

Эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином и снижение дозы рибавирина при развитии анемии

Удилов В.С., к.м.н., врач-инфекционист инфекционного отделения № 3 МУ «ГКБ № 40», г. Екатеринбург; Борзунов В.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Русляков Д.В., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Кузнецов П.Л., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Efficiency of the combined antiviral therapy of chronic hepatitis c pegylated interferon alfa2a and ribavirin and dose decrease of ribavirin during development of an anemia

Udilov V.S., Borzunov V.M., Rusljakov D.V., Kuznecov P.L.

Резюме

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 81,8% 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.

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

Summary

Antiviral therapy of a chronic hepatitis With 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 81,8 % 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.

Key words: chronic hepatitis C, ribavirin, pegylated interferon alfa2a, anemia

Введение

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, 11]. 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 в эритроциты, где концентрация препарата 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 вирусемии [3].

Ответственный за ведение переписки -
Удилов Виталий Станиславович,
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189,
e-mail: 75vit@mail.ru

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 – оценить влияние снижения дозы рибавирина при развитии анемии во время проведения комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином на частоту достижения стойкого вирусологического ответа у пациентов хроническим гепатитом С.

Материалы и методы

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, эндокринные 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, повышение концентрации тиреотропного гормона, повышение титра антител к тиреоидной пероксидазе.
13. Тяжелая ретинопатия
14. Наркомания в течение года до включения в исследование.
15. Мужчины, сексуальные партнерши которых беременны.

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

17. Любые большие с исходно повышенным риском анемии.

18. Больные с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной патологией.

Наблюдалось 33 пациента в возрасте $28,91 \pm 1,24$ лет (19 – 52 лет), 18 мужчин (54,5%) и 15 женщин (45,5%) с диагнозом: хронический гепатит С, минимальной (21 чел., 63,6%), умеренной (8 чел., 24,2%), высокой (4 чел., 12,1%) активности. Диагноз подтвержден обнаружением в сыворотке крови антител HCV, положительным тестом PCR-HCV-RNA [11]. Выявлено 16 больных (48,5%) с генотипом 1 и 17 – с генотипами 2 и 3 (51,5%). Определялась вирусная нагрузка (VL) $6192018,18 \pm 2268019,07$ копий RNA/мл ($13400,0 - 57600000,0$ копий RNA/мл). Высокую VL (больше 2000000 копий RNA/мл) имели 13 чел. (39,4%) и невысокую (меньше 2000000 копий RNA/мл) – 20 чел. (60,6%). Масса тела составила $71,24 \pm 2,78$ кг (47,0 – 100,0 кг), больше 75 кг – 14 чел. (42,4%), меньше 75 кг – 19 чел. (57,6%). Уровень АЛТ достигал $109,12 \pm 13,90$ ед. ($13,2 - 344,7$ ед.), норма – 5 чел. (15,2%), до двух норм – 13 чел. (39,4%), выше двух норм – 15 чел. (45,5%).

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, 11]. Запланированная продолжительность лечения для пациентов с генотипом 2 и 3 – 24 недели выдержана у 13 чел. (76,5%). У 4 пациентов (23,5%) время терапии составило 16 недель. ПВТ для инфицированных генотипом 1 составила 48 недель – 7 чел. (43,8%), 36 недель – 5 чел. (31,3%), 24 недели – 4 чел. (25%).

У 15 пациентов (45,5%) (6 чел. с генотипом 1 (37,5%) и 9 чел. с генотипами 2 и 3 (52,9%)) во время лечения в связи с развитием анемии возникла необходимость снижения доз рибавирина. Уменьшение дозы рибавирина последовало после 12 недели терапии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л. Среднее снижение доз рибавирина составило $26,3 \pm 2,1\%$ от исходной дозы, продолжительностью $12,3 \pm 1,2$ недели.

Изучение эффективности ПВТ проводилось на основании оценки биохимического и вирусологического ответов. Нормализация уровня АЛТ – биохимический ответ оценивался на 4, 12, 24, 36, 48 неделе терапии и на 24 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 неделе терапии и на 24 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 неделе ПВТ, через 24 недели после окончания ПВТ. Стартовое число лейкоцитов составило $6,69 \pm 0,26 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4,3 - 9,8 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилов – $3,25 \pm 0,28 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,7 - 7$

.3*10⁹/л), эритроцитов – 4,66±0,10*10¹²/л (3,75 – 5,96*10¹²/л), гемоглобина – 147,03±3,15 г/л (108,0 – 188,0 г/л), тромбоцитов – 240,40±11,60*10⁹/л (119,0 – 349,0*10⁹/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 находились 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 и обсуждение

Противовирусная терапия сопровождалась развитием умеренно выраженной лейкопении, начиная с четвертой недели лечения – 4,07±0,20*10⁹/л (min – 2,18*10⁹/л) (p<0,05 с start), без тенденции к прогрессированию на последующих этапах: 12 недель (4,04±0,24*10⁹/л, min – 1,79*10⁹/л), 24 недели (4,3±0,44*10⁹/л, min – 2,0*10⁹/л), 36 недель (3,75±0,48*10⁹/л, min – 2,5*10⁹/л), 48 недель (3,84±0,30*10⁹/л, min – 3,1*10⁹/л) (p>0,05 с 4 нед.) и нормализацией числа лейкоцитов к окончанию периода наблюдения (6,89±0,35*10⁹/л, min – 3,20*10⁹/л) (p>0,05 с

start, p<0,05 с 4, 12, 24, 36, 48 нед.).

Лейкопения ассоциировалась со снижением числа нейтрофилов уже с четвертой недели ПВТ (1,69±0,14*10⁹/л, min – 0,76*10⁹/л) (p<0,05 с start), без дальнейшего усугубления: 12 недель (1,88±0,19*10⁹/л, min – 0,52*10⁹/л) (p>0,05 с 4 нед.), с достоверным улучшением показателя на 24 неделе (2,05±0,21*10⁹/л, min – 0,82*10⁹/л) (p<0,05 с 4 нед.) и недостоверным – на 48 неделе ПВТ (2,07±0,33*10⁹/л, min – 0,75*10⁹/л) (p>0,05 с 4 нед.). Через 24 недели после окончания лечения число нейтрофилов не отличалось от стартовой величины (3,68±0,26*10⁹/л, min – 1,47*10⁹/л) (p>0,05 с start, p<0,05 с 4, 12, 24, 36, 48 нед.). Коррекция лейкопении и нейтропении не проводилась.

Начиная с 4 недели лечения, отмечалась незначительная тромбоцитопения (184,75±10,09*10⁹/л, min – 98,7*10,09*10⁹/л) (p<0,05 с start), беспоследующего снижения числа тромбоцитов на 12 неделе (177,15±10,73*10⁹/л, min – 59,0*10⁹/л), 24 неделе (172,28±14,13*10⁹/л, min – 64,0*10⁹/л), 36 неделе (157,89±16,27*10⁹/л, min – 52,0*10⁹/л), 48 неделе (186,29±22,94*10⁹/л, min – 100,0*10⁹/л) (p<0,05 с 4 нед.) и нормализацией к концу периода наблюдения (254,06±11,60*10⁹/л, min – 107,0*10⁹/л) (p>0,05 с start, p<0,05 с 4, 12, 24, 36 нед.). Тромбоцитопения клинически не проявлялась и не требовала коррекции.

Нежелательным явлением комбинированной ПВТ оказалась рибавирин-индуцированная анемия. С четвертой недели лечения снижалось число эритроцитов до 4,13±0,09*10¹²/л, min – 2,85*10¹²/л (p<0,05 с start) и уровень гемоглобина до 125,25±2,67 г/л, min – 97,2 г/л (p<0,05 с start). На данном этапе у 2 чел. (6,1%) уровень гемоглобина опустился ниже 100 г/л, у 2 чел. (6,1%) – ниже 110, но выше 100 г/л, у 8 чел. (24,2%) – ниже 120, но выше 110 г/л, у 11 чел. (33,3%) – ниже 130, но выше 120 г/л, у 10 чел. (30,3%) – выше 130 г/л. На 12 неделе ПВТ анемия прогрессировала за счет уменьшения числа эритроцитов (3,83±0,09*10¹²/л, min – 2,83*10¹²/л) (p<0,05 с start и 4 нед.) при стабилизации уровня гемоглобина (120,99±2,87 г/л, min – 92,0 г/л) (p<0,05 с start и p>0,05 с 4 нед.). Выявлено 3 чел. (9,1%) с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, у 5 чел. (15,2%) – ниже 110, но выше 100 г/л, у 5 чел. (15,2%) – ниже 120, но выше 110 г/л, у 13 чел. (39,4%) – ниже 130, но выше 120 г/л, у 7 чел. (21,2%) – выше 130 г/л. На 24 неделе ПВТ стабилизировалось число эритроцитов (3,79±0,12*10¹²/л, min – 2,29*10¹²/л) (p>0,05 с 12 нед.), уровень гемоглобина понизился по сравнению с 4 неделями (120,54±3,0 г/л, min – 100,0 г/л) (p<0,05 с 4 нед.). Оказалось 0 чел. (0,0%) с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, 8 чел. (28,6%) – ниже 110, но выше 100 г/л, у 7 чел. (25%) – ниже 120, но выше 110 г/л, у 8 чел. (28,6%) – ниже 130, но выше 120 г/л, у 5 чел. (17,9%) – выше 130 г/л. Дальнейшего прогрессирования анемии не произошло: 36 неделя – эритроциты – 3,92±0,17*10¹²/л, min – 3,09*10¹²/л, гемоглобин – 121,67±4,42 г/л, min – 98,0 г/л (p>0,05 с start, p<0,05 с 4, 12, 24 нед.), 48 неделя – эритроциты – 3,96±0,21*10¹²/л, min – 3,47*10¹²/л, гемоглобин – 122,71±7,45 г/л, min – 102,0 г/л (p>0,05 с start,

$p < 0,05$ с 4, 12, 24 и 36 нед.). К концу периода наблюдения число эритроцитов не отличалось от стартовой величины ($4,65 \pm 0,07 \cdot 10^{12}/л$, $\min - 3,93 \cdot 10^{12}/л$) ($p > 0,05$), уровень гемоглобина оставался незначительно пониженным ($139,72 \pm 3,00$ г/л, $\min - 109,0$ г/л) ($p < 0,05$).

У 15 пациентов (45,5%) (6 чел. с генотипом 1 (37,5%) и 9 чел. с генотипами 2 и 3 (52,9%)) во время лечения в связи с развитием анемии возникла необходимость снижения доз рибавирина. Среднее снижение доз рибавирина составило $26,3 \pm 2,1\%$ от исходной дозы, продолжительность $12,3 \pm 1,2$ недели.

Биохимический ответ на 4 неделе ПВТ получен у всех пациентов. Уровень АЛТ составил $52,75 \pm 9,22$ ед. Сократилось число пациентов с активностью АЛТ выше двух норм – 3 чел. (9,1%, $p=33$) и до двух норм – 9 чел. (27,3%, $p=33$). Выявлена нормализация биохимической активности АЛТ у 21 чел. (63,6%, $p=33$). При сравнении значения уровня АЛТ на 4 и 12 неделе разница не выявлена, однако число пациентов с активностью АЛТ до 45 ед. увеличилось до 27 чел. (81,8%, $p=33$). На 24 неделе последовало дальнейшее понижение активности фермента до $39,68 \pm 7,78$ ед. с несущественным понижением частоты полного ответа – 24 чел. (82,8%, $p=29$). Длительно леченые пациенты с генотипом 1 дали хорошие результаты биохимии на 36 ($37,01 \pm 8,13$ ед.) и 48 ($26,11 \pm 2,54$ ед.) неделе ПВТ. На 36 неделе полный ответ фиксирован у 11 чел. (91,7%, $p=12$), на 48 неделе – у 7 чел. (100%, $p=7$). Стойкий биохимический ответ на 24 неделе после финиша выявлен у 27 чел. (84,4%, $p=33$). Рецидив повышения АЛТ диагностирован у 5 чел. (15,5%, $p=33$) (до 2 норм у 1 пациента (3,1%, $p=33$), выше двух норм у 4 чел. (12,5%, $p=33$)), из них у 4 чел. (12,5%, $p=33$) определялся вирусологический рецидив. Средний уровень трансферазы составил $42,66 \pm 10,70$ ед.

Полный РВО выявлен у 31 пациента (93,9%) (14 чел. с генотипом 1 (87,5%), 17 чел. с генотипами 2 и 3 (100%)), частичный РВО у 2 чел. (6,1%) (2 чел. с генотипом 1 (12,5%)). Значение VL на 12 неделе составило $242,42 \pm 168,72$ копий RNA/мл. Полный ВО на 24 неделе ПВТ наблюдался у 26 чел. (89,7%, $p=29$). Один пациент, имеющий частичный РВО на 24 неделе полностью ответил на ПВТ. Отсутствие ответа выявлено у 1 чел. (3,4%) (у пациента наблюдался частичный РВО). Вирусологический рецидив отмечен у 2 чел. (6,9%). Все три пациента с наличием VL на 24 неделе ПВТ были инфицированы генотипом 1. Значение VL на 24 неделе составило $29255,17 \pm 28955,87$ копий RNA/мл. 48 недель ПВТ закончили 7 чел. с генотипом 1 (43,8%, $p=16$) при этом в 100% ответили на терапию. СВО после ПВТ регистрировался у 27 чел. (81,8%). Отсутствие СВО наблюдалось у 6 чел. (18,2%) (4 чел. с генотипом 1 (25%), 2 чел. с генотипом 3

(11,8%). Значение VL на 24 неделе после окончания ПВТ составило $1511453,82 \pm 1357900,70$ копий RNA/мл. Таким образом, стойкая вирусологическая ремиссия выявлена у 75,0% больных, инфицированных генотипом 1, и у 88,2% больных, инфицированных генотипами 2 и 3.

Произведен сравнительный анализ влияния снижения дозы рибавирина в связи с развитием анемии на процент достижения СВО. Стойкая вирусологическая ремиссия наблюдалась у 13 пациентов, которым не снижалась доза рибавирина (72,2%, $p=18$), и у 14 больных, которым была уменьшена доза препарата на $26,3 \pm 2,1\%$ от исходной дозы, продолжительностью $12,3 \pm 1,2$ недели (93,3%, $p=15$) ($p > 0,05$). Семь пациентов с генотипом 1 (70%, $p=10$), которым не снижалась доза рибавирина, дали СВО, что существенно не отличалось от числа ответивших больных с уменьшением дозы препарата – 5 чел. (83,3%, $p=6$) ($p > 0,05$). Подобная закономерность прослеживается и для пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3. Так, у 6 чел. без снижения дозы рибавирина сохранялся ВО через 24 недели после окончания ПВТ (75%, $p=6$) и у 9 чел. со снижением дозы препарата (100%, $p=9$) ($p > 0,05$).

Выводы

1. Комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита С пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином приводит к формированию стойкой вирусологической ремиссии в 81,8% случаев.
2. Пациенты, инфицированные HCV генотипом 1, через двадцать четыре недели после окончания лечения сохраняют авиремию в 75% случаев.
3. Наиболее высокий процент стойкой вирусологической ремиссии (88,2%) 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 рибавирин-индуцированная анемия.
5. В связи с развитием анемии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л, на фоне комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином, в 45,5% случаев возникает необходимость снижения дозы рибавирина.
6. Снижение дозы рибавирина после двенадцатой недели комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином на $26,3 \pm 2,1\%$ от исходной дозы, продолжительностью $12,3 \pm 1,2$ недели не оказывает влияния на частоту стойкой вирусологической ремиссии. ■

Литература:

1. Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Сторожаков Г.И. и др. Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном альфа2а и рибавирином у первич-

ных больных хроническим гепатитом С. Клини. фармакол., 2007; 16(11): 1-5.

2. Ковалева Н.Б. Противовирусная терапия хронического гепатита С стандартным (Роферон-А) и пегелиро-

- ваным интерфероном альфа2а в комбинации с рибавирином. Клиническая гепатология, 2009; 2: 12-14.
3. Лопаткина Т.Н. Нежелательные эффекты противовирусной терапии хронического гепатита С модифицированными и немодифицированными интерферонами и рибавирином. Клиническая гепатология, 2007; 4: 18-23.
 4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. – 294с.
 5. Сюткин В.Е., Каленикова Е.И. Современные стратегии лечения хронического гепатита С препаратами пегелированных интерферонов и рибавирина. Инфекционные болезни, 2004; 2(3): 49-60.
 6. Чуланов В.П. Молекулярные методы диагностики и оптимизация лечения хронического гепатита С. Клиническая гепатология 2007; 3(2): 19-25.
 7. Dienstag J., McNHutchison J., American Gastroenterological Association medical position statement on the management hepatitis C. Gastroenterology, 2006; 130: 225-230.
 8. Dusheiko G., Nelson D., Reddy K. Оптимизация противовирусной терапии – роль рибавирина. Antiviral Therapy, 2008, 13(1): 23-30.
 9. Ferenci P. Пегелированный интерферон и рибавирин при хроническом гепатите С, роль комбинированной терапии сегодня, завтра и в будущем. Клиническая гепатология, 2006; 3: 22-32.
 10. Nelson R., Davis G., Jacobson I et al. Вирусный гепатит С: критическая оценка подходов к лечению. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание, 2009; 2(5): 339-357.
 11. Strader D., Wright T., Thomas D., Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology, 2004; 39: 1147-1171.