

зора, e-mail: snipchi@mail.stv.ru, **Русакова Надежда Васильевна**, зав. вирусологической лаб. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области», e-mail: virus@fguz-volgograd.ru; **Шишкина Людмила Викторовна**, врач-вирусолог вирусологической лаб. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области», e-mail: virus@fguz-volgograd.ru; **Бушкьева Белла Цереновна**, зав. вирусологической лаб. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Калмыкия», e-mail: bushkueva@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Азарян А.Р., Гришанова А.П., Бутенко А.М.** и др. Серологическая диагностика арбовирусных инфекций в Астраханской области. В кн.: Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Арбовирусы» и научно-практической конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». Астрахань, 17–20 окт. 2006 г. М., 2007: 115–20.
2. **Айдинов Г.В., Мороз Н.В., Баташева И.И.** Клинико-эпидемиологическая характеристика крымской геморрагической лихорадки в Ростовской области. В кн.: Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Арбовирусы» и Научно-практической конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». Астрахань, 17–20 окт. 2006 г. М., 2007: 198–204.
3. **Айдинов Г.Т., Швагер М.М., Говорухина М.В.** и др. Лабораторная диагностика прородно-очаговых вирусных инфекций в Ростовской области. В кн.: Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Арбовирусы» и Научно-практической конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». Астрахань, 17–20 окт. 2006 г. М., 2007: 122–4.
4. **Бутенко А.М.** Крымская-конго геморрагическая лихорадка. В кн.: Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина; 2003: 365–76.
5. **Бутенко А.М.** Материалы по изучению этиологии, лабораторной диагностики и иммунологии крымской геморрагической лихорадки; вопросы экологии вируса-возбудителя. Дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1971.
6. **Бутенко А.М., Лецинская Е.В., Львов Д.К.** Крымская геморрагическая лихорадка. Вестник РАЕН, 2002; 2: 41–9.
7. **Карань Л.С., Платонов А.Е., Смирнова С.Е.** и др. Генетические исследования при КГЛ: от диагностики до молекулярной эпидемиологии. В кн.: Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Арбовирусы» и Научно-практической конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». Астрахань, 17–20 окт. 2006 г. М., 2007: 57–61.
8. **Леоненко Н.В., Судьбина Л.В.** Современное состояние природного очага крымской геморрагической лихорадки в Ростовской области. В кн.: Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Арбовирусы» и Научно-практической конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». Астрахань, 17–20 окт. 2006 г. М.; 2007: 128–32.
9. **Лобанов А.Н., Савченко С.Т., Смелянский В.П.** и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Волгоградской области. В кн.: Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Арбовирусы» и Научно-практической конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». Астрахань, 17–20 окт. 2006 г. М.; 2007: 132–6.
10. **Прохоров Ю.В., Розанов Ю.А.** Теория вероятностей (основные понятия, предельные теоремы, случайные процессы). М.: Наука; 1973.
11. **Тутубалин В.Н.** Теория вероятностей и случайных процессов. М.: Издательство МГУ; 1992.
12. **Черенова Л.П., Чалов В.В., Галимзянов Х.М.** и др. Современные особенности клиники крымской геморрагической лихорадки. В кн.: Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Арбовирусы» и Научно-практической конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». Астрахань, 17–20 окт. 2006 г. М.; 2007: 190–4.
13. **Ширяев А.Н.** Вероятность. М.: Наука; 1989.
14. **Burt F.J., Leman P.A., Abbott J.C., Swanepoel R.** Serodiagnosis of Crimean Congo hemorrhagic fever. *Epidemiol. and Infect.* 1994; 113(3): 551–62.
15. **Burd F.J., Paweska J.T., Swanepoel R.** Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Ergonul O., Whitehouse Ch., eds. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Springer; 2007: 131–41.
16. **Burt F.J., Swanepoel R., Braack L.E.** Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of antibody to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the sera of livestock and wild vertebrates. *Epidemiol. and Infect.* 1993; 111(3): 547–57.
17. **Meegan J.M., LeDuc J.W.** Enzyme immunoassay. In: Ho Wang Lee, Dalrymple J.M., eds. Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome. Seoul; 1989: 83–7.
18. **Schwarz T.F., Nsanze H., Longson et al.** Polymerase chain reaction for diagnosis and identification of distinct variants of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; 55: 190–6.
19. **Shepherd A.J., Swanepoel R., Leman P.A.** Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev. Infect. Dis.* 1989; II(Suppl. 4): 801–6.
20. **Swanepoel R.** Crimean-Congo haemorrhagic fever. In: Coetzer J.A.W., Thomson G.R., Tustin R.C., eds. Infectious diseases of livestock. Oxford: Oxford University Press; 1994; 1: 723–9.
21. **Tarantola A., Nabeth P., Tattevin P., Michelet C., Zeller H.** Incident Management Group (2006). Lookback exercise with imported Crimean-Congo hemorrhagic fever, Senegal and France. *Emerg. Infect. Dis.* ; 12: 1424–6.
22. **Zeller H.** Laboratory diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic fever. In: Ergonul O., Whitehouse Ch., eds. Crimean-Congo Hemorrhagic fever. Springer; 2007: 233–43.

Поступила 22.03.13

© О.В. КОРОЧКИНА, А.М. РЮМИН, 2013

УДК 616.36-002.2-022-08

О.В. Корочкина, А.М. Рюмин

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, 603022, Нижний Новгород, ул. Барминская, 8а

Изучено прогностическое значение характеристики больных (пол, возраст, доза инфекта, наличие привычных интоксикаций) и вируса (репликативная активность, генотип, вирусная нагрузка, вирусная кинетика) при естественном течении ХГС и вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) в результате противовирусной терапии (ПВТ). Было проанализировано естественное течение ХГС у 100 больных и эффективность ПВТ у 68 больных ХГС. Установлены факторы, определяющие неблагоприятное течение ХГС (мужской пол, возраст в момент инфицирования старше 30 лет, инфицирование при гемотрансфузиях или употреблении наркотиков, наличие привычных интоксикаций, генотип вируса 3а, а также наличие а/НСVns3 и а/НСVns5). Выявлены факторы, определяющие высокую вероятность достижения УВО. Рекомендуется проведение ПВТ независимо от прогноза естественного течения ХГС.

Ключевые слова: гепатит С, факторы прогрессирования, тактика ведения

The prognostic significance of characteristics of patients (gender, age, infectious dose, the presence of habitual intoxication) and of the virus (replicative activity, genotype, viral load, viral kinetics) in the natural course of HCV infection and the probability of achieving sustained virologic response (SVR) as a result of antiviral therapy (AVT) were studied. The natural course of chronic hepatitis C (CHC) infection in 100 patients and the effectiveness of AVT in 68 CHC patients have been analyzed. The factors that determine the unfavorable course of CHC (male gender, age at the moment of infection older than 30 years, infection through a hemotransfusion or drug use, the presence of habitual intoxications, virus 3a genotype, and the presence of a/HCV NS3 and a/HCV NS5). The factors that determine a high probability of achieving SVR are detected. In this case the treatment by AVT, regardless of the prognosis of the natural course of HCV is recommended

Key words: hepatitis C, predictors of progression, tactics of the management

Хронический гепатит С (ХГС) является неуклонно прогрессирующим заболеванием, однако прогноз его естественного течения сильно варьирует [1]. Несмотря на успехи в лечении ХГС, достигнутые за последние годы, противовирусная терапия (ПВТ) у части больных остается неэффективной. Это ставит перед исследователями задачу выявления критериев, позволяющих прогнозировать ее эффективность. Учитывая высокую потребность в ПВТ, особенно в эндемичных районах, прогностические критерии должны быть не только эффективными, но и общедоступными. Целью данного исследования было установление критериев, определяющих прогноз естественного течения ХГС (а следовательно, и необходимость проведения ПВТ), а также факторов, позволяющих прогнозировать эффективность ПВТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 68 больных ХГС, получавших ПВТ. Группу сравнения составили 100 больных ХГС без ПВТ.

Длительность болезни определялась от момента манифестации острого гепатита либо с учетом наиболее вероятного времени инфицирования и данных о предшествовавших госпитализациях и обследованиях на вирусные гепатиты.

Вирусная нагрузка определялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Вирусная нагрузка менее 10^6 копий/мл считалась низкой, 10^6 копий/мл – высокой.

Для оценки характера естественного течения ХГС использовались: выраженность так называемых симптомов малой печеночной недостаточности (МПН), частота повышения уровня АлАТ, наличие структурных изменений печени по данным УЗИ (диффузное повышение эхогенности и изменение эхоструктуры), частота выявления выраженного фиброза и величина индекса гистологической активности (ИГА) при исследовании биоптатов печени.

В качестве ПВТ больные получали комбинацию интерферона и рибавирина. Продолжительность ПВТ определялась в первую очередь генотипом вируса и составила для генотипа 2 и 324 нед, а при ге-

нотипе 1b – 48 нед. Расчет исходных доз препаратов и их коррекция при появлении побочных эффектов проводили в соответствии с международными стандартами. Критерием эффективности ПВТ был устойчивый вирусологический ответ (УВО).

В качестве ПВТ 50 больных получали комбинацию пегилированных интерферонов и рибавирина. Пегилированный интерферон вводили 1 раз в неделю подкожно на протяжении всего курса ПВТ. 9 больных получали стандартные интерфероны в комбинации с рибавирином. Стандартные интерфероны вводили подкожно ежедневно в течение первого месяца ПВТ. Далее при наличии быстрого вирусологического ответа препарат вводили через день, а при его отсутствии – ежедневно до окончания курса лечения. 5 больных ежедневно получали стандартные интерфероны и рибавирин, но после 4-й недели ПВТ в связи с отсутствием быстрого вирусологического ответа были переведены на пегилированные интерфероны в сочетании с рибавирином.

Результаты и обсуждение

В соответствии с задачами работы прежде всего мы анализировали особенности естественного течения ХГС.

При оценке прогностического значения пола было выявлено неблагоприятное течение ХГС у мужчин. Так, симптомы МПН отмечались у 91% мужчин и 60% женщин ($p < 0,001$). Частота повышения уровня АлАт у мужчин составила 91,3%, в то время как у женщин – лишь 62,1% ($p < 0,001$). Структурные изменения печени по данным УЗИ выявлены у 96,4% мужчин и 71,9% женщин ($p = 0,002$). ИГА у мужчин оказался выше, чем у женщин (12,5 и 11,5 соответственно). Несмотря на отсутствие достоверных различий в частоте выраженного фиброза, эти данные соответствуют данным P. Vochud и соавт. [2], T. Rounard и соавт. [3], M. Wiese и соавт. [4]. Благоприятное течение болезни у женщин можно объяснить цитопротективным действием эстрогенов [5]. У мужчин в связи с высокой частотой привычных интоксикаций, ожирения, повышенного уровня сывороточного железа ХГС протекает тяжелее [3].

Нам не удалось подтвердить связь возраста в момент инфицирования с частотой повышения АлАТ, симптомов МПН и выявления структурных изменений печени по данным УЗИ. Однако с увеличением возраста в момент инфицирования частота выявля-

ния выраженного фиброза постепенно возрастает от 66,7% при инфицировании в возрасте до 20 лет до 100% при инфицировании в возрасте старше 30 лет. Эти особенности были отмечены также Н. Fontaine и соавт. [6], S. Friedman [7], M. Ghany и соавт. [8], E. Minola и соавт. [9], T. Poynard и соавт. [3], S. Ryder и соавт. [10]. Важно подчеркнуть, что длительность болезни не влияла на частоту симптомов МПН и морфологические изменения в печени по данным УЗИ и биопсии, что согласуется с данными D. Thabut и соавт. [11]. По мере увеличения длительности болезни частота подъема АлАТ снижалась (до 5 лет она составляла 82%, более 5 лет – 71%, $p = 0,025$). Это отражает постепенное уменьшение некровоспалительной активности, обусловленное снижением иммунного цитолиза гепатоцитов.

Было установлено выраженное влияние инфицирующей дозы. Высокая доза вируса (внутривенное употребление наркотиков, гемотрансфузии) ведет к быстрому прогрессированию заболевания [2], что, вероятно, связано с попаданием большой дозы инфекта в организм с заведомо ослабленной иммунной системой. При высокой инфицирующей дозе симптомы МПН выявлялись у 91% больных, а при низкой (прочие пути инфицирования) – лишь у 70% больных ($p = 0,031$). Еще более значительные различия отмечены в частоте повышения АлАТ: 91,6 и 66,1% (при большой и малой инфицирующей дозе соответственно; $p < 0,001$). Частота выявления морфологических изменений в печени по данным УЗИ, при большой инфицирующей дозе была выше, чем при малой: 97 и 81,8% соответственно ($p = 0,07$). Средний ИГА у больных с высокой инфицирующей дозой составил 12, а у больных с низкой – 11,2. В то же время на частоту выявления выраженного фиброза инфицирующая доза не оказывала существенного влияния.

Наличие привычных интоксикаций (употребление алкоголя и/или наркотиков) увеличивало частоту выявления МПН с 43 до 93% ($p < 0,001$), частоту подъема АлАТ – с 58% до 87,5% ($p < 0,001$), частоту морфологических изменений в печени, по данным УЗИ, с 63 до 97% ($p < 0,001$), а частоту выраженного фиброза в биоптатах с 62,5 до 87% ($p = 0,161$). Средний ИГА составил соответственно 10,8 и 12,5. Алкоголь оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты, усиливает выработку провоспалительных и профибротических цитокинов, стимулирует перекисное окисление липидов, подавляет иммунитет, а также способствует формированию стеатогепатоза [3, 12].

Важным результатом, на наш взгляд, явилось отсутствие влияния репликативной активности вируса на какой-либо из исследуемых критериев тяжести естественного течения ХГС. В то же время генотип вируса показал связь с частотой МПН (она была выявлена у 70% больных с генотипом 1b и у 88% больных, инфицированных HCV генотипа 3a; $p = 0,261$) и величиной ИГА (15 при генотипе 3a и 11,7 при генотипе 1b). Достоверных различий по частоте повышения АлАТ и выявления выраженного фиброза при разных генотипах не обнаружено. В то же время наличие a/HCVns3 было связано с нарастанием частоты ферментных обостре-

ний с 69 до 81% ($p = 0,026$), однако связи присутствия a/HCVns3 с частотой МПН и наличием структурных изменений печени, по данным УЗИ и биопсии не установлено. Аналогичным образом частота повышения АлАТ при появлении a/HCVns5 возрастала с 56 до 90% ($p < 0,001$), но на частоту симптомов МПН и структурные изменения печени наличие данных антител существенного влияния не оказывало.

Следующим этапом работы была оценка эффективности ПВТ. Прежде всего отметим отсутствие достоверных различий в частоте достижения УВО у мужчин и женщин (76,7 и 68% соответственно; $p = 0,615$), что свидетельствует о высокой эффективности современных схем ПВТ. Однако влияние возраста больных на эффективность терапии было значительным. УВО отмечен у 92,3% больных до 30 лет, у 70,8% больных 31–40 лет и 52,9% больных старше 40 лет ($p = 0,047$).

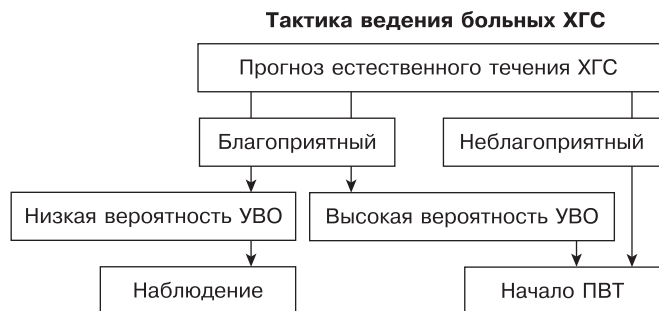
Как и следовало ожидать, важным прогностическим фактором оказался генотип вируса: частота УВО при генотипе 1b была ниже, чем при генотипе 3a (66 и 90% соответственно; $p = 0,039$), хотя подавляющее большинство больных с генотипом 1b получали пегилированные интерфероны. Это подтверждает характеристику больных с генотипом 1b как "трудных" для лечения [13].

Поскольку генотип вируса оказывает столь существенное влияние на эффективность ПВТ, то значение вирусной нагрузки было проанализировано не только в общей группе, но и отдельно для генотипов 1b и 3a. При этом в общей группе частота УВО мало зависела от исходной вирусной нагрузки (69,6% при низкой и 75,6% при высокой; $p = 0,811$). При генотипе 3a вируса УВО достигали все больные с низкой вирусной нагрузкой и 81,8% больных с высокой. У больных с генотипом 1b и низкой вирусной нагрузкой частота УВО составила 72,7%, при высокой – 50%. Таким образом, частота достижения УВО у больных с генотипом 3a и высокой вирусной нагрузкой приближается к таковой у больных с генотипом 1.

Наиболее интересные результаты показала оценка динамики вирусной нагрузки. Прежде всего оценивался быстрый вирусологический ответ (БВО). При наличии БВО 91,7% больных удалось достичь УВО. Отсутствие БВО снижало вероятность достижения УВО до 54,3% ($p = 0,003$). При этом для обоих генотипов БВО оказался одинаково важным показателем: при генотипе 1b больные с БВО достигли УВО также часто, как и больные с генотипом 3.

В современной литературе есть данные о том, что при отсутствии БВО предиктором УВО можно также считать снижение вирусной нагрузки более чем на 3 \log_{10} к 4-й неделе терапии [14]. В нашем исследовании различия по этому показателю были статистически не достоверными, однако отмечена схожая тенденция. УВО отмечен у 60% больных со снижением вирусной нагрузки более чем на 3 \log_{10} к 4-й неделе ПВТ и у 47,8% больных без аналогичного снижения вирусной нагрузки ($p = 0,708$).

Значение раннего вирусологического ответа (РВО) оказалось более весомым. При наличии РВО



достигали УВО 85,4% больных. С другой стороны, частота УВО у больных, не достигших РВО, составила лишь 20% ($p < 0,001$).

Значение частичного раннего вирусологического ответа (чРВО) в нашем исследовании возможно было оценить лишь у 10 больных, поэтому различия оказались статистически недостоверными. Однако выявлена явная тенденция: УВО был достигнут у 50% больных с чРВО, и ни у одного из больных с его отсутствием ($p = 0,133$).

У больных с 1b-генотипом HCV, получавших 48-недельный курс ПВТ, дополнительно оценивали значение медленного вирусологического ответа (МВО). При наличии МВО у 66,7% больных был зарегистрирован УВО. Среди больных, не продемонстрировавших МВО, УВО не достигал никто ($p = 0,067$). Несмотря на то что различия статистически недостоверны, они подтверждают ранее показанное значение вирусной кинетики.

На заключительном этапе была проанализирована эффективность применявшихся препаратов отдельно у больных, инфицированных HCV генотипов 1 и 3. Из числа больных, инфицированных генотипом 1 вируса, УВО достигали 77,5% пациентов, получавших пегилированные интерфероны. Больные с генотипом 3 вируса на пегилированные интерфероны ответили в 100% случаев. Частота УВО среди больных, инфицированных генотипом 3 HCV и получавших стандартные интерфероны, была существенно ниже – 71,4%. Больные с генотипом 1 вируса на стандартные интерфероны ответили в 50% случаев. Не достигли УВО больные с генотипом 1, начинавшие ПВТ со стандартных интерферонов, но впоследствии перешедшие на пегилированные. В то же время все больные с генотипом 3 HCV, перешедшие со стандартных интерферонов на пегилированные, достигли УВО.

Выводы

1. Неблагоприятное течение ХГС следует ожидать у мужчин, инфицированных в возрасте старше 30 лет, при гемотрансфузиях или употреблении наркотиков, злоупотребляющих алкоголем или употребляющих наркотики, имеющих генотип вируса 3a, а также a/HCVns3 и a/HCVns5. Больным с данными характеристиками в связи с неблагоприятным прогнозом естественного течения ХГС показано проведение ПВТ как можно раньше.

2. Высокую эффективность ПВТ демонстрируют больные в возрасте до 30 лет при наличии генотипа 3 вируса, особенно в сочетании с низкой вирусной нагрузкой. При сочетании этих благоприятных прогностических факторов следует прогнозировать высокую эффективность ПВТ.

3. При наличии благоприятных прогностических факторов естественного течения ХГС и низкой вероятности достижения УВО целесообразно отложить проведение ПВТ до появления более совершенных схем лечения.

4. Наиболее значимыми прогностическими факторами в отношении исходов ПВТ являются показатели вирусной кинетики, позволяющие не только прогнозировать вероятность достижения УВО, но и в значительной степени определяющие продолжительность терапии.

В общем виде схема ведения больных ХГС может быть представлена следующим образом (см. рисунок).

Сведения об авторах:

Рюмин Александр Михайлович, аспирант, ассистент каф. инфекционных болезней ГОУ ВПО НижГМА, e-mail: selearion@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. **Alter H. J., Seeff L. B.** Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin. Liver Dis.* 2000; 20(1): 17–35.
2. **Bochud P.Y., Cai T., Overbeck K.** et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2009; 51 (4): 655–66.
3. **Poynard T., Bedossa P., Opolon P.** Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet.* 1997; 349: 825–832.
4. **Wiese M., Berr F., Lafrenz M.** et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology.* 2000; 32: 91–6.
5. **Di Martino V., Lebray P., Myers R. P.** et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology.* 2004; 40: 1426–33.
6. **Fontaine H., Nalpas B., Poulet B.** et al. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum. Pathol.* 2001; 32: 904–9.
7. **Friedman S. L.** Liver fibrosis – from bench to bedside. *J. Hepatol.* 2003; 38: 38–53.
8. **Ghany M. G., Kleiner D. E., Alter H.** et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003; 124: 97–104.
9. **Minola E., Prati D., Suter F.** et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood.* 2002; 99: 4588–91.
10. **Ryder S. D., Irving W. L., Jones D. A.** et al. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut.* 2004; 53: 451–5.
11. **Thabut D., Le Calvez S., Thibault V.** et al. Hepatitis C in 6,865 Patients 65 yr or Older: A Severe and Neglected Curable Disease? *Am. J. Gastroenterology.* 2006; 101: 1260–67.
12. **Harris D. R., Gonin R., Alter H. J.** et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 120–4.
13. **Berg T., Sarrazin C., Herrmann E.** et al. Prediction of Treatment Outcome in Patients With Chronic Hepatitis C: Significance of Baseline Parameters and Viral Dynamics During Therapy. *Hepatology.* 2003; 37 (3): 600–9.
14. **Marcellin P., Reau N., Ferenci P.** et al. Refined prediction of week 12 response and SVR based on week 4 response in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. *J. Hepatol.* 2012; 56(6): 1276–82.

Поступила 14.02.13