

УДК 616-08-06

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПЕГЕЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА2А И РИБАВИРИНОМ И СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ РИБАВИРИНА ИЛИ ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ РАЗВИТИИ АНЕМИИ

Борзунов В.М., Удилов В.С., Русяков Д.В.

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: 75vit@mail.ru

Противовирусная терапия хронического гепатита С пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином является высокоэффективной формой лечения данного заболевания и приводит к становлению стойкого вирусологического ответа в 68,9% случаев. У части больных развиваются нежелательные явления, к числу которых относится рибавирин – индуцированная анемия. Снижение дозы рибавирина после 12 недели терапии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л на 25–30% от исходной дозы продолжительностью 10–15 недель не приводит к существенному уменьшению частоты стойкой вирусологической ремиссии. Использование эритропоэтина альфа с целью коррекции анемии не повышает процент стойкого вирусологического ответа.

Ключевые слова: хронический гепатит С, рибавирин, пегелированный интерферон альфа2а, эритропоэтин альфа, анемия

EFFECTIVENESS OF COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C WITH PEGYLATED INTERFERON ALPHA2A AND RIBAVIRIN AND RIBAVIRIN DOSE REDUCTION OR ERYTHROPOIETIN TO DEMONSTRATE HOW THE DEVELOPMENT OF ANEMIA

Borzunov V.M., Udilov V.S., Rusljakov D.V.

State educational institution of higher professional education «Ural state medical academy» of Ministry public health and social development Russian Federation, Yekaterinburg, e-mail: 75vit@mail.ru

Antiviral therapy of a chronic hepatitis C pegylated interferon alfa2a in a combination with ribavirin is the highly effective form of treatment of the given disease and leads to formation of the proof virologic answer in 68,9% of cases. At a part of patients the undesirable phenomena which number concerns ribavirin is the induced anemia develop. Dose decrease of ribavirin after 12 weeks of therapy with decrease in level of hemoglobin lower than 100 g/l for 25–30% from an initial dose, during 10–15 weeks does not lead to essential reduction of frequency of proof virologic remission. The use of erythropoietin alpha to correct anemia does not increase the percentage of SVR.

Keywords: chronic hepatitis C, ribavirin, pegylated interferon alpha 2a, erythropoietin alpha, anemia

Комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита С пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином приводит к стойкому вирусологическому ответу (СВО) в 50–90% случаев [1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10].

Несмотря на высокую эффективность данного лечения, у части больных развиваются нежелательные явления (НЯ), снижающие качество их жизни, приверженность лечению и частоту достижения СВО [1, 3, 5, 8]. К НЯ, связанным с лечением рибавирином, относится лекарственно индуцированная анемия.

Механизм побочного действия рибавирина связан с проникновением его в эритроциты, где его концентрация может превышать сывороточную в 60 раз. В эритроцитах рибавирин фосфорилируется до трифосфата, что приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата. Недостаток последнего сопровождается уменьшением

защиты клеток от свободных радикалов и усилением уничтожения эритроцитов ретикулоэндотелиальной системой. В связи с этим рибавирин вызывает обратимую дозозависимую гемолитическую анемию у значительной части больных, что часто вынуждает снижать его дозу и отменять препарат [8].

Факторами риска развития рибавирин-индуцированной анемии являются исходно низкие показатели гемоглобина. Снижение дозы рибавирина в первые 12 недель ПВТ в связи с развитием анемии приводит к уменьшению частоты СВО и повышению риска рецидивирования виремии [3].

Для коррекции анемии может быть использован рекомбинантный эритропоэтин альфа, который активизирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. По своему составу, биологическим и иммунологическим свойствам эритропоэтин альфа идентичен

природному эритропоэтину человека. Введение препарата приводит к повышению уровня гемоглобина и гематокрита, улучшению кровоснабжения тканей и работы сердца. Однако применение эритропоэтина альфа как возможное решение проблемы анемии не всегда уместно, так как при назначении факторов роста следует учитывать их возможные нежелательные эффекты на сердечно-сосудистую систему и риск развития тромбоэмболических осложнений [8].

Цель исследования – сравнить частоту стойкого вирусологического ответа при снижении дозы рибавирина или использовании эритропоэтина в связи с развитием анемии во время проведения комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином у пациентов хроническим гепатитом С.

Материалы и методы исследования

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.
2. Серологические признаки хронического гепатита С (ИФА тест на антитела к HCV).
3. Обнаружение RNA HCV в сыворотке более 4000 копий RNA/мл.
4. Повышение активности АЛТ в сыворотке.
5. Отрицательный тест на беременность крови или мочи.

Критерии исключения:

1. Беременные или кормящие женщины.
2. Прием противовирусных, противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов за 6 и менее месяцев до начала лечения.
3. Сопутствующий острый или хронический активный вирусный гепатит другой этиологии, ВИЧ инфекция.
4. Хроническое поражение печени, не обусловленное вирусом гепатита С (гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, метаболические заболевания печени, эндогенные интоксикации).
5. Гепатоцеллюлярная карцинома.
6. Анамнез или симптомы кровотечений из варикозных вен пищевода или другие состояния, свидетельствующие о декомпенсации функций печени.
7. Число нейтрофилов менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов менее $90 \cdot 10^9/\text{л}$.
8. Уровень креатинина в сыворотке, более чем в 1,5 раза превышающий верхнюю границу нормы.
9. Серьезные психические заболевания, депрессии, прием антидепрессантов, транквилизаторов, психолептиков, суицидальные попытки в анамнезе.
10. Тяжелые судорожные расстройства в анамнезе, прием противосудорожных препаратов.
11. Заболевания иммунной системы, хронические заболевания легких с функциональными нарушениями, тяжелые болезни сердца.
12. Заболевания щитовидной железы, повышенные концентрации тиреотропного гормона, повышенные титры антител к тиреоидной пероксидазе.
13. Тяжелая ретинопатия

14. Наркомания в течение года до включения в исследование.

15. Мужчины партнерши, которых беременны.

16. Уровень гемоглобина меньше 120 г/л у женщин или меньше 130 г/л у мужчин.

17. Любые больные с исходно повышенным риском анемии.

18. Больные с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной патологией.

Наблюдались 45 пациентов в возрасте $27,84 \pm 5,24$ лет (19–52 лет), 26 мужчин (57,8%) и 19 женщин (42,2%) с диагнозом: хронический гепатит С, минимальной (23 чел., 51,1%), умеренной (14 чел., 31,1%), высокой (8 чел., 17,8%) активности. Диагноз подтвержден обнаружением в сыворотке крови антител HCV, положительным тестом PCR-HCV-RNA. Выявлен 21 больной (46,7%) с генотипом 1 и 24 – с генотипами 2 и 3 (53,3%). Высокую вирусную нагрузку (VL) (больше 2000000 копий RNA/мл) имели 16 чел. (35,6%) и невысокую (меньше 2000000 копий RNA/мл) – 29 чел. (64,4%).

Всем больным проводилась комбинированная противовирусная терапия (ПВТ), включающая пегелированный интерферон альфа2а в дозе 180 мкг один раз в неделю подкожно и рибавирин. Подбор дозы рибавирина осуществлялся в зависимости от массы тела и генотипа [1, 3, 7, 9]. Продолжительность лечения для пациентов с генотипом 2 и 3 составила 24 недели, для больных, инфицированных генотипом, 1–48 недель.

У 15 пациентов (33,3%) (6 чел. с генотипом 1 (28,6%) и 9 чел. с генотипами 2 и 3 (37,5%)) во время лечения в связи с развитием анемии снижена доза рибавирина. Среднее снижение доз рибавирина составило $26,3 \pm 2,1\%$ от исходной дозы, продолжительностью $12,3 \pm 1,2$ недели. У 9 больных (20,0%) (4 чел. с генотипом 1 (19,0%) и 5 чел. с генотипами 2 и 3 (20,8%)) для коррекции возникшей анемии использовался эритропоэтин. Уменьшение дозы рибавирина или применение эритропоэтина последовало после 12-й недели терапии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л.

Изучение эффективности ПВТ проводилось на основании оценки биохимического и вирусологического ответов. Нормализация уровня АЛТ – биохимический ответ оценивался на 4, 12, 24, 36, 48-й неделе терапии и на 24-й неделе после окончания лечения. Отрицательный тест PCR-HCV-RNA – вирусологический ответ (ВО) анализировался на 12 (ранний – РВО: полный или частичный – снижение VL на 2lg), 24, 48-й неделе терапии и на 24-й неделе после финиширования лечения (стойкий – СВО).

Переносимость и безопасность изучаемой ПВТ оценивалась на основании жалоб, клинических симптомов, показателей периферической крови. Общий анализ крови контролировался на этапе скрининга, на 4, 12, 24, 36, 48-й неделе ПВТ, через 24-й недели после окончания ПВТ. Стартовое число лейкоцитов составило $6,71 \pm 0,21 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4,2\text{--}9,8 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилов – $3,28 \pm 0,29 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,8\text{--}7,3 \cdot 10^9/\text{л}$), эритроцитов – $4,51 \pm 0,12 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($3,61\text{--}5,96 \cdot 10^{12}/\text{л}$), гемоглобина – $146,11 \pm 3,16$ г/л ($121,0\text{--}188,0$ г/л), тромбоцитов – $238,41 \pm 10,61 \cdot 10^9/\text{л}$ ($118,11\text{--}348,31 \cdot 10^9/\text{л}$).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office» и Statistica 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США). С целью анализа количественных

данных проводилась оценка вида их распределения по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллефорса, Шапиро-Уилка. Нормальным считалось распределение признака, симметричное относительно своего среднего значения. При этом среднее значение, мода и медиана распределения признака совпадали. Приблизительно 68% значений признака находилось в интервале $M \pm \sigma$, 95% – в интервале $M \pm 2\sigma$, 99% – в интервале $M \pm 3\sigma$ [4].

Описание количественных данных в зависимости от вида их распределения выполнялось с использованием модуля «Basic statistics/Tables». Параметрические методы применялись к количественным признакам, имеющим нормальное распределение. Непараметрические методы допускались к количественным признакам независимо от вида их распределения. Сравнение двух независимых групп выполнялось с использованием параметрического метода проверки статистических гипотез – t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрических методов проверки статистических гипотез – критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Вальда-Вольфовица. В сравнении двух зависимых групп применялся параметрический метод – t-критерий для зависимых выборок и непараметрический метод – вычисление критерия Вилкоксона [4].

Для описания распределения качественных признаков использовался модуль «Nonparametrics/Distrib.» и подмодуль «Ordinal descriptive statistics». Вычисление абсолютных частот и процентов для одного качественного признака выполнялось путём построения таблиц частот и процентов в модуле «Basic statistics / Tables» и подмодуле «Frequency tables». Сравнение групп по качественному признаку реализовалось с помощью построения таблиц сопряженности и дальнейшим анализом на предмет проверки гипотезы о случайности распределения частот с использованием методов – χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05 [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Нежелательным явлением комбинации ПВТ оказалась рибавирин-индуцированная анемия. С четвертой недели лечения снижалось число эритроцитов до $4,03 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/л$, $\min - 2,75 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$ с start) и уровень гемоглобина до $121,21 \pm 2,53$ г/л, $\min - 95,2$ г/л ($p < 0,05$ с start). На данном этапе у 2 чел. (4,44%) уровень гемоглобина опустился ниже 100 г/л, у 2 чел. (6,1%) – ниже 110, но выше 100 г/л, у 8 чел. (17,7%) – ниже 120, но выше 110 г/л, у 11 чел. (24,4%) – ниже 130, но выше 120 г/л, у 24 чел. (53,3%) – выше 130 г/л.

На 12-й неделе ПВТ анемия прогрессировала: снизилось число эритроцитов ($3,82 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/л$, $\min - 2,83 \cdot 10^{12}/л$) ($p < 0,05$ с start и 4 нед.) и уровень гемоглобина ($115,81 \pm 2,71$ г/л, $\min - 92,0$ г/л) ($p < 0,05$ с start и $p < 0,05$ с 4 нед.). Выявле-

но 7 чел. (15,5%) с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, у 12 чел. (26,7%) – ниже 110, но выше 100 г/л, у 5 чел. (11,1%) – ниже 120, но выше 110 г/л, у 13 чел. (28,9%) – ниже 130, но выше 120 г/л, у 8 чел. (17,8%) – выше 130 г/л.

На 24-й неделе ПВТ стабилизировалось, число эритроцитов составило $3,71 \pm 0,12 \cdot 10^{12}/л$, $\min - 2,29 \cdot 10^{12}/л$ ($p > 0,05$ с 12 нед.), уровень гемоглобина – $114,54 \pm 3,1$ г/л, $\min - 98,0$ г/л ($p > 0,05$ с 12 нед.). Оказался 1 чел. (2,2%) с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, 15 чел. (33,3%) – ниже 110, но выше 100 г/л, у 7 чел. (15,6%) – ниже 120, но выше 110 г/л, у 12 чел. (26,7%) – ниже 130, но выше 120 г/л, у 10 чел. (22,2%) – выше 130 г/л.

Дальнейшего прогрессирования анемии не произошло: 36-я неделя – эритроциты – $3,91 \pm 0,18 \cdot 10^{12}/л$, $\min - 3,08 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – $120,61 \pm 4,43$ г/л, $\min - 99,0$ г/л ($p > 0,05$ с start, $p < 0,05$ с 4, 12, 24 нед.), 48-я неделя – эритроциты – $3,97 \pm 0,23 \cdot 10^{12}/л$, $\min - 3,45 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – $123,71 \pm 7,41$ г/л, $\min - 102,0$ г/л ($p > 0,05$ с start, $p < 0,05$ с 4, 12, 24 нед.). К концу периода наблюдения число эритроцитов ($4,66 \pm 0,05 \cdot 10^{12}/л$, $\min - 3,97 \cdot 10^{12}/л$) ($p > 0,05$) и уровень гемоглобина ($139,72 \pm 3,51$ г/л, $\min - 117,0$ г/л) ($p < 0,05$) не отличались от стартовой величины.

После 12-й недели терапии у 24 пациентов (53,3%) диагностирована клинически выраженная рибавирин-индуцированная анемия, требующая коррекции. У 15 пациентов (33,3%) (6 чел. с генотипом 1 (28,6%) и 9 чел. с генотипами 2 и 3 (37,5%)) в связи с развитием анемии снижена доза рибавирин. Среднее снижение доз рибавирин составило $26,3 \pm 2,1\%$ от исходной дозы, продолжительностью $12,3 \pm 1,2$ недели. У 10 больных (22,2%) (4 чел. с генотипом 1 (19,0%) и 5 чел. с генотипами 2 и 3 (20,8%)) для коррекции возникшей анемии использовался эритропоэтин. Уменьшение дозы рибавирин или применение эритропоэтина последовало после 12-й недели терапии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л. Введение эритропоэтина (эпокрин) проводили по схеме: 2000 МЕ подкожно один раз в сутки №5, затем 2000 МЕ подкожно один раз через день до повышения уровня гемоглобина на 10 г/л. В дальнейшем эритропоэтин отменялся. При снижении уровня гемоглобина до критических цифр данная схема повторялась.

Биохимический ответ на 4-й неделе ПВТ получен у всех пациентов. Уровень АЛТ составил $54,71 \pm 9,25$ ед. Сократилось число пациентов с активностью АЛТ выше двух

норм – 3 чел. (6,67%) и до двух норм – 10 чел. (27,3%, $n = 33$). Выявлена нормализация биохимической активности АЛТ у 21 чел. (22,2%). При сравнении значения уровня АЛТ на 4 и 12 неделе разница не выявлена, однако число пациентов с активностью АЛТ до 45 ед. увеличилось до 34 чел. (75,6%). На 24 неделе последовало дальнейшее понижение активности фермента до $38,61 \pm 7,81$ ед. с несущественным понижением частоты полного ответа – 35 чел. (77,8%).

Длительно леченые пациенты с генотипом 1 дали хорошие результаты биохимии на 36-й ($35,03 \pm 7,12$ ед.) и 48-й ($25,12 \pm 2,51$ ед.) неделе ПВТ. На 36 неделе полный ответ фиксирован у 19 чел. (90,5%), по окончании лечения – у 20 чел. (95,2%).

Стойкий биохимический ответ на 24 неделе после финиша выявлен у 35 чел. (77,8%). Рецидив повышения АЛТ диагностирован у 10 чел. (22,2%) (до 2 норм у 2 пациентов (4,44%), выше двух норм у 8 чел. (17,7%).

Полный РВО выявлен у 40 пациентов (88,9%) (16 чел. с генотипом 1 (76,2%), 24 чел. с генотипами 2 и 3 (100%)), частичный РВО у 5 чел. (11,1%) (5 чел. с генотипом 1 (23,8%)). Полный ВО на 24 неделе ПВТ наблюдался у 44 чел. (97,8%). Отсутствие ответа выявлено у 1 чел. (2,2%). Вирусологический рецидив отмечен у 2 чел. (4,4%). Все три пациента с наличием VL на 24 неделе ПВТ были инфицированы генотипом 1. 48 недель ПВТ закончили 18 чел. с генотипом 1 (85,7%), при этом в 100% ответили на терапию. СВО после ПВТ регистрировался у 31 чел. (68,9%). Отсутствие СВО наблюдалось у 14 чел. (31,1%) (10 из 21 чел. с генотипом 1 (47,6%), 4 из 20 чел. с генотипом 2 и 3 (16,7%). Таким образом, стойкая вирусологическая ремиссия выявлена у 52,4% больных, инфицированных генотипом 1, и у 83,3% больных, инфицированных генотипами 2 и 3.

Произведен сравнительный анализ влияния снижения дозы рибавирина или назначения эритропоэтина альфа в связи с развитием анемии на процент достижения СВО. Стойкая вирусологическая ремиссия наблюдалась у 15 из 21 пациентов (71,4%), которым не снижалась доза рибавирина, у 10 из 15 больных (66,7%), которым была уменьшена доза препарата на $26,3 \pm 2,1$ % от исходной дозы, продолжительностью $12,3 \pm 1,2$ недели, у 6 из 9 чел. (66,7%), которым с целью коррекции анемии назначался эритропоэтин альфа. Межгрупповая разница по СВО не существенна ($p > 0,05$).

6 из 11 пациентов с генотипом 1 (54,5%), которым не снижалась доза рибавирина, дали СВО, что существенно не отличалось от числа ответивших больных с уменьшением дозы препарата – 3 из 6 чел. (50,0%) ($p > 0,05$) и частоты СВО у больных, которым вводился эритропоэтин – 2 из 4 чел. (50,0%). Подобная закономерность прослеживается и для пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3. Так, СВО наблюдался у 9 из 10 чел. без снижения дозы рибавирина (90%), у 7 из 9 чел. со снижением дозы препарата (77,8%), у 4 из 5 пациентов, которым вводился эритропоэтин альфа (80,0%). Несмотря на видимость большей частоты СВО в группе больных без снижения дозы рибавирина или использования эритропоэтина альфа (90,0%), ввиду немногочисленности пациентов в группах, межгрупповая разница по СВО не достоверна ($p > 0,05$).

Выводы

1. Комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита С пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином приводит к формированию стойкой вирусологической ремиссии в 68,9% случаев.

2. Пациенты, инфицированные HCV генотипом 1, через двадцать четыре недели после окончания лечения сохраняют авиремию в 52,4% случаев.

3. Наиболее высокий процент стойкой вирусологической ремиссии (83,3%) после проведения комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином выявлен у больных, зараженных HCV генотипами 2 и 3.

4. К числу нежелательных явлений комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином относится клинически выраженная рибавирин-индуцированная анемия, возникающая в 53,3% случаев и требующая коррекции.

5. В связи с развитием анемии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л на фоне комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином возникает необходимость снижения доз рибавирина или применения эритропоэтина с целью улучшения показателей красной крови.

6. Снижение доз рибавирина после двенадцатой недели комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином на

26,3 ± 2,1% от исходной дозы, продолжительностью 12,3 ± 1,2 недели не оказывает влияние на частоту стойкой вирусологической ремиссии.

7. Применение эритропоэтина альфа, спустя двенадцать недель комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином, не влияет на процент стойкого вирусологического ответа.

Список литературы

1. Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном альфа2а и рибавирином у первичных больных хроническим гепатитом С / В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин, Г.И. Сторожаков и др. // Клинич. фармакол. – 2007. – № 16(11). – С. 1–5.
2. Ковалева Н.Б. Противовирусная терапия хронического гепатита С стандартным (Роферон-А) и пегелированным интерфероном альфа2а в комбинации с рибавирином // Клинич. гепатолог. – 2009. – № 2. – С. 12–14.
3. Лопаткина Т.Н. Нежелательные эффекты противовирусной терапии хронического гепатита С модифицированным и немодифицированным интерферонами и рибавирином // Клинич. гепатолог. – 2007. – № 4. – С. 18–23.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 294 с.
5. Сюткин В.Е., Каленикова Е.И. Современные стратегии лечения хронического гепатита С препаратами пегелированных интерферонов и рибавирина // Инфекц. болезни. – 2004. – № 2(3). – С. 49–60.

6. Чуланов В.П. Молекулярные методы диагностики и оптимизация лечения хронического гепатита С // Клинич. гепатолог. – 2007. – № 3(2). – С. 19–25.

7. Dienstag J., McHutchison J., American Gastroenterological Association medical position statement on the management hepatitis C. // Gastroenterology. – 2006. – №130. – P. 225–230.

8. Dusheiko G., Nelson D., Reddy K. Оптимизация противовирусной терапии – роль рибавирина // Antiviral Therapy. – 2008. – № 13(1). – С. 23–30.

9. Ferenci P. Пегелированный интерферон и рибавирин при хроническом гепатите С, роль комбинированной терапии сегодня, завтра и в будущем // Клинич. гепатолог. – 2006. – № 3. – С. 22–32.

10. Nelson R., Davis G., Jacobson I. et al. Вирусный гепатит С: критическая оценка подходов к лечению // Клинич. гастроэнтеролог. и гепатолог. Русское издание. – 2009. – № 2(5). – С. 339–357.

Рецензенты:

Крупина Н.Е., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург;

Ольховиков А.И., д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.