

СНІДом. Однак для лікування так званих «малих» інфекцій (краснуха, кір, епідемічний паротит та ін.) ефективних протівірусних засобів досі немає.

Література

1. Чувиров Г.Н. Актуальные вопросы противовирусной терапии / Г.Н. Чувиров, Т.П. Маркова // Русс. мед. журн. – 2002. – № 3. – С. 115-118.
2. Beers M.H. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy / M.H. Beers, R. Berkow. – New York: Rahway Merck Research Laboratories, 1999. – 322 p.
3. Spickett G. Oxford Handbook of clinical Immunology / G. Spickett. – New York: Oxford University Press Inc., 1999. – 460 p.
4. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт. – М.: Медицина, 1991. – 380 с.
5. МОЗ України. Довідник лікарських засобів (електронний ресурс): випуск шостий. – Київ, 2012. – <http://pharma-center.kiev.ua>
6. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках / [Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун и др.]. – Львов: Кварт, 2012. – 122 с.
7. Rang & Dale's Pharmacology, 7th Edition. – <http://www.us.elsevierhealth.com/Veterinary-Medicine/Pharmacology/book/9780702034718/Rang-and-Dales-Pharmacology/>
8. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
9. 7 видов лекарств с мифическим действием. – <http://medpred.ru/7-vidov-lekarstv-s-mificheskim-deiystviem.html>

10. Новые аспекты применения иммуномодулирующей терапии у пациентов из групп риска / [Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, В.А. Ревякина и др.] // Поликлиника. – 2007. – № 6. – С. 95-98.

11. Иммуноориентированная терапия при инфекционных заболеваниях в педиатрии / [Э.Н. Симованьян, Л.В. Осидак, В.Н. Тимченко и др.] // Там же. – 2007. – № 1. – С. 58-61.

MODERN CAUSAL ANTIVIRAL DRUGS

V.S. Kopcha, N.H. Zavidnyuk, N.A. Nychyk, K.M. Leheza, I.S. Ishchuk, V.P. Borak

SUMMARY. The basic information about the modern causal antiviral drugs is presented. Their division into antiherpethetical, anticytomegaloviral, antiinfluenza, drugs of extended-spectrum and antiretroviral also is shown. Within each group discussed properties, mechanism of action, toxicity.

Attention is focused on a relatively short tail arsenal of drugs, because now there are effective means only against herpes, influenza, hepatitis B, C and D, HIV-infection/AIDS. For the treatment of so-called «minor» infections (rubella, measles, mumps, etc.) effective antiviral agents still absent.

Key words: antiviral chemotherapy.

Отримано 20.12.2012 р.

© Бондаренко А.М., 2013
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.275.4

А.М. Бондаренко

АНТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ЦИКЛОФЕРОНУ В ЕТІОТРОПНІЙ ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТУ С

Центр діагностики і терапії інфекційних хвороб, ОКЗ «Криворізька інфекційна лікарня № 1»

Наведено дані про особливості протівірусної та імуномодулюючої терапії вірусних гепатитів. Особлива увага приділена застосуванню інтерферонів та індукторів інтерфероногенезу у вигляді монотерапії та у комбінації з антивірусними хіміопрепаратами. Проведено порівняльний аналіз ефективності інтерферонів та індукторів інтерфероногенезу в терапії гепатиту С. Розроблені тактика і критерії оптимальної терапії препаратами інтерферонів та індукторами інтерфероногенезу.

Ключові слова: інтерферони, індуктори інтерфероногенезу, лікування, вірусні гепатити.

Основною етіотропної терапії вірусних гепатитів (ВГ) вже протягом 20 років залишаються рекомбінантні інтерферони (ІНФ). В останні роки широко впроваджені в практику пролонговані пегільовані ІНФ (ПЕГ-ІНФ), які дозволяють досягати постійно високого та/або дуже високого рівня ІНФ у тканинах пацієнта. Але, незважаючи на досить високу ток-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

сичність такої терапії, сьогодні активно розробляються пролонговані ІНФ із ще вищою активністю. Впровадження в широку практику терапії ВГ комплексу ІНФ із окремими противірусними хіміопрепаратами (ПВХП) для терапії ГС (рибавіріну) і ГВ (ламівудину, адефовіру, ентекавіру, телбівудину) обмежується досить високою токсичністю останніх, швидким розвитком стійких до них мутантних форм вірусів, необхідністю тривалої терапії та високою вартістю такого лікування [1-3]. Крім цього необхідно відзначити, що зазначені ПВХП, на жаль, вкрай вибіркові відносно збудників ВГ. Аналізуючи дані проведених численних досліджень і публікацій, які обіцяють вирішити проблему етіотропної терапії ВГ найближчим часом, стає очевидним – цей напрямок наблизився до тупикової ситуації. Особливу роль у цьому відіграє достаток препаратів ІНФ і ПВХП різних виробників з різною активністю, якістю та агресивною рекламою. Сьогодні ринок перенасичений препаратами ІНФ і тільки «ледачий» фармвиробник не виробляє ІНФ і ПВХП, тому що ВГ сьогодні вже мають всі ознаки комерційних інфекцій!

Аналіз показує, що постійно змінюються підходи, схеми, вибір, комбінації і режими застосування етіотропної терапії ВГ, але до значимого підвищення ефективності це, на жаль, не приводить. Сьогодні стає очевидною проблема резистентності до етіотропної терапії ВГ. Однак більшість дослідників просто констатує відсоток хворих, які «не відповіли» на терапію, не заглиблюючись у її причини і механізми, що вже споконвічно визначаються генетичною та фенотипною чутливістю або резистентністю пацієнта до ІНФ [4-6]. Не можна також не вказати на протипоказання до терапії ІНФ у переважаючої у структурі парентеральних ВГ групи наркоспоживачів з мікст-ВГ [1, 7, 8]. Але, незважаючи на наведене, дійсно, реальної альтернативи ІНФ-терапії (це не ставиться властиво до препаратів ІНФ!) у практичній медицині сьогодні немає і, передусім, це стосується мікст-ВГ. Однак з врахуванням того, що до ІНФ-терапії можна віднести і застосування індукторів інтерферогенезу (інд-ІНФ), цю групу препаратів можна упевнено вважати альтернативою власне препаратам ІНФ. Слід зазначити, що, як і у випадку з ІНФ, сьогодні ринок став активно насичуватися новими препаратами інд-ІНФ, заявлена ефективність яких ще підлягає ретельній перевірці на практиці [9, 10]. Інд-ІНФ, які зарекомендували себе на практиці (циклоферон, неовір, аміксин), відповідають сучасним вимогам до ІНФ-терапії, а

саме дозволяють досягати концентрації α -ІНФ у крові хворого на рівні 100 і більше пкг/мл (1 пкг = 1 МО), необхідному для забезпечення противірусного ефекту [1, 9, 10].

Перевагою інд-ІНФ порівняно з ІНФ є: активація саме тканинного синтезу ІНФ та Т-клітинної ланки імунної системи; низька токсичність, практично відсутність протипоказань; доступна ціна. Особливо варто вказати, що якщо стійку вірусологічну відповідь ІНФ, у тому числі і пролонговані, при моно- і в комплексній терапії із ПВХП дають у 25-35 % пацієнтів із ГС, то аналогічний показник для інд-ІНФ досягає 20 % [1, 10]. Очевидно, що ці показники ефективності близькі та порівнювані. Ці дані дозволяють стверджувати, особливо з урахуванням співвідношення ціни ІНФ/інд-ІНФ (рівного 50-100 і більше), що сьогодні інд-ІНФ є препаратами вибору в етіотропній терапії парентеральних ВГ для більшості категорій хворих і, в першу чергу, для наркоспоживачів, у яких застосування власне ІНФ пов'язане з важкими ускладненнями [7, 8]. Істотну роль у цій ситуації відіграє й те, що в зазначеній групі хворих переважають мікст-ВГ, які вимагають для проведення етіотропної терапії «універсальних» препаратів, здатних проявляти антивірусну активність до більшості збудників ВГ.

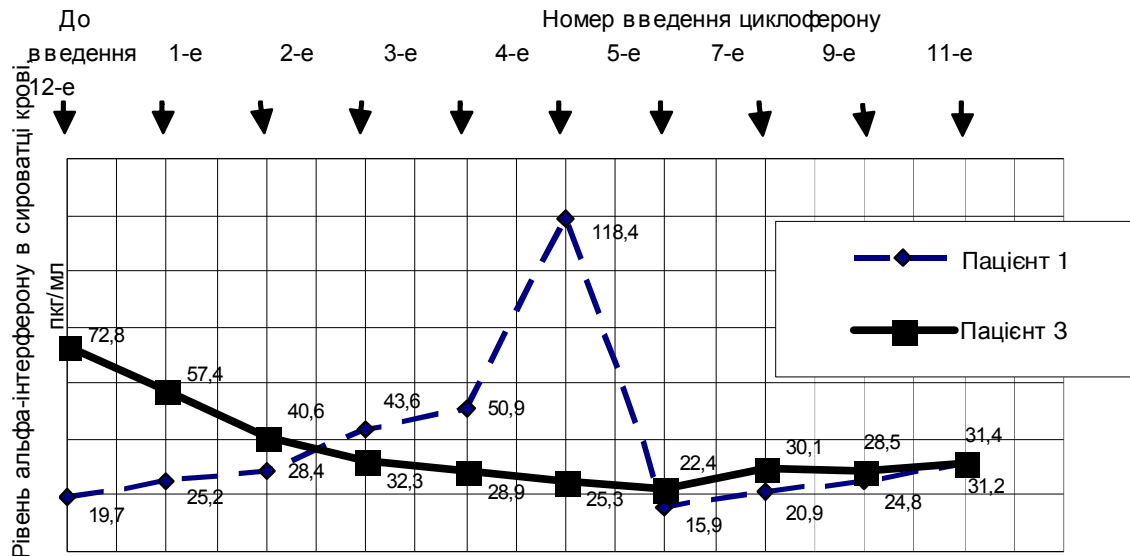
Інд-ІНФ за своєю природою є імуномодуляторами, тому їх застосування обов'язково передбачає динамічне дослідження: 1 – індивідуальної чутливості пацієнта до індуктора; 2 – рівня індукції ІНФ; 3 – стану клітинної ланки імунорегуляції [1, 7, 9, 10]. Це дозволяє спочатку і у динаміці визначити для інд-ІНФ доцільність і навіть безпеку застосування (гіперергічні реакції при одночасному введенні сурогатів опію та інд-ІНФ), а також оптимізувати для кожного пацієнта дози, режим і курс застосування індуктора [7, 9, 10]. Однак варто сказати, що виробники інд-ІНФ, незважаючи на очевидність і необхідність таких досліджень, не регламентують їх у рекомендаціях та інструкціях із застосування препаратів інд-ІНФ.

Наш багаторічний досвід показав, що показники початкової та динамічної чутливості до інд-ІНФ та ІНФ, а також рівень індукції продукції ІНФ, мають високий рівень кореляції з кінцевою ефективністю терапії ($r = +0,75$ і $+0,68$ відповідно). Доцільним для застосування ІНФ і інд-ІНФ є рівень чутливості до препарату в межах не менш $+8-15$ % рівня підвищення рецепторної презентації лімфоцитів під впливом імуномодулятора, а підвищення показника до 30 % і більше є предиктором високої ймовірності розвитку ускладнень терапії

інд-ІНФ в активних опійних наркоспоживачів (від пірогенних реакцій до печінкової енцефалопатії) [1, 8].

Необхідно також вказати, що динамічне вивчення чутливості та рівня індукції ІНФ дозволяє підібрати для кожного пацієнта індивідуальний режим застосування препарату з урахуванням періоду рефрактерності клітин і до ІНФ, і до інд-ІНФ. Проведені дослідження з оцінки ефективності інд-ІНФ – циклоферону в етіотропній терапії ГС як у вигляді монотерапії, так і у поєднанні з рибавірином (доза і режими застосування рибавірину були аналогічні таким, які застосовуються в терапії ГС у комплексі рибавірину з ІНФ або ПЕГ-ІНФ) показали таке.

Для циклоферону, за наявності у пацієнта індивідуальної чутливості до препарату, найбільш оптимальним (відмінним від того, який рекомендує виробник) виявився такий режим дозування: введення по 2,0 мл 12,5 % розчину в/м (рідше 4,0 мл) 1 раз на добу в режимі: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й і 8-й дні застосування. Потім наступав рефрактерний період, що становив 5-7-10 днів, у період якого введення інд-ІНФ було недоцільним. Після цього такі курси повторювали ще двічі і переходили на підтримуючий курс ведення, режим якого також залежав від рівня індукції ІНФ і рефрактерності до індуктора – частіше по 2,0 мл препарату в/м 2 рази на тиждень протягом 3-6 місяців. Рівень індукції синтезу ІНФ із періодичною зміною індукції періодом рефрактерності до індуктора зображені на мал. 1 і 2.



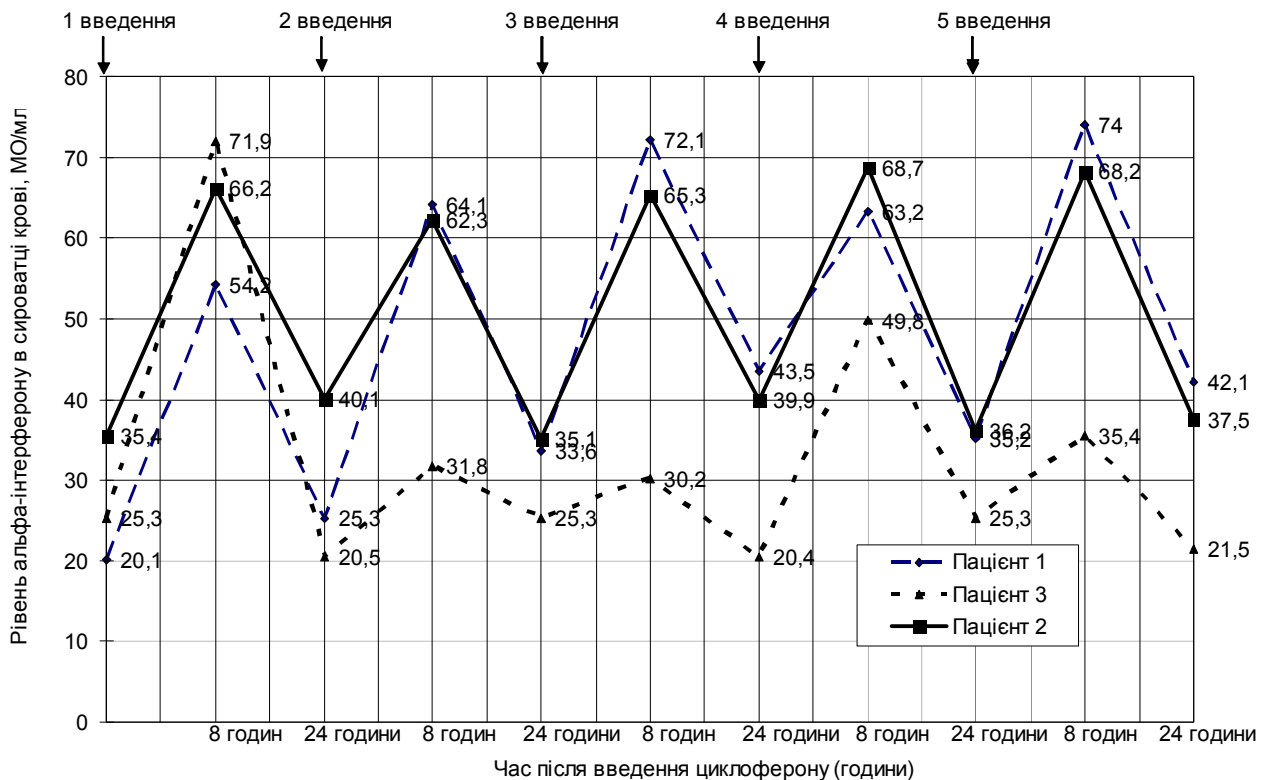
Мал. 1. Динаміка рівня сироваткового альфа-інтерферону у хворих, які одержували циклоферон.

Необхідно відзначити, що при проведенні терапії інд-ІНФ у більшості (>70 %) пацієнтів відбувалося істотне зниження чутливості до індуктора, що робило недоцільним подальше продовження терапії. Тому нерідко доводилося переривати підтримуючий курс до відновлення чутливості до індуктора, а потім відновлювати введення за початковою схемою. Зазвичай цей період рефрактерності не перевищував 2-3 тижнів.

Вивчення впливу циклоферону в терапії хронічних ГС на провідний показник ефективності антивірусної терапії – інтенсивність вірусного навантаження (ВН) показало таке (мал. 3). Дослідження концентрації РНК ВГС у крові хворих проводилося

через вже «стандартизовані» тимчасові інтервали, а саме через 4, 12 і 24 тижні від початку лікування. Як у вигляді монотерапії, так і при комбінації циклоферону з рибавірином не було відзначено істотних відмінностей у динаміці та ступеню зниження рівня ВН. Особливо слід зазначити, що більш ніж у 65 % хворих відзначений «заморожуючий», або «стримуючий», ефект дії інд-ІНФ, що простежується вже через 4 тижні терапії, себто фактично вже на етапі підтримуючої терапії. Так, через місяць терапії індуктор приводив до зниження ВН у 100-1000 разів (на 2-3 Іg), але надалі рівень ВН зберігався на рівні 10-100 тис. копій/мл, незалежно від режиму введення та комбінації циклоферону з рибаві-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

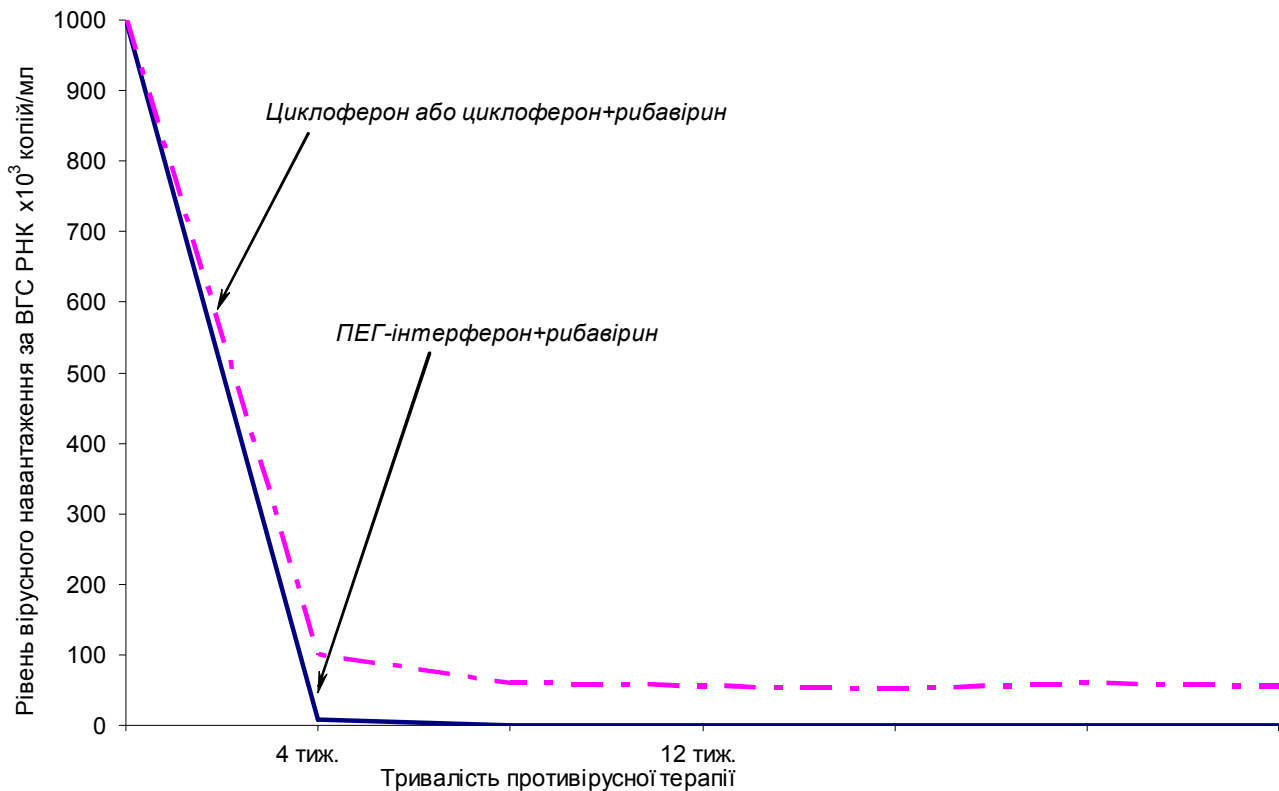


Мал. 2. Динаміка індукції циклофероном рівня альфа-інтерферону у хворих на вірусні гепатити.

рином. Тільки у 20 % хворих на ГС застосування циклоферону приводило до зникнення РНК ВГС із крові пацієнтів до 12-го і 24-го тижня терапії. Необхідно відзначити, що «заморожуючий» ефект при первинному аналізі був пов'язаний з можливою рефрактерністю до інд-ІНФ і відповідно зі зниженням чутливості до нього у пацієнтів. Однак виявилося, що тільки у 25 % хворих у цей період знижувалася чутливість до циклоферону – нижче необхідного рівня (нижче +10 % рівня підвищення рецепторної презентації лімфоцитів під впливом імуномодулятора) і тільки у 20 % пацієнтів знижувалася інтенсивність індукції синтезу ендogenous ІНФ під дією інд-ІНФ. Навпаки, застосування ПЕГ-ІНФ у комбінації з рибавірином порівняно з інд-ІНФ приводило до більш істотного зниження ВН (мал. 3) з подальшим його зниженням до показників нижче 50-100 РНК ВГС копій/мл (межа чутливості методу кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) при негативних результатах). Однак така ефективність супроводжувалася досить високою токсичністю терапії. Більш ніж у 75 % хворих не вдавалося підвищити дозу рибавірину вище 800 мг і рідше 1000 мг на добу, при рекоменда-

них сьогодні дозах навіть більше 1200 мг/добу (1400-1600 і вище) [11]. У випадку застосування циклоферону побічні ефекти були відзначені менш ніж у 1 % хворих, які перебігали у легкій і середньотяжкій формі, крім групи наркоспоживачів, у яких введення препарату протягом 18-24 год до або після вживання опіатів (майже у 80 %) могло призводити до тяжких ускладнень [1, 8]. Слід також зазначити, що, досягши «стійкої» вірусологічної відповіді при використанні ПЕГ-ІНФ і рибавірину майже у 40 % хворих на ГС, у більшості, «які відповіли» на терапію, знову виникала реплікація ВГС, а отже кінцева ефективність такої терапії не перевищувала 25 %, що цілком зіставно з ефективністю застосування інд-ІНФ, навіть у вигляді монотерапії.

Таким чином, стає очевидним, що кінцева фактична ефективність досить токсичної і дорогої терапії ПЕГ-ІНФ з рибавірином і терапії інд-ІНФ приблизно однакова, незважаючи на вищу ефективність ПЕГ-ІНФ у перші місяці лікування (більш ефективна «швидка», «рання» і «стійка» вірусологічна відповідь), та має подібний рівень хворих з «повною» вірусологічною відповіддю.



Мал. 3. Порівняльна ефективність терапії ВГС циклофероном та ПЕГ-ІНФ.

На закінчення треба сказати, що досвід застосування інд-ІНФ у терапії ВГ сьогодні також не дає особливих надій на їх високу ефективність, якщо кардинально не зміниться підхід до використання цих препаратів, якщо не будуть розшифровані їх тонкі генетично детерміновані молекулярні механізми індукції та імунокорекції в складних, багаторівневих системах інтерферонів та імунного захисту. Однак саме інд-ІНФ сьогодні є одним із найбільш універсальних і перспективних засобів антивірусної терапії, з огляду на їх широкий спектр антивірусної активності та реалізацію механізмів противірусного захисту шляхом активації і корекції власних систем захисту макроорганізму, що робить індуктори засобами з максимально вираженим індивідуальним ефектом.

Відомо, що сучасний стан проблеми антивірусної терапії ВГ є ще досить невиразним і недосконалим [11-13]. Нині майже вся увага наукової і практичної медицини приділена проблемі етіотропної терапії моногепатитів (ГС, ГВ, рідше ГД). Але більш складну проблему становлять саме мікст-ВГ, етіотропна терапія яких сьогодні фактично ще не розроблена. Крім цього, особливо у гру-

пах ризику, істотну чисельну перевагу мають не моно-, а саме парентеральні мікст-ВГ [1, 3]. Тому основна увага повинна бути приділена розробці антивірусної терапії саме мікст-ВГ.

Сьогодні нагально необхідна розробка кардинально нового підходу до терапії ВГ, а саме – генної векторної терапії та біологічних програмованих молекулярних «механізмів» або систем із заданими властивостями (нанобіороботів), розробка яких зараз активно проводиться, але поки ще не дає видимих практичних результатів [14]. Однак основна теоретична база такої етіотропної терапії вже існує, що з урахуванням швидкого розвитку молекулярної біології дозволить вже у найближчі 10 років істотно змінити стан етіотропної терапії та профілактики вірусних інфекцій [4, 5, 12, 13].

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є активне втілення для реальної реалізації в практичному секторі медицини сучасних досягнень молекулярної генетики і вірусології, які вже сьогодні мають для цього всі передумови. Найбільш універсальними і оптимальними для цього є «векторні» технології, які дозволяють із високою се-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

лективністю вводити різноманітну генетичну програмну інформацію в клітини макроорганізму без їх пошкодження. Варто вказати, що використання «векторів» як новітньої технології є аналогом відомої природної системи захисту від сторонньої генетичної інформації і реалізації «програмної» регуляції власного генома в клітинах, що активно функціонує навіть у рослин. Сьогодні є технічні можливості для синтезу будь-якої послідовності ДНК і РНК, різноманітних маніпуляцій з геномами (виділення та «вшиття» генів, їх штучна модифікація, створення нових генів), створення в геномах відомих вірусів і фагів «контейнерних» ділянок, які можуть заповнюватися необхідною програмною генетичною інформацією [14]. Ці штучно модифіковані віруси і є «векторами». Такі «вектори» можуть бути керовані у плані селективності проникнення в клітини, регуляції реплікативної активності самого «вектора» і реалізації в чутливих до нього клітинах привнесеної до них «вектором» штучної генетичної програми. Ця технологія на практиці має істотні переваги перед існуючими антивірусними засобами. Найбільш значущим у цьому є те, що: використовуються саме «природні» механізми генетичної корекції, а також природний механізм вірусної інтерференції з керованим пригніченням реплікації збудника; можливість безпосереднього синтезу в інфікованій клітині необхідних антивірусних агентів, інформація яких привнесена «вектором», причому спрямована через трансляцію з РНК «вектора», або у випадку ДНК-«вектора» шляхом прямої транскрипції чи через механізм інтеграції генів «вектора» у геном чутливої до «вектора» клітини-хазяїна. Також істотною перевагою використання «векторів» є можливість цілеспрямованого керування власними внутрішньоклітинними механізмами антивірусного захисту, у тому числі і системою інтерферонів, з огляду на її багатоступінчасті й каскадні регуляторні механізми, а також можливість відновлення вроджених або індукованих збудником генетичних дефектів систем антивірусного захисту макроорганізму. Важливим є також те, що в одному «векторі», з огляду на кількість його «контейнерів», можливе одночасне введення програм антивірусного захисту до декількох вірусних збудників, або активація чи відновлення «пошкоджених» чи репресованих універсальних власних систем антивірусного захисту макроорганізму. Таким чином, стають очевидними переваги «векторної» терапії ВГ, і в першу чергу, мікст-ВГ, над існуючими сьогодні антивірусними засобами ліку-

вання ВГ. Але необхідно відзначити, що при «безмежних» можливостях «векторної» терапії ВГ і реальності її технічної реалізації, ця технологія перебуває ще тільки на початку шляху практичного використання. Крім того, не слід забувати і про існуючу реальну небезпеку можливої «некерованості» та мутагенезу «векторів» і формування в майбутньому самостійних збудників уже «векторних інфекцій», основою патогенезу яких буде здатність до безпосередніх патологічних змін вже саме у геномі чутливих до «вектора» клітин.

Сьогодні необхідні саме загальні зусилля і цілеспрямований пошук наукової та практичної медицини і розроблювачів антивірусних препаратів для створення дійсно ефективних, безпечних засобів етіотропної терапії вірусних інфекцій із прямою та імуномодулюючою дією, а також пошук нових, кардинально відмінних від використовуваних сьогодні методів і засобів такої терапії.

Підбиваючи підсумок, варто сказати, що, незважаючи на всі негативні сторони і проблеми існуючої сьогодні противірусної терапії і, в першу чергу ГС, ІНФ залишаються поки основним засобом етіотропного лікування ВГ, а проведений в роботі аналіз дозволив сформулювати основні напрямки тактики терапії препаратами ІНФ і їх індукторами:

1. Визначення початкової генетичної чутливості пацієнта до препаратів ІНФ та інд-ІНФ.
2. Визначення початкової і динамічної (у процесі терапії) фенотипної чутливості пацієнта до препаратів ІНФ та інд-ІНФ.
3. Визначення початкового і динамічного (у процесі терапії) стану системи ІНФ пацієнта за рівнем інтерферогенезу та резерву системи ІНФ.
4. Оцінка ефективності інд-ІНФ за рівнем індукції ІНФ у крові й тканинах пацієнта.
5. Оцінка ефективності ІНФ і інд-ІНФ за рівнем індукції ними внутрішньоклітинних ефекторів ІНФ.
6. Обов'язковий облік індивідуальної рефрактерності пацієнта до препаратів ІНФ і інд-ІНФ.
7. Визначення початкового і в динаміці (в процесі терапії) наявності та рівня антитіл до ІНФ.

Варто зазначити, що вартість наведених досліджень мізерна порівняно з вартістю терапії і становить від неї не більше 5 %. Такі дослідження показують прогностичну ефективність терапії, а отже її доцільність. Крім цього, у випадку виявлення неефективності терапії дозволяють істотно заощадити кошти і значно знизити можливу токсичність і побічні ефекти такої терапії.

Література

1. Бондаренко А.Н. Особенности патогенеза и терапии парентеральных вирусных гепатитов у больных, употребляющих наркотики: дисс. ... доктора мед. наук / А.Н. Бондаренко. – Киев, 2005. – 351 с.
2. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию / И.А. Зайцев // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 41-50.
3. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К.-П. Майер. – М.: Гэотар-Мед, 2001. – 424 с.
4. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection / [Y. Huang, H. Yang, B. B. Borg et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. (PNAS) USA. – 2007. – Vol. 104, N 3. – P. 985-990.
5. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection: roles of MxA, OAS-1 and PKR / [S. Knapp, L.J. Yee, A.J. Frodsham et al.] // Genes Immun. – 2003. – N 4. – P. 411-419.
6. Selzner N. Can genetic variations predict HCV treatment outcomes? / N. Selzner, I. McGilvray // J. Hepatology. – 2008. – Vol. 49. – P. 548-556.
7. Бондаренко А.Н. Этиотропная терапия вирусных гепатитов у лиц, употребляющих наркотики / А.Н. Бондаренко // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. Мечникова. – 2006. – № 4. – С. 168-175.
8. Патент деклараційний № 69221 А Україна. МПК 7 А61В 10/00; G01N 33/48. Спосіб прогнозування ускладнень від дії індукторів інтерфероногенезу у наркозалежних хворих на вірусний гепатит / Бондаренко А.М.. – № 20031211673; Заявл. 16.12.2003; Надрук. 16.08.2004. – Бюл. № 8. – 3 с.
9. Прогнозирование эффективности интерферонотерапии при различных формах патологии / [М.В. Мезенцева, А.Н. Наровлянский, Т.П. Оспельникова и др.] // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 41-44.
10. «Тройная» терапия хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b / [М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, С. Гуренкова и др.] // Врач. – 2006. – № 7. – С. 1-4.
11. Shiffman M.L. What future for ribavirin? / M.L. Shiffman // Liver Int. – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 68-73.
12. Stauber R.E. Drugs in development for hepatitis C / R.E. Stauber, H.H. Kessler // Drugs. – 2008. – Vol. 68, N 10. – P. 1347-1359.
13. Triple antiviral therapy in HCV positive patients who failed prior combination therapy / [S. Fargion, M. Borzio, A. Maraschi et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 33. – P. 5293-5300.
14. Научные разработки НИУ РАМН – практическому здравоохранению / под ред. М.И. Давыдова. – Москва, 2004. – Вып. 4. – 224 с.

ANTIVIRAL ACTIVITY OF CYCLOFERON AT THE ETIOTROPIC THERAPY OF HEPATITIS C

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The article adduces the data on peculiarities of antiviral and immunomodulatory therapy of viral hepatitis. The special attention is paid to application of interferons and inductors of interferonogenesis as monotherapy and in combination with antiviral chemodrugs. The comparative analysis of efficiency of interferons and inductors of interferonogenesis at the therapy of viral hepatitis C was conducted. Tactics and criteria of optimum therapy with preparations of interferons and inductors of interferonogenesis are developed.

Key words: *interferons, inductors of interferonogenesis, treatment, viral hepatitis.*

Отримано 18.04.2012 р.

© Юнгарева І.Х., Ніколов В.В., Маріна С.С., 2013
УДК 616.995.122.21

I.Ch. Yungareva, V.V. Nikolov, S.S. Marina

NECROTIZING FASCIITIS – CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Faculty of Medicine, Sofia, Bulgaria; Ternopil State Medical University

Necrotizing fasciitis (NF) is a severe soft tissue infection characterized by necrosis of the skin, subcutaneous tissue and fascia. This rare condition carries high mortality rate and require prompt

diagnosis and urgent treatment includes broad-spectrum antibiotic coverage, hemodynamic support, nutritional supplements, wound care, and surgical debridement.