

УДК 616.1-022.6:551.52

К. Б. Курманова, д.м.н., проф., *А. М. Курманова*, к.м.н.

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
г. Алматы

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАТУРАЛЬНОГО ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ (обзор литературы)

АННОТАЦИЯ

Выполнен обзор литературных источников, опубликованных в международных научных изданиях. Приведены данные по эффективности и переносимости альфаферона при хроническом гепатите В и С.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, альфаферон.

До настоящего времени проблема терапии хронической HBV- и HCV-инфекций является окончательно неразрешенной и чрезвычайно актуальной. В связи с этим в современной гепатологии широко применяют новые подходы, принципы и способы лечения больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ). Основные средства терапии ХВГ – интерфероны (INF) [1, 2], которые тормозят репликацию вирусов гепатита В и С (HBV, HCV). Интерфероны являются цитокинами, а по химической структуре – гликопротеинами, и обладают противовирусными, иммуномодулирующими и антипролиферативными свойствами. Существуют 2 главных типа интерферонов:

- I тип – это $-\alpha$, $-\beta$, $-\omega$ и $-\tau$, которые продуцируются моноцитами, макрофагами, лимфоцитами-0, а также фибробластами. Они оказывают преимущественно противовирусное действие благодаря блокированию синтеза нуклеиновых кислот вирусов, снижению их онкогенных свойств, увеличению иммуноцитотоксичной активности, направленной на пораженные вирусом гепатоциты, а также уменьшению фибринообразования.

- II тип – это INF- γ , продуцируемые активными Т-лимфоцитами, которые обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами при незначительной противовирусной активности.

Для противовирусной терапии инфицированных вирусом гепатита С используют преимущественно INF- α . Нативный INF- α 1 (Wellferon®) – один из первых интерферонов, который был применен для лечения вирусной инфекции.

Более совершенной формой лейкоцитарного интерферона является LeINF- α n3 (Alfaferon®, AlfaWassermann), получаемый из лейкоцитов здоровых доноров, состоящий из 18 подтипов человеческого INF- α 2a, 2b и 2c молекулярной массой 17-27 kDa. Их процентное соотношение аналогично природному. Соответствие интерферонов, которые входят в состав альфаферона, интерферонам, синтезированным клетками в физиологических условиях, составляет 75-85 %. Le-INF- α n3 метаболизируется преимущественно в клетках-мишенях, лишь незначительное его количество выводится почками. Поскольку период полувыведения препарата составляет 18-36 ч, его назначают каждые 48 ч [3]. Особенностью Le-INF- α n3 является отсутствие образования антител к интерферонам, в том числе нейтрализующих.

При ХВГ-С противовирусная эффективность пегилированных форм альфа-интерферона (peg-INF) в сочетании с рибавирином составляет 40-60 %. Пегилированные интерфероны состоят из частиц рекомбинантного INF- α и молекул полиэтиленгликоля, который обеспечивает

поддержание высокой концентрации препарата в крови в течение нескольких суток, что позволяет применять препарат 1 раз в неделю.

Однако в терапии ХВГ-С остается много спорных позиций, связанных как с недостаточной эффективностью терапии peg-IFN, так и с высокой частотой побочных эффектов peg-IFN, что требует преждевременной отмены препарата. У некоторых категорий пациентов большая длительность действия peg-IFN является скорее недостатком, чем преимуществом. К таким категориям относятся пациенты, находящиеся на гемодиализе, пациенты с гемофилией, пациенты с циррозом печени, пациенты с высоким риском прогнозированной лейкопении и тромбоцитопении в процессе предстоящего лечения. Установлено, что противовирусная эффективность INF- α 3п сопоставима с эффективностью остальных интерферонов, но имеет лучший профиль безопасности. На сегодняшний день проведено более 500 клинических исследований применения альфаферона в лечении ХВГ-С, в том числе одна треть из них – при комбинированном применении с рибавирином. Данные, опубликованные в международных научных изданиях, свидетельствуют о том, что Le-IFN- α обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с другими рекомбинантными α -интерферонами (rINF- α). Эффективность и переносимость терапии с применением альфаферона в сочетании с рибавирином изучена:

- у первичных пациентов с HCV,
- у пациентов с рецидивами после завершения лечения другим INF- α ,
- у пациентов, не ответивших на предыдущий курс лечения другим INF- α .

В этих исследованиях выявлен лучший устойчивый вирусологический ответ (УВО) при комбинации альфаферон + рибавирин у первичных пациентов по сравнению с rINF- α (47 и 33 % соответственно) при длительности курса лечения 24 недели. Продемонстрирована четкая взаимосвязь между УВО и генотипом HCV. Альфаферон более эффективен при HCV генотипа 2 и 3 – 10-25 % в монотерапии и 41-81 % – при применении комбинации альфаферон+рибавирин по сравнению с 8 % в монотерапии и 36-42 % в комбинированной терапии при HCV 1 генотипа. При естественном течении HCV-инфекции риск перехода острой фазы в хроническую составляет 50-84 % больных [4].

H. Nomura et al. [5] получили стойкий вирусологический ответ (СВО) на лечение INF- α 3 у 87 % больных острым вирусным гепатитом С. При этом не было зафиксировано необходимости в отмене терапии или снижении дозы препарата. D. M. Simon et al. [6] одними из первых провели многоцентровое исследование по оценке противовирусной эффективности и побочных эффектов INF- α 3 у больных ХГС. Из обследованных 57 % были заражены генотипом 1HCV-инфекции, остальные – генотипами 2 и 3. Недельная доза INF- α 3 составляла 30 млн. МО. Через 48 недель терапии СВО был достигнут у 24 % пациентов.

T. Lapinsky et al., M. Dibovska, R. Flysyak [7] оценивали эффективность, переносимость, частоту побочных действий альфаферона у 24 больных (8 женщин и 16 мужчин, средний возраст 47 лет), инфицированных вирусом С, которым не было показано лечение пегилированными интерферонами.

Противопоказаниями к применению пегилированных интерферонов были:

- цирроз печени со значительной тромбоцитопенией (11 чел.);
- состояние после перенесенного ишемического инсульта с развитием гемипареза (1 чел.);
- лейкопения (3 чел.);
- предыдущая непереносимость пегилированного интерферона INF- α (9 чел.).

Инфицирование генотипами 1, 3, 4 HCV-инфекции подтверждено соответственно у 16 (66,5 %), 3 (12,5 %) и 5 (21 %) больных. Лечение пациентов проводили INF- α 3п (Alfaferone®, AlfaWassermann) в дозе 9 млн. МО/неделя (в 3 приёма), а также рибавирином (Meduna®, AlfaWassermann) в дозе 800-1200 мг/сут. в зависимости от массы тела. Терапия проводилась на протяжении 6 мес. независимо от генотипа, а при печеночной недостаточности – на протяжении 12 мес. Оценку эффективности проводили через 24 недели после завершения лечения. В процессе лечения альфафероном у всех больных наблюдалось уменьшение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). СВО получен у 7 из 24 больных (29 %). У остальных отмечено снижение вирусемии в среднем от $1,5 \times 10^6$ ($\pm 2,5 \times 10^6$) до $2,6 \times 10^3$ ($\pm 6,1 \times 10^3$) МО/мл. СВО отмечен у 4 больных (17 %) генотипом 1. Среди 11 пациентов с циррозом печени элиминация HCV RNA

подтверждена в 2-х случаях (18 %). У остальных средняя вирусемия уменьшилась от $3,9 \times 10^5$ ($\pm 8,9 \times 10^5$) до $4,1 \times 10^3$ ($\pm 8,9 \times 10^3$) МО/мл. Ни в одном случае не возникла необходимость в досрочном прекращении лечения или в уменьшении дозы препарата. В течение первых 4 недель лечения INF- α 3n у 50 % пациентов наблюдался гриппоподобный синдром. В дальнейшем он развился у 8 % больных. Не было выявлено изменений в месте инъекций, отсутствовали симптомы депрессии. Так, лишь у 13 % пациентов подтверждена эмоциональная лабильность. Наименьшее количество нейтрофилов, выявленное у больных с циррозом печени в начале терапии INF- α 3n, составляло 960/мкл, тромбоцитов – 66000/мкл. Перед лечением среднее количество лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в крови больных циррозом печени было более низким в сравнении с больными гепатитом С без цирроза. Через 6 мес. лечения количество лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов изменилось незначительно, а их снижение у больных циррозом печени было меньшим, чем у больных без цирроза.

В исследованиях D. Dibovska, W. Halota установлены меньшая частота и тяжесть побочных действий при лечении альфафероном в сравнении с другими препаратами интерферона [8].

В период 2002-2005 гг. наблюдались 25 пациентов (6 женщин, 8 мужчин, средний возраст 38 лет; 11 детей в возрасте 9-17 лет, средний возраст 12,5 лет), инфицированных HBV и/или HCV. Альфаферон назначался по 3 МО 3 раза в неделю. Лечение применено 2-м больным с острым вирусным гепатитом С в течение 24 недель. У 11 больных ХГС применена терапия, комбинированная с рибавирином, который дозировали в зависимости от массы тела. Лечение длилось в зависимости от терапевтического эффекта 12-48 недель. Из пролеченных альфафероном 10 пациентов, имевших хроническую HBV-инфекцию, получали препарат в дозе 6 МО 3 раза в неделю в течение 24 недель. Лечение человеческим интерфероном по 3 МО 3 раза в неделю и рибавирином проведено 2-м больным с коинфекцией - HBV+HCV. Лечение длилось 48 недель. В 6 случаях выбор человеческого интерферона был обусловлен предыдущей неэффективной терапией. В эту группу входили 4 пациента с ХГС и 2 пациента – с ХГВ. Больным, зараженным

HCV-инфекцией, предварительно применяли рекомбинантный интерферон, а у инфицированных HBV – ламивудин. В 3-х случаях в процессе лечения вследствие плохой переносимости рекомбинантный интерферон был заменён альфафероном, что позволило завершить терапию. В эту группу входил 1 пациент с ХГС и 2 инфицированных HBV+HCV. В 16 случаях этиологическое лечение применено впервые. Альфаферон хорошо переносился. Среди побочных действий чаще наблюдали гриппоподобные реакции (9 больных) и расстройства психики (8 случаев) в виде чрезвычайной раздражительности, депрессии, агрессии и бессонницы. У 2-х пациентов эти расстройства стали причиной прерывания лечения. Выявленные до лечения лейкопения и тромбоцитопения существенно не изменились в процессе терапии альфафероном, и не возникло необходимости в прерывании лечения. Количество тромбоцитов в крови менее 50 тыс. в 1 мл не было противопоказанием к применению лейкоцитарного интерферона. Из 2-х пациентов с острым вирусным гепатитом С у одного была достигнута эрадикация HCV, у другого лечение было прервано из-за появления побочного действия. В группе больных ХГС у 5 из 11 пациентов достигнут СВО, в том числе у 2-х пациентов, которые ранее без эффекта лечились рекомбинантным интерфероном, а также у пациента, которому в процессе лечения проведена замена рекомбинантного интерферона на альфаферон в связи с побочными реакциями на предыдущий интерферон. Несколько ниже оказалась эффективность лечения у больных ХГВ и ХГВ+ХГС. У 1-го пациента с ХГВ произошла сероконверсия HbeAg/antiHbe, а также получен отрицательный результат на наличие HBVDNA, у 2-х HbeAg - отрицательных пациентов достигнут СВО. У остальных больных была применена другая методика лечения (рекомбинантный интерферон и ламивудин) без существенного эффекта. Однако ни у одного из двух больных, инфицированных HBV+HCV, не удалось достичь терапевтического эффекта.

В лечении ХВГ, как и других заболеваний, именно первичная терапия является наиболее эффективной. В то время как эффект от последующих курсов противовирусного лечения, как правило, худший. Неэффективность терапии у больных ХВГ способствует развитию цирроза

печени, каждый год персистенции HBV и HCV увеличивает риск печеночной недостаточности или развития первичного рака печени.

L. Benvegna et al. [9] в ходе 7,5-летнего наблюдения больных циррозом печени вирусной этиологии подтвердили развитие печеночной недостаточности у 35 % инфицированных вирусом гепатита В, у 31 % – вирусом гепатита С и у 53 % - вирусом гепатита В и С [9]. У 26 % инфицированных пациентов развился рак печени. Эти результаты являются обоснованием для необходимости проведения противовирусной терапии всем больным ХГВ и ХГС, в том числе и лицам с компенсированным циррозом печени вирусного происхождения.

D. Kozielowicz et al. [10] исследовались 23 пациента (15 женщин и 8 мужчин) в возрасте 17-68 лет (средний возраст 52 года) в 2003-2008 гг. с целью оценки эффективности и безопасности применения натурального лейкоцитарного интерферона альфа (альфаферона) в комбинации с рибавирином у больных с циррозом печени, связанным с ВГС. При этом 17 пациентов относились к классу А по тяжести печеночной недостаточности согласно классификации Чайлд-Пью, 6 пациентов – к классу В. У 17 пациентов определялся генотип 1b, у 6 – генотип 3aHCV, 13 пациентов получали лечение впервые. У 8 пациентов терапия по поводу цирроза печени проводилась повторно, а в 2-х случаях предыдущий курс лечения был прерван из-за побочных реакций после применения пегилированного интерферона (ПЭГ-интерферона). Лечение продолжалось в течение 48 недель независимо от генотипа HCV. Параметром оценки биохимической эффективности была нормализация активности АЛТ (<40 ед./л), критерием вирусологической эффективности - неопределяемая вирусная нагрузка в плазме крови, которые измерялись непосредственно после окончания лечения (НВО) и после 6-месячного периода наблюдения (УВО). Терапевтическая безопасность оценивалась путем мониторинга побочных эффектов лечения. Повышенный уровень АЛТ до начала лечения был обнаружен у 20 из 23 пациентов. Во время терапии нормализация уровня АЛТ была достигнута у 50 % из них, а через 6 мес. она сохранялась у 9 из 20 пациентов. НВО был достигнут у 6 из 19 пациентов и УВО – у 3 больных. Наиболее часто выявляемыми побочными эффектами были легкие психические

расстройства (у 12 пациентов). Тромбоцитопения и лейкопения, имевшиеся до начала лечения, во время лечения не усиливались. Тяжелые побочные эффекты, вызванные применением исследуемого препарата и приведшие к прекращению лечения, были выявлены у 3-х больных (инфекция мочевыводящих путей, депрессия, миастения), из них 2 больных относились к классу А по классификации Чайлд-Пью и 1 больной - к классу В. У 1-го пациента лечение было прекращено в связи с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Таким образом, авторами сделаны следующие выводы:

1. Лечение натуральным лейкоцитарным интерфероном альфа (альфафероном) в комбинации с рибавирином у больных с циррозом печени, связанным с HCV, представляется безопасным терапевтическим методом.

2. Альфаферон, применяемый у пациентов с тромбоцитопенией и нейтропенией, не обострял эти гематологические нарушения и показывал высокую безопасность.

3. Альфаферон хорошо переносится пациентами как класса А, так и класса В по шкале Чайлд-Пью.

L. E. Adinolfi et al. [11] анализировали результаты лечения Le-INF- α и рибавирином пациентов ХГС с низкой толерантностью к peg-INF. В исследование были включены 25 пациентов с ХГС. Генотип 1 вируса гепатита С установлен у 80 %, а цирроз – у 68 % больных. У 13 пациентов (52 %) наблюдалась тромбоцитопения. Le-INF- α вводился в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю плюс рибавирин по 800 или 1000 мг/день при 2/3-м и 1-м генотипах вируса гепатита С соответственно. Курс лечения составил 48 недель. После окончания терапии за больными наблюдали еще 24 недели. Комплаенс лечения считался удовлетворительным, если пациент получал 80 % запланированного объема терапии. В общей сложности 22 больных (88 %) завершили полный курс лечения с Le-INF- α . Заслуживает внимания тот факт, что побочные эффекты, которые вызвали прекращение лечения, отмечены только у 3-х пациентов при приеме Le-INF- α ($p < 0,001$) (у 2-х развились тревога и депрессия, у 1-го - гематологическая токсичность: тромбоцитопения 3-й степени – 34 000 клеток/мкл). При лечении peg-INF лечение прекращено у 12 пациентов: у них развилась тромбоцитопения

3-й степени (>10 000 и <50 000 клеток/мкл).

В таблице приведено сравнение распространенности и тяжести побочных эффектов,

наблюдаемых при назначении этих двух разных видов INF.

Встречаемость и тяжесть побочных эффектов, наблюдаемых во время лечения Le-INF-α, у 25 пациентов, ранее плохо переносивших терапию peg-INF

Побочный эффект ¹	Peg-INF			Le-INF		
	встречаемость, %	тяжесть ²	прекращение лечения	встречаемость, %	тяжесть	прекращение лечения
ОРЗ-подобный синдром	18 (72) 1 (4)	Л/У Т	Нет Да	17 (68) –	Л/У	Нет
Слабость, потеря веса/головная боль	10(40) 6 (24)	Т Л	Да Нет	5 (20)	Л/У	Нет
Анемия	8 (32)	У	Нет	7 (28)	У	Нет
Тревога/депрессия	4 (16) 1 (4)	Т Л	Да Нет	2 (8) 1(4)	Т Л	Да Нет
Тромбоцитопения	12 (48) 3 (12)	Т Л/У	Да Нет	1 (4) 4 (16)	Т Л	Да Нет
Нейтропения	2 (8) 4 (16)	Т Л/У	Да Нет	1 (4) 2 (8)	Т Л	Да Нет
Тиреоидит	1 (4)		Да	–		
Антядерные антитела	2 (8)	Л/У	Нет	1 (4)	Л	Нет
Декомпенсация функции печени (асцит)	1 (4)	У	Да	–		

Примечания: Л/У - легкий/умеренный; Т-тяжелый; ¹у одного пациента могло наблюдаться более 1-го побочного эффекта; ²легкий побочный эффект: симптомы не влияют на выполнение ежедневных навыков; умеренный побочный эффект: симптомы влияют на выполнение ежедневных навыков; тяжелый побочный эффект: развиваются симптомы, которые делают невозможным выполнение ежедневных навыков, требуют прекращения лечения и в конечном счёте выполнения дополнительных вмешательств, направленных на предотвращение развития стойких нарушений или повреждений.

Как видно из приведенных данных, назначение Le-INF-α приводило к значительно меньшей гематологической токсичности по сравнению с peg-INF (4 и 48 % соответственно; $p < 0,02$). Общая частота УВО – 32 %, которая среди пациентов с циррозом и хроническим гепатитом составила соответственно 24 и 50 %. Как и ожидалось, эффективность лечения была существенно выше среди пациентов, инфицированных 2- и 3-м генотипами вируса гепатита С, чем среди инфицированных 1-м генотипом (60 против 25 % соответственно).

Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что назначение Le-INF-α может быть эффективной терапевтической альтернативой у пациентов с ХГС, плохо переносящих лечение peg-INF. По мнению авторов,

более высокая переносимость Le-INF-α связана с тем, что он включает в себя множество молекулярных разновидностей.

A. Iacobellis et al. [12] изучали эффективность и побочные действия пегилированного INF-α у 66 больных с циррозом печени. В процессе интерферонотерапии 4 больных умерли из-за ухудшения функционального состояния печени. В связи с этим до применения pINF необходимо более тщательно оценивать функциональное состояние печени.

INF-α 3п может быть препаратом выбора для лиц с противопоказаниями к лечению пегилированными INF-α [13]. Установлено, что терапия INF-α 3п вызывает меньшее число побочных реакций, чем лечение peg-INF, улучшая функциональное состояние печени. В срав-

нительном исследовании, в котором оценивался профиль гематологической безопасности альфаферона у 72-х пациентов и rINF – у 204-х пациентов, показана достоверно меньшая частота развития тромбоцитопении и лейкопении в группе альфаферона по сравнению с рекомбинантным интерфероном (rINF).

Примерно в 25 % случаев причина неудач в лечении хронического вирусного гепатита кроется в образовании нейтрализующих антител к интерферону. В сравнительных исследованиях, в которых изучалась частота обнаружения нейтрализующих антител к различным подтипам INF- α (INF- α 2a, INF- α 2b и лейкоцитарный INF- α) на 3-м месяце лечения ХГС частота появления нейтрализующих антител при использовании INF- α 2a достигает 20 %, INF- α 2b – 7 %, тогда как Le-INF- α (альфаферон) – 0 %. Более того, T. Santantonio et al. установили дополнительно положительное влияние альфаферона на снижение уровня уже существующих противointерфероновых антител в сыворотке больных, пролеченных ранее пегилированным INF- α [14].

M. Malaguamera et al. считают, что альфаферон можно использовать у лиц, инфицированных HCV с наличием антинуклеарных (ANA), антимитохондриальных (AMA) аутоантител, наличием аутоантител к гладкой мускулатуре (ASMA), а также микросомного антигена печеночных и почечных клеток (LKM) [15].

Развитие неврологических и психиатрических побочных эффектов (депрессии) на фоне проводимого лечения ХГС различными модификациями "коротких" интерферонов имеет огромное медико-социальное значение. В сравнительном исследовании 90 пациентам был назначен альфаферон. Через 6 мес. лечения ни у одного пациента не наблюдались тяжелые неврологические и психиатрические нарушения, связанные с применением альфаферона [16].

Препаратами выбора для лечения ХГС и далее остаются пегилированные INF- α . Тем не менее, когда лечение этими препаратами невозможно, безопасной альтернативой является применение альфаферона. Причем этот препарат должен использоваться в тех ситуациях, где зафиксирована его лучшая переносимость у пациентов, ранее прервавших лечение другими INF в связи с непереносимостью. У пациентов с рецидивом или отсутствием ответа на лечение rINF, а также находящихся на гемодиализе, страдающих гемофилией, циррозом печени, высоким риском прогнозируемых лейко- и тромбоцитопении в ходе предстоящего лечения [17].

Таким образом, данные многочисленных научных работ позволяют сделать вывод, что преимущества альфаферона перед другими INF- α заключаются в лучшей субъективной переносимости препарата, достоверно меньшей частоте побочных эффектов при сопоставимой или более высокой противовирусной активности.

Целесообразность применения препарата альфаферона обусловлена следующими его свойствами, а именно:

– наличием множества подтипов INF- α . Различные, подобные эндогенным, подтипы интерферонов в препарате альфаферон обладают различной противовирусной активностью, способностью стимулировать клетки природных киллеров и ингибировать клеточный рост. Результаты экспериментальных исследований подтвердили, что смесь подтипов INF- α обладают большей биологической активностью по сравнению с индивидуальными компонентами;

– отсутствием иммуногенности. В клинических исследованиях было показано, что альфаферон может восстанавливать терапевтический вирусологический ответ у пациентов, у которых развилась резистентность к рекомбинантным INF- α , обусловленная выработкой антител;

– эффективностью, сравнимой с другими препаратами INF- α . В случаях первичных пациентов, а также пациентов с рецидивами и отсутствием ответа на предшествующий курс лечения препаратами INF- α ;

– наименьшей токсичностью среди всех препаратов INF- α , а также способностью альфаферона восстанавливать способность к вирусологическому ответу на лечение у пациентов, лечение которых было прекращено из-за тяжелых побочных эффектов или недостаточного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Gish R. G., Gadano A. C. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management // J. Viral Hepat. – 2006. – V. 13. – P. 787-798.
- 2 Sy T., Jamal M. M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection // Int. J. Med. Sci. – 2006. – V. 3. – P. 41-46.
- 3 Halota W., Pawlowska M., Andrejczyn M. Interferonyalfa w leczeniu przewleklychzakazen HCV// Przegląd Epidemiologiczy. – 2004. – V. 58. – S. 405-411.
- 4 Balan V. et al. A phase I/II study evaluating escalating doses of recombinant human albumin-interferon-alpha fusion protein in chronic hepatitis C patients who have failed previous interferon-alpha-based therapy// Antivir. Ther. – 2006. – V. 11. – P. 35-45.
- 5 Nomura H. et al. Short-term interferon-alpha therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial // Hepatol. – 2004. – V. 39. – P. 1213-1219.
- 6 Simon D. M. et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-3n: a multizenter, randomized, open-label trial // Hepatol. – 1997. – V. 25. – P. 445-448.
- 7 Lapinsky T., Dibovska M., Flysyak R. Human leukocyte interferon-alpha (INF-a n3) in treatment the patients with chronic HCV-hepatitis // Twoje Zdrowie. – 2008. – № 1.
- 8 Dibovska D., Halota W. Interferon-alpha in clinical practice // Przegląd Epidemiologiczy. – 2007; 6: 17-22.
- 9 Benvegnu L. et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective studi on the incidence and hierarchy of major complications // Gut. – 2004. – V. 53. – P. 744-749.
- 10 Kozielowicz D., Dybowska D., Halota B., Drozd. Natural leukocyte interferon alpha is well tolerated by patients with HCV-related cirrhosis and coexisling thrombocytopenia andleucopenia // J. infection. – 08/07/2011. Clinical Article.
- 11 Adinolfi L.E., Durante-Mangoni E., Salzillo M., Marrone A., Tripodi M.-F., Restivo L., Merola A., Zampino R., Ruggiero G. Leukocyte interferon-alpha and ribavirin for treatment of chronic hepatitis C patients intolerant to pegylated-interferon // Intern Emerg Med. 2009; 4:485-90.
- 12 Iacobellis A. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study // J. Hepatol. – 2007. – V. 46. – P. 206-212.
- 13 Tripi S. et al. Leucocyte interferon-alpha for patients with chronic hepatitis C intolerant to other alpha-interferons// Biodrugs. – 2003. – V. 17. – P. 201-205.
- 14 Santantonio T. et al. Neutralizing antibodies to interferon alpha in a chronic hepatitis C patient non-responder to pegylated interferon // J. Hepatol. – 2006. – V. 45. – P. 759-761.
- 15 Malaguarnera M. et al. Intravenous immunoglobulin plus interferon-alpha in autoimmune hepatitis C // Biodrugs. – 2004. – V. 18. – P. 63-70.
- 16 Анастасий И. А. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства альфаферон. – 2009. – № 4 (60).
- 17 Голубовская О. А. Возможности применения человеческого лейкоцитарного интерферона в лечении хронического гепатита С // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – № 2. – С. 123-129.

ТҮЙІН

Бұл мақалады созылмалы В және С гепатиті кезінде Альфаферонның тиімділігі және төзімділігі бойынша мәліметтер берілген халықаралық ғылыми басылымдарда жарияланған әдебиеттерге шолу жасалады.

Түйінді сөздер: созылмалы вирусты гепатит, альфаферон.

SUMMARY

It is a review of international reference sources on efficiency and tolerance of Alfaferon at chronic hepatitis B and C.

Key words: chronic virus hepatitis, natural leukocyte interferon alpha.