

Министерство здравоохранения Азербайджанской Республики

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
РЕКОМБИНАНТНОГО АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОНА В
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ
ГЕПАТИТОМ В**

Методические рекомендации

Баку - 2015

Рецензент: Засл. деятель науки, проф. Ф.Э.Садыхова

Настоящие методические рекомендации составлены профессором М.К.Мамедовым, профессором А.А.Кадыровой, профессором А.А.Гидаевым, доктором философии по медицине А.Э.Дадашевой и врачом Н.М.Нагиевой

Методические рекомендации составлены на основе анализа и обобщения результатов клинических наблюдений и клинико-биохимических, серологических и молекулярно-генетических исследований, проведенных в нескольких медицинских учреждениях г.Баку.

Методические рекомендации предназначены для врачей гастроэнтерологов, терапевтов и инфекционистов.

ВВЕДЕНИЕ

В основе первого метода этиотропного лечения больных хроническим гепатитом В (ХГВ), используемого начиная с 1981 г, лежало продолжающееся в течение 6 месяцев регулярное парентеральное введение больным препарата натурального альфа-интерферона (ИФН), выделенного из лейкоцитов человека. Применение этого метода противовирусной терапии (ПВТ) обеспечивало устойчивый терапевтический эффект, в среднем, более, чем у половины пациентов [1].

Однако, с середины 80-х гг ХХ в с этой же целью стали все шире применяться полученные генноинженерным методом препараты "рекомбинантного" ИФН (р-ИФН) и, в первую очередь, "интрон А" (США) и "роферон-А" (Швейцария). Их применение лишь незначительно повысило эффективность лечения, но оказалось экономически более целесообразным и биологически более безопасным [2].

В 1999 г появился новый тип препаратов ИФН, полученных путем конъюгации молекул р-ИФН с полиэтиленгликолем и названных "пегилированными" ИФН (ПЭГ-ИФН). Таковыми стали препарат "пегинтрон", полученный путем пегилирования интрона А и препарат "пегасис", полученный путем пегилирования роферона А [3].

Препараты ПЭГ-ИФН, в отличие от препаратов р-ИФН, намного дольше сохраняются в крови и тканях - их высокая концентрация в крови отмечается на протяжении 168 часов, т.е. в течение 7 суток. Это позволяет вводить препараты ПЭГ-ИФН лишь 1 раз в неделю, что составляет определенное преимущество в отношении более удобного применения. Более того, применение ПЭГ-ИФН позволило повысить эффективность лечения больных ХГВ, в среднем, на 10% [4].

В силу отмеченных выше достоинств, препараты ПЭГ-ИФН быстро "заменили" препараты р-ИФН в программах лечения ХГВ. В то же время, во всех развитых странах препараты р-ИФН и ныне остаются в перечнях лекарственных средств, используемых для лечения больных ХГВ [5, 6].

Вместе с тем, нельзя не отметить, что внедрение в практику препаратов ПЭГ-ИФН повысило стоимость этиотропного

лечения больных ХГВ, как минимум в 2 раза, и привело к заметному снижению его реальной доступности для пациентов.

Между тем, согласно позиции ВОЗ по вопросу политики в области обеспечения лечением больных ХГВ, стратегия стран по финансированию ПВТ граждан должна строиться исходя из экономических ресурсов каждой страны и быть ориентированной на преимущественное применение тех программ лечения, которые наиболее доступны для основной части населения страны [7]. Очевидно, что в странах с ограниченным бюджетом такая политика должна направляться на первоочередное обеспечение населения лечением, если не самым эффективным, но наиболее доступным для большинства жителей [8].

Эта позиция ВОЗ стимулировала возобновление интереса к препаратам р-ИФН, как к наиболее доступным и достаточно эффективным препаратам для лечения тех больных ХГВ, которым показано лечение препаратами ПЭГ-ИФН и потому перспективным для широкого применения и, в первую очередь, в странах с ограниченными бюджетными ресурсами [9].

Мнение о том, что препараты р-ИФН в силу экономических факторов и сегодня могут сохранить за собой определенное место в лечении, как минимум, некоторых категорий больных ХГВ можно считать достаточно обоснованным в силу следующих соображений.

Во-первых, в основе фармакологического действия как препаратов р-ИФН, так и препаратов ПЭГ-ИФН лежит активность одного и того же вещества - альфа-ИФН. Именно поэтому перечни показаний и противопоказаний этих препаратов практически идентичны.

Во-вторых, при введении больным ХГВ стандартных разовых доз препаратов р-ИФН, частота регистрации и "ранних", и "поздних" побочных токсических эффектов не имела статистически устойчивой разницы от частоты регистрации аналогичных эффектов, отмечаемых у больных, которым вводились стандартные дозы препаратов ПЭГ-ИФН. Это указывало на то, что по клинико-токсикологическим характеристикам препараты р-ИФН мало отличаются от препаратов ПЭГ-ИФН.

В-третьих, ПВТ, проведенная препаратами р-ИФН, по эффективности несколько уступает ПВТ, проведенной с использованием препаратов ПЭГ-ИФН. Так, в наших собственных наблюдениях, частота регистрации устойчивого вирусологического ответа после стандартной ПВТ, проведенной препаратами р-ИФН, оказалась ниже соответствующего показателя, отмеченного после терапии, проведенной препаратами ПЭГ-ИФН с средним не более, чем на 10% [10].

В-четвертых, существуют, как минимум, две возможности повышения эффективности ПВТ больных ХГВ препаратами р-ИФН: 1) повышение разовых доз этих препаратов и 2) более частое их введение.

На возможность повышения доз р-ИФН, указывает многолетний опыт применения этих препаратов в онкологии, когда они многие месяцы вводятся в дозах, намного превосходящих таковые при лечении ХГВ, причем дозовая зависимость частоты и выраженности побочных токсических эффектов отмечается довольно редко.

В основе второй возможности лежит то, что при ежесуточном введении препаратов р-ИФН уровень ИФН в крови уменьшается, но в силу инертности процесса реализации противовирусной активности даже в конце интервала между инъекциями препарата эта активность до нуля не снижается.

Итак, учитывая изложенные выше соображения, нетрудно прийти к заключению о том, что препараты р-ИФН по-прежнему могут использоваться для лечения больных ХГВ, позволяя, при рациональном применении, получать терапевтический эффект, лишь незначительно уступающий таковому при применении препаратов ПЭГ-ИФН. Это, в свою очередь, позволяет рассматривать препараты р-ИФН, как альтернативу препаратам ПЭГ-ИФН при лечении ХГВ.

В то же время, рассматривая препараты р-ИФН в качестве альтернативы препаратам ПЭГ-ИФН следует иметь ввиду, что назначать эти препараты следует лишь таким пациентам, которым показано назначение препаратов ПЭГ-ИФН. Соответственно, больным с противопоказаниями к назначению препаратов ПЭГ-ИФН, не следует назначать и препараты р-ИФН.

Привлекательность препаратов р-ИФН для применения при лечении больных ХГВ обусловлена тем, что они, не будучи самыми эффективными (уступающими по эффективности препаратам ПЭГ-ИФН), являются наиболее доступными в экономическом отношении. Так, стоимость курса ПВТ больных ХГВ, проведенной даже с использованием интрона А или роферона-А, не менее, чем в 2 раза ниже стоимости аналогичной ПВТ, проведенной препаратами ПЭГ-ИФН. Если же ПВТ проводится с применением современных генерических препаратов р-ИФН, то ее стоимость будет в 3-5 раз ниже ПВТ, проведенной с применением препаратов ПЭГ-ИФН.

Поэтому можно полагать, что даже в условиях повсеместного применения препаратов ПЭГ-ИФН и расширения сферы использования перорально назначаемых препаратов на основе аналогов нуклеозидов (ламивудин и др.), назначение препаратов р-ИФН при лечении больных ХГВ по-прежнему должно признаваться целесообразным.

Очевидно, что это обстоятельство позволяет рассматривать программы лечения больных ХГВ, включающие препараты р-ИФН, как экономически целесообразную альтернативу программам лечения ХГВ, включающим препараты ПЭГ-ИФН.

Настоящие методические рекомендации подготовлены для врачей, занимающихся лечением пациентов с различными клиническими формами инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ) и составлены на основе ряда национальных и соответствующих международных рекомендаций по лечению больных ХГВ и, в том числе, с учетом последних рекомендаций ВОЗ (2015) [11].

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ВГВ-ИНФЕКЦИИ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Как известно, ХГВ является одним из вариантов развития ВГВ-инфекции, при которых острая инфекция трансформируется в персистирующую инфекцию, лежащую в основе хронического поражения печени. Этот процесс схематически представлен на рисунке.

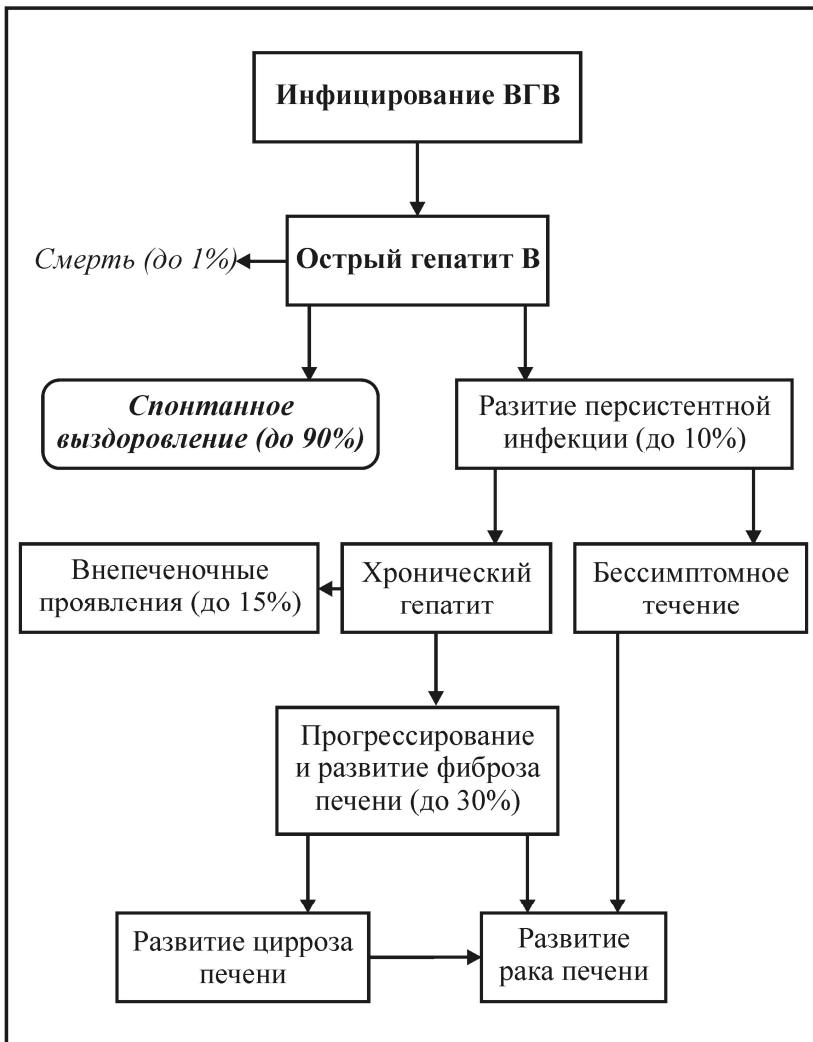


Рисунок. Типичные варианты естественного течения ВГВ-инфекции (по М.К.Мамедову и А.Э.Дадашевой, 2012)

Из этой схемы следует, что персистентная ВГВ-инфекция может протекать в 2 основных клинико-патогенетических формах: в клинически манифестной форме в виде ХГВ и в субклинической или бессимптомной (медленно прогрессирующей) форме, традиционно расцениваемой как "здоровое" носительство ВГВ.

Следует иметь в виду, что на клеточном уровне хроническая ВГВ-инфекция может протекать в 3 вариантах: в репродуктивном, в интегративном или смешанном. В первом случае, развивается ХГВ с широким диапазоном активности, во втором случае – здоровое "носительство ВГВ". При третьем варианте вирусная ДНК в гепатоцитах может присутствовать в обеих формах - это может стать причиной развития целого ряда состояний и, в том числе, развития ХГВ с низкой активностью.

Как известно, прогрессирование ХГВ сопровождается фиброзированием паренхимы печени, приводя к формированию цирроза печени, на фоне которого может возникнуть первичный рак печени.

Прежде считалось, что наличие субклинической формы ВГВ-инфекции, не сопровождающейся изменением биохимических показателей крови, к развитию цирроза печени не ведет. Однако, за последние годы сформировалось мнение о том, что хотя состояние "здорового" носительства ВГВ не сопровождается обнаруживаемыми признаками воспалительно-некротического и фибротического процессов в печени, оно не является достаточно стабильным и у части инфицированных лиц может трансформироваться в ХГВ [12]. Это обстоятельство предопределяет необходимость дифференцированного подхода к оценке перспектив развития инфекции у таких пациентов.

При таком подходе, среди "здоровых" носителей вируса выделяют две группы лиц: 1) лица, у которых нередко отмечаются эпизоды повышения активности АлАТ или/и выявляются инструментальные признаки начинающегося фиброза или/и выявляется высокая вирусная нагрузка и 2) лица, у которых течение инфекции имеет стабильный характер и не имеет тенденции к прогрессированию. Такое деление "здоровых" носителей вируса должно учитываться при решении вопроса о выборе тактики ведения этих лиц.

В заключение отметим, что в настоящее время развитие ВГВ-инфекции рассматривается как многостадийный процесс и в определенные периоды развития инфекции пациент может "проходить" через несколько ее патогенетических стадий [5, 12]. Эти стадии кратко охарактеризованы в таблице 1.

Таблица 1. Стадии развития хронической ВГВ-инфекции (по [11], с сокращениями)

Стадии инфекции	Лабораторные показатели	Тактика ведения
1. Иммунной толерантности	- средняя ИР ВГВ - минимальные ГИ - нормальная акт. АлАТ	ПВТ не показана
2. Иммунного клиренса	- средняя ИР ВГВ - выраженные ГИ - повышенная акт. АлАТ	ПВТ показана
3. Иммунного контроля (интеграции)	- средняя ИР ВГВ - минимальные ГИ - нормальная акт. АлАТ	ПВТ не показана
4. Иммунного освобождения	- высокая ИР ВГВ - выраженные ГИ (фиброз) - повышенная акт. АлАТ	ПВТ показана
5. Реактивации	- высокая ИР ВГВ - выраженные ГИ (фиброз) - повышенная акт. АлАТ	ПВТ показана
Сокращения: ИР - интенсивность репродукции ГИ - гистологические изменения		

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПВТ И ПРИНЦИПЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

До середины 90-х гг XX в единственными лекарственными препаратами, пригодными для лечения больных ХГВ, являлись препараты р-ИФН. В 1995 г для этой же цели был рекомендован

перорально принимаемый противовирусный препарат "ламивудин", а в 2002 г - препарат адефовир. В настоящее время, кроме двух названных препаратов для лечения больных ХГВ используются еще несколько противовирусных препаратов, объединяемых под общим названием "аналогов нуклеозидов" [13].

Надо подчеркнуть, что многолетний опыт применения препаратов р-ИФН для лечения больных ХГВ с определенностью показал, что добиться элиминации ВГВ из организма больных удается лишь у части пациентов. Это обстоятельство послужило основой для точки зрения, согласно которой проведение ПВТ можно считать полезным даже если ПВТ не привела к остановке репродукции ВГВ, но оказала позитивное влияние на течение инфекционного процесса или состояние пациента.

На этой основе было высказано мнение о том, что ПВТ больных ХГВ следует считать многоцелевой и выделить 5 основных целей ПВТ, проводимой больным ХГВ [3]. Эти цели и их иерархическое соподчинение, определенное в соответствие с прогностической значимостью задач, решаемых для достижения каждой из этих целей, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Основные цели этиотропной терапии ХГВ

1. Остановка или, как минимум, снижение интенсивности репродукции ВГВ в гепатоцитах (и в непеченочных клетках).
2. Восстановление нормальной архитектоники ткани печени или замедление и ослабление развития патологического (воспалительно-фиброзного) процесса в печени.
3. Нормализация или улучшение биохимических параметров крови, отражающих морфо-функциональное состояние печени.
4. Улучшение клинического течения болезни и облегчение состояния больных, вплоть до их полного выздоровления или восстановления качества жизни до приемлемого уровня.
5. Долгосрочная профилактика развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака печени.

Очевидно, что достижение целей, указанных в начале их перечня одновременно создает предпосылки для достижения целей, помещенных в конце этого перечня – при этом, первые 4 цели могут быть достигнуты уже в процессе лечения или после его завершения, а достижение последней цели становится возможным, если решены первые три.

Надо иметь в виду и то, что сегодня принято считать, что в лечении больных ХГВ могут применяться две стратегии [14].

"Первая" стратегия лечения направлена на эрадикацию ВГВ и выздоровление пациентов и осуществляется посредством назначения различных препаратов ИФН или ПЭГ-ИФН на протяжении определенного (достаточно длительного, но ограниченного) промежутка времени.

"Вторая" стратегия лечения направлена на максимально возможное подавление интенсивности репродукции ВГВ и замедление "трансформации" заболевания в цирроз печени для получения как можно более продолжительной клинико-морфологической ремиссии заболевания посредством неограниченно длительного приема препаратов из группы аналогов нуклеозидов. Эта стратегия может обеспечить повышение качества жизни больных и снижение показателя их летальности, в том числе, за счет снижения риска возникновения рака печени.

К этому надо добавить и то, что в настоящее время продолжаются клинические исследования, посвященные оценке эффективности "третьей" стратегии лечения ХГВ, основанной на применении препаратов ИФН в комбинации с препаратами из группы аналогов нуклеозидов [15].

Характеризуя эти стратегии, следует иметь в виду, что если эффективность "первой" стратегии, опыт применения которой насчитывает уже более 30 лет, может считаться в достаточной степени оцененной, то терапевтические возможности "второй" стратегии все еще оценены лишь частично.

С учетом этих обстоятельств, в настоящее время большинство исследователей считает, что первая линия противовирусных препаратов для лечения первичных больных

ХГВ должна быть представлена препаратами ПЭГ-ИФН (или же р-ИФН) [4, 16, 17].

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ

Активно действующим началом лекарственных препаратов на основе р-ИФН являются моноспецифические белки, состоящие из 165 аминокислот и полученные путем клонирования генов ИФН человека в бактериях, выращиваемых *in vitro*.

Как уже отмечалось выше, первыми оригинальными препаратами р-ИФН стали "интрон А" (альфа-2b-ИФН) и "роферон-А" (альфа-2aИФН), промышленное производство которых началось в 1984 г и в 1985 гг, соответственно. Обладая такой же терапевтической эффективностью, как и препараты натурального ИФН, препараты р-ИФН отличались рядом достоинств и, в частности, высокорентабельностью производства и отсутствием риска загрязнения и контаминации посторонними вирусами.

Сегодня принято выделять 2 типа препаратов р-ИФН: оригинальные и генерические.

Оригинальные препараты р-ИФН, выпускаемые крупными фармацевтическими компаниями, отвечают наивысшим требованиям стандартов качества и характеризуются высокой стоимостью. Таковыми являются лишь 2 препарата - интрон А и роферон-А.

"Генерические" (generic) препараты выпускаются по лицензиям фармацевтических компаний, производящих оригинальные препараты р-ИФН и имеют свои торговые названия. Эти препараты также производятся по стандартам GMP и отличаются высоким качеством, но имеют меньшую стоимость по сравнению с оригинальными препаратами. Они более многочисленны и представлены лекарственными препаратами, выпускаемыми в разных странах мира.

К этим препаратам относятся реаферон, реальдирон, эгиферон, хаверон, украферон, альтевир и др. Они представляют собой полные структурные аналоги интрона А

(альфа-2b-ИНФ), изготовленные по стандартам GMP, но имеющие рыночную стоимость примерно в 3-4 раза ниже, чем стоимость интрона-А.

Все лекарственные препараты р-ИФН характеризуются сходными механизмами антивирусного действия и практически идентичными основными фармакокинетическими показателями. Важнейшие из них приведены в таблице 3.

Таблица 3. Важнейшие фармако-кинетические характеристики препаратов р-ИФН

Показатель	а2-ИФН
Молекулярная масса	19 кДа
Максимальная концентрация в плазме	1,5 нг/мл
Период полувыведения	12 ч
Время циркуляции в крови в терапевтической концентрации	10-20 ч

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ р-ИФН БОЛЬНЫМ ХГВ

Было показано и, в том числе, в наших наблюдениях, что применяя препараты р-ИФН при остром гепатите В (ОГВ) удается не только сократить продолжительность периода реконвалесценции заболевания, но снизить частоту хронизации инфекции [18]. Однако, поскольку при ОГВ частота спонтанного выздоровления достаточно высока, проведение ПВТ таким больным едва ли целесообразно.

Показанием для проведения ПВТ, включающей один из препаратов р-ИФН, является выявление в крови пациента ДНК ВГВ или, как минимум, HBsAg, но лишь при условии наличия состояния, отвечающего клинико-лабораторному диагнозу "гепатит".

Иначе говоря, в безотлагательном проведении ПВТ нуждаются все больные ХГВ, поскольку доказано, что, с одной стороны, ХГВ без лечения прогрессирует, приводя к

формированию цирроза печени, а с другой стороны, своевременная ПВТ предотвращает или, по меньшей мере, значительно замедляет трансформацию ХГВ в цирроз печени.

До недавнего времени применение препаратов р-ИФН для лечения "здоровых" носителей HBsAg, традиционно считалось неоправданным. Вместе с тем, вопрос о целесообразности проведения ПВТ таким пациентам продолжает дискутироваться.

Сегодня к пациентам, формально относимым к "здоровым" носителям ВГВ следует подходить дифференцированно. При решении вопроса о целесообразности назначения препаратов р-ИФН таким пациентам, рекомендуется учитывать 3 обстоятельства: 1) результат длительного лабораторно-биохимического мониторинга; 2) уровень "вирусной нагрузки" и 3) результат эластометрии печени.

Так, если за весь период наблюдения у пациента не отмечались изменения активности АлАТ (и других "печеночных" ферментов), а уровень вирусной нагрузки не достигает 20 тыс копий в мл, проведение ПВТ может быть отсрочено и пациент должен оставаться под наблюдением. В то же время, если эластометрия выявляет у пациента фиброз печеночной ткани, соответствующий стадии F2 или выше, то ему должна быть назначена ПВТ, включающая препарат р-ИФН.

Завершая рассмотрение вопроса о назначении препаратов ИФН пациентам с хронической ВГВ-инфекцией можно руководствоваться рекомендациями ВОЗ (2015), представленными выше в таблице 1. Из последней следует, что одним из важнейших критериев для назначения ПВТ является характер изменений активности АлАТ - при стабильно нормальных ее показателях немедленное проведение ПВТ не считается достаточно обоснованным. Исключение составляют лишь те пациенты, у которых выявлены признаки развития фиброза печеночной ткани.

О ПРОЯВЛЕНИЯХ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ р-ИФН.

При назначении препаратов р-ИФН следует иметь ввиду следующее.

Во-первых, при длительном введении эти препараты могут оказывать миелосупрессивное воздействие, приводящее к угнетению красного и мегакариоцитарного ростков гемопоеза и к развитию анемии и тромбоцитопении.

Во-вторых, продолжительное введение препаратов способно вызвать депрессию белого ростка кроветворения и привести к лейкоцитопении и, в частности, к нейтропении.

В-третьих, стимулируя факторы врожденного (антиген-независимого) иммунитета, эти препараты могут оказывать умеренное депрессивное действие на факторы приобретенного (антиген-зависимого) иммунитета и, в основном, на факторы, обеспечивающие резистентность к бактериальным инфекциям. Поэтому на фоне введения этих препаратов возможно развитие вторичных бактериальных инфекций.

В-четвертых, стимулируя экспрессию антигенов главного комплекса тканевой совместимости, эти препараты могут активизировать аутоиммунные реакции и усугубить протекающие в организме иммунопатологические процессы, что может стать причиной инициации или клинической манифестации аутоиммунных заболеваний.

В-пятых, при длительном применении эти препараты могут оказать и нейротропное воздействие и вызвать нарушения, не только в эмоционально-психической сфере и высшей нервной деятельности, но и в деятельности соматической и вегетативной нервной системы.

Следует иметь ввиду, что частота реализации и выраженность побочных действий препаратов р-ИФН зависят, с одной стороны - от доз этих препаратов, интенсивности режима и длительности их введения, а с другой стороны - от состояния основных функциональных систем организма, наличия и характера интеркуррентной патологии и индивидуальной переносимости лечения пациентами.

В силу этого эскалация доз препаратов р-ИФН, равно как учащение режима может вести к повышению частоты регистрации и выраженности побочных проявлений, а существующие программы ПВТ являются неким компромиссом между эффективностью и частотой побочных эффектов, вызванных этими препаратами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ р-ИФН. Принимая решение о проведении ПВТ с использованием препаратов р-ИФН нельзя упускать из виду возможность наличия у пациента состояний, не только ограничивающих возможности применения этих препаратов, но и саму возможность их применения для лечения конкретного пациента.

В связи с этим, выделяют абсолютные и относительные противопоказания к назначению препаратов р-ИФН. Если первые полностью исключают возможность назначения этих препаратов, то последние указывают на необходимость применения этих препаратов с особой осторожностью при условии постоянного тщательного клинического и лабораторного контроля за картиной периферической крови и функциональным состоянием важнейших систем жизнеобеспечения. Эти противопоказания перечислены в таблице 4.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ НЕПОСРЕДСТВЕННО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ПВТ. Цель предтерапевтического обследования пациентов, которым намечается назначение ПВТ и, в частности, препаратов р-ИФН, состоит в активном выявлении у них тех заболеваний и сдвигов в структурно-метаболическом гомеостазе, наличие которых может повысить вероятность проявлений побочных действий вводимых препаратов р-ИФН или усилить их выраженность, что может ограничивать возможности проведения ПВТ или даже препятствовать ее проведению вообще из-за риска развития тяжелых осложнений после лечения.

Таблица 4. Перечень противопоказаний к назначению препаратов рекомбинантных интерферонов

АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Наличие у пациента:

1. Клинически манифестного, в т.ч., декомпенсированного ЦП;
2. Тяжелой анемии (уровень гемоглобина ниже 90 г/мл);
3. Выраженной лейкопении (содержание менее 2,5 тыс/мкл);
4. Выраженной тромбоцитопении (содержание менее 70 тыс/мкл)
5. Любых тяжелых аутоиммунных заболеваний;
6. Тяжелых заболеваний органов сердечно-сосудистой системы и почек;
7. Тяжелых нарушений функций ЦНС и/или психотических состояний в момент начала лечения, включая депрессии и, особенно, сопровождавшиеся суицидальными попытками;
8. Хронического миелолейкоза в стадии акселерации или в период "бластного" криза;
9. Данных в анамнезе о судорожных состояниях (в том числе, эпилептических расстройствах);
10. Данных в анамнезе о трансплантации органов (кроме печени).

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Наличие у пациента:

1. Компенсированного ЦП, но без признаков портальной гипертензии и печеночной недостаточности;
2. Онкологических заболеваний в терминальных стадиях;
3. Гематологических заболеваний, но без признаков нарушений функций важнейших систем жизнеобеспечения и грубых изменений картины периферической крови;
4. Почечной недостаточности, требующей регулярного проведения процедур гемодиализа;
5. Хронических обструктивных заболеваний легких;
6. Интеркуррентных бактериальных инфекций;
7. Лейкопении (содержание менее 3,0 тыс/мкл)
8. Тромбоцитопении (содержание менее 120 тыс/мкл)
9. Данных в анамнезе об аутоиммунных заболеваниях;
10. Данных в анамнезе о проведенной трансплантации печени;
11. Данных в анамнезе об инъекционном введении опиоидных наркотиков.

Поэтому тщательное обследование пациентов, которым предстоит лечение препаратами р-ИФН, имеет важное практическое значение, так как оно позволяет не только выявить наличие у пациента противопоказаний к назначению этих препаратов, но и определить целесообразность проведения в процессе ПВТ специального мониторинга тех или иных показателей.

Во-первых, до начала ПВТ пациент должен быть осмотрен кардиологом, невропатологом и эндокринологом, а при возникшей необходимости и другими специалистами. При наличии даже косвенных признаков вовлечения пациента в наркоманию, его должны обследовать нарколог и психиатр. Все пациенты до начала лечения должны пройти ультразвуковое исследование печени, а также ЭКГ и рентгенографию грудной клетки.

Во-вторых, кровь пациента должна быть подвергнута тщательному лабораторному исследованию, включающему определение практически всех тех общеклинических, коагулологических и расширенного перечня биохимических показателей. Обязательные лабораторные исследования таких пациентов приведены в таблице 5.

Таблица 5. Перечень обязательных лабораторных исследований, проводимых больным ХГВ до начала противовирусной терапии

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Определение содержания в крови эритроцитов и СОЭ2. Определение содержания в крови лейкоцитов3. Определение содержания в крови тромбоцитов4. Определение концентрации в крови гемоглобина5. Определение концентрации в крови железа6. Определение концентрации в крови ферритина7. Определение концентрации в крови глюкозы8. Определение концентрации в крови креатинина9. Определение основных показателей коагулограммы10. Определение в крови серологических маркеров ВИЧ-инфекции11. Определение в крови серологических маркеров гепатита С12. Определение в крови гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4) |
|---|

Надо также отметить и то, что при предтерапевтическом обследовании пациентов, которым намечается проведение ПБТ весьма полезным считается и проведение ряда других исследований, результаты которых позволяют повысить объективность оценки риска развития тех или иных осложнений, которые могут возникнуть в процессе противовирусного лечения. Эти исследования перечислены в таблице 6.

Таблица 6. Перечень дополнительных лабораторных исследований, рекомендуемых для больных ХГВ до начала противовирусной терапии

1. Определение в крови тиреотропного гормона гипофиза.
2. Определение в крови показателей иммунограммы, т.е. процентного содержания иммуноцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD19 и CD16/56.
3. Определение в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов и различных аутоантител, обнаружение которых косвенно указывает на иммунопатологическую "настроенность" организма.

Результаты перечисленных выше исследований должны быть тщательно проанализированы, а при необходимости, обсуждены с профильными специалистами. И если не будет найдено обстоятельств, ограничивающих или препятствующих проведению ПБТ, может быть принято решение о начале этиотропной терапии.

Если же по тем или иным соображениям принимается решение о назначении ПБТ пациенту, у которого обнаружены какие-то относительные противопоказания или потенциально опасные пограничные состояния, то такому пациенту уже с самого начала лечения следует обеспечить постоянный и более тщательный, нежели у других больных, клинико-лабораторный контроль за показателями, отражающими функциональное состояние важнейших систем жизнеобеспечения.

В то же время, после принятия решения о необходимости проведения лечения данному пациенту, последний должен пройти еще два обязательных исследования "последней" линии.

1. Эластометрия печени, позволяющая количественно определить степень развития фиброза печени. Если она соответствует F4, то в этом случае пациент должен пройти ряд дополнительных исследований и, в том числе: фиброэзофагоскопию (для оценки состояния вен пищевода), доплерографию сосудов печени (для оценки состояния кровотока в системе воротной вены) и компьютерную томографию органов брюшной полости (для выявления малых количеств жидкости в брюшной полости). Если у пациента будут выявлены признаки развития цирроза печени, то планируемая ПВТ должна проводиться с большой осторожностью и на фоне более тщательного мониторинга.

2. Определение у пациента "вирусной нагрузки", т.е. концентрации в его крови вирусной ДНК. Величина вирусной нагрузки, установленная у пациента до начала противовирусной терапии в дальнейшем используется в качестве "исходного" уровня вирусемии.

ПРЕДИКТОРЫ КУРАБЕЛЬНОСТИ ХГВ. При оценке шансов на достижение ожидаемого терапевтического эффекта лечения у конкретного пациента важное значение придается выяснению факта наличия у пациента, так называемых, "предикторов курабельности".

Каждый из таких "предикторов", будучи конкретной характеристикой пациента или заболевания, выступает в качестве фактора, наличие которого повышает шансы на достижение "хорошего" терапевтического эффекта этиотропной терапии. Так, при наличии у пациента нескольких предикторов эти шансы повышаются. Напротив, при недостаточном числе предикторов курабельности с большей степенью вероятности можно изначально ожидать низкую эффективность ПВТ.

Эти предикторы условно разделяют на 3 группы: 1) связанные с особенностями пациентов; 2) связанные с особенностями ХГВ и 3) связанные с особенностями ВГВ-инфекции и ХГВ. Эти предикторы представлены в таблице 7.

Таблица 7. Предикиторы лучшей курабельности ХГВ

ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ	Возраст менее 40 лет; женский пол, принадлежность к европеоидной расе; низкий индекс массы тела; отсутствие в анамнезе алкоголизма; наличие в анамнезе недавно перенесенного клинически манифестного острого гепатита В; инфицирование ВГВ уже в зрелом возрасте.
ПАРАМЕТРЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Отсутствие гистологических признаков цирроза печени; умеренно повышенная активность аминотрансфераз (но не менее, чем в 1,5 раза от верхней границы нормы), относительно низкий уровень билирубина в крови.
ПАРАМЕТРЫ ИНФЕКЦИИ	Наличие инфекции, вызванной "диким" (HBeAg-позитивным) типом ВГВ, при котором в крови выявляются HBeAg или anti-HBe; наличие инфекции, вызванной вирусом, не относящимся к генотипу D; низкая вирусная нагрузка; высокий уровень в крови циркулирующих иммунных комплексов; инфицирование не ранее, чем за 3-4 лет до начала ПВТ; отсутствие серологических маркеров инфицирования вирусами других гепатитов и ВИЧ.

ПРОГРАММЫ ПВТ БОЛЬНЫХ ХГВ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ р-ИФН

Под программой ПВТ больных ХГВ понимается режим и дозы препаратов р-ИФН, вводимых пациентам, а также продолжительность периода их введения.

Для лечения больных ХГВ могут быть использованы 3 программы, представленные в таблице 8.

Таблица 8. Программы лечения больных ХГВ с использованием препаратов р-ИФН

№	Суточная доза	Путь введения	Режимы введения	Длительность лечения
1	4,5-6 млн МЕ	подкожно	3 раза/нед	6 мес
2	4,5-6 млн МЕ	подкожно	6 раз/нед	6 мес
3	9,0-12 млн МЕ	подкожно	3 раза/нед	6 мес

Наиболее широко применяется 1-я программа. Но в ситуациях, когда у пациентов имеется смешанная инфекция, вызванная ВГВ и вирусом гепатита D (ВГD), а также если они, в силу отсутствия у них достаточного числа предикторов курабельности, имеют более низкие шансы на получение ожидаемого терапевтического эффекта, продолжительность ПВТ должна быть увеличена до 12 месяцев.

Продолжительность лечения увеличивается до 12 месяцев в при повторном лечении больных с рецидивами ХГВ, ранее получивших ПВТ, но не излеченных. Повторная ПВТ таких больных должна проводиться с использованием более высоких доз препарата р-ИФН или более интенсивного режима их введения.

Следует также иметь ввиду, что выбор той или иной программы ПВТ у каждого конкретного больного должен осуществляться с учетом особенностей состояния важнейших физиологических систем жизнеобеспечения его организма, возраста, пола, массы тела и др.

Такой выбор требует сопоставления избранных доз препаратов с потенциальным риском развития у конкретного пациента побочного действия этих препаратов. Следует помнить, что низкие дозы и редкое введение препарата не позволят достичь основной цели лечения, а высокие дозы и частое введение сопряжены как с риском усиления побочного действия, так и с существующей возможностью формирования у пациента рефрактерности к ПВТ.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Основным объективным критерием эффективности ПВТ является установление факта достоверного снижения у пациента "вирусной нагрузки" до неопределяемого уровня или по снижению концентрации вирусной ДНК в крови, как минимум, в 100 раз по сравнению с ее исходной величиной, определенной до начала ПВТ.

У пациентов, у которых до начала ПВТ выявлялись повышение активности главных "печеночных" ферментов (АлАТ и АсАТ), при "ранней" оценке эффективности ПВТ во внимание может приниматься и факт нормализации активности этих ферментов.

Финальная оценка эффективности противовирусной терапии осуществляется на основе двух критериев: 1) непосредственный результат, оцениваемый на момент завершения лечения и 2) отдаленный результат, определяемый по продолжительности достигнутой ремиссии.

Непосредственный результат лечения может оцениваться по нескольким (биохимическим, морфологическим и др.) показателям, важнейшим из которых считается отсутствие в крови вирусной ДНК. Если после ПВТ в крови пациента выявляется ДНК ВГВ, то терапия признается неэффективной. Если же после проведения ПВТ вирусная ДНК в крови не выявляется, то терапия признается успешной.

В то же время целесообразным считается мониторинг эффективности ПВТ в процессе ее проведения (текущий мониторинг). Наиболее часто такую оценку проводят через каждые 2 или 3 месяца лечения. ПВТ может считаться эффективной, если: 1) вирусная нагрузка по сравнению с исходной снизилась в 100 раз (т.е. на 2 lg) или 2) активность АлАТ и/или АсАТ снизилась не менее, чем в 2 раза. Если не обнаружен ни один из этих признаков, ПВТ должна быть признана недостаточно эффективной и может быть прекращена.

Отдаленный результат лечения определяется продолжительностью достигнутой ремиссии, т.е. длительностью безрецидивного периода. Об излечении пациента от ХГВ можно говорить

только в случае, если вирусная ДНК в крови пациента не выявляется на протяжении более 6 месяцев после завершения ПВТ.

МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНОГО В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

В процессе проведения ПВТ должен проводиться тщательный клинико-лабораторный, а при необходимости, и инструментальный мониторинг состояния организма пациента.

Такой мониторинг должен начинаться до начала лечения, поскольку без данных о "стартовых" значениях мониторируемых физиологических и биохимических показателей невозможно оценить характер их изменений в процессе проведения лечения. Ниже в таблице 9 приведен общий план такого мониторинга.

Таблица 9. План мониторинга больных ХГВ, получающих ПВТ и кратность проведения исследований

Исследования	Кратность
1. Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов	1 раз в неделю
2. Беседа с лечащим врачом	
3. Определение активности всех "печеночных" ферментов и уровня билирубина	1 раз в месяц
4. Определение показателей коагулограммы	
5. Определение вирусной нагрузки *	1 раз в 2
6. Определение белковых фракций в крови	месяца
7. Определение глюкозы в крови	
8. Определение креатинина в крови	1 раз в 3
9. Определение уровня тереоидных гормонов	месяца
10. Определение иммунограммы	
* по желанию пациента может проводиться чаще	

Следует заметить, что в среднем у трети больных ХГВ, чаще всего, спустя 1,5-2,5 мес после начала введения препаратов р-ИФН отмечается обострение заболевания в форме транзиторного повышения (по сравнению с показателями до лечения) в несколько раз активности АлАТ и изредка - умеренное повышение уровня билирубина. Этот феномен, названный "цитолитическим кризом", вероятно, является результатом активизации иммуноопосредованного лизиса инфицированных гепатоцитов под влиянием иммуномодулирующего действия ИФН.

Отмечаемое у отдельных больных тяжелое течение "цитолитического криза" может потребовать тщательного наблюдения, а в редких случаях - снижения дозы ИФН или, даже остановки терапии. Такие кризы опасны лишь у больных ХГВ, имеющих признаки цирроза печени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПВТ: ПРОФИЛАКТИКА И СТРАТЕГИЯ ИХ КОРРЕКЦИИ

Одним из наиболее важных факторов, лимитирующих возможности проведения больным ХГВ противовирусной терапии является достаточно частое проявление побочного действия препаратов р-ИФН. Поэтому важное значение приобретет повышение эффективности профилактики развития проявлений побочного действия этих препаратов.

Такая профилактика включает соблюдение двух принципов.

1. Строгое соблюдение относительных противопоказаний и отбор больных, у которых клинико-лабораторные показатели, отражающие состояние важнейших систем жизнеобеспечения, не выходят за пределы возрастной нормы.

2. Максимально объективное соотнесение доз ИФН, планируемых к применению, и адаптационно-приспособительных возможностей организма пациентов, поскольку вполне логично ожидать, что со сниженными адаптивными резервами частота и выраженность побочного действия будут выше.

Однако, даже соблюдение этих принципов профилактики не дает гарантии от развития нежелательных последствий ПВТ. В силу этого, важное практическое значение приобретают

подходы, позволяющие полностью или хотя бы частично коррегировать эти последствия лечения и, тем самым, обеспечить не только безопасность пациентов, но и приемлимое "качество жизни" этих пациентов.

Существует два основных способа коррекции побочных эффектов ПВТ: дозовая коррекция и медикаментозная коррекция.

В основе дозовой коррекции лежит тот факт, что в целом ряде случаев частота и выраженность проявлений побочного эффекта действия каждого из препаратов носит, более или менее, дозозависимый характер. Снижая дозы вводимых препаратов, часто удается добиться ослабления, а порой и полного исчезновения клинико-лабораторных проявлений их токсического действия и, тем самым, помогает справиться с побочными эффектами и избежать прекращения лечения.

Медикаментозная коррекция может осуществляться как совместно с дозовой коррекцией, так и самостоятельно и, в том числе после отмены лекарственного препарата. Объем и интенсивность медикаментозной коррегирующей терапии всецело зависит от выраженности и характера проявлений побочного действия лекарственного препарата.

Медикаментозная коррекция должна основываться на патогенетическом принципе, хотя в ряде случаев она может проводиться как симптоматическая терапия. Для ее проведения могут использоваться все существующие лекарственные препараты с соответствующими фармакологическими свойствами, если их назначение не сопряжено с риском усугубления состояния пациента и из-за неблагоприятного воздействия этих препаратов на основное заболевание.

Ниже мы остановимся на подходах, используемых для коррекции наиболее часто отмечаемых проявлений побочного токсического действия препаратов р-ИФН. В таблице 10 приведены наиболее часто (чаще, чем в 5% случаев) отмечаемые проявления побочного токсического действия препаратов р-ИФН.

Таблица 10. Наиболее частые проявления побочного токсического действия препаратов р-ИФН

Побочные эффекты	Частота регистрации
Гриппоподобный синдром	60-80%
Депрессия и раздражительность	до 30%
Тошнота и гипорексия	до 25%
Анемия, лейкопения, тромбоцитопения	до 20%
Вторичные бактериальные инфекции	до 10%

Проявления гриппоподобного синдрома (подъем температуры, недомогание и мышечно-суставные боли в спине и ногах) нуждаются в коррекции лишь в случаях их значительной выраженности и, главное, при подъеме температуры выше 38°C. Для коррекции можно использовать отвлекающие средства, обильное питье, а также аспирин. При миалгиях и артралгиях могут назначаться нестероидные противовоспалительные препараты. Учитывая выраженную гепатотоксичность парацетамола, назначать содержащие его препараты можно лишь с осторожностью и не более 0,5 г сутки.

Проявления побочного действия препаратов р-ИФН на психоэмоциональную сферу требуют отмены лечения лишь в редких случаях. Для их коррекции могут применяться невысокие дозы антидепрессантов и, особенно, при наличии миалгий, артралгии и др.

Терапия антагонистами опиатов во многих случаях может снизить выраженность психотропных эффектов. Однако такая коррекция требует индивидуального подбора доз опиатных антагонистов.

Тошнота нередко становится причиной значительного снижения переносимости больными ПВТ, а ее коррекция приобретает существенное значение в качестве фактора, позволяющего продолжить лечение. Для коррекции тошноты могут использоваться любые и, в том числе, сильнодействующие антиэметики из группы сертронов (блокаторов рецепторов серотонина и дофамина). В то же время возможности

применения в качестве антиэметиков глюкокортикоидных гормонов ограничены из-за их функционального антагонизма с ИФН.

Одну из наиболее серьезных проблем составляет группа побочных эффектов препаратов р-ИФН, связанных с проявлениями миелодепрессивного действия этих препаратов. Именно эти побочные эффекты являются важнейшей причиной остановки ПВТ.

Лейкопения и, в первую очередь, нейтропения у больных ХГВ, получающих ПВТ, может иметь мультикомпонентный характер, но чаще всего, она обусловлена миелосупрессивным действием препаратов р-ИФН. Для коррекции лейкопении используют два подхода:

1) снижение дозы или отмена препаратов р-ИФН (при содержании лейкоцитов 1500/мкл дозу р-ИФН снижают вдвое, а при их содержании 1000/мкл введение препарата р-ИФН останавливают);

2) назначение препаратов лейкоцитарных колониестимулирующих факторов (КСФ), способных ускорять созревание клеток-предшественников белого роста костного мозга. Оптимальным считается назначение нейпогена (филграстима) - гранулоцитарного КСФ (G-CSF) в форме 3-5 дневного курса.

Тромбоцитопения может стать следствием, как минимум, трех причин: 1) иммуно-опосредованной секвестрации мегакариоцитов в органах ретикуло-эндотелиальной системы; 2) развития относительного дефицита тромбопоэтина (ТП) и 3) нарушения передачи митогенного "сигнала" от ТП к мегакариоцитам. Для коррекции тромбоцитопении также используют два подхода:

1) снижение дозы или отмена препаратов р-ИФН (при содержании тромбоцитов 50000/мкл дозу р-ИФН снижают вдвое, а при их содержании 25000/мкл введение препарата р-ИФН останавливают);

2) назначение препаратов ТП, ускоряющих созревание мегакариоцитов в тромбоциты. С этой целью может быть использован и элтромбопаг (револейд), являющийся лигандом мембранного рецептора ТП и инициирующего внутриклеточные сигналы, индуцирующие пролиферацию и дифференцировку

мегакариоцитов. Последний принимается в форме таблеток в течение 1-2 недель.

При развитии вторичных бактериальных инфекций (бронхитов, синуситов, фурункулеза, инфекции мочевыводящих путей) применяют адекватную терапию. Однако при их тяжелом течении назначают антибиотики широкого спектра действия, а при возможности установить чувствительность возбудителя - с узконаправленным действием. При развитии тяжелых инфекционных осложнений типа фебрильной нейтропении можно использовать антибиотики в комбинации с нейпогеном.

Упоминания требуют и аутоиммунные заболевания и состояния, развившиеся на фоне длительного введения препаратов р-ИФН. Тактика их коррекции определяется соотношением "тяжесть побочных эффектов и степень продолжения ПВТ". Если избранная корректирующая терапия не противоречит лечению основного заболевания", можно прибегнуть к дозовой коррекции и, в зависимости от ее результата решить вопрос о целесообразности проведения медикаментозной коррекции или остановки основного ПВТ.

Так, при кожном зуде и сыпях могут назначить антигистаминные препараты и кортикостероидные препараты наружного применения. Но если у больных выявлены васкулиты, аутоиммунные гепатит, тиреоидит и бронхиальная астма и другие остропротекающие и прогрессирующие заболевания, то введение препаратов р-ИФН немедленно прекращают.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. СПб.: Теза, 1996, 306 с.;
2. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Под ред. М.В.Невского. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.;
3. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. Под ред. Т.А.Семеново. М.: Кристалл, 2005, 288 с.;
4. Львов Д.К., Шахгильдян И.В. Гепатит В. / Руководство по вирусологии. Под ред. Д.К.Львова. М.: МИА, 2013, с.672-681;
5. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 288 с.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. // J. Hepatology, 2009, v.50, p.227-242;
7. WHO global hepatitis programme. Prevention and control of viral hepatitis infection: intern strategy for global action 2012 -2014. WHO: Geneve, 2013, 58 p.;
8. WHO Hepatitis B treatment workshop. Geneve, 2010, 36 p.;
9. Wiersma S., McMahon B., Pawlotsky J. et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection in resource-constrained settings: expert panel consensus. // Liver International, 2011, v.31, p.755-761;
10. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Нагиева Н.М. Оценка эффективности рекомбинантных и пегилированных интерферонов, использованных в режиме монотерапии при лечении больных хроническим вирусным гепатитом В. // Биомедицина, 2014, N.3, с.13-15;
11. Guidelines for prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. WHO, march 2015, 134 p.;
12. Мамедов М.К. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: мультивариантность естественной эволюции и исходов, как основа клинико-патогенетического полиморфизма хронического гепатита В. // Биомедицина, 2012, N.1, с.3-13;
13. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы этиотропной терапии больных хроническим гепатитом В. //

Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, N.1, с.3-12;

14. Мамедов М.К. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: клиничко-патогенетический полиморфизм хронического гепатита В, как причина плюрализма стратегии ведения и лечения больных. // Биомедицина, 2012, N.2, с.3-13;

15. Жданов К.В. Перспективы комбинированной терапии хронического гепатита В. // Клинич. гастроэнтерол. и гепатология, 2009, т. 2, N.5, с.330-334;

16. Hepatitis B virus. Eds. C.Lai, S.Locarnini. London.: International medical press, 2009, 350 p.;

17. Бакулин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита В: состояние проблемы, алгоритмы лечения. // Современные медицинские технологии, 2010, N4, с.76-79;

18. Мамедов М.К. Н.М.Миришли Н.М., Пашабейли С.Э. Роферон-А (интерферон альфа-2а) в лечении острого вирусного гепатита В. Методические рекомендации. Баку, 1998, 15 с.;

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АлАТ - аланин-аминотрансфераза

ВГВ - вирус гепатита С

ИФН - альфа-интерферон человек

МЕ - международные единицы

ПВТ - противовирусная терапия

р-ИФН - рекомбинантные альфа-интерфероны

ПЭГ-ИФН - пегилированные интерфероны

ХГВ - хронический вирусный гепатит В