

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ- α И РИБАВИРИНОМ

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, А.В. Шекуров

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Clinical significance of anaemia in chronic hepatitis c on the combined antiviral therapy with pegylated interferon- α and ribavirin

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, A.V. Shekurov

Military Medical Academy named by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. С целью изучения влияния комбинированной противовирусной терапии на содержание гемоглобина и эритроцитов у больных хроническим гепатитом С оценивались абсолютные показатели красной крови. Определялась зависимость между содержанием эритроцитов и гемоглобина на различных этапах противовирусной терапии с исходными клинико-лабораторными показателями (пол, возраст, индекс массы тела, генотип вируса, уровень виремии, активность АЛТ, степень фиброза), а также результатами комбинированной противовирусной терапией.

Установлено, что снижение уровня гемоглобина наблюдалось чаще, чем снижение количества эритроцитов (63,6 % и 21,1 % соответственно). Кроме того, анемия, возникшая на фоне лечения больных ХГС пегилированным интерфероном- α , прямо коррелировала с частотой устойчивого вирусологического ответа. В ходе исследования были установлены прогностические критерии, указывающие на возможное развитие анемии на фоне противовирусной терапии: женский пол, ИМТ < 20 кг/м², 1 генотип HCV.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, интерферон- α , рибавирин, побочные эффекты, анемия, эритроциты, гемоглобин.

Abstract. In order to study the effect of combination antiviral therapy for hemoglobin and red blood cells in patients with chronic hepatitis C were estimated absolute numbers of red blood parameters. To determine the relation between the content of red blood cells and hemoglobin at different stages of antiviral therapy with the initial clinical and laboratory parameters (gender, age, body mass index, genotype, level of viremia, ALT, fibrosis), as well as the results of combined antiviral therapy.

Established that the decrease in hemoglobin levels were observed more frequently than the decline in the number of erythrocytes (63,6 % and 21,1 % respectively). In addition, anemia that occurred during treatment of HCV patients with pegylated interferon- α , directly correlated with the rate of sustained virological response. The study established prognostic criteria, indicating the possible development of anemia in the background of anti-viral therapy: the female sex, BMI < 20 kg/m², 1 genotype of HCV.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon- α , ribavirin, side effects, anemia, red blood cells and hemoglobin.

Введение

HCV-инфекция представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено широким стабильно высоким уровнем заболеваемости и повсеместным распространением, а также колоссальными экономическими затратами на диагностический и лечебный процессы [1]. Начало XXI в. ознаменовано повышением эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС). Создание пегилированного интерферона- α (ПИФН) и применение его в комбинации с рибавирином (Р) позволило достигать элиминации вируса более чем у половины больных [2].

На сегодняшний день основным этиотропным методом лечения больных ХГС является комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) ПИФН и Р [2, 4, 8]. Несмотря на значительные успехи противовирусной терапии у больных ХГС, в процессе лечения могут возникать нежелательные явления, которые вынуждают либо уменьшить дозировку препаратов, либо вовсе прекратить лечение [3, 7]. Наиболее частые поводы для снижения дозы — депрессия, цитопении, нарушение тиреоидной функции [5, 10]. Развитие нежелательных гематологических явлений в ходе ПВТ ухудшает качество жизни больных, влияет на соблюдение врачебных рекомендаций пациентом и зачастую сопровождается

ется снижением частоты формирования УВО [6, 8]. Среди таких побочных эффектов немаловажное значение имеет развитие анемии.

У большинства больных ХГС, получающих комбинированную терапию, развивается гемолитическая анемия. Частота снижения гемоглобина более чем на 30 г/л от исходного уровня достигает 54% [9]. У 7–8% больных отмечается снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л [1, 2]. Средняя степень снижения уровня гемоглобина составляет 26% от исходного, причем наибольшее его снижение наблюдается уже в течение первых недель лечения [9, 10]. При комбинации ПИФН- α 2а и рибавирина среднее снижение уровня гемоглобина составляет 37 г/л и регистрируется у 75% больных ХГС [1, 2, 13]. Считается, что максимальное снижение содержания гемоглобина в большинстве случаев отмечается после 4–8-й недели от начала лечения.

Данный нежелательный эффект ПВТ обусловлен двумя причинами. Во-первых, это рибавирииндуцированная анемия, обусловленная накоплением метаболитов рибавирина в эритроцитах, приводящая к снижению продолжительности их жизни вследствие активации механизмов перикисного окисления. Рибавирин вызывает дозозависимый гемолиз, сопровождающийся увеличением концентрации мочевой кислоты, уровня непрямого билирубина и ретикулоцитов и быстро заканчивающийся при прекращении лечения с последующим восстановлением уровня гемоглобина в течение 4–8 недель [15]. Кроме того, рибавирин в небольшой степени подавляет костномозговой гемопоэз и нарушает регуляцию функции эритропоэтиновых рецепторов [11, 12]. Во-вторых, это следствие миелосупрессии, индуцированной приемом ПИФН, угнетающего пролиферацию клеток-предшественников эритроцитов. Показано, что у больных ХГС, лечившихся ПИФН- α и рибавирином, имеется сниженная продукция эндогенного эритропоэтина [1–4]. ПИФН не только подавляет красноклеточную пролиферацию в костном мозге, но и вызывает апоптоз эритроидных стволовых клеток, иммунный гемолиз и нарушает выработку почками эритропоэтина, что вносит свой вклад в формирование анемии [12].

Анемия является одним из ведущих факторов, ухудшающих качество жизни больных ХГС. Снижение гемоглобина более 20% от исходного в ходе ПВТ в 90% случаев ассоциировано с развитием астенического синдрома [1, 2, 4, 13]. Анемия повышает риск обострения или клинического дебюта ишемической болезни сердца у больных коронарным атеросклерозом [11], служит фактором риска ишемии головного мозга при наличии системного атеросклероза и усугубляет проявления дыхательной недостаточности при хронических obstructивных заболеваниях легких, являясь одной из

ведущих причин прекращения комбинированной ПВТ [1, 2, 12, 14].

До недавнего времени для коррекции анемии, возникшей на фоне терапии рибавирином, рекомендовалось снижение дозы или временная отмена рибавирина, выполнение гемотрансфузий, назначение эритропоэтического фактора роста. При этом уменьшение дозы рибавирина с целью коррекции анемии достоверно приводило к значительному снижению частоты формирования УВО. Вместе с тем, в настоящее время большинство исследований указывают на низкую клиническую значимость анемии на фоне ПВТ и не рекомендуют модификацию доз применяемых препаратов [17].

Таким образом, высокая частота встречаемости анемии на фоне ПВТ больных ХГС, diskutabelность вопросов коррекции этого нежелательного явления предопределили необходимость дальнейшего изучения указанной проблемы.

Цель исследования — изучение влияния комбинированной ПВТ на содержание гемоглобина и эритроцитов у больных ХГС при оценке абсолютных показателей красной крови. Кроме того, исследовалась зависимость между содержанием эритроцитов и гемоглобина на различных этапах ПВТ и исходными клинико-лабораторными показателями (пол, возраст, ИМТ, генотип вируса, уровень виремии, активность АЛТ, степень фиброза), а также результатами комбинированной ПВТ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 216 больных с 1b (n = 119) и 2/3a (n = 97) генотипами ХГС (анти-HCV «+», РНК HCV «+») в возрасте от 18 до 57 лет, в среднем $33 \pm 0,95$ года. Большинство обследованных являлись лицами мужского пола — 140 человек (64,8%), женщины составили 76 человек (35,2%). Все пациенты получали комбинированную ПВТ ПИФН- α 2а в общей дозе 180 мкг/нед. в сочетании с рибавирином в дозе 1000–1200 мг/сут., продолжительность терапии составила 24–48 недель, в зависимости от генотипа HCV. Эффективность лечения оценивалась по устойчивому вирусологическому ответу на 24-й неделе наблюдения. Изучение уровня гемоглобина и количества эритроцитов в крови проводилось до лечения и на этапах контроля противовирусной терапии (2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 недели). Следует отметить, что у этой категории пациентов отсутствовали признаки цирроза печени и болезней крови.

Результаты и обсуждение

При оценке показателей красной крови больных ХГС было установлено, что перед началом лечения нормальные уровни эритроцитов и гемоглобина наблюдались у 216 (100%) и 207 (95,4%) человек со-

ответственно. По мере проведения терапии закономерно нарастало количество пациентов со сниженным уровнем исследуемых показателей в крови. При этом на всех этапах мониторинга ПВТ доля пациентов с нормальным значением эритроцитов была статистически значимо выше. А больные со сниженным гемоглобином достоверно стали преобладать лишь с 36-й недели терапии (рис. 1).

На рисунке 2 показано, что статистически значимое снижение эритроцитов и гемоглобина по сравнению с исходными значениями наблюдалось уже со 2-й недели терапии (у 20% больных отмече-

но снижение эритроцитов, у 42% — гемоглобина). При этом, как продемонстрировано на рисунке 1, отмечалась тенденция к нарастанию анемии преимущественно за счет снижения ниже нормальных величин гемоглобина крови, регистрируемого к концу лечения у 137 (63,4%) больных. В то же время уменьшение эритроцитов ниже референтных величин было отмечено у 46 (21,3%) пациентов.

Следует отметить, что лечение больных ХГС ПИФН-α и Р, в целом, сопровождалось статистически значимым снижением абсолютных показателей эритроцитов и гемоглобина крови (рис. 3) и дости-

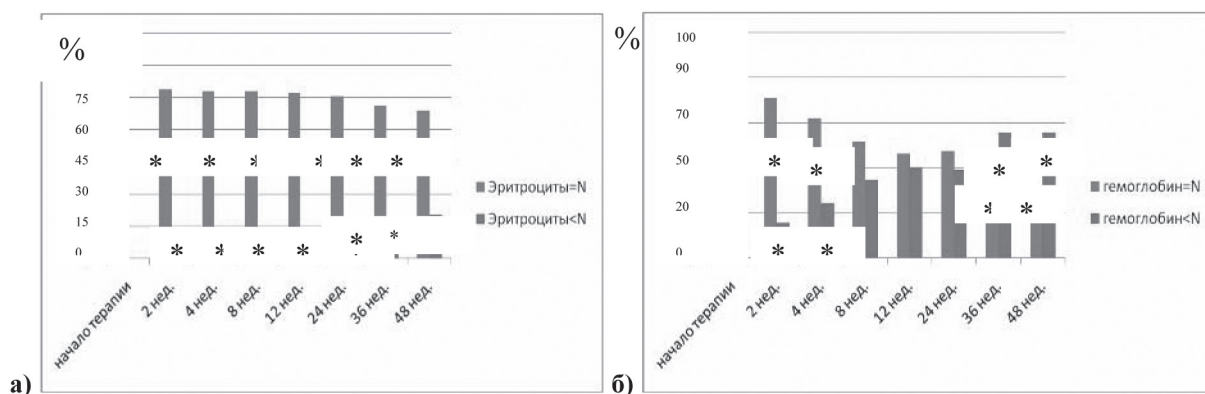


Рис. 1. Процентное соотношение больных ХГС с нормальным и сниженным уровнем эритроцитов (а) и гемоглобина (б) на этапах противовирусной терапии, все генотипы (методика X², * — p < 0,05)

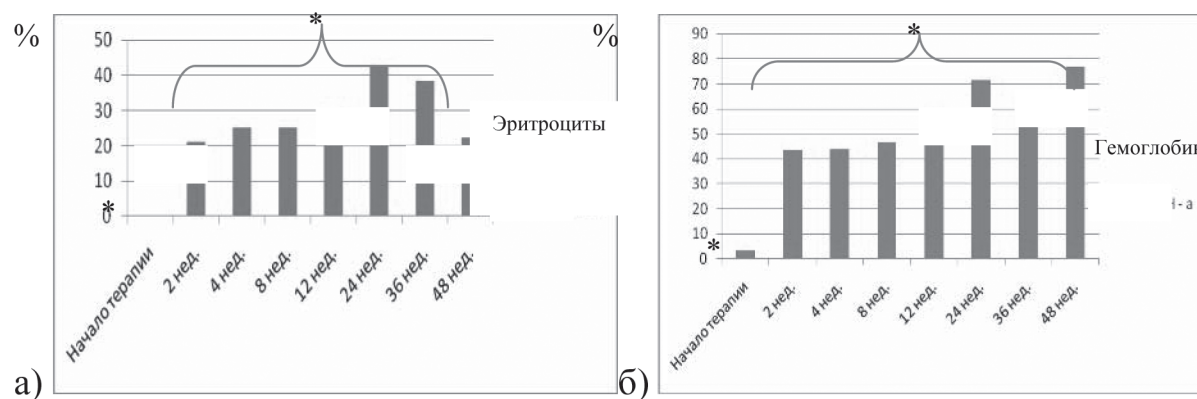


Рис. 2. Процентное соотношение больных ХГС со сниженным по сравнению с исходным уровнем эритроцитов (а) и гемоглобина ХГС (б) на этапах противовирусной терапии больных ХГС ПИФН и Р (методика X², * — p < 0,05)

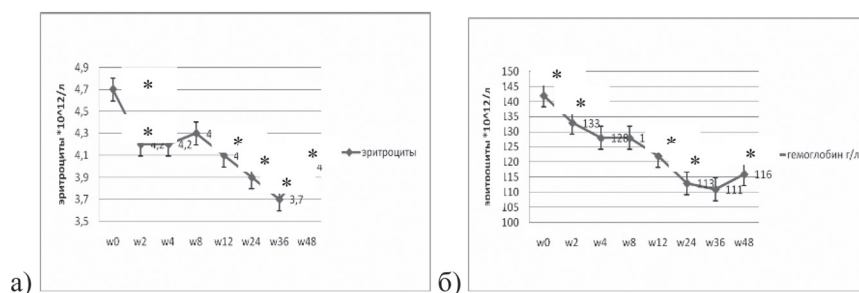


Рис. 3. Абсолютные значения эритроцитов (а) и гемоглобина (б) на этапах противовирусной терапии больных ХГС ПИФН-α и Р (* — p < 0,05)

гало минимума в период с 24-й по 36-ю неделю наблюдения (эритроциты — $3,9 \pm 0,27 \times 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобин — $113 \pm 4,2 \text{ г/л}$; эритроциты — $3,7 \pm 0,29 \times 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобин — $111 \pm 5,1 \text{ г/л}$ соответственно).

В результате комбинированной противовирусной терапии больных ХГС устойчивый вирусологический ответ (УВО) в целом был достигнут у 145 пациентов, что составило 67,1%. Результаты ПВТ в зависимости от генотипа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота формирования УВО на фоне ПВТ ХГС ПИФН-α и Р в зависимости от генотипа HCV

Терапия (количество больных)	ПИФН-α-2а и рибавирин, n = 216	
Генотип (количество больных)	1b (n = 119)	2/3a (n = 97)
УВО n (%)	57 (47,9%)	88 (90,7%)

В результате анализа изучаемых нежелательных явлений в зависимости от частоты развития вирусологического ответа была отмечена прямая зависимость между показателями, характеризующими анемию, и частотой формирования УВО (табл. 2).

Изменения изучаемых показателей в зависимости от пола представлены в таблицах 3 и 4. При этом интересно, что количество эритроцитов крови, как у мужчин, так и у женщин, больных ХГС, критически не снижалось и в целом отмечалось на нижней границе референтных значений.

Таблица 2

Абсолютное содержание эритроцитов и гемоглобина (конец курса ПВТ) в зависимости от наличия либо отсутствия УВО (M±Se)

Показатель	ПИФН-α-2а и рибавирин 24 или 48 недель в зависимости от генотипа HCV	
	УВО «+»	УВО «-»
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$.	$3,9 \pm 0,14^*$	$4,2 \pm 0,12^*$
Гемоглобин, г/л	$118 \pm 3,0^*$	$132 \pm 3,4^*$

* — $p < 0,05$.

Несколько иная картина складывалась при исследовании динамики гемоглобина (см. табл. 4). У мужчин снижение гемоглобина ниже нормы отмечалось с 12-й недели терапии ($126,6 \pm 3,3 \text{ г/л}$), а у женщин — с 4-й ($119,5 \pm 5,0 \text{ г/л}$). При этом у мужчин не наблюдалось его выраженного снижения, минимальные значения регистрировались на 24-й неделе лечения ($114,6 \pm 3,5 \text{ г/л}$), а у женщин гемоглобин значительно и прогрессивно снижался, достигая минимума к 48-й неделе терапии ($93,0 \pm 3,5 \text{ г/л}$).

Кроме того, в ходе исследования была установлена взаимосвязь между содержанием эритроцитов и гемоглобина в крови больных ХГС на фоне ПВТ и исходными антропометрическими показателями (рис. 4). Так, было установлено, что абсолютные значения эритроцитов и концентрация гемоглобина перед началом терапии и в процессе

Таблица 3

Абсолютные значения эритроцитов на этапах противовирусной терапии ПИФН-α и Р больных ХГС мужчин и женщин ($\times 10^{12}/\text{л}$, M±Se)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
ПИФН-α	муж.	$4,8 \pm 0,1$ *2–8	$4,3 \pm 0,2$ *1,4,6,7	$4,3 \pm 0,1$ *1,4,6,7	$4,5 \pm 0,1$ *1–3,5–8	$4,3 \pm 0,1$ *1,4,6,7	$4,0 \pm 0,2$ *1–5,8	$3,9 \pm 0,3$ *1-5,8	$4,2 \pm 0,1$ *1,4,6,7
	жен.	$4,4 \pm 0,1$ *2–8	$4,0 \pm 0,1$ *1,4–8	$4,0 \pm 0,1$ *1,4–8	$3,8 \pm 0,1$ *1–3,7,8	$3,8 \pm 0,1$ *1–3,7,8	$3,7 \pm 0,1$ *1–3,7,8	$3,5 \pm 0,1$ *1-6,8	$3,1 \pm 0,2$ *1–7

* — $p < 0,05$.

Таблица 4

Абсолютные значения гемоглобина на этапах противовирусной терапии ПИФН-α и Р больных ХГС мужчин и женщин ($\times 10^{12} \text{ г/л}$, M±Se)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
ПИФН-α	муж.	$147,5 \pm 2,3$ *2–8	$136,9 \pm 3,7$ *1,5–8	$132,2 \pm 3,2$ 1,5–8	$133,0 \pm 3,5$ 1,5–8	$126,6 \pm 3,3$ *1–4,6,7	$114,6 \pm 4,2$ *1–5,8	$116,0 \pm 7,6$ *1–5	$121,5 \pm 4,6$ *1–4
	жен.	$130,6 \pm 2,5$ *3–8	$125,8 \pm 6,0$ *4–8	$119,5 \pm 5,0$ *1,6–8	$115,9 \pm 5,5$ *1,2,7,8	$114,5 \pm 3,5$ *1,2,7,8	$110,0 \pm 4,7$ *1–3,8	$105,0 \pm 6,6$ *1–6,8	$93,0 \pm 3,5$ *1–7

* — $p < 0,05$.

лечения отмечались достоверно выше у больных ХГС с ИМТ ≥ 20 кг/м².

Также изучалась динамика показателей красной крови в зависимости от генотипа HCV (рис. 5). Уже перед началом лечения наблюдалось достоверное различие между абсолютными показателями эритроцитов и гемоглобина у лиц с 1-м и не 1-м генотипами HCV. Далее весь период мониторинга ПВТ у больных с 1-м генотипом HCV наблюдались достоверно более низкие значения эритроцитов и гемоглобина. Следует отметить, что у 72 (60%) больных ХГС с 1 генотипом при морфологическом исследовании были диагностированы поздние стадии фиброза ($>F2$ по METAVIR), что свидетельствовало о значительной длительности течения инфекционного процесса. Кроме того, репликативная активность вируса у данной категории больных составляла более 1 млн МЕ/мл.

Необходимо отметить, что по другим изученным клиничко-лабораторным показателям (возраст, исходная активность АЛТ, ИГА и степень фиброза печени до лечения, уровень вирусемии) статисти-

чески значимых взаимосвязей с развитием анемии на фоне противовирусной терапии установлено не было.

Заключение

Результаты анализа показателей красной крови на фоне комбинированной ПВТ ПИНФ и Р показали, что к концу курса лечения снижение гемоглобина наблюдалось чаще, чем уменьшение эритроцитов (63,4% и 21,1% пациентов соответственно). При этом на всех этапах мониторинга ПВТ доля больных с нормальным значением эритроцитов была достоверно выше. Пациенты со сниженным гемоглобином стали превалировать только с 36-й недели терапии (см. рис. 1). Данное наблюдение, в целом, указывает на достаточно высокие компенсаторные возможности организма больного ХГС в поддержании гомеостаза красной крови на фоне ПВТ. Полученные результаты дают возможность более оптимистично смотреть на такие часто сопутствующее комбинированной ПВТ нежелательные явления, как снижение эритроцитов и ге-

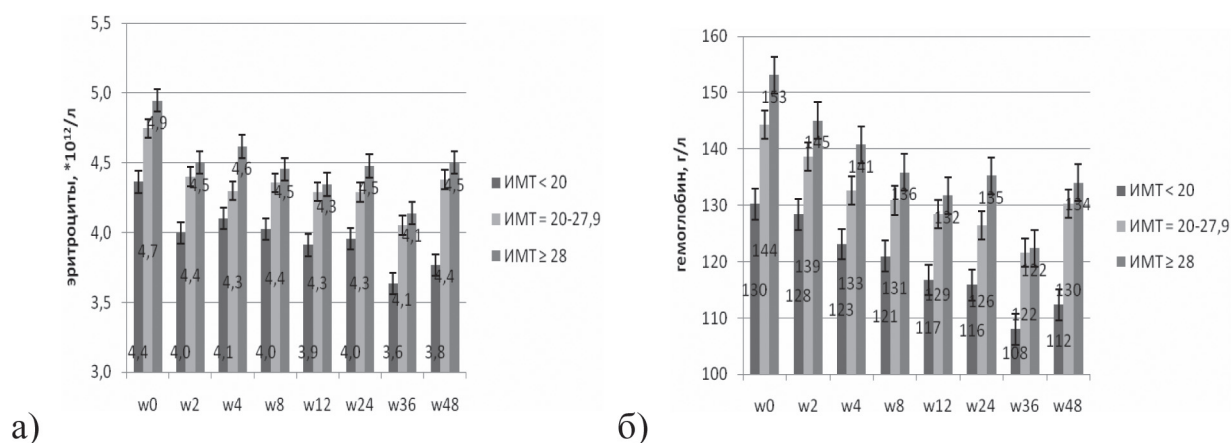


Рис. 4. Абсолютные значения эритроцитов ($\times 10^{12}/л$) и гемоглобина (г/л) на этапах противовирусной терапии у больных ХГС в зависимости от ИМТ (кг/м²), $p < 0,05$

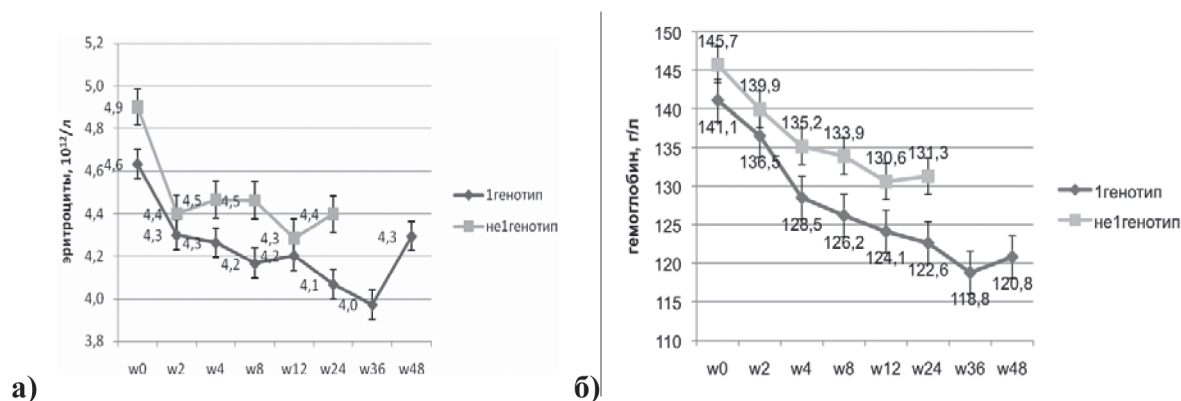


Рис. 5. Абсолютные значения эритроцитов ($\times 10^{12}/л$) и гемоглобина (г/л) на этапах противовирусной терапии в зависимости от генотипа ВГС

моглобина, необходимость коррекции которых в большинстве случаев (особенно на ранних этапах ПВТ) необязательна. В этой связи чрезвычайно интересным является тот факт, что по результатам настоящего исследования УВО чаще формировался у больных ХГС с более низкими показателями эритроцитов и гемоглобина к концу курса лечения (см. табл. 2). Кроме того, в предыдущих наших исследованиях было показано, что частота вирусологического ответа прямо коррелирует с развитием лейко- и нейтропении [16]. В связи с этим настоящие результаты дополнительно свидетельствуют о взаимозависимости между вирусологическим и цитопеническим эффектами ПВТ у больных ХГС.

При этом в настоящее время анемия все-таки остается одной из основных причин для снижения эффективной дозы рибавирина, что достоверно приводит к увеличению частоты рецидивов HCV-инфекции [17]. В этой связи в настоящей работе были установлены прогностические критерии, указывающие на высокую вероятность возникновения выраженной анемии на фоне ПВТ: женский пол, ИМТ < 20 кг/м², 1 генотип HCV. Особенно интересны результаты, указывающие на достоверно более низкие значения эритроцитов и гемоглобина у больных с 1-м генотипом вируса, как перед началом, так и в ходе ПВТ. Вероятно, это связано с высокой репликативной активностью HCV 1-го генотипа в крови и во внепеченочных путях, в частности в костном мозге, а также, как правило, более длительного инфекционного процесса у данной категории больных.

Таким образом, в результате изучения динамики эритроцитов и гемоглобина у больных ХГС на фоне ПВТ ПИФН и Р установлено, что анемия является достаточно частым нежелательным явлением и преимущественно обусловлена снижением гемоглобина. В то же время на протяжении практически всего периода мониторинга ПВТ наблюдаемые в красной крови сдвиги не имели особого клинического значения. Однако появление клинко-лабораторной картины анемии (как правило, с 24–36-й недели ПВТ) оказывает существенное влияние на самочувствие пациентов и требует в ряде случаев модификации (снижение дозы) стандартной схемы терапии больных ХГС. Развитие анемии может обсуждаться в качестве одного из факторов раннего прогнозирования УВО. В этой связи полученные результаты целесообразно использовать при планировании, а также мониторинге эффективности и безопасности этиотропной терапии больных ХГС.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. — 192 с.
2. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 347. — P. 975–982.
3. Manns, M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M.P. Manns [et al.] // *Lancet.* — 2001. — V. 358. — P. 958–965.
4. Никитин, И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Никитин // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2002. — № 6. — С. 11–16.
5. Kowdley, K.V. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy / K.V. Kowdley // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — V. 39, Suppl. — P. 3–8.
6. Mark, A. Interferons play a central role in the natural defense and therapeutic management of hepatitis C: a review / A. Mark, R.N. Outzen // *Internet J. Gastroenterol.* — 2007. — V. 5 (2).
7. Ong, J.P. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia / J.P. Ong, Z.M. Younossi // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2004. — V. 71, Suppl. 3. — P. 17–21.
8. Sulkowski, M.S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy / M.S. Sulkowski // *Clin. Liver Dis.* — 2005. — V. 9. — P. 601–616.
9. Pellicano, R. Autoimmune manifestation during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view / R. Pellicano [et al.] // *Minerva gastroenterol. dietol.* — 2005. — V. 51. — P. 55–61.
10. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peg interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G.L. Davis [et al.] // *Hepatology.* — 2003. — V. 38. — P. 645–652.
11. Poynard, T. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus / T. Poynard [et al.] // *Lancet.* — 1998. — V. 352. — P. 1426–1432.
12. McHutchison, J.G. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* / J.G. McHutchison [et al.] // *J. Med.* — 1998. — V. 339. — P. 1485–1492.
13. Maddrey W.C. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naïve patients / W.C. Maddrey [et al.]. — *Semin. Liver Dis.* — 1999. — № 19 (Suppl. 1). — P. 67–75.
14. Martin L.M. The impact of liver disease on health-related quality of life: a review of the literature / L.M. Martin, M.J. Sheridan, Z.M. Younossi // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2002. — № 4. — P. 79–83.
15. Spiegel, B.M. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment / B.M. Spiegel [et al.] // *Hepatology.* — 2005. — № 41. — P. 790–800.
16. Жданов, К.В. Лейкопения и нейтропения у больных хроническим гепатитом С на фоне различных вариантов комбинированной противовирусной терапии / К.В. Жданов [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 74–80.
17. Исаков, В.А. Рибавирин и его аналоги: будут ли они использоваться в новой комбинированной терапии? / В.А. Исаков // *Программа научной конференции «Хронические вирусные гепатиты 2011: новые возможности диагностики и лечения» под эгидой европейской ассоциации по изучению печени.* — СПб.: Elsevier, 2011. — С. 26–27.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru;

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru;

Козлов Константин Вадимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kosttiak@mail.ru;

Шекуров Андрей Валерьевич — интерн клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: schik391105@mail.ru.