

В. М. Фролов и др. Эффективность энтеросорбента «Белый уголь» в лечении больных ХВГ С
 УДК 616.36–002.576.343–57 05–12
 Поступила 04.03.2012

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЕНТА «БЕЛЫЙ УГОЛЬ» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА МАРКЁРЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В.М. Фролов, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова (Луганск)

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии (зав. – проф. В. М. Фролов)
 ГУ «Луганский государственный медицинский университет» <v_m_frolov@mail.ru>

Изучена эффективность энтеросорбента «Белый уголь» в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ С). Установлено, что применение энтеросорбента «Белый уголь» в комплексе лечения больных ХВГ С способствует более быстрому устранению симптомов обострения заболевания и ускорению достижения клинико-биохимической ремиссии, а в отношении патогенеза — снижению концентрации «средних молекул» и продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови. Это свидетельствует об уменьшении симптомов «метаболической» интоксикации и оксидативного стресса.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, энтеросорбция, «Белый уголь», азросил, липопероксидация, эндогенная интоксикация, лечение.

© В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, О. В. Круглова, 2012

Хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) — распространённое инфекционное заболевание с тенденцией к прогрессированию с исходом в цирроз и фиброз печени, что даёт основание считать его общемедицинской проблемой [12, 13, 20]. Стандартное лечение ХВГ С в настоящее время предусматривает введение α -интерферона (α -ИФ) по 3000000 МЕ 3 раза в неделю в комбинации с ежедневным приёмом рибавирина (800–1200 мг в зависимости от массы тела больного) в течение 6–12 мес [20, 22, 23, 24]. Исследования, проведённые Кокрановским обществом доказательной медицины, позволили установить, что, наряду с улучшением результатов лечения ХВГ С, применение пегилированных α -ИФ приводит к существенному увеличению частоты осложнений интерферонотерапии; это уменьшает количество больных, продолжающих начатое лечение [25].

Общепатологическим механизмом хронических заболеваний печени, в том числе ХВГ С, является чрез-

мерная активизация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне угнетения системы антиоксидантной защиты (АОЗ), что способствует прогрессированию гипоксии и хронического воспаления в паренхиме печени вследствие развития оксидативного стресса [7, 18]. Кроме активизации процессов ПОЛ, к общебиологическим патологическим механизмам формирования хронической патологии печени относятся также развитие клинико-биохимического синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации (СЭМИ) [10], обусловленного накоплением в сыворотке крови и других биологических жидкостях организма «средних молекул» (СМ) — веществ с молекулярной массой от 300–500 D до 5000 D [11]. Установлено, что 65–75% общего пула СМ составляют среднемолекулярные пептиды (СМП) — обломки (фрагменты) пептидных цепей, содержащих от 5–6 до 9–11 аминокислотных остатков. СМП образуются в результате патологических (извращённых) биохимических реакций распада белковых макромолекул, весьма токсичны и в норме отсутствуют либо присутствуют в минимальном количестве, не влияющем на общий метаболический статус организма [10, 11, 18].

Исходя из вышеизложенного, следует полагать, что в общую программу терапии хронических заболеваний печени, в том числе вирусного гепатита (ВГ), следует включать лекарственные средства, способные связывать и инактивировать СМ и другие токсические факторы, тем самым уменьшая проявления СЭМИ и оксидативного стресса [2, 3, 5]. Энтеросорбция всё более широко применяется в комплексной терапии ВГ и других заболеваний печени [4, 8]. Авторы данной статьи имеют многолетний опыт применения энтеросорбентов в клинической практике. В настоящее время предпочтение отдаётся кремнезёмным энтеросорбентам на основе диоксида кремния (SiO₂), учитывая их высокую сорбционную активность и отсутствие неблагоприятных побочных эффектов при проведении энтеросорбции [5, 16].

Из многочисленных позитивных эффектов энтеросорбции при патологии печени следует указывать на поглощение сорбентами различных токсических субстанций как попадающих в пищеварительный канал извне, так и выделяющихся с пищеварительными соками либо образующихся непосредственно в кишечном канале вследствие действия патологически изменённой в результате дисбиоза микрофлоры, что в итоге существенно уменьшает токсическую нагрузку на экскре-

торные органы, в первую очередь на печень и почки. Обволакивающий и цитопротекторный эффект, модификация химического состава кишечного содержимого, неблагоприятная для размножения патогенной и условно-патогенной микрофлоры; избирательное поглощение жёлчных пигментов — дериватов билирубина, холестерина, свободных и связанных жёлчных кислот, что способствует уменьшению выраженности синдрома внутривнутрипечёночного холестаза [3, 8, 16].

Из обширной группы кремнезёмных энтеросорбентов в настоящее время отдаётся предпочтение препарату, известному в Украине под коммерческим названием «Белый уголь» (аэросил) [6]. Таблетка этого препарата содержит 210 мг диоксида кремния и микрокристаллическую целлюлозу, добавление которой препятствует возникновению запора у больных, получающих «Белый уголь» [6].

Исходя из вышеизложенного, мы полагали целесообразным изучить патогенетическую эффективность кремнезёмного энтеросорбента «Белый уголь» (аэросил) у больных ХВГ С и проанализировать его влияние на некоторые биохимические показатели — концентрацию СМ и содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови этих больных.

Цель исследования — изучение эффективности современного кремнезёмного энтеросорбента «Белый уголь» (аэросил) при лечении больных ХВГ С.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 90 больных ХВГ С в фазе умеренного обострения. Диагноз ХВГ С установлен в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения (приказ Минздрава Украины № 271 от 13.06.2005 г.) [20]. Вирусная этиология хронического поражения печени была установлена с помощью иммуноферментного анализа крови на наличие маркёров вируса гепатита С (НСV) и подтверждена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При количественном определении ПЦР вирусной нагрузки установлено, что у 34 (37,8%) больных её уровень составил от $0,15 \cdot 10^6$ до $0,5 \cdot 10^6$ копий НCV-РНК/мл сыворотки крови, у 32 (35,6%) — от $0,5 \cdot 10^6$ до $1 \cdot 10^6$ копий НCV-РНК/мл сыворотки крови, у 20 (22,2%) — от $1,05 \cdot 10^6$ до $2 \cdot 10^6$ копий НCV-РНК/мл сыворотки крови и у 5 (4,4%) — более $2 \cdot 10^6$ копий НCV-РНК/мл сыворотки крови. Проведение генотипирования НCV у обследованных позволило установить, что преобладающим генотипом НCV был первый (1), который отмечен у 64 (71,1%) больных, из них у 30 (33,3%) обнаружен генотип 1b. Генотип 2 НCV выявлен у 6 (6,7%) больных, генотип 3 — у 17 (18,9%). У 3 (3,3%) больных генотип НCV не установлен.

Больных разделили на две группы: I — основную (46 чел.) и II — сопоставления (44 чел.), рандомизированные по полу, возрасту, тяжести течения заболевания и показателю вирусной нагрузки. Больные обеих групп получали стандартную терапию α -ИФ (3000000 МЕ на 1 м^2 1 раз в сутки, подкожно, 3 раза в неделю) и рибавирином (800–1200 мг/сут ежедневно) в течение 48 нед. Кроме того, больные I группы дополнительно получали современный кремнезёмный энтеросорбент «Белый уголь» (аэросил) по 3–4 таблетки 3–4 раза в день между приёмами пищи, 10–14 сут.

Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови и мочи, определение содержания глюкозы в крови. Функциональное состояние печени оценивали по следующим биохимическим показателям [19]: уровню общего билирубина и его фракций (прямой и непрямой), активности сывороточных аминотрансфераз — АлАТ и АсАТ, экскреторных ферментов (щелочной фосфатазы — ЩФ и гаммаглутамилтранспептидазы — ГГТП), активности лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.27), показателю тимоловой пробы, концентрации в крови холестерина и β -липопротеидов.

У всех больных определяли уровень СМ в сыворотке крови [17]; активность ПОЛ оценивали по концентрации в сыворотке крови продуктов липопероксидации — конечного (малонового диальдегида — МДА) [1] и промежуточных (диеновых конъюгат — ДК) [9] спектрофотометрически. Изучали также уровень перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЕ).

Полученные результаты статистически обрабатывали на персональном компьютере AMD Athlon 3600+ с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакет лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel, Statistica 6.1/prof и Statistica) [14], учитывая при этом основные принципы статистических методов определения эффективности лекарственных средств [15].

Результаты и их обсуждение. Клинически у больных ХВГ С отмечалась общая слабость, недомогание, повышенная утомляемость, снижение работоспособности и эмоционального тонуса. Нередко они предъявляли жалобы на снижение аппетита, нарушение сна (позднее засыпание, раннее пробуждение, поверхностный беспокойный сон, часто с кошмарными сновидениями); повышенную раздражительность, значительную эмоциональную лабильность, эксплозивность, приводящую к конфликтам на работе, в семье и быту. Почти треть больных жаловались на чувство тревоги, беспричинных опасений, что обуславливало тоскливо-тревожное настроение. Более чем у половины больных наблюдалась постоянная или приступообразная диффузная головная боль без чёткой локализации, возникающая периодически, особенно при умственной нагрузке; нередко отмечалось головокружение. Из жалоб, имеющих непосредственное отношение к патологии печени, следует отметить чувство тяжести в области правого подреберья, горечь, иногда металлический привкус во рту. При осмотре отмечалась субиктеричность склер, чаще по периферии, иногда их голубой оттенок (признак Высоковича), умеренно выраженная пальмарная эритема, мраморность кистей рук (чаще ладоней) и предплечий, матовость ногтевых лож, цианоз ногтей, телеангиоэктазия (как правило, в небольшом количестве), расширение мелких венозных сосудов на коже боковых поверхностей туловища, иногда на лице. Язык в большинстве случаев плотно обложен белым, серым или грязновато-жёлтым налётом. Как правило, отмечалась умеренная гепатомегалия: печень выступала на 2–4 см из-под края рёберной дуги; край печени тупой, закруглённый, чувствительный при пальпации. Селезёнка в большинстве случаев пальпировалась нижним полюсом в положении больного лёжа на правом

Таблица 1. Динамика концентрации «средних молекул» в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом С, г/л ($M \pm m$)

Период обследования	Группа		
	I (n = 46)	II (n = 44)	P
До начала лечения	2,08±0,05**	2,07±0,08**	> 0,1
Перед выпиской	0,53±0,03	1,54±0,04*	< 0,01
Норма	(0,52 ± 0,02)		

P — достоверность различий между показателями I и II групп. Достоверность различий по отношению к норме: * P < 0,01; ** P < 0,001.

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов у больных хроническим вирусным гепатитом С ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа		P
		I (n = 46)	II (n = 44)	
<i>До лечения</i>				
МДА, мкмоль/л	3,2 ± 0,2	8,5 ± 0,2***	8,40 ± 0,15***	> 0,1
ДК, мкмоль/л	6,20 ± 0,15	16,6 ± 0,3***	16,3 ± 0,25***	> 0,05
ПГЕ, %	3,50 ± 0,25	12,5 ± 0,2***	12,6 ± 0,22***	> 0,1
<i>После лечения</i>				
МДА, мкмоль/л	3,2 ± 0,2	3,5 ± 0,2	5,1 ± 0,2*	< 0,05
ДК, мкмоль/л	6,2 ± 0,15	6,4 ± 0,2	10,1 ± 0,3**	< 0,05
ПГЕ, %	3,5 ± 0,15	3,6 ± 0,2	8,5 ± 0,25**	< 0,01

P — достоверность различий между показателями I и II групп. Достоверность различий по отношению к норме: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001.

боку или в положении стоя. Таким образом, клинически у больных ХВГ С в период обострения или неустойчивой ремиссии хронического патологического процесса в печени отмечалось сочетание диспепсического, болевого, гепатоспленомегалического, астеноневротического или астенодепрессивного симптомокомплексов.

При биохимическом исследовании установлено, что до лечения у больных ХВГ С отмечалась умеренная гипербилирубинемия, преимущественно за счёт повышения фракции прямого билирубина, гипертрансфераземия, увеличение показателя тимоловой пробы; у некоторых больных выявлены биохимические признаки умеренно выраженного внутрипечёночного холестаза, характеризующиеся повышением активности экскреторных ферментов (ЩФ и ГГТФ), концентрации в крови холестерина и β-липопротеинов. Клинически холестаз протекал малосимптомно, иногда отмечался умеренно выраженный зуд кожи. Биохимические показатели до лечения в обеих группах существенно не отличались.

Результаты биохимического исследования показали, что у больных ХВГ С отмечалось повышение концентрации СМ в сыворотке крови — в I группе в 4 раза выше нормы (P < 0,001), во II группе — в 3,98 раза (P < 0,001) (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что при обострении хронического патологического процесса в печени концентрация СМ в сыворотке крови существенно повышается [10]. В конце лечения (перед выпиской) уровень СМ в сыворотке крови больных I группы практически достигал нормы и в среднем составлял (0,53 ± 0,03) г/л (P > 0,1), во II группе — (1,54 ± 0,04) г/л, т.е. в 2,96 раза выше нормы (P < 0,01) и в 2,9 раза выше соответствующего показателя в I группе (P < 0,01).

Таким образом, при включении «Белого угля» в комплекс лечения больных ХВГ С отмечается существенное снижение уровня СМ в сыворотке крови больных, причём после лечения он достигает нормы. Вместе

с тем у больных II группы, которые получали лишь общепринятые препараты, тенденция к снижению уровня СМ была менее выражена, поэтому после лечения сохранялось достоверное увеличение концентрации СМ в крови, что свидетельствует о СЭМИ.

Установлено также, что в обеих группах больных ХВГ С в период обострения хронического воспалительного процесса в печени отмечалась активность ПОЛ, проявляющаяся увеличением содержания в крови продуктов ПОЛ — МДА и ДК (табл. 2).

Так, концентрация конечного продукта ПОЛ — МДА в сыворотке крови больных I группы составляла (8,5 ± 0,2) мкмоль/л при норме (3,2 ± 0,2) мкмоль/л, т.е. в 2,66 раза выше нормы (P < 0,001), во II группе — (8,4 ± 0,15) мкмоль/л, т.е. в 2,63 раза выше нормы (P < 0,001). Концентрация промежуточных продуктов липопероксидации — ДК в крови обследованных в период обострения ХВГ С также была повышенной, составляя в I группе (16,6 ± 0,3) мкмоль/л, т.е. в 2,7 раза выше нормы — (6,20 ± 0,15) мкмоль/л (P < 0,001); во II группе — (16,30 ± 0,25) мкмоль/л, т.е. в 2,6 раза выше нормы (P < 0,001). Интегральный показатель ПГЕ в период обострения ХВГ С в обеих группах также был достоверно повышен: в I группе — в 3,57 раза (P < 0,01), во II группе — в 3,6 раза (P < 0,01), т.е. до лечения в обеих группах наблюдались чётко выраженные однотипные изменения биохимических показателей, характеризующих активность ПОЛ.

После лечения в I группе больных, дополнительно получавших энтеросорбент «Белый уголь», отмечено снижение концентрации в крови продуктов ПОЛ: МДА — до (3,5 ± 0,2) мкмоль/л, ДК — до (6,4 ± 0,2) мкмоль/л, что соответствовало верхней границе нормы (P > 0,05); во II группе снижение содержания МДА и ДК в сыворотке крови было менее выраженным (см. табл. 2).

Так, уровень МДА после лечения у больных II группы составлял (5,1 ± 0,2) мкмоль/л, т.е. в 1,6 раза выше нормы (P < 0,05) и в 1,46 раза выше аналогичного по-

казателя в I группе ($P < 0,05$). Концентрация ДК во II группе составляла ($10,1 \pm 0,3$) мкмоль/л, т.е. в 1,63 раза выше нормы и в 1,58 раза выше аналогичного показателя в I группе ($P < 0,01$). Это свидетельствует о длительном сохранении повышенного уровня продуктов ПОЛ в крови больных, получавших общепринятое лечение, что способствует сохранению СЭМИ и оксидативного стресса и может обуславливать как поддержание, так и дальнейшее прогрессирование хронического патологического процесса в печени [7, 18].

Позитивное влияние кремнезёмного энтеросорбента «Белый уголь» на соотношение ПОЛ/АОЗ подтверждалось также существенной динамикой показателя ПГЕ в I группе по сравнению со II. После лечения этот показатель у больных I группы уменьшился в 3,5 раза и составил ($3,6 \pm 0,2$)%, т.е. практически достиг нормы. У больных II группы уровень ПГЕ в крови снизился лишь в 1,5 раза, т.е. до ($8,50 \pm 0,25$)%, что превышало норму в 2,43 раза ($P < 0,01$).

В процессе лечения симптомы обострения хронического патологического процесса в печени у больных I группы исчезали в более ранние сроки, чем у больных II группы, в частности диспепсический, болевой, гепатоспленомегалический, астеноневротический или астенодепрессивный. Следовательно, включение энтеросорбента «Белый уголь» в лечение больных ХВГ С способствует более быстрому достижению клинико-биохимической ремиссии при хроническом гепатите С.

Выводы. Включение энтеросорбента «Белый уголь» (аэросил) в комплекс лечения больных ХВГ С обеспечивает более быстрое достижение клинико-биохимической ремиссии за счёт снижения концентрации СМ, продуктов ПОЛ в сыворотке крови и ПГЕ, что свидетельствует об устранении СЭМИ и синдрома оксидативного стресса. Таким образом, полученные результаты позволяют считать патогенетически обоснованным включение современного кремнезёмного энтеросорбента «Белый уголь» (аэросил) в комплекс лечения больных ХВГ С.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСОРБЕНТА «БІЛЕ ВУГІЛЛЯ» ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ТА ЙОГО ВПЛИВ НА МАРКЕРИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ В КРОВІ ОБСТЕЖЕНИХ

В.М. Фролов, Я.А. Соцька, О.В. Круглова (Луганськ)

Вивчена ефективність ентеросорбенту «Біле вугілля» (аеросил) в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГ С). Встановлено, що включення ентеросорбенту «Біле вугілля» (аеросилу) до комплексу лікування хворих на ХВГ С сприяє більш швидкому усуненню клінічної симптоматики загострення захворювання та прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії, а щодо патогенезу — зниженню концентрації «середніх молекул» та продуктів перекисного окислення ліпідів у сироватці крові, це свідчить про усунення синдромів «метаболічної» інтоксикації та оксидативного стресу.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, ентеросорбція, «Біле вугілля», аеросил, ліпопероксидація, ендогенна інтоксикація, лікування.

EFFICIENCY OF ENTEROSORBENT «WHITE COAL» IN THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C AND ITS INFLUENCE ON LIPOPEROXIDATION MARKERS AND ENDOGENIC INTOXICATION AT BLOOD OF THE PATIENTS

V.M. Frolov, Ya. A. Sotskaya, O. V. Kruglova (Lugansk)

Efficiency of enterosorbent «White coal» (aerosil) at the treatment of the patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) was investigated. It was set that including of enterosorbent «White coal» (aerosil) to the complex treatment of the patients with CVHC provided more fast liquidation clinical symptoms and provided achievement of clinical-biochemical remission and at pathogenetic plan — decrease of concentration «average molecules» and lipoperoxidation's products in the serum that testified about liquidation «metabolic intoxication» and oxidative stress syndromes.

Key words: chronic viral hepatitis C, enterosorbition, «White coal», aerosil, lipoperoxidation, endogenic intoxication, treatment.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

- Андреев Л.И., Кожемякин Л.А. Методы определения маломолекулярных диальдегидов//Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41-43.
- Андрейчин М.А., Тебен В.В., Платюк М.С. Энтеросорбция: проблемы, достижения, перспективы//Врачебное дело. — 1991. — № 9. — С. 12-19.
- Андрейчин М.А. Энтеросорбция, як засіб очищення організму. — К.: Знання, 1992. — 48 с.
- Андрейчин М.А., Хомяк Р.П. Опыт применения энтеросорбентов в комплексном лечении больных вирусными гепатитами: Тезис доп. 4-го з'їзду інфекціологів України (Вінниця, 23-26 вер. 1993 р.). — Вінниця, 1993. — С. 88.
- Беляева О.А., Семёнов В.Г. Применение энтеросорбции в комплексной терапии заболеваний печени//Аптека. — 2003. — № 30. — С. 7-8.
- Біле вугілля. — К.: ТОВ «Омніфарма», 2008 (<http://www.omnifarma.kiev.ua>).
- Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени//Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 4. — С. 21-25.
- Вершинин А.С., Попов А.Н. Энтеросорбция в практике семейного врача//Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 166-170.
- Гаврилов Б.В., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диснових кінціатогів в плазмі крові по УФ-поглиначності гептанових та ізопропанольних екстрактів//Лаб. дело. — 1988. — № 2. — С. 60-63.
- Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов//Лаб. диагностика. — 2006. — Т. 35, № 1. — С. 3-13.
- Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме//Там же. — 1997. — № 1. — С. 11-16.
- Гураль А.Л., Сергеева Т.А., Марієвський В.Ф., Шлігіт В.Р. Гепатит С як загальномедична проблема: Матеріали VII з'їзду інфекціологів України (Миргород, 27-29 вер. 2006 р.). — Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. — С. 463-464.
- Гураль А.Л., Марієвський В.Ф. Проблема епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні//Інфекційні хвороби. — 2007. — № 3. — С. 23-31.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морнон, 2000. — 320 с.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — К.: Морнон, 2002. — 160 с.
- Мелішневська хімія й медичнеке застосування диоксида кремнія//Под ред. А.А. Чуйко. — К.: Нова думка, 2003. — 416 с.
- Никодимов В.В., Мунь В.М., Кирковскій В.В. Способ определения «средних молекул»//Лаб. дело. — 1991. — № 10. — С. 13-18.
- Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии//Гепатология. — 2003. — № 3. — С. 7-13.
- Уніфіковані біохімічні методи обстеження хворих: Метод. рекомендації//Пов ред. Л.Л. Громашевської. — К.: МЗ України, 1990. — 64 с.
- Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Опанасюк Н.Д. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Метод. рекомендації. — К., 2005. — 56 с.
- Chen S.L., Morgan T.R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection//Int. J. Med. Sci. — 2006. — N 3. — P. 47-52.
- Cross T.J., Antoniadis S. Current and future management of chronic hepatitis C//Postgrad. F.M. Medical J. — 2008. — Vol. 84. — P. 172-176.
- Diago M. Treatment of hepatitis C virus infection: current status and perspectives//Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — N 31. — P. 596-605.
- Pizarro C., Venegas M., Hala K. et al. Results of treatment with peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C//Rev. Med. Chil. — 2011. — Vol. 139, N 6. — P. 704-709.
- Poordaf F., Khungar V. Emerging therapeutic options in hepatitis C virus infection//Am. J. Manag. Care. — 2011. — Vol. 17, N 4. — P. 123-130.