

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Импортотзамещение

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.281.8.03:616.36-002-022-053.8

Борисов В.А.¹, Санин Б.И.³, Самсонова С.Е.², Арутюнян Е.Н.³, Голубева Д.Б.³, Зотова О.В.³, Фомина Т.А.³

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ И НЕКОТОРЫХ СОБСТВЕННЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВЗРОСЛЫХ

¹ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА РФ, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

²ГБОУ ДПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³ГКУЗ Инфекционная клиническая больница № 3 ДЗ г. Москвы, 109235, Москва, ул. 1-я Курьяновская, 34

В терапии у 148 взрослых больных хроническим гепатитом С (ХГС) обоего пола без специального отбора (учитывались лишь абсолютные противопоказания к ее проведению) использовались отечественные основные противовирусные препараты (ОПВП) (короткоживущие интерфероны (ИФН)-α, индукторы ИФН и аналоги нуклеозидов) параллельно с дополнительными противовирусными препаратами – ДПВП (препарат глицирризиновой кислоты, либо амантадин) и терапией сопровождения (стимуляторы Т-клеточного иммунитета и средства коррекции побочных явлений). Лечение осуществлялось в рамках разработанного комплекса принципов и подходов, включавшего, в частности, формирование стартовой средней недельной дозы интерферонов с учетом характера интерферонового статуса больного, постепенное увеличение средней недельной дозы ИФН в процессе проведения терапии, отсроченное использование аналога нуклеозидов и пр. В итоге на фоне существенного снижения финансовых затрат и агрессивности лечения стабильный положительный терапевтический результат (СПТР) в общей популяции пациентов имел место у 92,6%, при этом у 87,2% в группе больных с генотипом 1.

Ключевые слова: хронический гепатит С; отечественные противовирусные препараты; собственные принципы и подходы к лечению.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (3): 4–10.

BorISOV V.A.¹, SanIN B.I.³, SamsonOVA S.E.², Arutyunyan E.N.³, GolubeVA D.B.³, ZOTOVA O.V.³, FOMINA T.A.³

THE EXPERIENCE OF DOMESTIC ANTIVIRAL AGENTS, AND SOME OF OWN APPROACHES IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN ADULTS

¹Institute for Advanced Studies, FMBA of Russia Poccuu, 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, Russian Federation, 125371

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation, 117997

³Infectious Clinical Hospital № 3, 34, 1 Kur'yanskaya Str., 109235

In the management of 148 adult patients with chronic hepatitis C (CHC) of both sexes without special selection (taken into account only absolute contraindications to its performance) there were used domestic basic antiviral drugs – BAD (short-living interferons (IFN) α, interferon inducers and nucleoside analogues) in parallel with additional antiviral drugs (drug glycyrrhizinic acid or amantadine) and maintenance therapy (stimulators of T-cell immunity and means of correction of side effects).

Treatment was carried out in the framework of the developed complex of principles and approaches including in part, the formation of the starting average weekly dose of interferon IFN with accounting of the character of interferon status of the patient, a gradual increase in the average weekly dose of interferon IFN during the course of therapy, the delayed use of nucleoside analogs and others. As a result, against the background of a significant reduction in financial expenses and the aggressiveness of treatment the stable positive therapeutic outcome in the general population of patients occurred in 92.6%, with 87.2% in patients with genotype (G) 1.

Key words: chronic hepatitis C in adults; domestic anti-viral drugs; principles and approaches to treatment; stable positive therapeutic outcome (SPTO).

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(3): 4–10. (In Russ.)

Введение

Вирусный гепатит С (HCV) остается во всем мире и сегодня, несмотря на бесспорные успехи, достигнутые в его изучении, в высшей степени социально значимой и далеко не решенной проблемой. Обще-

известно, что заболевание характеризуется чрезвычайно широкой распространенностью, рекордной склонностью к хронизации, формированием различной внепеченочной патологии, нередко ведет к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

Ситуация с HCV сложна и в России, где лечение его хронических форм в настоящее время практически лишено серьезной финансовой поддержки со стороны государства и бремя высоких расходов на лечение возлагается большей частью на плечи самих больных.

Для корреспонденции: Борисов Валерий Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ИПК ФМБА России, e-mail: v7456698b@yandex.ru

Безусловным достижением в мировой практике борьбы с хроническим гепатитом С (ХГС) явилась разработка международных протоколов двойной (пэг-ИФН + рибавирин) [1–4] и тройной (пэг-ИФН + рибавирин + ингибитор протеаз) [5–7] схем противовирусной терапии (ПВТ), а также основанного на изучении закономерностей вирусной кинетики алгоритма для ее проведения. Тем не менее дороговизна таких подходов к лечению ХГС (средняя стоимость годового курса терапии от 750 тыс. до 2 млн руб.), их агрессивность (по крайней мере у 40% пациентов побочные явления требуют либо редукции лечения, либо вообще его прекращения), хотя и при достижении стабильного положительного терапевтического результата (СПТР) соответственно в 60 и даже в 80% случаев, вряд ли позволяют считать их удовлетворительными. Отсюда следует, что любые усилия по оптимизации лечения ХГС являются сегодня крайне актуальным [8–12].

При этом, в частности, нельзя не упомянуть о том, что в последних рекомендациях Минздрава России от 2014 г. по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С [13] со ссылкой на опыт ряда исследователей [9, 14, 15] указывается, что стандартные отечественные короткоживущие ИФН-α могут быть эффективно использованы в терапии ХГС, но лишь у особой, очень узкой группы пациентов: только у лиц с генотипами 2 и 3 при условии полного отсутствия всех известных обстоятельств, усложняющих терапию.

Между тем, как свидетельствует наш личный опыт, применение в комплексном лечении ХГС тех же самых отечественных стандартных ИФН-α, но при условии использования их в рамках целого набора разработанных и апробированных нами подходов и приемов позволяет получить в общей популяции пациентов конечные результаты, способные успешно конкурировать с таковыми, достигаемыми с помощью современных международных протоколов двойной и тройной схемы терапии. Принимая во внимание все изложенное выше с учетом условий ограниченного в России экономического ресурса, целью нашей работы было разработать собственные подходы к лечению больных ХГС. Принципиально при этом решались следующие задачи:

1. Уменьшить финансовые затраты на проведение лечения, тем самым сделать его более доступным, иметь возможность осуществлять его в необходимых объемах и режимах по подходам универсальным, но в то же время и с более широкими возможностями индивидуализации для использования у разных категорий пациентов.

2. Максимально снизить уровень нежелательных побочных явлений ПВТ в целях избежать подчас необходимости редукции интенсивности, а то и вообще ее досрочного прекращения и как возможного следствия – «вирусных прорывов» либо рецидивов вирусемии в последствии.

3. По возможности повысить конечную резуль-

тативность специфического лечения ХГС, чему логично должно было способствовать решение двух изложенных выше задач, а, кроме того, применение комплекса подходов и приемов, представленных нами ниже.

Материалы и методы

В процессе лечения больных ХГС использовались следующие основные принципы:

- применять лекарственные средства исключительно российского производства;

- параллельно с ОПВП – ИФН-α (реаферон, интераль) и аналогами нуклеозидов (рибавирин) обязательно включать в терапию на протяжении всего курса лечения дополнительные противовирусные препараты (ДПВП) – индукторы ИФН (амиксин, циклоферон, неовир), препараты глицирризиновой кислоты (фосфоглив) либо амантадины (ремантадин), имеющие определенную противовирусную эффективность [9–12]. При этом в качестве терапии сопровождения (ТС) применять средства для стимуляции Т-клеточного звена иммунитета и устранения наблюдаемого в нем при ХГС дисбаланса (Т-активин, аллокин-α) [16, 17], а, кроме того, использовать различные препараты для коррекции побочных эффектов, связанных с основным лечением (чаще десенсибилизирующие, седативные, стимуляторы лейкопоза);

- перед началом терапии обязательно исследовать планируемые к применению ИФН и индукторы ИФН на индивидуальную чувствительность к ним иммунокомпетентных структур организма;

- стартовую среднюю недельную дозу (ССНД) ИФН определять не по массе тела пациента, а обязательно с учетом характера его интерферонового статуса (ИС) (уровня индуцируемых собственных ИФН-α);

- при необходимости по истечении, как правило, 1-го, реже 2-го месяца ПВТ при отсутствии наступления авиремии таким образом рассчитанную СНД ИФН корректировать в сторону ее увеличения, но в каждом отдельном случае дифференцированно, в зависимости от характера наблюдаемой динамики вирусной нагрузки (рис. 1);

- в дальнейшем уже на фоне авиремии для исключения возможности «вирусных прорывов» (из-за выработки антител к ИФН, реализации феномена обратной отрицательной связи) СНД ИФН в интервале 3 мес постепенно повышать, но под контролем показателей периферической крови (рис. 2, режим 4);

- рибавирин, действующий через ИФН, причем, как показывает практика, при оптимальных для этого дозах в целях получить от него максимальный противовирусный эффект использовать отсроченно, желательнее в период последних 3 мес специфического лечения с тем расчетом, что эти оптимальные уровни ИФН в крови скорее всего будут уже достигнуты;

- независимо от генотипа возбудителя ПВТ продолжать и планомерно завершать не ранее достижения

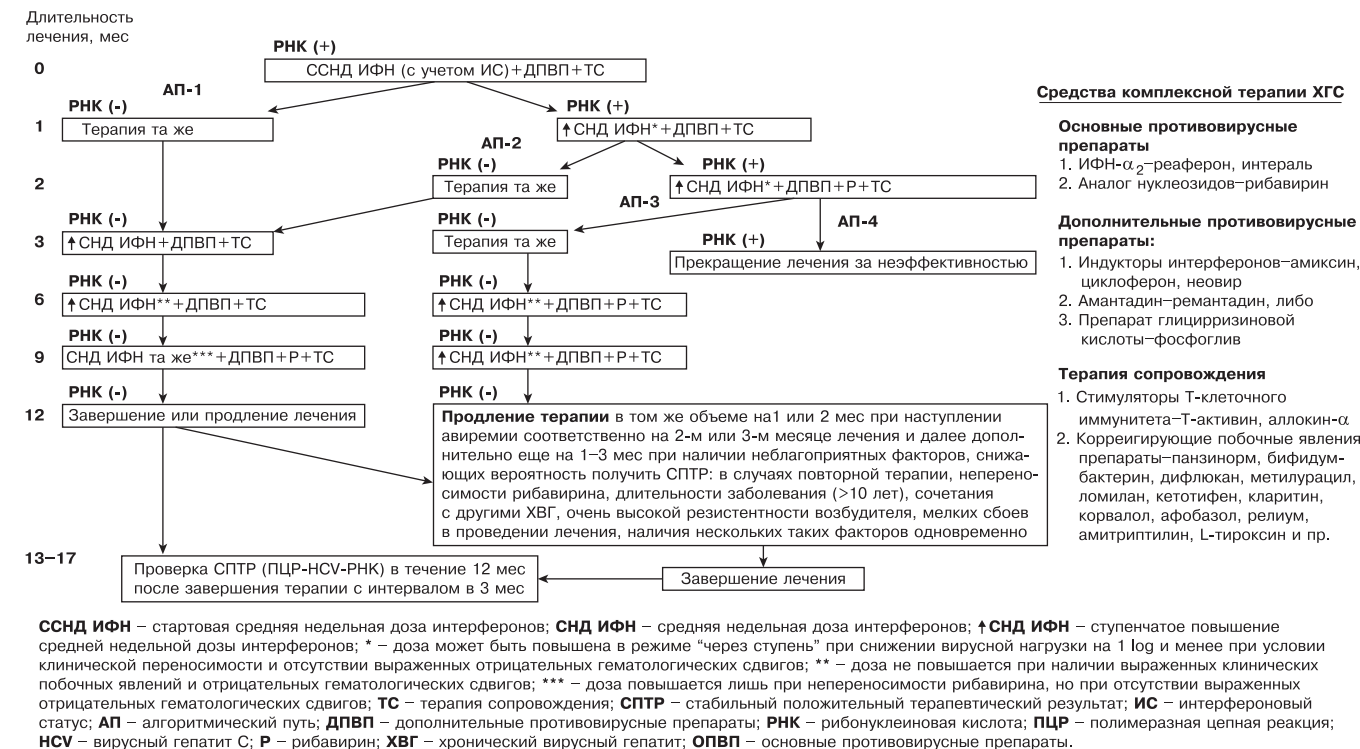


Таблица 1
Формирование ССНД ИФН с учетом характера ИС при лечении ХГС у взрослых (генотипы 1, 2 и 3)

Уровень собственного ИФН-α, МЕ/мл	Ступени СНД ИФН	ССНД ИФН, млн МЕ
640 и выше	1	10,5
320	1	10,5
160	2	17,5
80 и ниже	3	21,0

Примечание. ССНД ИФН – стартовая средняя недельная доза интерферонов; СНД ИФН – средняя недельная доза интерферонов; ХГС – хронический гепатит С; ИС – интерфероновый статус.

чала в 78,2% случаев обеспечивает авиремию. В табл. 1 представлена процедура определения ССНД ИФН.

В зависимости от эффективности, рассчитанной в каждом конкретном случае индивидуальной ССНД ИФН (полный или частичный положительный результат, либо его отсутствие, судя по динамике уровней сывороточных аминотрансфераз и данным определения в крови РНК вируса гепатита С в полимеразной цеп-

ной реакции – ПЦР-НСV-РНК через 1 мес терапии), дальнейшее ведение больного осуществлялось в соответствии с разработанным нами алгоритмом (см. рис. 1). Использовались различные СНД короткоживущих ИФН в режиме постепенного ступенчатого их повышения в диапазоне от 10,5 млн до 84 млн МЕ с промежуточными СНД ИФН в 17,5 млн, 21 млн, 28 млн и 35 млн МЕ у большинства больных; в отдельных случаях они составляли 42 млн, 49 млн, 56 млн и 70 млн МЕ.

В качестве иллюстрации изложенного выше (табл. 2) приводим примерную усредненную программу проведения противовирусного лечения у больных ХГС с указанием доз и режимов использования препаратов, которая, однако, отражая единые, чисто принципиальные подходы к исполнению терапии, ни в коей мере не претендует на универсальность, поскольку лечение почти каждого пациента с ХГС предполагает при этом учет различных его особенностей, т. е. всегда будет чрезвычайно индивидуальным.

Более детально предлагаемые подходы к лечению ХГС изложены в описании к патенту на изо-

Таблица 2

Примерная усредненная программа проведения ПВТ у взрослых больных ХГС (генотипы возбудителей 1, 2 и 3)

Препарат	Разовые дозы, способ и режим введения	Средние недельные дозы препаратов (для ОПВП и ДПВП)
с 1-го по 3-й месяц		
Реаферон	3 млн МЕ внутримышечно (в/м) через день, чередуя с 2 мл в/м	10,5 млн МЕ
Циклоферон	2 мл в/м	875 мг
Ремантадин	2 таблетки (100 мг) per os 3 раза в день обязательно после еды (300 мг/сут)	2100 мг
Т-активин	1 мл подкожно (п/к) в течение 1 нед ежедневно, а далее постоянно по 1 мл в неделю	
Аллокин-α	1 мг (растворенный в 1 мл 0,85% раствора NaCl) п/к 3 инъекции через день ежемесячно либо по 6 таких инъекций в режиме через месяц	
с 4-го по 6-й месяц		
Реаферон	5 млн МЕ в/м через день, чередуя с 2 мл в/м	17,5 млн МЕ
Ноовир	2 мл в/м	875 мг
Ремантадин	Так же	2100 мг
Т-активин	1 мл п/к 1 раз в неделю	
Аллокин-α	Так же	
с 7-го по 9-й месяц		
Реаферон	5 млн МЕ в/м ежедневно	21 млн МЕ
Амиксин	1 таблетка (0,125) per os 2 раза в день в течение двух дней, а далее постоянно по 1 таблетке каждые 48 ч	437,5 мг
Ремантадин	Так же	2100 мг
Т-активин	" "	
Аллокин-α	" "	
с 10-го по 12-й месяц		
Реаферон	Так же	21 млн МЕ
Циклоферон	по 2 таблетки через день (в 1 таблетке 150 мг)	1050 мг
Рибавирин	3 таблетки утром и 3 таблетки вечером per os во время еды (1200 мг/сут)	8400 мг
Ремантадин	Так же	2100 мг
Т-активин	" "	
Аллокин-α	" "	

Таблица 3

Основные результаты индивидуализированной противовирусной терапии у взрослых больных ХГС (данные по состоянию на декабрь 2014 г.)

Группа больных (<i>n</i> = 48)	Показатель							
	количество больных		средняя длительность терапии, мес	ответ на ПВТ (авиремия), нед	СПТР		ОТР	
	абс.	%			количество больных		количество больных	
					абс.	%	абс.	%
Генотипы 2а + 3а	70	47,3	12,5±0,2	4,4±0,3	69	98,6	1	1,4
Генотипы 1а + 1b	78	52,7	14,9±0,4	8,6±0,8	68	87,2	10	12,8
Все генотипы ...	148	100	13,7±0,2	6,5±0,5	137	92,6	11	7,4

Примечание. СПТР – стабильный положительный терапевтический результат (выздоровление); ОТР – отрицательный терапевтический результат (рецидив заболевания либо больной на терапию не ответил).

бретение способа лечения хронического вирусного гепатита С [18].

ПВТ с использованием представленных выше принципов и в соответствии с разработанным нами алгоритмом предпринята всего у 148 больных ХГС: 90 (60,8%) мужчин и 58 (39,2%) женщин в возрасте от 18 до 55 лет. Средний возраст составил $29,4 \pm 0,7$ года. Состав пациентов был неоднородным, поскольку специального строгого подбора претендентов на лечение в соответствии с задачами исследования нами намеренно не производилось. В противовирусном лечении отказывали лишь лицам с известными абсолютными к нему противопоказаниями. У 78 (52,7%) больных зарегистрирован генотип 1, у остальных 70 (47,3%) – генотипы 2 и 3. При этом из всего количества пациентов у 2 обнаруживалось сочетание двух генотипов возбудителей одновременно, у 1 больного ХГС протекал в ассоциации с хроническими гепатитами (ХГ) G и TTV, а у еще у 1 с ХГВ и ХГД. Сложность контингента пациентов заключалась и в том, что для 23 (15,5%, генотип 1 у 18) человек проводимая нами терапия была уже повторной после до этого длительной и неудачной в других учреждениях. У 18 (12,2%, генотип 1 у 6) больных настоящее лечение вынужденно проводилось вообще без использования рибавирина по причине его полной непереносимости. Надо упомянуть еще и то, что 21 (14,2%) пациент в прошлом продолжительное время употреблял внутривенно наркотические средства, а у 43 (29%) пролеченных в серологическом профиле обнаруживался комплекс маркеров, свидетельствующий о ранее благоприятно перенесенных безжелтушных либо инаппарантных формах острого вирусного гепатита В. Судя по активности сывороточных аминотрансфераз, у 65 (43,9%) человек имела место высокая степень активности процесса, у 46 (31,1%) – умеренная, у остальных 37 (25,0%) больных она была минимальной. Сред-

няя длительность заболевания ХГС по весьма приближенной оценке составляла $5,0 \pm 0,4$ года.

Терапия у всех пациентов проводилась амбулаторно и контролировалась стандартным ежемесячным клинико-лабораторным мониторингом. Все необходимые лабораторные исследования выполнялись на базе лаборатории ИКБ № 3 Москвы и в лаборатории ЦМД ЦНИИЭ. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости предпринималось у всех больных, при необходимости в динамике. Пункционная биопсия печени обязательно не производилась, так как настоятельной необходимости в ней не было: результаты ее для нас не являлись абсолютным критерием показания или противопоказания к специфическому лечению, а кроме того, не могли существенно влиять на модус его проведения. Итог лечения расценивался как СПТР при условии 3–4-кратной регистрации отсутствия РНК вируса в крови по данным ПЦР, производимой на протяжении не менее 12 мес от момента планового прекращения ПВТ.

Результаты и обсуждение

Основные итоги проведенной нами индивидуализированной ПВТ у больных ХГС представлены в

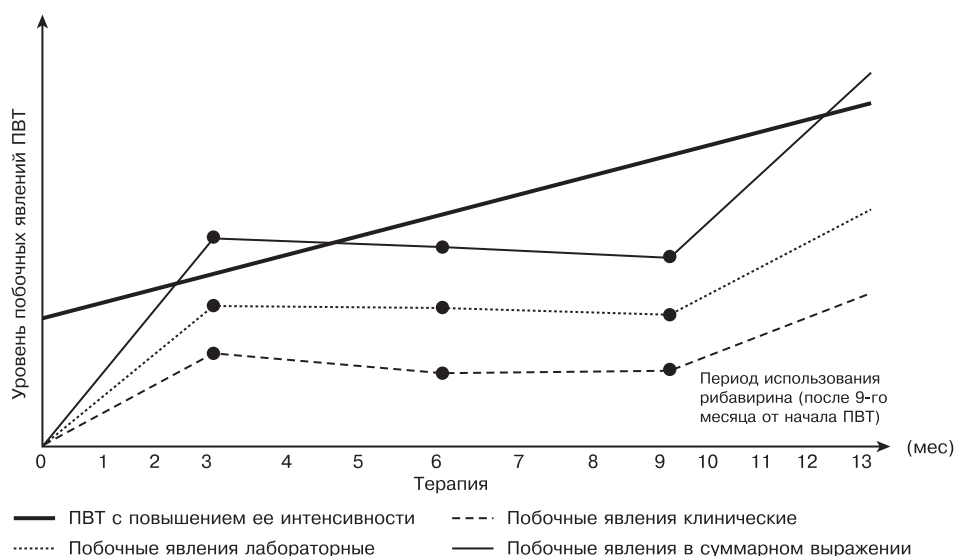


Рис. 3. Динамика выраженности основных побочных явлений в процессе проведения противовирусной терапии ХГС у взрослых (в баллах; $n = 91$).

табл. 3. Как видно из нее, при всех генотипах возбудителя СПТР имел место у 92,6 % пациентов, а в группе больных с генотипом 1 он достигал 87,2 %. При этом средняя продолжительность ПВТ составила $13,7 \pm 0,2$ мес, а наступление авиремии регистрировалось в среднем через $6,5 \pm 0,5$ нед от ее начала. Примечательно, что СПТР наблюдался у 22 человек из 23, у которых наша терапия проводилась в качестве повторной. Полезно отметить также, что в группе больных из 18 человек, у которых рибавирин по указанным выше причинам не мог быть использован в лечении вообще, СПТР был получен у абсолютного большинства – у 17. В процессе последующего длительного на протяжении от 12 до 151 мес (в среднем $41,2 \pm 2,3$ мес, т. е. более 3 лет) наблюдения за всеми 137 таким образом пролеченными больными, где после планового прекращения лечения был получен СПТР, на фоне полного клинического благополучия ни в одном случае рецидива вирусемии не зафиксировано.

Побочные явления от использованных противовирусных средств как клинические, так и лабораторные на всех этапах терапии у всех 148 полностью пролеченных пациентов были выражены весьма умеренно, по крайней мере ни в одном случае они не могли быть поводом ни для редукции, ни тем более для прекращения специфического лечения. На рис. 3. представлена динамика побочных эффектов, наблюдавшихся у наших пациентов, которая однозначно подчеркивает обоснованность и целесообразность избранных нами принципов проведения ПВТ у больных ХГС. Как видно, умеренный уровень нежелательных эффектов, отмеченный в начале терапии, в дальнейшем на фоне ее интенсификации не только не нарастал, но и имел тенденцию к снижению (успешно срабатывали компенсаторные механизмы организма) и резко возрастал снова в период включения в комплексную терапию рибавирина, но это уже по срокам совпадало с плановым ее завершением.

Выводы

1. Использование в терапии больных ХГС препаратов исключительно отечественного производства в соответствии с разработанными нами принципами позволяет кардинально снизить финансовые затраты (в 3,5 раза по сравнению с таковыми, предусматриваемыми международным протоколом «двойной терапии» в масштабе цен 2013 г.), что делает лечение существенно доступнее для большинства пациентов.

2. Предпринятый нами модус проведения ПВТ у больных ХГС дает возможность значительно снизить уровень побочных эффектов как в клиническом, так и в лабораторном плане, тем самым позволяет избегать необходимости иногда вынужденно редуцировать, либо даже прекращать лечение, а в целях получения СПТР обеспечить для этого в соответствии с разработанным нами алгоритмом инди-

видуально для каждого больного оптимальную его интенсивность и продолжительность.

3. Комплексная ПВТ ХГС, выполненная в рамках представленных выше подходов, может однозначно расцениваться как достаточно эффективная и быть успешной в том числе и у значительной части проблемных, так называемых трудных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита С: индивидуальный подход через призму вирусологического ответа. *Best Clinical Practice. Рус. изд. Инфекционные болезни*. 2010. Сентябрь-октябрь: 6–12.
2. Бурневич Э.З. Современный взгляд на противовирусную терапию цирроза печени в исходе хронического гепатита С. *Гепатологический форум*. 2010; 2: 13–8.
3. Исаков В.А. Современная терапия хронического вирусного гепатита С: Какая длительность комбинированной терапии оптимальна и почему? *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Рус. изд.* Январь-февраль. 2009; 2 (1): 9–12.
4. Mc Hutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffmann M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 580–93.
5. Игнатова Т.М. Телапревир в лечении больных хроническим гепатитом С; вопросы безопасности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 22 (4): 47–57.
6. Sherman K.E. et al. Response – guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1014–24. Erratum in: 1551.
7. Zeuzem S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2417–28.
8. Борисов В.А., Кадышев В.А., Голубева Д.Б. Некоторые подходы к оптимизации лечения хронического гепатита С у взрослых. *Материалы IV ежегодного конгресса по инфекционным болезням. Москва, 26–28 марта 2012 г. Инфекционные болезни. Научно-практический журнал Национального научного общества инфекционистов*. 2012; Т. 10, приложение 1: 64.
9. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Богомолов П.О. и др. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов альтевир и фосфолив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;
10. Маевская М.В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования РНГ-МЗ/Р 01–09 ОРИОН по применению препарата фосфолив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 21 (4): 52–9.
11. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001; 3: 7–11.
12. Стельмах В.В., Радченко Г.В., Козлов В.К. Рациональная терапия хронического гепатита С. Альтернативные возможности. *Врач*. 2006; 2: 57–62.
13. Министерство здравоохранения РФ. *Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С*. М.; 2014; 33–4.
14. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (интераль и рибавег) хронического гепатита С. *Фарматека*. 2006; 5: 28–32.
15. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Дубинина Н.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с генотипом 1 вируса стандартным интерфероном альфа. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011; 6: 17–22.
16. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Беккер Г.П. Аллокин-альфа – новый отечественный препарат для терапии острого вирусного гепатита С. *Terra medica nova*. 2007; 1: 1–5.

17. Собчак Д.М., Корочкина О.В. Оценка показателей Т-клеточного иммунитета и медиаторов иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007; 2: 31–42.
18. Борисов В.А. Способ лечения хронического вирусного гепатита С. Патент на изобретение № 2459629 от 27.08.12, <http://www.freepatent.ru/patents/2459629>; № международной публикации WO 2013/015714 A1 от 31.01.13.

Поступила 16.04.15

REFERENCES

1. Bakulin I.G. Antiviral therapy of chronic hepatitis C: a personal approach through the prism of virologic response. *Best Clinical Practice. Russkoe izdanie. Infektsionnye bolezni*. 2010. Sentyabr'-oktyabr': 6–12. (in Russian)
2. Burnevich E.Z. Modern view on antiviral therapy of liver cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C. *Gepatologicheskij forum*. 2010; 2: 13–8. (in Russian)
3. Isakov V.A. Modern therapy of chronic viral hepatitis C: What is the duration of the combination therapy is optimal and why? *Klinicheskaja gastroenterologija i gepatologija. Russkoje izdanie*. Yanvar'-fevral' 2009; 2 (1): 9–12. (in Russian)
4. Mc Hutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 580–93.
5. Ignatova T.M. Telaprevir in the treatment of patients with chronic hepatitis C; security issues. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012; 22 (4): 47–57. (in Russian)
6. Sherman K.E. et al. Response – guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1014–24. Erratum in: 1551.
7. Zeuzem S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2417–28.
8. Borisov V.A., Kadyshchev V.A., Golubeva D.B. Some approaches to optimize the treatment of chronic hepatitis C in adults. *Materialy IV Ezhegodnogo kongressa po infektsionnym boleznyam. Moskva, 26–28 marta 2012; Infektsionnye bolezni. Nauchno-prakticheskij zhurnal Natsionalnogo nauchnogo obshchestva infektsionistov*. 2012; vol. 10, prilozhenie 1: 64. (in Russian)
9. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Bogomolov P.O. et al. The results of an open comparative randomized trial ORION: to assess the effectiveness of domestic drugs of altevir and phosphogliv in combined therapy of patients with chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012. (in Russian)
10. Maevskaya M.V. Preliminary results of an open comparative randomized study ORION on use of the drug phosphogliv in combined therapy of patients with chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2011; 21 (4): 52–9. (in Russian)
11. Nikitin I.G., Storozhakov G.I. Chronic hepatitis C: current issues in diagnosis and treatment. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2001; 3: 7–11. (in Russian)
12. Stel'makh V.V., Radchenko G.V., Kozlov V.K. Rational therapy of chronic hepatitis C. Alternative possibilities. *Vrach*. 2006; 2: 57–62. (in Russian)
13. The Ministry of Health of Russian Federation. Guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. *Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh s gepatitom C*. Moscow; 2014: 33–4. (in Russian)
14. Bogomolov P.O., Bueverov A.O. The efficacy and safety of domestic antiviral drugs (interal, ribapeg) in combined therapy of chronic hepatitis C. *Farmateka*. 2006; 5: 28–32. (in Russian)
15. Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Dubinina N.V. et al. The effectiveness of use of standard interferon alpha in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011; 6: 17–9. (in Russian)
16. Ershov F.I., Mezentsheva M.V., Bekker G.P. Allocin-alpha – new domestic product for the treatment of acute viral hepatitis C. *Terra medica nova*. 2007; 1: 1–5. (in Russian)
17. Sobchak D.M., Korochkina O.V. Evaluation of indicators of T-cell immunity and mediators of the immune response in patients with chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2007; 2: 31–42. (in Russian)
18. Borisov V.A. A method for the treatment of chronic viral hepatitis C. The patent for the invention № 2459629 from 27.08.12, <http://www.freepatent.ru/patent/2459629>. International publication № WO 2013/015714 A1 from 31.01.13. (in Russian)

Received 16.04.15

Сведения об авторах:

Санин Борис Иванович, канд. мед. наук, доцент, зав. инфекционным отделением ИКБ № 3; **Самсонова Светлана Евгеньевна**, ассистент каф. инфекционных и тропических болезней с курсом эпидемиологии РНИМУ; **Арутюнян Елена Николаевна**, зав. клинко-диагностической лабораторией ИКБ № 3; **Голубева Дина Борисовна**, врач-лаборант клинко-диагностической лаборатории ИКБ № 3; **Зотова Ольга Владимировна**, фельдшер-лаборант клинко-диагностической лаборатории ИКБ № 3; **Фомина Татьяна Александровна**, врач-лаборант бактериологической лаборатории ИКБ № 3.