусных маркеров, проведение ультразвукографии печени, гистологическое исследование печени.

Специфические подходы к отбору кандидатов на противовирусную терапию определены на согласительной конференции [30]. Выделяют следующие основные показания к противовирусному лечению:

- повышенная активность aminотрансфераз в сыворотке крови (в 2 и более раз);
- положительные результаты определения HCV-РНК в сыворотке;
- гистологические признаки хронического гепатита (от умеренной до выраженной активности) как прогностические факторы развития цирроза печени.

Поскольку эффективность противовирусного лечения у больных других групп изучена пока еще недостаточно, коллегия экспертов не рекомендует проводить эту терапию у больных:

- без признаков морфологической активности процесса в печени;
- с компенсированным циррозом печени;
- моложе 18 и старше 60 лет.

К лечению больных этих групп рекомендуют подходить индивидуально.

У больных с незначительно выраженным хроническим гепатитом, т.е. с минимальной активностью воспаления, без признаков фиброза противовирусное лечение не рекомендуется. Им показано динамическое наблюдение с контролем гистологической картины и уровня АлАТ в сыворотке. Больным, у которых выявляются анти-HCV и HCV-РНК в сыворотке с постоянно определяемым нормальным уровнем aminотрансфераз, интерферонотерапия также не показана, поскольку имеющиеся сейчас данные не свидетельствуют об эффекте применения ИФН у них. Нет убедительных данных и о том, что применение ИФН у больных компенсированным циррозом печени увеличивает продолжительность их жизни или замедляет развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Однако некоторые авторы [44] считают, что ИФН эффективны при длительном курсе лечения даже при компенсированном циррозе печени у больных с низкой вирусемией и 2а генотипом вируса. Наличие у больного манифестного цирроза печени значительно снижает эффективность ИФН терапии. При лечении декомпенсированного цирроза печени методом выбора должна быть не интерферонотерапия, а трансплантация печени.

Характеристики "оптимального кандидата" для лечения ИФН следующие [4,14,42]:

- Небольшая продолжительность заболевания (< 5 лет);
- Отсутствие гистологических признаков цирроза печени;
- Молодой возраст больных (< 45 лет);
- Низкий титр HCV-РНК в сыворотке крови;
- « Генотип, отличный от генотипа HCV 1b;
- Низкое содержание железа в ткани печени (< 650 пг/г нативной массы);

- Повышение aminотрансфераз в крови не менее чем в 2 раза от верхней границы нормы.

Однако на практике такие "идеальные" больные встречаются очень редко. Говоря о больных, идеально подходящих для терапии ИФН, чаще имеют в виду лиц, которые:

- не имеют гистологических изменений, характерных, с одной стороны, для минимального гепатита, а с другой - для цирроза печени;
- моложе 50 лет;
- не страдают алкоголизмом, наркоманией, ожирением;
- не имеют признаков коинфекции (отсутствуют HBsAg и HВУ-ДНК, ВИЧ);
- имеют повышенный уровень aminотрансфераз в сыворотке, а также признаки активной репликации HCV (положительные результаты исследования HCV-РНК).

При оценке зависимости стойкого ответа на интерферонотерапию от генотипа HCV оказалось, что при генотипе 1b длительный эффект ИФН наблюдался лишь у 18% больных, тогда как с другими генотипами HCV этот показатель составил почти 55% [6]. Суммируя вышеизложенное, становится очевидным, что применение ИФН малоэффективно у больных старше 50 лет с манифестными формами цирроза печени, имеющих генотип 1b и высокую активность репликации вируса [6].

Наконец, ранний ответ на противовирусную терапию может быть залогом ее последующего долговременного эффекта. Исчезновение HCV-РНК и нормализация активности АлАТ имеют одинаковую прогностическую значимость в оценке вероятности элиминации вируса. При проведении противовирусного лечения необходимо сравнительно рано (через 3 мес. после начала) определить целесообразность его продолжения.

На 33 ежегодной сессии Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL) в апреле 1998 разработана концепция по применению ИФН при хроническом HCV. При назначении лечения рекомендуется учитывать возраст больного, вес, генотип вируса, прогрессирование заболевания.

EASL рекомендует применять дозу ИФН из расчета 8 млн. на 1 кг веса на курс лечения. Следовательно, при весе 70 кг больной получит ИФН 560 млн. ед. При генотипе 3 вируса начальная доза составляет по 3 MU через день, при генотипе 1 - по 5 MU через день. Через 3 месяца после начала лечения необходимо определить уровень HCV RNA методом PCR и уровень aminотрансфераз. Если ответ на терапию полный, то больной продолжает лечение по стандартной схеме.

Лечение HCV стандартными дозами ИФН (по 3 млн. 3 раза в неделю 12 месяцев) приводит к нормализации уровня aminотрансфераз и исчезновению из крови HCV RNA у 40-50% больных с хроническим гепатитом С, однако стойкий эффект после прекращения лечения сохраняется лишь в 15-30% случаев [20,21,29,42,51,54].

В случае частичного ответа на терапию (нормализация только уровня ферментов или только исчезновение HCV RNA) рекомендовано увеличить дозу ИФН и/или добавить рибавирин. Например, если уровень ферментов снизился, а вирус сохраняется на прежнем уровне, дозу ИФН оставляют без изменения и добавляют рибавирин. Если HCV RNA перестает определяться, а уровень ферментов не снижается, то повышают дозу ИФН.

Рибавирин представляет собой аналог пурина, имеющий значительное сходство по структуре с естественным гуанозином. Рибавирин вызывает торможение РНК-полимеразы вируса и не прямое торможение синтеза протеина. Рибавирин накапливается в печени, где фосфорилируется в свою активную форму, оказывает виростатическое действие в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

Механизм действия рибавирина при HCV остается неясным. Он не ведет сам по себе к существенному снижению вирусемии, как предполагалось раньше. Препарату приписывается иммуномодулирующее действие [6].

Наиболее частым побочным эффектом при приеме рибавирина является анемия. Среди других побочных эффектов следует отметить утомляемость, депрессию, головокружение, тошноту, зуд, бессонницу. D. Stryjek-Kaminska et al. (1999) описали случай развития фотодерматита у мужчины 65 лет с хроническим HCV, получающего рибавирин.

Препарат обладает тератогенным эффектом, поэтому мужчины и женщины, применяющие данный препарат, должны применять меры контрацепции в течение 6 мес. после окончания терапии. Особое внимание при лечении рибавирином следует уделять возможности возникновения гемолиза. Гемолиз ведет к увеличению концентрации железа, в том числе и к его повышенному содержанию в клетках печени. В свою очередь высокая концентрация железа в гепатоцитах способствует прогрессированию фиброза и, кроме того, отрицательно сказывается на эффективности интерферонотерапии, что может иметь значение при комбинированном лечении.

Монотерапия рибавирином, даже достаточно длительная, не приводит к элиминации вируса. Это обуславливает необходимость назначения комбинированной терапии (рибавирин по 1-1,2 г. ежедневно + ИФН-а).

По мнению большинства авторов эффективность комбинированной терапии рибавирином + ИФН-а выше, чем при монотерапии ИФН-а [12, 38]. Однако J. Salmeron et al. (1999) считают, что комбинация ИФН по 3 млн. ЕД + 600 мг рибавирина не эффективнее, чем монотерапия ИФН. В то же время побочные эффекты (в первую очередь анемия, слабость и депрессия, явления фарингита, кожная сыпь, тошнота и похудание) достоверно чаще встречаются при комбинированной терапии. Так, при применении комбинированной терапии

более 24 недель значительно возрастает частота побочных эффектов. Прекратить лечение вынуждены 5% больных при монотерапии и 20% - при комбинированной терапии.

Большинство исследователей [12,14,19,37] рекомендуют комбинированную терапию у больных, не отвечающих на монотерапию ИФН, и с рецидивами заболевания. Так, стойкий ответ при комбинированной терапии зафиксирован в 14% случаев не отвечающих на терапию и в 30% - с рецидивами, тогда как при монотерапии - в 1% и - 5% соответственно [12].

При анализе ответа на терапию в зависимости от генотипа вируса S.W. Schalm et al. (1999) отметили, что при комбинированной терапии хронического HCV без признаков цирроза при 1 генотипе стойкий ответ отмечен в 33% случаев, при генотипе 2 или 3 - 65%, при монотерапии - в 8% и - 24% соответственно. При наличии цирроза при комбинированной терапии эффект отмечен при генотипе 1 в 7% случаев, генотипе 2 или 3 - 24%, при монотерапии - 1% и 5% соответственно. A. el-Zayadi et al. (1999) описали хорошую эффективность комбинированной терапии при инфицировании 4 генотипом HCV.

Если через 3 мес. ответа на терапию не получено вообще, то рекомендовано комбинированное лечение рибавирином (1-1,2 г в сутки) и ИФН. Через 3 мес. у больных этой группы вновь повторяют определение HCV RNA методом PCR и уровня аминотрансфераз. Если и после этого эффект отсутствует, к рибавирину и ИФН добавляют амантадин. S. Brilanti et al. (1999) сообщают о большей эффективности трехкомпонентной терапии (ИФН + рибавирин + амантадин).

При возникновении рецидивов заболевания применяют ту же схему, при которой был достигнут первичный ответ. Возможно увеличение дозы или частоты применения препаратов, особенно при обнаружении антител к ИФН. Другие авторы для достижения эффекта рекомендуют в этих случаях применять консенсус-ИФН (Alfascon-1®) в дозе 15 мкг 3 раза в неделю в течение 48 недель, либо комбинацию ИФН а-2b и рибавирина в течение 24-48 недель.

По данным E.B. Keefe et al. (1997) консенсус-ИФН более эффективен, чем рекомбинантные ИФН и особенно показан при высоком титре РНК HCV в начале лечения, у больных, не отвечающих на терапию, а также при рецидивах заболевания. Доза составляет 9 мкг если лечение начинают с консенсус-ИФН и 15 мкг при лечении не отвечающих на терапию ИФН-а и при рецидивах заболевания. Побочные эффекты аналогичны таковым при терапии ИФН-а.

Рекомендовано постепенное снижение дозы и отмена ИФН. Например, при весе больного 80 кг курсовая доза составит 640 MU. Больной будет получать по 3 MU через день 9 месяцев (405 MU), затем по 2 MU через день 6 месяцев (180 MU) и позже по 1 MU через день 4 месяца (60 MU).

прогноза и поэтому использование ИФН при остром НВВ считается нецелесообразным [54].

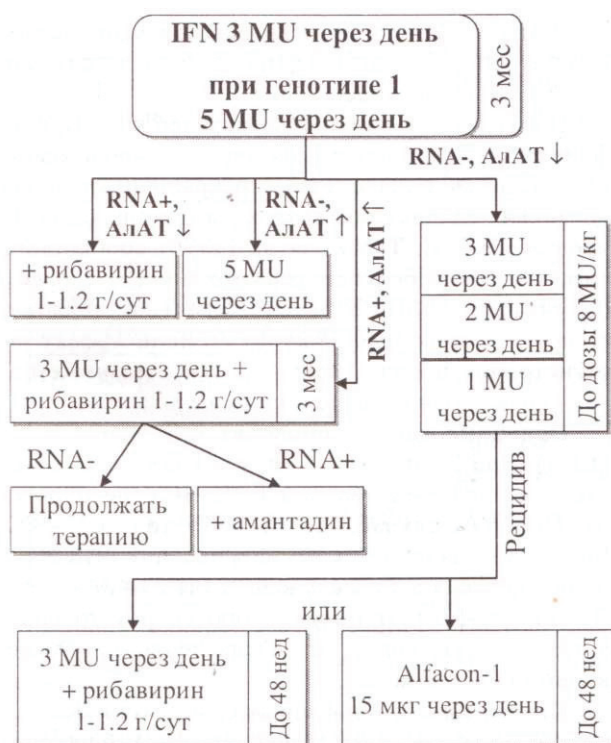


Рис.1. Алгоритм лечения ИФН хронического НСV.

В последнее время появились сообщения о необходимости использования при лечении HCV более высоких доз ИФН с их ежедневным введением. При этом лучший эффект от ежедневного введения препаратов авторы обосновывают тем, что при этом постоянно сохраняется терапевтическая концентрация ИФН в крови, в то время как введение препарата через день ведет к возобновлению вирусной репликации на второй после введения день в связи с падением концентрации ИФН в крови и способностью HCV к очень быстрому размножению с образованием 10^{12} копий вируса в сутки [3,4].

В настоящее время в мире 350 млн. человек инфицированы хроническим вирусным гепатитом В (HBV), от различных форм HBV-инфекции ежегодно погибает 2 млн. человек. В последнее время в связи с разработкой методов специфической профилактики HBV в развитых странах удалось достичь значительного снижения заболеваемости, однако в России вакцинация против HBV стала применяться сравнительно недавно. Поэтому в нашей стране хронический вирусный гепатит В HBV продолжает оставаться широко распространенным заболеванием. По данным за 1998 г. заболеваемость HBV в среднем по России составляет 35,7 случаев на 100 тыс. жителей, по Иркутской области эти цифры еще выше - 73,9 [9].

Данные об эффективности ИФН при остром НВУ в настоящее время, противоречивы, большинство авторов склоняются к тому, что их применение у данной категории больных не улучшает

При хроническом гепатите В обнаружена сниженная активность фермента 2'-5'-аденилатсинтазы, что можно рассматривать как косвенный показатель сниженной активности ИФН при хронической инфекции HBV. Однако еще не ясно, какую роль играют эти ингибиторы ИФН в патогенезе хронического гепатита В у человека. Недавно было показано, что у больных хроническим гепатитом В с выраженной способностью вырабатывать специфичный ингибитор ИФН, терапия ИМИ малоэффективна.

Противовирусное лечение при хроническом НВУ имеет смысл лишь на ранней стадии заболевания, до интеграции ДНК вируса в геном хозяина. Фактически можно считать, что перенесенный более 5 лет назад острый гепатит В, перешедший в дальнейшем в хроническую форму, свидетельствует о вероятной неэффективности терапии ИФН. У больного с хроническим гепатитом В до начала лечения должны отмечаться признаки продолжающейся активной репликации вируса (в первую очередь - положительные результаты исследования на НВУ-ДНК). Если до начала терапии НВУ-ДНК В крови отсутствует, то терапия ИФН, как правило, не эффективна.

Важно учитывать и концентрацию НВУ-ДНК в крови. Ответ на терапию хуже при высокой вирусемии и инфицировании мутантами HBV [41]. Если концентрация НВУ-ДНК менее 100 пг/мл, то частота ответа на терапию ИФН в обычных дозах находится в пределах 50% случаев. Если концентрация НВУ-ДНК превышает 200 пг/мл, то лечение будет эффективным лишь в 7% случаев.

Другим важнейшим параметром, который влияет на результаты терапии, является активность АлАТ. Если при многократном определении активность АлАТ превышает 200 МЕ/л, то хороший ответ на лечение отмечается приблизительно в 50% случаев. Если активность АлАТ меньше 100 МЕ/л, то частота положительных результатов терапии ИФН падает до 17%. При мягком течении хронического гепатита, при нормальной активности АлАТ частота ответа на терапию ИФН не превышает 10%. В такой ситуации целесообразно придерживаться выжидательной тактики и начинать лечение только тогда, когда произойдет эндогенная активация заболевания [6,42]. Чаше положительный ответ на интерферонотерапию отмечается у женщин.

Таким образом, наилучшие результаты при терапии ИФН хронического гепатита В можно получить у больных, отвечающих следующим критериям:

- Длительность хронического гепатита В до 5 лет;
- Высокая активность АЛАТ;
- Низкая активность ДНК-полимеразы (содержание НВУ-ДНК в сыворотке < 200 пг/мл)
- Гистологическая активность заболевания печени;

- Отсутствие коинфекции (ВИЧ, HDV);
- Женский пол.

При хроническом гепатите В применялись ИФН всех 3 типов (ИФН-а, ИФН-р, ИФН-у), но наибольший опыт в настоящее время накоплен при использовании ИФН-а. Применение при хроническом гепатите В ИФН-Р и ИФН-у, а также комбинированная терапия с использованием различных ИФН не дали хороших результатов.

Общепринятой схемы лечения больных хроническим гепатитом В в настоящее время не существует. В качестве варианта стандартной схемы может рассматриваться назначение ИФН-а в дозе 4-6 МУ ежедневно или по 10 МУ 3 раза в неделю от 4 до 6 месяцев [41,42]. При этом нормализация уровня аминотрансфераз, исчезновение HBe антигена и HBe-ДНК из крови достигается в 25-40% случаев, эффект от лечения обычно стойкий [21, 42,51,54]. При HBeAg-негативном HBV рекомендуются дозы 6-9 млн. 3 раза в неделю в течение 12 месяцев, однако даже при такой терапии частота рецидивов составляет 60% [42].

Данных об эффективности ИФН терапии у детей в доступной литературе относительно немного, большинство авторов советуют подходить к такой терапии у детей очень осторожно. Однако P. Jara et al. (1999) на основании рандомизированного исследования 1122 больных рекомендуют применение ИФН для лечения хронического вирусного гепатита В у детей 2 лет и старше в случаях наличия HBeAg и HBV DNA, низкого или среднего уровня HBV DNA в крови, повышения уровня аминотрансфераз. Стандартная доза составляет 5 млн. ЕД/м² 3 раза в неделю 6 месяцев. При этом в 40% случаев зафиксирован непосредственный ответ на ИФН терапию, однако длительного наблюдения в данном исследовании не проводилось. Авторы не рекомендуют назначение повторных курсов больным, не отвечающим на ИФН.

У части больных хроническим вирусным гепатитом В терапия ИФН оказывается не эффективной, поэтому через 3 мес. после начала лечения необходимо решить, имеет ли смысл продолжать терапию ИФН.

Если у больного не наступает ремиссия, то можно брать в расчет следующие основные рассуждения. Можно продолжать лечение ИФН до тех пор, пока не будет достигнуто постепенного снижения уровня HBe-ДНК, или можно значительно увеличить дозу и продолжить лечение больше 6 мес., или же можно прервать лечение, после чего ежемесячно определять активность АлАТ и концентрацию HBe-ДНК в сыворотке. Если активность АлАТ возрастает, а концентрация HBe-ДНК в сыворотке падает (или, по крайней мере, не увеличивается), то правомерно думать о начале «эндогенного иммунного ответа» и возобновить терапию ИФН [6].

При хроническом вирусном гепатите D (HDV) применяют высокие дозы ИФН-а (по 10 МУ 3 ра-

за в неделю). При такой терапии кратковременная ремиссия отмечена в 50% случаев, однако стойкий ответ отмечается лишь - в 20% [21, 42].

Вопрос о необходимости лечения хронического вирусного гепатита G (HGV) ИФН до сих пор окончательно не решен.

Показано, что вирус чувствителен к ИФН, и на фоне лечения концентрация вируса в крови быстро снижается, однако после прекращения лечения во многих случаях она возвращается к исходному уровню [35]. E. Tanaka et al. (1996) сообщили о том, что у всех больных гепатитом G (9 человек), получавших ИФН, отмечен эффект от терапии, однако после окончания курса стойкий эффект зарегистрирован всего лишь у 2 из 9, что ниже показателей сходного лечения при гепатите С.

Подобные данные приводят и T. Inoue et al. (1997). При Ко-инфекции HCV и HGV через 6 месяцев интерферонотерапии РНК HCV не определялась в 69% случаев, а РНК HGV только у 44%. Через полгода после окончания лечения РНК HCV не обнаружена в 25% случаев, а РНК HGV - 19%. Лучший эффект от интерферонотерапии отмечен в тех случаях, когда до начала лечения уровень вирусемии был низким [33].

Применение интерферонотерапии при Ко-инфекции HGV с HCV показало, что HGV не влияет на чувствительность HCV к ИФН [32, 35]. Других препаратов, воздействующих на HGV, пока не разработано. Например, терапия рибавирином при HGV инфекции не эффективна [31].

Исследователи до сих пор не пришли к единому мнению о том, есть ли необходимость в лечении персистирующей HGV инфекции, ведь по данным A. Marrone et al. (1997) при ретроспективном наблюдении из 17 РНК HGV позитивных больных через 2-12 лет только 10 остались позитивными. То есть в 41% случаев произошло спонтанное выздоровление.

Применение ИФН при других вирусных инфекциях разработано хуже. В таблице 1 приведены наиболее часто встречающиеся в литературе примеры такого лечения [1].

Есть единичные сообщения о применении ИФН при вирусных менингитах и менингоэнцефалитах. Однако стандартные схемы лечения к настоящему времени еще не разработаны. С. Harinasuta et al. (1985) описали успешное применение человеческого рекомбинантного ИФН-а у 2 больных с тяжело протекающим японским энцефалитом. В обоих случаях лечение было начато при коматозном состоянии больных.

Исследованиями В.В. Малиновской с соавт. (1995) показано, что применение препаратов ИФН при остром клещевом энцефалите патогенетически обосновано. Реаферон® ведет к укорочению периода клинических проявлений заболевания и смягчению симптомов, но угнетает эндогенный интерферогенез. Виферон® не только положительно влияет на клинические проявления заболевания, но и способствует интерферонпродукции.

Эффективность ИФН при различных вирусных инфекциях

Заболевания	Эффект от лечения
Герпес гениталий, опоясывающий лишай	Заметное сокращение сроков высыпаний, уменьшение болей, увеличение межрецидивных периодов. У больных, получающих иммунодепрессанты, на фоне терапии ИФН опоясывающий лишай встречается в 3 раза реже.
Папилломатоз гортани	После хирургического удаления папиллом интенсивная терапия ИФН (до 1,5 лет) дает полное выздоровление в 70% случаев.
Кератиты и кератоконъюнктивиты (герпес- и аденовирусные)	Местное применение а- и Р-ИФН сокращает сроки заболевания
Острые респираторные вирусные инфекции	Для экстренной профилактики используют ингаляции ИФН, что особенно показано для защиты групп риска (дети, пожилые люди). При респираторно-синтициальных инфекциях детям раннего возраста показано внутривенное введение а-ИФН
Цитомегаловирусные инфекции при СПИДе и после трансплантации почек и костного мозга	Профилактика цитомегаловирусных пневмоний, гепатитов
Папилломавирусные инфекции (папилломы, конъюнктивиты, бородавки)	Достоверный клинический эффект (исчезновение папиллом) при местном применении а-ИФН.
Подострый склерозирующий панэнцефалит	Клиническое улучшение при введении а-ИФН в спинномозговой канал и желудочки мозга

При менингеальной форме клещевого энцефалита предложено применение рекомбинантных ИФН а-2Ь, при этом дозы препаратов должны быть небольшими. Используют Виферон® в виде свечей по 500 тыс. ЕД 2 раза в сутки в течение 7 дней, а затем вводят по 2 свечи 2 раза в сутки на 10, 13, 16 и 19 день. Применяют также Реальдерон® в виде инъекций по 1-3 млн. ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней, а затем по 1-3 млн. ЕД через 2 дня 5 раз [7].

Показана высокая эффективность ИФН in vitro при ВИЧ-инфекции, однако такая терапия эффективна только при уровне Т₄ более 200. ИФН применяют для лечения саркомы Капоши при ВИЧ-инфекции - регресс заболевания наблюдается в 40-45% случаев. Дозы при этом очень высокие - до 20 млн. ЕД в сутки.

О.Ю. Устинова с соавт. (1998) сообщили об успешном применении Гельферона® (человеческого лейкоцитарного ИФН на гелевой основе) для наружного применения с противовирусной активностью 3000 МЕ/мл - для местной терапии

при рецидивирующей герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек. Препарат наносился местно 4-5 раз в сутки в течение 10-12 дней. Авторы отмечают, что раннее применение Гельферона способствует быстрому обратному развитию герпетических элементов и снижает частоту рецидивов заболевания.

М.А. Avidano, G.T. Singleton (1995) сообщили об успешном применении ИФН в комбинированной терапии папилломатоза дыхательных путей, при этом полный ответ отмечен у 16, а частичный - еще у 12 из 34 больных, получавших ИФН. P.F. Rockley et al. (1995) свидетельствуют об успешной терапии остроконечной кондиломы ИФН.

Таким образом, применение ИФН в терапии вирусных инфекций в настоящее время является перспективным, успешно развивающимся направлением современной медицины. Внедрение данных препаратов в широкую практику в нашей стране позволит улучшить результаты лечения и прогноз при вирусных заболеваниях.

INTERFERONS IN THE MANAGEMENT OF VIRAL INFECTIONS

I.A. Shurygina, M.G. Shurygin
(Irkutsk State Medical University)

In article is analyzed the role and prospects of interferon's application in viral diseases. The special attention is given to the indications and contra-indications, tactics of interferon treatment in chronic viral hepatitis.

Литература

1. Вестник инфектологии и паразитологии // www.infectology.spb.ru
2. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. - М.: Медицинское информационное агентство, 1998. - С.265-271.
3. Крель П.Е. Интрон А в лечении вирусных гепатитов // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: Информ. бюллетень. - 1998. - №2(3). - С.3-8.
4. Лопаткина Т.Н. Опыт лечения хронического гепатита С высокими дозами интерферона альфа // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: Информ. бюллетень. - 1999. - №3(7). - С. 16-19.
5. Малиновская В.В., Волегова Г.М., Устинова О.Ю. Система интерферона при остром клещевом энцефалите и динамика клинико-лабораторных показателей при использовании различных методов интерферонотерапии // Вопросы вирусологии. - 1995. - Т.40, №5. - С.234-238.
6. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. - 432 с.
7. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Лобзина Ю.В., Казанцева А.П. - СПб.: ТИТ "Комета", 1996. - С.371-378.
8. Устинова О.Ю., Соловьева М.Н., Волегова Г.М. и др. Опыт применения новой лекарственной формы человеческого лейкоцитарного интерферона в терапии герпетической инфекции // Журн. инфекционной патологии. - 1998. - Т.5, №2-3. - С.52-53.
9. Шахгильдян И.В. Современная эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С в Российской Федерации // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: Информ. бюллетень. - 1999. - №3(7). - С.9-16.
10. Antonelli G., Simeoni E., Currenti M. et al. Interferon antibodies in patients with infectious diseases. Anti-interferon antibodies // Biotherapy. - 1997. - Vol.10, №1. - P.7-14.
11. Avidano M.A., Singleton G.T. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. - 1995. - Vol.112, №2. - P. 197-202.
12. Barbaro G., Di Lorenzo G., Belloni G. et al. Interferon alpha-2B and Ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, Interferon alpha therapy: a randomized trial // Am. J. Med. - 1999. - Vol.107, №2. - P.112-118.
13. Brillanti S., Folli M., Di Tomaso M. et al. Pilot study of triple antiviral therapy for chronic hepatitis C in interferon alpha non-responders // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1999. - Vol.31, №2. - P. 130-134.
14. Camma C., Giunta M., Almasio P. et al. Moving towards the optimal treatment of chronic hepatitis C // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1997. - Vol.29, №1. - P.69-74.
15. Chambers R.B., Downie A., Foote B., Davidorf F.H. Interferon alfa-associated retinopathy // J. Am. Osteopath. Assoc. - 1997. - Vol.97, №1. - P.43-45.
16. Colloredo G., Roffi L., Bellati G. "Breakthrough" during interferon therapy for chronic hepatitis C. Overview on the diagnosis, possible aetiology and recommendations for management // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1998. - Vol.30, №3. - P.333-337.
17. Dumoulin F.L., Leifeld L., Sauerbruch T., Spengler U. Autoimmunity induced by interferon-alpha therapy for chronic viral hepatitis // Biomed. Pharmacother. - 1999. - Vol.53, №5-6. - P.242-254.
18. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C // Hepatology. - 1997. - Vol.26, №3, Suppl.1. - S. 112-121.
19. Fried M.W. Therapy of chronic viral hepatitis // Med. Clin. North. Am. - 1996. - Vol.80, №5. - P.957-972.
20. Gerotto M., Sullivan D.G., Polyak S.J. et al. Effect of retreatment with Interferon alone or Interferon plus Ribavirin on hepatitis C virus quasispecies diversification in nonresponder patients with chronic hepatitis C // J. Virol. - 1999. - Vol.73, №9. - P.7241-7247.
21. Haria M., Benfield P. Interferon-alpha-2a. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of viral hepatitis // Drugs. - 1995. - Vol. 50, №5. - P.873-896.
22. Harinasuta C., Nimmanitya S., Titsyakorn U. The effect of interferon-alpha A on two cases of Japanese encephalitis in Thailand // Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health. - 1985. - Vol.16, №2. - P.332-336.
23. Inoue T., Sakamoto M., Akahane Y. et al. Response to interferon of GB virus C and hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis // Am. J. Gastroenterol. - 1997. - Vol.92, №11. - P.1981-1985.
24. Jara P., Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 1999. - Vol.29, №2. - P. 163-170.
25. Jones T.H., Wadler S., Hupart K.H. Endocrine-mediated mechanisms of fatigue during treatment with interferon-alpha // Semin. Oncol. - 1998. - Vol.25, №1, Suppl.1. - P.54-63.
26. Keefe E.B., Hollinger F.B. Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. Consensus Interferon Study Group // Hepatology. - 1997. - Vol.26, №3, Suppl.1. - S.101-107.
27. Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature // Thyroid. - 1997. - Vol.7, №6. - P.891-896.
28. Licinio J., Kling M.A., Hauser P. Cytokines and brain function: relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes // Semin. Oncol. - 1998. - Vol.25, №1, Suppl.1. - P.30-38.
29. Lindsay K.L. Therapy of hepatitis C: overview // Hepatology. - 1997. - Vol.26, №3, Suppl. 1. - S.71-77.
30. Management of hepatitis C // NIH Consensus Statement. - 1997. - Vol.15, №3.
31. Marrone A., Shih J.W., Nakatsuji Y. et al. Serum hepatitis G virus RNA in patients with chronic viral hepatitis // Am. J. Gastroenterol. - 1997. - Vol.92, №11. - P. 1992-1996.
32. Martinot M., Marcellin P., Boyer N. et al. Influence of hepatitis G virus infection on the severity of liver disease and response to interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol.126, №11. - P.874-881.
33. Orito E., Mizokami M., Yasuda K. et al. Interferon-alpha therapy in patients dually infected with hepatitis C virus and GB virus C/hepatitis G virus - virological response of HGV and pretreatment HGV viremia level // J. Hepatol. - 1997. - Vol.27, №4. - P.603-612.
34. Pardo M., Marriott E., Moliner M.C. et al. Risks and benefits of interferon-alpha in the treatment of hepatitis // Drug Saf. - 1995. - Vol.13, №5. - P.304-316.

35. Pawlowsky J.M., Roudot Thoraval F., Muerhoff A.S. et al. GB virus C (GBV-C) infection in patients with chronic hepatitis C. Influence on liver disease and on hepatitis virus behaviour: effect of interferon alfa therapy // *J. Med. Virol.* - 1998. - Vol.54, №1. - P.26-37.
36. Pittau E., Bogliolo A., Tinti A. et al. Development of arthritis and hypothyroidism during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 1997. - Vol.15, №4. - P.415-419.
37. Pol S., Couzigou P., Bourliere M. et al. A randomized trial of Ribavirin and Interferon-alpha vs. Interferon-alpha alone in patients with chronic hepatitis C who were non-responders to a previous treatment // *J. Hepatol.* - 1999. - Vol.31, №1. - P. 1-7.
38. Poynard T., McHutchison J., Goodman Z. et al. Is an "A la carte" combination Interferon alfa-2b plus Ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? // *Hepatology.* - 2000. - Vol.31, №1. - P.21 1-218.
39. Rockley P.F., Tying S.K. Interferons alpha, beta and gamma therapy of anogenital human papillomavirus infections // *Pharmacol. Ther.* - 1995. - Vol.65, №2. - P.265-287.
40. Salmeron J., Ruiz-Extremera A., Torres C. et al. Interferon versus Ribavirin plus Interferon in chronic hepatitis C previously resistant to interferon: a randomized trial // *Liver.* - 1999. - Vol. 19, №4. - P.275-280.
41. Saracco G., Rizzetto M. Recent results in the treatment of chronic B virus hepatitis // *Biomed. Pharmacother.* - 1995. - Vol.49, №2. - P.55-57.
42. Saracco G., Rizzetto M. A practical guide to the use of interferons in the management of hepatitis virus infections // *Drugs.* - 1997. - Vol.53, №1. - P.74-85.
43. Schalm S.W., Weiland O., Hansen B.E. et al. Interferon-Ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials // *Gastroenterology.* - 1999. - Vol.117, №2.-P.408-413.
44. Shiratori Y., Yokosuka O., Nakata R. et al. Prospective study of Interferon therapy for compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C by monitoring serum hepatitis C RNA // *Hepatology.* - 1999. - Vol.29, № 5. - P.1573-1580.
45. Simsek H., Savas C., Akkiz H., Telatar H. Interferon-induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection // *Dermatology.* - 1996. -Vol.193, №1. - P.65-66.
46. Stryjek-Kaminska D., Ochsendorf F., Roder C. et al. Photoallergy skin reaction to ribavirin // *Am. J. Gastroenterol.* - 1999. - Vol.94, №6. - P.1686-1688.
47. Tanaka E., Alter H.J., Nakatsuji Y. et al. Effect of Hepatitis G Virus Infection on Chronic Hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol.125. - P.740-743.
48. Valentine A.D., Meyers C.A., Kling M.A. et al. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy // *Semin. Oncol.* - 1998. - Vol.25, №1, Suppl.1. - P.39-47.
49. Vial T., Descotes J. Immune-mediated side-effects of cytokines in humans // *Toxicology.* - 1995. - Vol. 105, №1. - P.31-57.
50. Weiss K. Safety profile of interferon-alpha therapy // *Semin. Oncol.* - 1998. - Vol.25, №1, Suppl.1. - P.9-13.
51. Woo M.H., Burnakis T.G. Interferon alfa in the treatment of chronic viral hepatitis B and C // *Ann. Pharmacother.* - 1997. - Vol.31, №3. - P.330-337.
52. Yates W.R., Gleason O. Hepatitis C and depression // *Depress. Anxiety.* - 1998. - Vol.7, №4. - P.188-193.
53. el-Zayadi A., Selim O., Haddad S. et al. Combination treatment of Interferon alpha-2b and Ribavirin in comparison to Interferon monotherapy in treatment of chronic hepatitis C genotype 4 patients // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1999. - Vol.31, №6. - P.472-475.
54. Zein N.N. Interferons in the management of viral hepatitis // *Cytokines Cell. Mol. Ther.* - 1998. - Vol.4, №4. - P.229-241.