

Фреze Е. Б., Хлынов И. Б., Лисовская Т.В.

Оптимизация результатов противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С и циррозом печени в его исходе

Кафедра внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России; МАУ «Городская клиническая больница №40», Городской гастроэнтерологический центр, г. Екатеринбург

Freze E.B., Khlynov I. B., Lisovskaya T.V.

Optimization of antiviral therapy results at sick with chronic hepatitis and with the cirrhosis in its outcome

Резюме

Цель. Повышение эффективности лечения хронического гепатита С и цирроза печени в его исходе на основе оптимизации отбора больных на противовирусную терапию с использованием интегральной прогностической модели. Материал и методы исследования. Проанализирована эффективность разработанной интегральной модели с использованием модуля MAP-сплайнов, для прогноза результатов противовирусной терапии. Данная модель апробирована в проспективном открытом контролируемом исследовании на 36 больных ХВГ С по сравнению с контрольной группой пациентов (35 чел.), отбор которых на ПВТ проводился с учетом рутинных предикторов. ПВТ больных ХВГ С проводилась короткодействующими интерферонами и рибавирином; больных ХВГ С с неблагоприятным исходом ПВТ и пациентов с ЦП – пегилированными интерферонами и рибавирином. Результаты. Эффективность лечения больных ХВГ С в группе, где использовалась прогностическая модель при отборе больных на ПВТ, составила 80,6% и была на 23,5% выше таковой в первой группе сравнения, $p=0,04$. Использование пегилированного интерферона у больных ХВГ С, исключенных из протокола ПВТ короткодействующими интерферонами в виду низких значений прогностических коэффициентов эффективности ПВТ, наряду с пациентами ЦП класса А, позволило достичь УВО у 42,9% больных. Заключение. Данные исследовательской работы доказывают возможность повышения эффективности комбинированной ПВТ путем оптимизации отбора больных на схему ПВТ с учетом предложенной интегральной математической модели.

Ключевые слова: интегральная прогностическая модель, противовирусная терапия, прогноз, хронический гепатит С, цирроз печени

Summary

Purpose. Increasing the efficiency of treatment of a chronic hepatitis C and a cirrhosis in its outcome on the basis of optimization of selecting patients for antiviral therapy with using the integrated prognostic model. Methods. Efficiency of the developed integrated model with use of the module of MAR-SPLINES, for the forecast of results of antiviral therapy is analysed. That model is approved in prospective open controllable research on 36 patients CVG C in comparison with control group of patients (35 people) which selection on AVT was spent taking into account routine predictors. AVT at patients CVG C was spent by short-range interferon and ribavirin; at patients CVG C with failure AVT and patients with the LC – peg-interferon and ribavirin. Results. Efficiency of treatment patients CVG C in group, where the prog-nostic model was used at selection of patients on AVT, has made 80,6 % and was on 23,5 % above that in the first group of comparison, $p=0,04$. Using the peg-interferon at patients CVG C, excluded from report AVT by short-range interferon in a kind of low values of prognostic effectiveness ratio AVT, along with patients sick LC class A, has allowed to reach RVA at 42,9 % of patients. Conclusions. Data of research work proves the possible increasing efficiency of combined AVT by optimization selection of patients on scheme AVT taking into account offered integrated mathematical model.

Keywords: integrated predictive model, antiviral therapy, prognosis, chronic hepatitis C, cirrhosis

Введение

Проблема эффективности противовирусной терапии (ПВТ) хрониче-ского вирусного гепатита С (ХВГ С) остается актуальной до настоящего времени [1-5]. Это связано как с отсутствием желаемых результатов при назначении комбинированной ПВТ со стандартным (короткодействующим) интерфероном- α (ИФН- α), которая до сих пор широко используется в ряде стран, в том числе и России, так и невозможностью проведения полноценных курсов ПВТ с пегилированным ИФН- α (Пег-ИФН- α) всем нуждающимся в ней больным в связи с его высокой стоимостью [6-8]. Немаловажную роль в отсутствии достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) играет и отбор больных на ПВТ без учета достоверных прогностических критериев ее эффективности [9, 10, 12].

Используемые до настоящего времени предикторы эффективности ПВТ не всегда имеют высокую прогностическую ценность. Так, некоторые из них разработаны и апробированы на схемах комбинированной ПВТ, включающей Пег-ИФН- α , и не изучались непосредственно для ПВТ на основе короткодействующих ИФН- α [10, 11, 13, 14]. Кроме того, прогностическая эффективность была определена изолированно для каждого из критериев без учета их интегрального значения для достижения УВО. В то же время, на практике крайне редко встречаются больные ХВГ С, которым планируется ПВТ, с сочетанием всех прогностических факторов, характерных для «идеального» пациента. Увеличивающееся с каждым годом количество пациентов, нуждающихся в противовирусном лечении ХВГ С, а также высокая стоимость ПВТ, даже с использованием короткодействующего ИФН- α , диктует необходимость строгого отбора больных на ПВТ с целью эффективного использования материальных затрат при выборе ее схемы.

Исходя из вышеизложенного, *целью* настоящего исследования являлось повышение эффективности лечения хронического гепатита С и цирроза печени в его исходе на основе оптимизации отбора больных на противовирусную терапию с использованием эффективной прогностической модели.

Материалы и методы

На первом этапе работы проведено ретроспективное исследование историй болезни и амбулаторных карт 111-ти пациентов с хроническим гепатитом С и 42-х – с вирусным циррозом печени (ЦП) класса А в исходе ХВГ С, наблюдавшихся в Городском гастроэнтерологическом центре г. Екатеринбурга с 2005 г. по 2010 г. Всем больным была проведена ПВТ короткодействующим ИФН-альфа по 3 млн. ЕД 3 раза в нед. и рибавирином в дозе 12,5 мг/кг веса в сутки. Длительность лечения составила 24 или 48 недель в зависимости от вирусного генотипа.

Была изучена информативность различных предикторов достижения УВО: пол, возраст, ИМТ, генотип HCV, вирусная нагрузка, степень фиброза, и уровень АЛТ до начала лечения. Кроме того, изучались не описанные ранее параметры прогноза при лечении с применением короткодействующих ИФН- α 2 и рибавирина:

быстрый вирусологический ответ, уровень АЛТ к концу 4-й недели ПВТ, базовый уровень ферритина сыворотки крови.

Для отбора больных на ПВТ короткодействующим ИФН- α и рибавирином была разработана и предложена интегральная прогностическая модель эффективности ПВТ, включающая предикторы, продемонстрировавшие наибольшую прогностическую ценность по результатам первого этапа исследования. Интегральная модель была разработана на основе модуля Многомерных Адаптивных Сплайнов (Multivariate Adaptive Regression Splines, MAP - сплайнов) в системе Statistica [15, 16].

Прогностическая модель являлась динамической, учитывающей не только исходные (до лечения) параметры у каждого пациента, но и их динамику в процессе ПВТ. До начала ПВТ рассчитывался прогностический регрессионный коэффициент К1 УВО, учитывающий 4 наиболее информативных показателя:

$$K1\text{УВО} = 1,02 - 0,24 \times C\Phi - 0,002 \times \max(0; \text{ферритин} - 197,2) + 0,2 \times \text{ВН} + 0,17 \times \text{генотип}$$

где ВН (вирусная нагрузка) = 0 или 1 балл в зависимости от уровня вiremии (0 – низкая; 1 – высокая); CФ (степень фиброза) = степень фиброза, то есть ГИС в баллах по METAVIR (0; 1; 2; 3; 4);

генотип = 0 или 1 балл в зависимости от первого (0) или не первого (1) генотипа вируса у пациента;

ферритин = числовое значение уровня ферритина, мкг/мл;

\max = функция, возвращающая наибольшее число из двух: при показателе «ферритин-197,2» < 0 значение функции = 0;

При значении К1 УВО $\geq 0,66$ – прогноз эффективности определялся как благоприятный; при значении К1 УВО = 0,4-0,65 – прогноз эффективности определялся как сомнительный; при значении К1 УВО < 0,4 – прогноз достижения УВО расценивался как неблагоприятный, и этим пациентам было рекомендовано лечение схемой с использованием Пег-ИФН- α 2.

В процессе проведения ПВТ (к концу 4-й недели) рассчитывался динамический коэффициент К2 УВО, включающий в себя 3 параметра: показатель базового коэффициента К1 УВО, факт наличия или отсутствия БВО и уровень АЛТ на 4 неделе лечения:

$$K2\text{УВО} = K1\text{УВО} - 0,2 + 0,22 \times \text{БВО} + 0,01 \times \max(0; 40 - \text{АЛТ}4)$$

где БВО = 0 или 1 балл в зависимости от наличия (1) или отсутствия (0) БВО;

АЛТ4 = числовое значение АЛТ, МЕ/мл;

\max = функция, возвращающая наибольшее число из двух: при показателе «40-АЛТ4» < 0 значение функции = 0;

При показателях $K2 \geq 0,5$ прогноз достижения УВО расценивался как благоприятный и ПВТ была продолжена. При значениях $K2 < 0,5$, в связи с высокой вероятностью не достижения УВО, продолжение данной схемы ПВТ (с короткодействующими ИФН- α 2) было нецелесообразно в виду дальнейших напрасных финансовых потерь, а также риска возможных нежелательных явлений.

Таким больным отменялось дальнейшее проведение ПВТ короткодействующими ИФН- $\alpha 2$ и предлагалась терапия Пег-ИФН- $\alpha 2$.

Для анализа эффективности отбора на ПВТ с учетом прогностической математической модели были сформированы 2 группы больных ХВГ С в зависимости от применяемой модели прогноза.

На втором этапе было проведено проспективное открытое контролируемое рандомизированное исследование. В зависимости от применяемой модели прогноза результатов ПВТ было сформировано две группы сравнения. Группы рандомизированы методом «конвертов» и являлись сопоставимыми по возрасту, полу и основным клинико-вирусологическим показателям (стадии фиброза, исходной вирусной нагрузке, вариантам генотипа HCV, стартовому уровню АЛТ), от $p=0,06$ до $p=1$. Табл. 1.

В первой группе сравнения (контрольной) из 39 больных ХВГ С закончили исследование 35 пациентов (19 (54,3%) мужчин, 16 (45,7%) женщин), назначение и прогнозирование исходов ПВТ у которых осуществлялось с учетом рутинных параметров; возраст пациентов составил 32,0 (30,0–33,0) года. Трое человек выбыло из исследования из-за неявки на контрольные осмотры; один - из-за побочных эффектов ПВТ (лейкопения $0,9 \times 10^9/л$ за счет нейтропении $0,48 \times 10^9/л$).

Во второй группе сравнения из 38 больных ХВГ С закончили исследование 36 пациентов (19 (52,8%) мужчин и 17 (47,2%) женщин), отбор и прогноз достижения УВО у которых осуществлялся на основе интегральной математической модели; возраст пациентов составил 29,0 (27,0–32,0) лет. Два человека выбыло из исследования в связи с неявкой на контрольный осмотр.

На проспективном этапе исследования пациентам с ХВГ С назначалась схема терапии, которая включала стандартный ИФН- $\alpha 2$ в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю и рибавирин 15 мг/кг массы тела.

Расчет $K1УВО$ у всех больных ЦП класса А продемонстрировал значения ниже 0,4, что свидетельствовало об исходно неблагоприятном прогнозе результатов ПВТ с использованием короткодействующих интерферонов.

Больным ХВГ С с неблагоприятным прогнозом достижения УВО (при $K1УВО < 0,4$ и $K2УВО < 0,5$), и всем пациентам с ЦП класса А назначался Пег-ИФН- $\alpha 2b$ в дозе 1,5 мг/кг веса и рибавирин в дозе 12,5 мг/кг веса. Длительность лечения для пациентов с «не первым» генотипом составляла 24 нед., для пациентов с первым генотипом HCV – 48 нед. Данные пациенты (5 чел. с ХВГ С и 30 чел. с ЦП класса А) составили отдельную группу наблюдения по эффективности ПВТ с применением Пег-ИФН- $\alpha 2b$ и анализу побочных явлений. Из 35-ти больных закончили исследование 18 мужчин и 10 женщин. Пациенты выбыли из исследования из-за побочных эффектов ПВТ: у 4-х прогрессирующая тромбоцитопения, у 2-х прогрессирующая анемия и у одного - депрессия. Возраст пациентов составил 39,0 (32,0–44,0) лет.

Анализ эффективности ПВТ в проспективных группах проводился по динамике снижения АЛТ и виремии, определяемых с помощью биохимического анализа крови и метода количественной ПЦР. Основной целью ПВТ являлось, безусловно, достижение УВО (авиремия через 24 недели после окончания лечения).

Результаты и обсуждение

Всем больным ХВГ С в первой группе сравнения (контрольной) независимо от совокупности прогностических факторов назначалась схема ПВТ с применением короткодействующих ИФН- α в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения и Социального Развития РФ №571 от 21.07.2006. [17]. Пациентам второй группы также назначалась ПВТ, однако, применение короткодействующих ИФН осуществлялось с учетом значения $K1УВО$. В данной группе $K1УВО > 0,6$ отмечался у 6

Таблица 1. Характеристика больных хроническим гепатитом С (n=71)

Параметр	Больные хроническим гепатитом С		Достоверность различий между группами, p
	Первая группа, n=35	Вторая группа, n=36	
	M (25–75)		
Возраст, лет	32,0 (30,0–33,0)	29,0 (27,0–32,0)	0,06
Исходная вирусная нагрузка, коп/мл	$1,54 \times 10^6$ ($1 \times 10^5 - 2,4 \times 10^6$)	$1,0 \times 10^6$ ($1 \times 10^5 - 2,98 \times 10^6$)	0,59
Уровень базовой АЛТ, МЕ/л	106,0 (88,0–221,0)	105,0 (59,0–158,0)	0,53
Уровень базового ферритина, мкг/л	197,4 (91,5–327,3)	112,5 (82,8–203,0)	0,1
	Относительная частота, %		
Пол			
мужчины	54,3	52,8	1,0
женщины	45,7	47,2	
Генотип вируса			
1	34,3	44,4	0,33
2/3	65,7	55,6	
Стадии фиброза по METAVIR, баллы			
0	8,6	5,6	0,91
1	48,6	55,6	
2	22,9	22,2	
3	20,0	16,7	

Примечание. n – количество пациентов

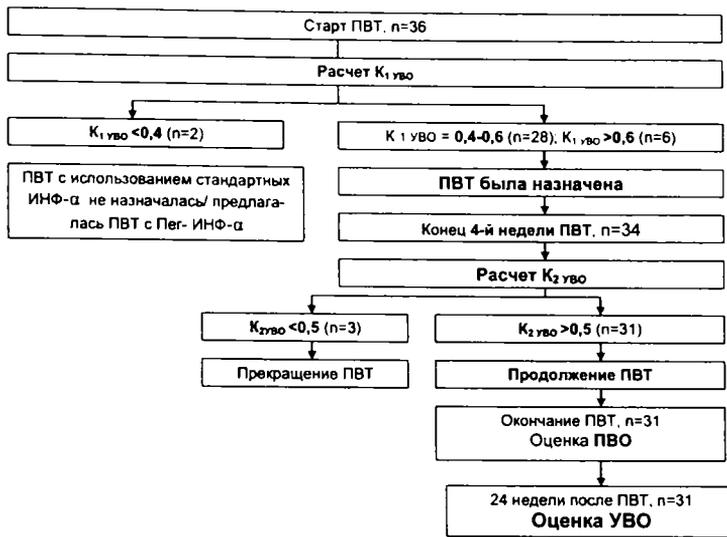


Рис.1. Алгоритм применения интегральной прогностической модели в назначении ПВТ (со стандартным ИФН-α) у больных ХВГ С

чел. (16,7%); $K1_{УВО}$ от 0,4 до 0,6 – у 30 чел (83,3%). Этим больным была назначена вышеназванная схема ПВТ. Два пациента с заведомо плохим прогнозом ПВТ ($K1_{УВО}=0,32$ и $0,19$ соответственно) были исключены из дальнейшего исследования в связи с предложенным переводом на комбинированную ПВТ с Пег-ИФН-α2.

При динамическом исследовании пациентов к концу 4-й недели лечения показатели АЛТ в группе пациентов, отбор на ПВТ которых происходил на основании прогностической модели, достоверно снизились (с $105,0 (59,0-158,0)$ МЕ/л до $27,5 (23,0-35,8)$ МЕ/л, $p<0,001$). «Быстрый биохимический ответ» (нормализация АЛТ к концу 4-й недели) получен у 27 (75%) пациентов, что было достоверно больше по сравнению с показателями первой группы : у 14 чел. (40%), $p=0,01$.

БВО во второй группе сравнения получен у 30 (83,3%) пациентов, в отличие от 20 чел. (57,1%) первой группы, $p=0,02$. Из них 5 чел. имели стартовый $K1_{УВО} > 0,6$ (благоприятный прогноз), а 25 чел. – значения $K1_{УВО}$ в диапазоне от 0,4 до 0,6 (сомнительный прогноз).

Всем пациентам второй группы в конце 4-й недели ПВТ рассчитывался интегральный коэффициент $K2_{УВО}$.

Как АЛТ на 4-й неделе, так и БВО имели высокую информативность в отношении УВО ($r = -0,51$ и $r=0,62$ соответственно, $p<0,001$). В то же время, отмеченная незначительная корреляционная связь между ними ($r = -0,48$, $p<0,001$), диктовала необходимость включения в формулу $K2_{УВО}$ обоих параметров, что усиливало прогностическое значение $K2_{УВО}$ и математической модели в целом.

Расчет $K2_{УВО}$ на данном сроке ПВТ позволил скорректировать тактику лечения (перевод на Пег-ИФН-α2, прекращение лечения или продолжение начатой схемы ПВТ) у конкретного пациента. Рис. 1.

У 3-х (8,8%) пациентов значения $K2_{УВО}$ были $< 0,5$

(0,39; 0,44; 0,41 соответственно), и этим больным начата схема ПВТ была прекращена и предложено продолжить лечение с использованием Пег-ИФН-α2. Все эти больные имели изначально по коэффициенту $K1_{УВО}$ сомнительный прогноз (0,45; 0,49; 0,42 соответственно).

Остальные 31 чел. (91,2%) имели значения $K2_{УВО} > 0,5$ и продолжали ПВТ короткодействующими интерферонами. Следует подчеркнуть, при этом, что у 6-ти из них $K1_{УВО}$ был $> 0,6$ (благоприятный прогноз), и всем этим пациентам был подтвержден благоприятный прогноз достижения УВО при расчете $K2_{УВО}$. У 25 чел., продолживших ПВТ после 4-й недели, значения $K1_{УВО}$ были в диапазоне от 0,4 до 0,6 (со-мнительный прогноз).

Устойчивый ответ на лечение во второй группе сравнения был отмечен у 29 из 36 включенных в протокол исследования пациентов, то есть, эффективность лечения составила 80,6% и была на 23,5% выше таковой в первой группе сравнения (контрольной), $p=0,04$. При этом, эффективность ПВТ для пациентов даже с первым генотипом HCV составила 68,8% , а для больных с «не первым» генотипом достигла 90%. Рис. 2.

Интегральная прогностическая модель эффективности ПВТ у больных ХВГ С имела чувствительность – 100%, и специфичность – 71,4%. Диагностическая эффективность прогностической модели составила 85,7%, в отличие от показателя первой группы, где прогноз достижения УВО проводился с учетом рутинных предикторов – 51,4%, $p<0,05$.

Больные, исключенные из протокола лечения короткодействующими интерферонами, наряду с пациентами ЦП класса А продемонстрировали устойчивый вирусологический ответ на лечение с использованием пегилированных интерферонов в 42,9%, что соответствует результатам других клинических исследований эффективности Пег- ИФН у данной категории пациентов [4; 9].

Данные исследовательской работы доказывают воз-

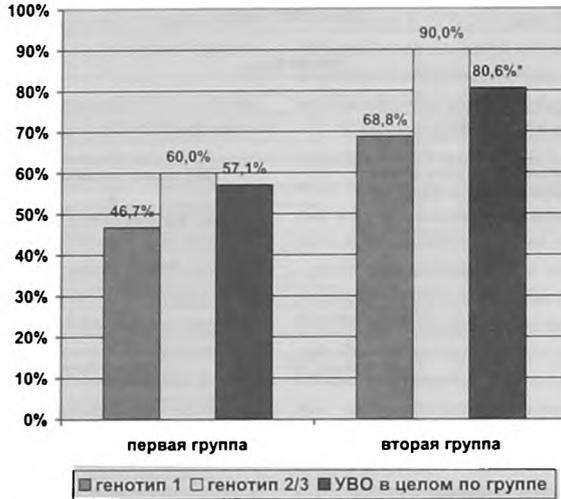


Рис.2. Вирусологического мониторинга у больных ХВГ С, %:
*p=0,04 (p – достоверность различий между группами)

возможность повышения эффективности комбинированной ПВТ путем оптимизации отбора больных на схему ПВТ с применением короткодействующих ИФН-α и рибавирина, а также ее дальнейшей коррекции.

Проведенное рандомизированное, проспективное, контролируемое, открытое исследование свидетельствует о достоверной эффективности интегральной прогностической модели при отборе больных на ПВТ по сравнению с рутинными предикторами. Это подтверждается значительно более высоким процентом достижения УВО (80,6% соответственно) в группе пациентов ХВГ С, для которых были рассчитаны К1УВО и К2УВО.

Интегральная прогностическая модель эффективности ПВТ у больных ХВГ С имела чувствительность – 100%, и специфичность – 71,4%. Диагностическая эффективность прогностической модели составила 85,7%.

Больным ХВГ С с неблагоприятным прогнозом достижения УВО при применении короткодействующих интерферонов, а также пациентам с ЦП класса А в исходе гепатита С целесообразно использовать пегилированные интерфероны в комбинированной противовирусной терапии.

Выводы

При отборе больных ХВГ С на ПВТ рекомендовано использовать коэффициенты интегральной прогностической модели: при значении К1 УВО <0,4 проведение ПВТ

с применением короткодействующих ИФН-α не целесообразно в виду низкой вероятности достижения УВО.

Для коррекции курса ПВТ необходимо учитывать показатели АЛТ и БВО к концу 4-й недели лечения. При низких значениях К2УВО (<0,5) рекомендовано прекращение курса ПВТ короткодействующими ИФН-α и/или перевод на комбинированную ПВТ с пегилированным ИФН-α в связи с неблагоприятным прогнозом достижения УВО при дальнейшем лечении.

Пациентам ЦП (HCV) класса А, учитывая исходно неблагоприятный прогноз результатов ПВТ с использованием короткодействующих интерферонов целесообразно применение комбинированной ПВТ с пегилированными интерферонами.■

Фрезе Е. Б., - очный аспирант кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «УГМА» Минздрава России; Хлынов И. Б., - к.м.н., заведующий Городским гастроэнтерологическим центром МАУ «Городская Клиническая Больница №40» г. Екатеринбург; Лисовская Т.В., - д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «УГМА» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: Фрезе Елена Борисовна, 620131 г. Екатеринбург, ул. Заводская 46а-40, тел. 89122825500, e.freze@yandex.ru

Литература:

- Gonzalez SA., Keeffe EB Chronic viral hepatitis: epidemiology, molecular biology, and antiviral therapy. A Journal And Virtual Library 2011; 16: 225-50.
- The smoldering epidemic. The number of new cases of hepatitis C is down, but millions are chronically infected and may not know it. Harvard Health Letter From Harvard Medical School 2010; 35 (11): 1-3.
- Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, et al. Hepatitis C: diagnosis and treatment. American Family Physician 2010; 81(11): 1351-7.
- Foster G, Mathurin P. Current treatment of hepatitis C. Antiviral Therapy 2008; 13 (Suppl 1): 3-8.

5. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *Journal Of Hepatol* 2011; 55 (2): 245-64.
6. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2010; № 6: 4-60.
7. Богомолов П.О., Буевров А.О., Дубинина Н.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном альфа. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; № 6: 17-22.
8. Zaman A, Fennerty MB, Keeffe EB. Systematic review: peginterferon vs. standard interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:661-670
9. Sulkowski MS, Viering J, Bown K, et al. Probability of sustained virological response in associated with the magnitude of HCV RNA reduction at week 4 of treatment with peginterferon plus ribavirin: results of the IDEAL trial. *Hepatology* 2008; 48(Suppl):1868.
10. Trapero-Marug6n M, Mendoza J, Moreno Monteagudo JA, et al. Current antiviral combination therapy for chronic hepatitis C patients who failed to interferon alfa-based treatment. *Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics* 2011; 36 (6): 695-703.
11. Lindh M, Arnholm B, Eilard A et al. Hepatitis C treatment response kinetics and impact of baseline predictors. *Journal Of Viral Hepatitis* 2011;18 (6): 400-407.
12. Qureshi S, Batool U, Iqbal M, Burki UF, Khan NU. Pre-treatment predictors of response for assessing outcomes to standard treatment in infection with HCV genotype 3. *Journal Of The College Of Physicians And Surgeons* 2011; 21 (2):64-68.
13. Tohra SK, Taneja S, Ghosh S et al. Prediction of sustained virological response to combination therapy with pegylated interferon alfa and ribavirin in patients with genotype 3 chronic hepatitis C. *Digestive Diseases And Sciences* 2011; 56 (8): 2449-55.
14. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon-alfa-2a and Ribavirin. *Hepatology* 2005; 43:425-433.
15. Гланц Ст. А. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / Ст. А. Гланц. - М.: Практика. - 2009. - 459 с.
16. Friedman, JH. Multivariate Adaptive Regression Splines. *Annals of Statistics* 1991; 19(1):1-67.
17. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим вирусным гепатитом С: приказ Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21.07.2006 г. №571.