

Кузнецов П.Л.¹, Борзунов В.М.¹, Бессонова Е.Н.², Удилов В.С.³, Рузанов Е.В.¹

Взаимосвязь предикторов эффективности комбинированной противовирусной терапии с проявлениями синдрома эндогенной интоксикации у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

1 - кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; 2 - гастроэнтерологическим отделением ГУЗ «СОКБ №1, г.Екатеринбург; 3 - инфекционное отделения № 3 МУ «ГКБ № 40», г. Екатеринбург

Kuznetsov P.L., Borzunov V.M., Bessonova E.N., Udilov V.S., Ruzanov E.V.

The relationship predictors of effectiveness of combined antiviral therapy of the syndrome of endogenous intoxication in the patients with chronic viral hepatitis C

Резюме

Предикторами эффективности комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С считают: генотип вируса, исходный уровень вирусемии, возраст, пол, расу, массу тела, исходный уровень активности аланинаминотрансферазы, выраженность фиброза печени, путь передачи, генетический полиморфизм гена IL-28B, синдром перегрузки железом, длительность инфицирования, приверженность пациента к лечению, схема терапии. Распространение хронического вирусного гепатита С среди молодёжи с одной стороны и увеличение частоты стойкого вирусологического ответа на терапию в юношеском возрасте с другой, диктуют необходимость адекватного подхода к лечению данной группы пациентов. Оценка уровня эндогенной интоксикации в период лечения и дальнейшего наблюдения при хроническом вирусном гепатите С показывает срыв компенсаторных механизмов дезинтоксикационной функции печени, регистрируемом и после проведённой противовирусной терапии.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, предикторы вирусологического ответа, эндогенная интоксикация

Summary

Predictors of the effectiveness of combined antiviral therapy of chronic hepatitis C virus believe: the genotype of the virus, the initial level of viremia, age, sex, race, body weight, the initial level of alanine aminotransferase activity, the severity of fibrosis of the liver, route of transmission, genetic polymorphism of IL-28, syndrome of iron overload, duration of infection, adherence to treatment, scheme of therapy. The prevalence of chronic viral hepatitis C infection among young people on the one hand and the increase in frequency stable virologic response to therapy in adolescence on the other, dictate the need for an adequate approach to the treatment of these patients. Assessment of the level of endogenous intoxication in the period of treatment and further observation with chronic viral hepatitis C shows the failure of compensatory mechanisms detoxifying function of the liver, check-in and after the antiviral therapy.

Key words: viral hepatitis C, predictors of virologic response, endogenous intoxication

Введение

Вирусный гепатит С является одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире в связи с широкой распространённостью, склонностью к хроническому течению и серьезными последствиями – формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

По данным ВОЗ в настоящее время в мире насчитывается более 175 млн. больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), а количество инфицированных HCV-инфекцией достигает 500 млн. человек [1, 2, 3]. В России носителей HCV не менее 2 млн. человек, а частота выявления лиц с наличием анти-HCV в крови в раз-

ных регионах РФ заметно варьирует (от 0,7-1,1 до 4,5%), по Уральскому округу она составляет 2,4-2,7% [4].

Генетическая неоднородность HCV обусловлена мутациями, возникающими в ходе репликации вируса в организме человека. Выделяют 6 генотипов и более 90 субтипов HCV. На территории России преобладают 1b и 3a генотипы [5].

Вирусный гепатит С среди взрослых регистрируется в 3-4 раза чаще, чем у детей. Тем не менее, в педиатрической практике эта проблема остается весьма актуальной. Во-первых, имеет место высокая инфицированность вирусными гепатитами женщин детородного возраста, а

значит, и возможность передачи инфекции от матери к ребенку. Частота перинатального инфицирования детей от матерей при ВГС составляет от 1,0 до 29,0% [6, 7, 8]. Во-вторых, получившие в последние годы широкое распространение ранние беспорядочные сексуальные связи и внутривенное введение психоактивных веществ. Именно поэтому более 40% больных ХВГС получают эту инфекцию на рубеже перехода во взрослую жизнь [9]. Отсюда становится очевидным пристального внимания на пациентах юношеского возраста: 17-21 год – юноши и 16-20 лет – девушки [10].

Подходы к лечению ХВГС за последнее десятилетие существенно усовершенствовались. Произошел переход от монотерапии стандартным интерфероном- α к комбинированной терапии ИФН- α и синтетического нуклеозидного аналога рибавирина. Это современный лицензированный стандарт лечения ХВГС [11]. Согласно приказу Министерства здравоохранения и Социальной Развития РФ №571 от 21.07.2006 в стандартах медицинской помощи больным ХВГС с основными препаратами для противовирусной терапии (ПВТ) являются стандартный ИФН- α (a2a, a2b), либо пегилированный ИФН- α в комбинации с рибавирином [12].

Критерием эффективной терапии ХВГС принято считать неопределяемый уровень HCV РНК через 24 недели после завершения проводимого лечения, который характеризуется как стойкий вирусологический ответ. Выделяют целый ряд факторов, определяющих эффективность лечения: генотип вируса, исходный уровень вирусемии, возраст, пол, раса, масса тела, исходный уровень активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), выраженность фиброза печени, путь передачи, генетический полиморфизм гена IL-28B, синдром перегрузки железом, длительность инфицирования, приверженность пациента к лечению, схема терапии.

Вирусный генотип является одним из значимых предикторов эффективности противовирусной терапии. Вследствие повышенной скорости мутаций, присущей 1b генотипу HCV его считают наиболее хронизирующим и сложным для терапии. Напротив, в сравнении с 1 и 4 генотипами HCV 2 и 3 генотипы являются наиболее поддающимися лечению [5].

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) регистрируется при многих патологических состояниях организма человека, в том числе и при вирусных гепатитах. Цитолиз гепатоцитов при поражении печени вирусами гепатитов В и С приводит к снижению её дезинтоксикационной и белоксинтезирующей функции, что приводит к нарастанию синдрома эндогенной интоксикации. Состояние молекулы сывороточного альбумина, характеризующее ее связывающую способность, достоверно отражает течение СЭИ, и может быть использовано в качестве критерия прогноза, тяжести течения и исхода заболевания, а также эффективности проводимой терапии. Существует три причины способные изменить эффективную концентрацию альбумина (ЭКА): 1. потеря альбумина (снижение общей концентрации альбумина (ОКА)); 2. загрузка альбумина метаболитами (билирубином, токси-

нами и другими ароматическими метаболитами); 3. изменение конформации молекулы альбумина. Индекс резерва связывания альбумина (РСА=ЭКА/ОКА \times 100%) не зависит от концентрации альбумина, характеризует только состояние его молекулы и расценивается как маркер интоксикации, достоверно отражающий статус интоксикации организма. Его динамика достоверно связана с морфофункциональным состоянием печени. Нарушение функции печени как острое, так и хроническое приводит к снижению РСА и повышению индекса токсичности (ИТ=ОКА/ЭКА-1). Доказано увеличение маркеров синдрома эндогенной интоксикации в зависимости от степени тяжести процесса. Отмечается сохранение маркеров эндогенной интоксикации при течении ХВГС в фазу репликации вируса [13].

Цель исследования – оценить предикторы, влияющие на эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С во взаимосвязи с показателями синдрома эндогенной интоксикации.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациентки, находившиеся под наблюдением в ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1» и МУ «Городская клиническая больница №40». Наблюдалось 87 пациентов с подтвержденным диагнозом хронического вирусного гепатита С. Из них 52 мужчин (59,77%) и 35 женщин (40,23%). Возраст больных колебался от 16 до 52 лет и в среднем составил 34,3 \pm 3,7 лет.

Критериями включения в исследование были:

1. Подтверждение диагноза хронического вирусного гепатита С методом ИФА и обнаружением в крови HCV RNA методом ПЦР.
2. Обнаружение 2 или 3 генотипа HCV.
3. Высокая вирусная нагрузка (более 2,0 \times 10⁶ копий/мл).
4. Повышение концентрации в крови аланинаминотрансферазы более 2 норм.
5. Приверженность пациента к комбинированной ПВТ.
6. Длительность комбинированной противовирусной терапии составила 24 недели.

Диагноз ХВГС верифицирован определением содержания вирусной РНК в ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, г. Москва), а генотипирование проводилось с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-генотип» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, г. Москва). Использовалась также серологическая диагностика – нахождение антител к структурным и неструктурным белкам методом ИФА в сыворотке крови с помощью тест-систем ЗАО «Вектор Бест» III поколения. По результатам генотипирования у 24 человек (27,59%) обнаружен 2 генотип, у 63 человека (72,41%) – 3 генотип. Определена вирусная нагрузка, которая составила в среднем 3,9 \times 10⁶ \pm 1,8 \times 10⁶ копий/мл, с интервалом от 2,0 \times 10⁶ копий/мл до 6,1 \times 10⁶ копий/мл. Уровень АЛТ в крови в

среднем составил $230,4 \pm 28,6$ ЕД, с интервалом от 80 ЕД до 576 ЕД.

Все больные получали комбинированную противовирусную терапию, которая включала сочетание интерферона-альфа 2b и рибавирина. Назначался препарат ИФН- α 2b (альтевир) в дозе 3 млн. МЕ через день внутримышечно в течение 24 недель. Рибавирин назначался исходя из массы тела больного (13-15 мг/кг в сут.). У 12 пациентов (13,79%) в связи с развитием анемии доза рибавирина была снижена. Уменьшение дозы происходило после 12 недели ПВТ при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л. Среднее снижение дозы составило $26,3 \pm 2,1\%$ от исходной дозы.

Четырёхкратно проводился вирусологический мониторинг через 4, 12, 24 недели ПВТ и через 24 недели после окончания терапии. В качестве вирусологического ответа принимался неопределяемый уровень РНК HCV в крови. Мониторинг вирусологического ответа осуществлялся через 4 недели терапии (быстрый вирусологический ответ (БВО)), через 12 недель (ранний вирусологический ответ: полный (РВО) – при отсутствии РНК HCV в крови и частичный (ЧРВО) – при снижении уровня в $\geq 2 \log$ от исходного и с сохранением минимальной вирусемии), через 24 недели (поздний вирусологический ответ (ПВО)) и через 24 недели после завершения ПВТ (стойкий вирусологический ответ (СВО)).

Помимо вирусологического ответа анализировался биохимический ответ - нормализация уровня АЛТ (≤ 40 МЕ/л), что приравнивалось к полному биохимическому ответу. Динамика АЛТ оценивалась на 4, 12 и 24 неделе ПВТ и через 24 недели после терапии. Повторное повышение уровня АЛТ расценивалось как биохимический рецидив.

Осуществлялся контроль уровня общего, прямого и непрямого билирубина в крови, показатели общего анализа крови: уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, показатели функции щитовидной железы. Помимо лабораторных показателей при каждом визите оценивали жалобы пациента.

Проведено исследование характера изменений свойств связывающих центров сывороточного альбумина, где использован флуоресцентный метод определения ОКА, ЭКА, РСА и ИТ. Показатели измеряли на приборе «АКЛ-01» (Россия) с помощью наборов реактивов «Зонд-Альбумин» (производство НИМВЦ «Зонд», Москва) [14]. Динамика маркёров синдрома эндогенной интоксикации оценивалась на 4, 12, 24 неделе от начала терапии и 24 неделе после ПВТ. Для оценки достоверности различий определены показатели связывающих центров альбумина у 40 практически здоровых человек (21 мужчина и 19 женщин, средний возраст $31 \pm 1,6$ лет). В группе здоровых лиц ЭКА составила $36,8 \pm 1,8$ г/л, ОКА - $41,7 \pm 1,9$ г/л, ЭКА/ОКА - $88,2 \pm 3,1\%$ и ИТ - $0,17 \pm 0,05$.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6,0». Количественные показатели сравнивали с помощью метода Манна-Уитни, а качественные – с помощью критерия χ^2 по Пирсону или точ-

ного метода Фишера. Равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента. Возможные предикторы вирусологического ответа анализировали с помощью метода логистической регрессии. При этом пациентов распределяли на группы с учётом медианы возраста, активности АЛТ, вирусной нагрузки HCV RNA и показателей СЭИ. Критерием статистической значимости было значение $p < 0,05$ [15].

Результаты и обсуждение

Эффективность ПВТ оценивалась по вирусологическому и биохимическому ответу с учётом данных СЭИ исходя из предикторов. В качестве исходного предиктора был взят половой признак. Пациенты распределены на две группы: мужчин и женщин. В группе мужчин на 4 неделе терапии БВО достигнут у 28 человек (53,85%) и у 36 чел. (69,23%) отмечалась нормализация уровня АЛТ в крови. Следует отметить, что показатели биохимического ответа опережают вирусологический ответ в данной группе. В группе женщин БВО достигнут у 30 человек (85,71%), что значительно больше в сопоставлении с мужчинами ($p < 0,05$). Норма АЛТ зарегистрирована также у 30 женщин (85,71%). Вирусологический и биохимический ответы совпадали.

Через 12 недель от начала терапии полный РВО в группе мужчин отмечался у 37 человек (71,15%), а нормализация АЛТ произошла у 40 мужчин (76,92%). Частичный РВО отмечался у 5 чел. (9,62%), причём, только у 2 из них (3,85%) произошла нормализация АЛТ, что отмечает запоздалый биохимический ответ. В группе женщин у 34 человек (97,14%) отмечалась отсутствие РНК HCV в крови, что было достоверно выше ($p < 0,05$), и у всех отмечалась нормализация АЛТ (100%). У 1 женщины (2,86%) отмечался ЧРВО без нормализации АЛТ.

К окончанию ПВТ эффективность в группе мужчин подтверждена у 42 чел. (80,77%), в группе женщин эффективность составила 100%, что было достоверно выше, чем в группе мужчин ($p < 0,05$). Через 24 недели после окончания проведённой ПВТ СВО в группе женщин сохранялся у 35 чел. (100%), а в группе мужчин составил 40 чел. (76,92%). Во всех этих случаях вирусологический и биохимический ответы совпадали. У 2 мужчин развился рецидив, причём оба на 12 неделе терапии показали ЧРВО, а у одного из них к 24 неделе отмечено увеличение АЛТ > чем в 2 раза (Таблица 1).

Динамика маркёров эндогенной интоксикации в группе мужчин, достигших вирусологического ответа после 4 недели ПВТ в среднем показала следующие изменения: РСА - $57,4 \pm 1,2\%$, ИТ - $0,78 \pm 0,21$. На 12 неделе отмечалось улучшение: РСА - $63,2 \pm 1,3\%$, ИТ - $0,70 \pm 0,19$. На 24 неделе терапии: РСА - $77,6 \pm 1,0\%$, ИТ - $0,32 \pm 0,2$. После 24 недель по окончании терапии показатели не пришли в норму: РСА - $81,2 \pm 1,2\%$, ИТ - $0,25 \pm 0,09$.

В группе женщин на 4 неделе ПВТ показатели соответствовали меньшей выраженности СЭИ: РСА - $64,4 \pm 1,8\%$, ИТ - $0,69 \pm 0,15$. Такая тенденция прослеживалась и в последующие недели контроля: на 12 неделе - РСА - $69,4 \pm 1,7\%$, ИТ - $0,58 \pm 0,11$, на 24 неделе

Таблица 1. Предиктор вирусологического ответа по половой принадлежности у больных ХВГС

	4 неделя		12 неделя				24 неделя		48 неделя	
	БВО		пРВО		чРВО		ПВО		СВО	
Мужчины (n=52)	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
		28	53,85	37	71,15	5	9,62	42	80,77	40
Норма АЛТ (чел.)	36	69,23	40	76,92	2	3,85	41	78,85	40	76,92
Женщины (n=35)	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	30	85,71	34	97,14	1	2,86	35	100	35	100
Норма АЛТ (чел.)	30	85,71	35	100	—	—	35	100	35	100
	p<0,05		p<0,05		p>0,05		p<0,05		p<0,05	

Примечание: p – достоверность различий между сравниваемыми группами

– РСА – 80,4±1,4%, ИТ – 0,28±0,07, на 48 неделе – РСА – 85,5±1,5%, ИТ – 0,25±0,12.

Показатели СЭИ в двух группах сравнения демонстрировали уменьшение ИТ и увеличение РСА в сопоставлении с вирусологическим ответом на ПВТ, однако даже после 24 недель по окончании лечения не достигли нормальных показателей, что указывает на срыв компенсаторных возможностей печени после вирусного поражения, а также формирование и прогрессирование фибротических изменений органа.

Одним из важных предикторов вирусологического ответа является возраст пациента. Каждые 10 лет, прожившие больным ХВГС, снижают эффективность ПВТ примерно на 7% [50]. Пациенты были распределены по возрасту на группу юношеского возраста (юноши до 21 года и девушки до 20 лет) и группу взрослого возраста (мужчины старше 21 года и женщины старше 20 лет).

В группе юношеского возраста на 4 неделе терапии БВО достигнут у 24 человек (57,14%) и у 24 чел. (57,14%) отмеча-

Таблица 2. Предиктор вирусологического ответа по возрасту у больных ХВГС

	4 неделя		12 неделя				24 неделя		48 неделя	
	БВО		пРВО		чРВО		ПВО		СВО	
Юношеский возраст (n=42)	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
		24	57,14	37	88,1	1	2,38	40	95,24	40
Норма АЛТ (чел.)	24	57,14	38	90,48	1	2,38	40	95,24	40	95,24
Взрослый возраст (n=45)	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	22	48,89	36	80,0	3	6,67	39	86,67	38	84,44
Норма АЛТ (чел.)	23	51,11	33	73,33	1	2,22	39	86,67	38	84,44
	p<0,05		p<0,05		p>0,05		p<0,05		p<0,05	

Примечание: p – достоверность различий между сравниваемыми группами

лась нормализация уровня АЛТ в крови. В группе взрослого возраста БВО достигнут у 22 человек (48,89%), что значительно меньше в сопоставлении с молодыми людьми (p<0,05). Норма АЛТ зарегистрирована у 23 взрослых (51,11%).

Через 12 недель от начала терапии полный РВО в группе юношеского возраста отмечался у 37 человек (88,1%), а нормализация АЛТ произошла у 38 чел. (90,48%). Частичный РВО отмечался у 1 чел. (2,38%), причём у него произошла нормализация АЛТ. В группе взрослого возраста у 36 человек (80,0%) отмечалась отсутствие РНК HCV в крови, что было достоверно ниже (p<0,05), у 33 чел. (73,33%) отмечалась нормализация АЛТ. У 3 чел. (6,67%) отмечался чРВО, причём у 1 из них (2,22%) с нормализацией АЛТ.

К окончанию ПВТ эффективность в группе юношеского возраста подтверждена у 40 чел. (95,24%), в группе взрослого возраста эффективность составила 86,67% (39 чел.), что было достоверно ниже, чем в группе юношей (p<0,05). Через 24 недели после окончания проведённой ПВТ СВО в группе взрослого возраста сохранялся у 38 чел. (84,44%), а в группе юно-

шеского возраста составил 40 чел. (95,24%). Во всех этих случаях вирусологический и биохимический ответы совпадали. У одного 39 летнего мужчины развился рецидив (Таблица 2).

Динамика маркёров эндогенной интоксикации в группе юношеского возраста достигших вирусологического ответа после 4 недели ПВТ в среднем показала следующие изменения: РСА – 59,9±1,0%, ИТ – 0,68±0,2. На 12 неделе отмечалось улучшение: РСА – 67,8±1,3%, ИТ – 0,50±0,12. На 24 неделе терапии: РСА – 81,8±1,0%, ИТ – 0,29±0,3. После 24 недель по окончании терапии показатели не пришли в норму: РСА – 84,2±1,2%, ИТ – 0,24±0,11.

В группе взрослого возраста на 4 неделе ПВТ показатели соответствовали большей выраженности СЭИ: РСА – 48,6±1,6%, ИТ – 0,74±0,15. На 12 неделе показатели составили – РСА – 59,3±1,6%, ИТ – 0,62±0,11, на 24 неделе – РСА – 78,1±1,4%, ИТ – 0,38±0,07, на 48 неделе – РСА – 82,7±1,5%, ИТ – 0,25±0,09.

Отмечалось сопоставление показателей СЭИ в обеих группах и не достижение нормальных значений ИТ и РСА как и в группах разделённых по полу.

Выводы

1. Использование схемы комбинированной противовирусной терапии интерферона-альфа 2b и рибавирин у больных ХВГС с генотипом 2 и 3 приводит к стойкому вирусологическому ответу в 88,4% случаев.

2. Предикторами стойкого вирусологического ответа являются половая принадлежность – женский пол и возраст пациентов – юношеский возраст.

3. Уровень эндогенной интоксикации коррелирует с вирусологическим ответом на проводимую терапию, что позволяет использовать показатели связывающей способности альбумина в комплексной оценке эффективности лечения больных ХВГС.

4. После проведенной эффективной противовирусной терапии показатели СЭИ не достигают нормальных значений, что говорит о глубоких нарушениях дезинтоксикационной функции печени вследствие перенесенной вирусной инфекции. ■

Кузнецов П.Л. - к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; *Борзунов В.М.* - д.м.н., профессор, главный внештатный инфекционист Министерства здравоохранения Правительства Свердловской области, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; *Бессонова Е.Н.* - к.м.н., главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Правительства Свердловской области, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГУЗ «СОКБ №1», заведующая областным гепатологическим центром, г. Екатеринбург; *Удилов В.С.* - к.м.н., врач-инфекционист инфекционного отделения № 3 МУ «ГКБ № 40», г. Екатеринбург; *Рузанов Е.В.* - ассистент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – *Кузнецов Павел Леонидович*, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, e-mail: kupal@mail.ru

Литература:

1. Foster G, Mathurin P. Current treatment of hepatitis C Antiviral Therapy 2008; 13 (Suppl 1): S3-8.
2. E.V. Chronic hepatitis C: Clin Gastroenterology and Hepatology 2005; 3:S102-105.
3. Marcellin P, Rizzetto M. Response-guided therapy: optimizing treatment now and in the future. Antiviral Therapy 2008; 13(Suppl 1):1-2.
4. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.-384 с.
5. Lavillette D, Tarr AW, Voisset C et al. Characterization of host-range and cell entry properties of the major genotypes and subtypes of hepatitis C virus. Hepatology. 2005 Jan 19;41(2):265-274.
6. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика), М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с.
7. Шарара А., Хант С., Дж Гамильтон Гепатит С, Междунар. журн. мед. практики. 1997. №2. С. 35-47.
8. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. М.: ГЭОТАР. Медицина, 1999. 196 с.
9. Рейзис А.Р. Эпидемиологическая и клиническая характеристика HCV-инфекции у детей и подростков, Инфекционные болезни. 2004. Т.2, №1. С. 63-67.
10. Оценка физического развития детей и подростков. Методическое пособие под ред. Санниковой Н.Е., Екатеринбург, 2007. 86 с.
11. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C: June 10-12, 2002. Hepatology 2002;36(Suppl 1): S3-S20.
12. Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21.07.2006 г. №571 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим вирусным гепатитом С».
13. Андреева О.Л., Цвиренко С.В., Сергеева М.П., Руднов В.А., Евсеев Д.Ю. Оценка тяжести состояния больных сепсисом по показателям альбуминового теста. Флуоресцентный метод исследования свойств альбумина и липопротеинов в клинической оценке состояния организма. Екатеринбург. 1999. С. 66-68.
14. Андреева О.Л., Шелягина Е.Д., Пирумян А.Г. Показатели характеризующие связывающие центры сыровоточного альбумина у здоровых доноров. Альбумин сыровотки крови в клинической медицине. М.: ГЭОТАР. 1998. Книга 2. С. 264-267.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2002, 312 с.