

О.Н. Романова,
Н.Д. Коломиец,
А.А. Ключарева,
О.В. Алейникова*

Особенности клиническо-лабораторного течения хронического гепатита С у детей с онкогематологическими заболеваниями

** ГУ «РНПЦ детской онкологии и гематологии»,
ГУО Белорусская медицинская академия последипломного образования*

Вирусные гепатиты занимают особое место среди инфекций, сопутствующих онкогематологическим заболеваниям (ОГЗ) у детей. Проведен сравнительный анализ клинической симптоматики и течения хронического гепатита С у детей с онкогематологическими заболеваниями в сравнении с детьми без ОГЗ. В исследование включено 139 больных с ХГС из них 108 детей (группа 1) имели ОГЗ и находились на лечении в ГУ «РНПЦДОГ» и 31 больной (группа 2) без ОГЗ проходили лечение в Детской инфекционной больнице г. Минске. В результате проведенного исследования установлено, что ХГС у больных с ОГЗ имел более выраженную клиническую симптоматику. Так желтуха ($p < 0,005$) и спленомегалия ($p < 0,005$) у этой группы больных встречались статистически чаще. Уровни АлАТ ($p = 0,003$), АсАТ ($p = 0,01$) были также выше, при этом чаще наблюдалась умеренная (21,3%, $p < 0,001$) и высокая биохимическая активность, в то время как высокие уровни ЩФ ($p < 0,005$) и белка ($p = 0,001$) чаще встречались у детей без ОГЗ ($p < 0,005$).

При морфологическом исследовании биоптатов печени больных 2-х групп ХГС преимущественно имел минимальную активность. Высокая морфологическая активность наблюдалась только у больных с ОГЗ, а у детей без ОГЗ чаще отмечалась слабовыраженная ($p < 0,001$) или умеренная активность ($p < 0,001$). Отсутствие фиброза было характерно для больных с ХГС и ОГЗ с высокой достоверностью ($p < 0,001$), в то время как у детей без ОГЗ чаще наблюдался фиброз 1 степени ($p < 0,001$).

Вирусные гепатиты занимают особое место среди инфекций, сопутствующих онкогематологическим заболеваниям (ОГЗ) у детей. Их распространению способствуют частые трансфузии компонентов крови, высокая частота инвазивных методов исследования, состояние глубокой иммуносупрессии в результате полихимиотерапии (ПХТ) и токсическое поражение печени. В общей популяции детей по данным литературы распространенность маркеров HCV составляет 0,05% – 0,4% и существенно зависит от возраста, например, в возрасте от 6 до 11 лет частота обнаружения anti-HCV находится в пределах 0,2%, 12 – 19 лет – 0,4% [8,21]. Среди детей с ОГЗ маркеры HCV обнаруживаются значительно чаще в 8,9%-43% наблюдений [2,9,12,13,17,19,21]. В Японии, частота выявления anti-HCV у больных с ОГЗ составила 30%, в Польше-38,7%. В то же время по данным клиники Ноттингема, Шеффилда инфицированность HCV среди детей с ОГЗ составила только 1% [5]. Наши собственные исследования свидетельствуют, что маркеры HCV

обнаруживаются у 13,6% пациентов, завершивших лечение ОГЗ [18].

В связи со значительным распространением, хронизацией процесса и сложностью подбора адекватной терапии HCV-инфекции представлялось важным изучить особенности клинического течения и диагностики хронического гепатита С (ХГС) у детей с онкогематологическими заболеваниями в сравнении с течением хронического гепатита С у детей без сопутствующих онкогематологических заболеваний.

Материал и методы

В исследование включено 139 больных с ХГС из них 108 детей (группа 1) имели ОГЗ и находились на лечении в ГУ «РНПЦДОГ» и 31 больной (группа 2) без ОГЗ проходили лечение в Детской инфекционной больнице г. Минске.

В группе детей с ОГЗ наблюдались 61 (56,5%) мальчик и 47 (43,5%) девочек в возрасте от 10 месяцев до 18 лет (в среднем 8,10+4,7 лет). По нозологии ОГЗ преобладали больные с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – 79 (73,2%), острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) – 12 (11,1%), лимфогранулематозом (ЛГМ) – 4 (3,7%), неходжкинской лимфомой (НХЛ) – 10 (9,3%), нейробластомой – 1 (0,9%). У 52 (48,2%) больных с ОГЗ маркеры ХГС выявлены на поддерживающей терапии (ПТ), у 28 (25,9%) – после окончания ПТ и на интенсивной ПХТ соответственно.

В группе 2 распределение по полу было следующим: мальчики – 20 (64,5%), девочки – 11 (35,5%) в возрасте от 3 лет до 15 лет (в среднем 11,2+2,9 лет).

На момент исследования средняя длительность HCV-инфекции у больных с ОГЗ составила 81,4+4,4 месяцев, в контрольной группе – 33,7+5,5 месяцев.

Стандартное обследование включало клинический осмотр, ультразвуковое исследование брюшной полости, биохимическое исследование с определением содержания билирубина и его фракций, активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЩФ и белка. Определение биохимических параметров проводили на автоматических многоканальных биохимических анализаторах с электролитным блоком Hitachi 912 (Япония) и Abbott Spectrum II (США) с использованием тест-систем Cormay-DiAna. Пункционная биопсия была выполнена 58 больным с ОГЗ и 44 больным контрольной группы. Перед ее проведением исследовали систему гемостаза с определением факторов свертывания, уровня тромбоцитов. Для оценки тяжести процесса использовали полуколичественный анализ определения индекса гистологической активности (ИГА), известного как индекс Knodell, и рекомендацию Desmet et al. о соответствии новой классификации активности и стадии процесса традиционным клинико-морфологическим формам ХГ.

Anti-HCV определяли методом ИФА на коммерческих реагентах фирм «Abbott», «Orto Diagnostic», HCV RNA – методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с использованием реагентов фирмы «Hoffman La Roche».

Результаты и обсуждение

Первичная инфекция у больных с ОГЗ протекала латентно в связи с этим гепатит С не был своевременно распознан. Диагноз устанавливался значительно

позже при выявлении маркеров вируса в крови или при развитии синдрома цитолиза. 13 (12,1%) больных жаловались на тошноту и непереносимость жирной пищи, свидетельствующие о диспепсическом синдроме, 5 (4,6%) имели субфебрильную температуру, у 17 (15,7%) наблюдалась желтуха, развившаяся позднее других симптомов. Среди клинических проявлений следуют выделить гепатомегалию отмечавшуюся в 95 (87,9%) случаях, у 87 (80,6%) из них размеры печени при пальпации не превышали 2 см ниже края правой реберной дуги, в среднем край печени выступал на $1,6 \pm 0,2$ см. Спленомегалия наблюдалась в 16 (14,8%), зуд кожи – в 3 (2,8%), геморрагический синдром – в 4 (3,7%), признаки портальной гипертензии в виде асцита – в 2 (1,9%) случаях (табл. 1).

Гипербилирубинемия была выявлена у 18 (16,7%) больных, средний уровень билирубина составлял $20,2 \pm 2,2$ ммоль/л. Повышенный уровень АлАТ обнаружен у 79 (73,1%), ЩФ – у 22 (20,4%), гипопропротеинемия – у 4 (3,7%) больных. Легкая степень биохимической активности при АлАТ менее 2,5-кратного превышения нормы (N) наблюдалась у 30 (27,8%), умеренно-активная при значениях АлАТ в пределах до 5N – у 23 (21,3%), выраженно-активная при АлАТ более 5 N – у 26 (24,1%) и нормальный уровень АлАТ – у 29 (26,9%) больных. При исследовании периферической крови тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее 150×10^9 /л) выявлена у 11 (10,2%), анемия – у 13 (12,1%) больных.

При первичном серологическом обследовании anti-HCV обнаружены у 74 (68,5%), а HCV RNA у всех 108 больных детей. Далее anti-HCV определялись в среднем через $11,4 \pm 3,5$ месяцев после первого повышения уровня трансаминаз. В целом сроки появления anti-HCV у больных с ОГЗ варьировали от 7 месяцев до 24 месяцев.

Диффузные изменения печени при УЗИ констатированы у 91 (84,3%) больного. По 3 – е (3,3%) больных имели крупнозернистую структуру и очаговые изменения, увеличение лимфоузлов в брюшной полости – 29 (26,8%), расширение портальной вены (>10 mm) – 14 (12,9%), селезеночной вены (> 8 mm) и признаки портальной гипертензии – 2 (1,9%) больных.

Пункционная биопсия печени была проведена 58 больным с ХГС и ОГЗ. При морфологическом исследовании ИГА минимальная активность гепатита была отмечена у 44 (75,9%), слабовыраженную и умеренную активность имели по 6 (10,3%) больных, и только 2 (3,4%) – выраженную степень активности. В среднем ИГА составлял $5,1 \pm 0,8$ баллов. Оценка фиброза проведена 40 больным. При этом у 26 (65%) из них эти признаки отсутствовали, 7 (17,5%)1 имели 1 степень, 4 (10%)-2 степень цирроза был обнаружен у 1 (2,5%) больного.

В группе детей с ХГС без ОГЗ клинически заболевание протекало с более вялой симптоматикой: диспепсический синдром наблюдался у 6 (19,4%) больных, по 2 (6,5%) имели желтуху и геморрагический синдром, гепатомегалию – 20 (64,5%), при этом средние размеры печени – $1,4 \pm 0,8$ см, спленомегалию – 2 (6,5%) больных. Гипербилирубинемия выявлена только у 2 (6,5%) детей, при этом средний уровень билирубина составлял $15,7 \pm 0,8$ ммоль/л., повышение ЩФ

(302,2±22,3 Ед./л) – у 14 (45,29%). Повышенный уровень АлАТ (102,6± 8,9 Ед./л) отмечен у 16 (51,6%), при этом легкая степень АлАТ активности наблюдалась у 13 (41,9%), умеренная – у 3 (9,7%). 20 (64,5%) больных из группы 2 имели гиперглобулинемию (23,9 ± 8,2гр./л), уровень глобулинов в среднем составлял 22,7±2,8 гр./л. При исследовании периферической крови по 1 (3,2%) больному имели лейкопению и анемию.

Пункционная биопсия печени проведена 30 больным с ХГС и у 18 (60%) их них ИГА соответствовал хроническому гепатиту минимальной активности, у 8 (26,7%) – слабовыраженной и у 4 (13,3%) больных умеренной активности. В среднем ИГА составлял 6,5±3,5 баллов. Первую степень фиброза имели 15 (50%), 2-ю – 2 (6,7%) и цирроз – 1 (3,3%) больной.

Сравнительная клиничко – лабораторная характеристика ХГС у больных с ОГЗ и без него представлена в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика ХГС у больных с ОГЗ (n=107) и без ОГЗ (n=31)

Клинические признаки	Больные ХГС и ОГЗ (n=108)	Больные ХГС (n=31)	P
Диспепсический синдром	13 (12,1%)	6 (19,4%)	<0,005
Гепатомегалия	95 (87,9%)	20 (64,5%)	
Спленомегалия	16 (14,8%)	2 (6,5%)	<0,005
Желтуха	17 (15,7%)	2 (6,5%)	<0,005
Геморрагический синдром	4 (3,7%)	2 (6,5%)	
Ср. уровень билирубина	20,2±28,7	15,7±1,0	0,39
Ср. уровень АлАТ	213,1±261,2	69,1±8,3	0,003
Ср. уровень АсАТ	135,3±155	43,3±4,6	0,01
Ср. уровень ЩФ	214,3±109	303,2±21,5	<0,005
Ср. уровень белка	71,6±6,4	76,0±1,3	0,001
Ср. уровень лейкоцитов	5,5±9,5x10 ⁶ /л	5,4±0,2 x 10 ⁶ /л	0,9
Ср. уровень тромбоцитов	230,8±77,1x10 ⁹ /л	238,8±9,8x10 ⁹ /л	0,53
Ср. уровень гемоглобина	131,8±14,8	136,1±2,1	0,11
Морфология	(n=58)	(n=30)	
Минимальная активност ь	44 (75,9%)	18 (60%)	<0,001
Слабовыраженная	6 (10,3%)	8 (26,7%)	<0,001
Умеренная	6 (10,3%)	4 (13,3%)	<0,001
высокая	2 (3,4%)	0%	<0,001
Оценка фиброза	(n=40)	(n=30)	
Фиброз 0	26 (65%)	12 (40%)	<0,001
1 степень	7 (17,5%)	15 (50%)	0,004
2 степень	4 (10%)	2 (6,7%)	
цирроз	1 (2,5%)	1 (3,3%)	

Как видно из данных таблицы 2, ХГС у больных с ОГЗ имел более выраженную клиническую симптоматику. Так желтуха (p<0,005) и спленомегалия (p<0,005) у этой группы больных встречались статистически чаще. Уровни АлАТ (p=0,003), АсАТ (p=0,01) были также выше, при этом чаще наблюдалась умеренная (21,3%, p<0,001) и высокая биохимическая активность,

в то время как высокие уровни ЩФ ($p < 0,005$) и белка ($p = 0,001$) чаще встречались у детей без ОГЗ ($p < 0,005$).

При морфологическом исследовании биоптатов печени больных 2-х групп ХГС преимущественно имел минимальную активность. Высокая морфологическая активность наблюдалась только у больных с ОГЗ, а у детей без ОГЗ чаще отмечалась слабовыраженная ($p < 0,001$) или умеренная активность ($p < 0,001$). Отсутствие фиброза было характерно для больных с ХГС и ОГЗ с высокой достоверностью ($p < 0,001$), в то время как у детей без ОГЗ чаще наблюдался фиброз 1 степени ($p < 0,001$).

Из литературных источников известно, что хронизация процесса после острого гепатита С наступает в 80% случаев [14]. Острая фаза гепатита С, как правило, протекает со скудной симптоматикой, без желтухи, и большей частью остается не установленной. Еще труднее распознавание «немой» латентной фазы HCV, наступающей после острой фазы, характеризующейся длительным течением. Клиническое течение HCV-инфекции у детей с ОГЗ также имеет свои особенности, так, по мнению турецких исследователей [20] хронизация HCV-инфекции у детей с ОГЗ наблюдалась у 63,6% больных в период от 15 до 72 месяцев от начала инфицирования.

Клинически ХГС у детей без ОГЗ имел вялое течение как правило, без желтухи, которая только у 2 (6,5%) больных, в отличие от детей с ОГЗ, у которых желтуха встречалась как симптом гепатита у 17 (15,7%, $p < 0,005$). Ведущим клиническим признаком ХГС у детей без ОГЗ являлась гематомегалия 20 (64,5%) и диспепсический синдром 6 (19,4%).

Как показали результаты ряда исследований [1,4], в период проведения интенсивной ПХТ злокачественного заболевания, отмечаются значительные нарушения иммунного статуса: подавление выработки специфических антител, продукции белков и отдельных компонентов комплемента, фагоцитоза и переваривания микроорганизмов лейкоцитами. У больных с ОГЗ речь идет о длительно текущем гепатите с множественными обострениями и ремиссиями, изменяющейся гистологической картиной и относительно умеренной активностью. Причина развития данного состояния по результатам исследования [3] заключается в подавлении клеточного иммунитета. Известно, что сам опухолевый процесс снижает активность цитотоксических Т лимфоцитов, играющих важную роль в патогенетических механизмах поражения гепатоцитов и обуславливающих нормальный уровень трансаминаз у части больных ОГЗ и HCV – инфекцией. В период поддерживающей терапии и после ее окончания происходит восстановление активности иммунной системы в ответ на вирусную инфекцию, что объясняет у части больных манифестацию клинических симптомов гепатита [1,5,6,7]. По нашим данным также у 16,4% больных, после отмены поддерживающей терапии ОГЗ, отмечено повышение уровня трансаминаз на фоне активной репликации вируса. Нарушение гуморального и клеточного иммунитета определяют исход гепатита у больных с ОГЗ. Развивается состояние хронического носительства с хроническим гепатитом или без него [7]. По данным исследования [16] иммуносупрессивная

терапия снижает риск тяжелого поражения гепатоцитов. В то же время, ряд исследований приводят данные подтверждающие [15,22], что полихимиотерапия играет роль в активации вирусных инфекций у больных ОГЗ, способствует более быстрой вирусной репликации и увеличивает риск быстрого прогрессирования гепатита. По данным нашего исследования, сравнивая клиническую симптоматику ХГС у больных ОГЗ и контрольной группе, установлено, что ХГС у детей с ОГЗ имел более яркую клиническую симптоматику, о чем свидетельствует частое выявление желтухи ($p < 0,005$), спленомегалии ($p < 0,005$). В то же время гепатомегалия встречалась с одинаковой частотой как у больных ОГЗ, так и в контрольной группе. Что касается диспепсического синдрома, то он статистически значим был ($p < 0,005$) как признак гепатита у больных контрольной группы. Не установлено статистических различий в частоте наблюдения геморрагического синдрома как у больных с ОГЗ, так и контрольной группе. В то же время ХГС у больных ОГЗ характеризовался более высокими уровнями АлАТ ($p = 0,003$), АсАТ ($p = 0,01$). Но у больных контрольной группы для ХГС статистически значимыми были более высокие уровни ЩФ ($p < 0,005$) и белка ($p = 0,001$). Уровень билирубина не отличался в двух группах. Сравнивая показатели периферической крови у больных с ХГС и ОГЗ и контрольной группе, статистических различий не выявлено. Можно сделать вывод, что наличие ПХТ в анамнез не увеличивает частоту лейкопении, тромбоцитопении и анемии у больных с ХГС на фоне ОГЗ.

Морфологически ХГС как у больных с ОГЗ, так и в контрольной группе в большинстве случаев характеризовался минимальной активностью патологического процесса (73,3%, 60%). Однако у больных контрольной группы статистически часто ХГС характеризовался слабовыраженной ($p < 0,001$) и умеренной активностью ($p < 0,001$). Высокая активность наблюдалась редко и только у больных с ОГЗ. При оценке фиброза установлено, что чаще фиброз отсутствовал у больных с ХГС и ОГЗ (65%, $p < 0,001$), в то время как в контрольной группе чаще встречался фиброз 1 степени (50%, $p < 0,001$), а вероятность обнаружения фиброза 2 степени и цирроза встречалась с одинаковой частотой как у больных с ХГС и ОГЗ, так и в контрольной группе. Наши данные согласуются с исследованием, проведенным в Турции [20], где установлено, что ХГС у 40% у больных с ОГЗ морфологически ИГА соответствовал в среднем от 3 до 6 баллов. Никто из детей не развил в дальнейшем признаков цирроза печени. В нашем исследовании цирроз печени встречался одинаково часто как в группе детей с ОГЗ (2,5%), так и в контрольной группе (3,3%). Однако ряд исследователей [10,11] указывают, что цитостатики 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, циклофосфан и МТХ, вызывают развитие портального фиброза у детей с ОГЗ. Наше исследование не подтвердило данную гипотезу и не выявило, что у больных с ОГЗ и ХГС, получавших цитостатическую терапию, фиброз в печени встречается чаще, чем у детей контрольной группы.

Выводы

1. НCV-инфекция у больных с ОГЗ развивается как первично-

хроническая, основными клиническими проявлениями являются гепатомегалия, желтуха, спленомегалия, высокая и умеренная биохимическая активность, минимальная морфологическая активность и отсутствием фиброза. Развитие цирроза печени наблюдается лишь в отдельных случаях. На фоне высокого уровня персистенции HCV RNA, anti-HCV могут отсутствовать в сыворотке крови в течение длительного периода (7-24 месяца)

2. ХГС у больных контрольной группы характеризуется более вялой симптоматикой и основными клиническими проявлениями являются гепатомегалия и диспепсический синдром (19,4%, $p < 0,005$), желтуха, спленомегалия встречаются в единичных случаях (6,5%), в большинстве случаев отмечается легкая степень биохимической активности или нормальный уровень трансаминаз, морфологически гепатит характеризуется минимальной морфологической активностью и первой степенью фиброза. Развитие цирроза печени наблюдается лишь в отдельных случаях.

Литература

1. Интерферонная система человека: биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой / Н.Е. Шабалина, В.В. Длин, О.А. Малашина, Л.Н. Горчакова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1995.-№ 5. – С.29. – 34. (27)

2. Казакова, Л.М. Принципы современной трансфузиологии // Педиатрия. – 1990.-№ 4. – С. 85-88. (28)

3. Первый опыт применения у детей препаратов урсодезоксихолевой кислоты при вирусных гепатитах, протекающих с холестазом / Т.С. Никитина, А.К. Дрондина, А.Р. Рейзис и др. // Гепатиты В, С и Д – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики. – М., 1995. – С. 87. (66)

4. Подымова, С.Д. Болезни печени: Рук. для врачей. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704 с. (68)

5. Рейзис, А.Р., Нурмухаметова, Е.А. Вирусные гепатиты у детей с онкогематологическими заболеваниями // Медицина для всех. – 1996.-№ 1. – С. 24. (81)

6. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты А, В, С, Д, Е, НИ-А, НИ-Е в клинической практике. – СПб., 1996. – с. 331. (94)

7. Шерлок, Ш., Дули, Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Медицина, 1999. – 864 с. (120)

8. Alter, M. J. Epidemiology of hepatitis C // Hepatology. – 1997. – Vol. 26, № 3 (Suppl. 1). – S. 62 – 65. (127)

9. Barton, L., Banner, B.F., Cable, E.E., Bonkovsky, H.L. Distribution of iron in the liver predicts the response of chronic hepatitis C infection to interferon therapy / / Ann. J. Clin. Pathol. – 1995. – Vol. 103, №4. – P. 419 – 424. (135)

10. Berkovitch, M., Matsui, D., Zipursky, A. et al. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia: pharmacokinetic characteristics. // Med. Pediatr. Oncol. – 1996. – Vol. 26. – P. 85 – 89. (140)

11. Broxson, E. H., Dole, M., Wong, R. et al. Portal hypertension develops in a subset of children with standard risk acute lymphoblastic leukemia treated with oral 6-

thioguanine during maintenance therapy. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2005. – Vol. 44. – P.226 – 231. (141)

12. Ching-Hon, P., William, E. Acute lymphoblastic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 339, № 9. – P. 605 – 615. (153)

13. Davis, G. Treatment of chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 1991. – Vol 14, № 3. – P. 567 – 569. (180)

14. Dowd, P., Ham, S.W., Naganathan, S., Hershline, R. The mechanism of action of vitamin K // *Annu. Rev. Nutr.* – 1995. – Vol.15. – P. 419 – 440. (187)

15. Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, R. K. et al. Peginterferon alfa – 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – p. 975 – 982. (1)

16. HCV genotypes: an investigation of type-specific differences in geographical origin and disease / P. Sinnonds, H. Weiss, D. Brown e. a. // *Abst.2. Intern. Sympos. on Viral Hepatitis and Liver disease.-1993.-Tokyo.* (212)

17. Household transmission of HCV. Sequence analysis of viral isolates / M. Sjogren, T. McGovern, K. Holtzmuller e. a. // *Abst. 7. Intern. Sympos. on viral Hepatitis and Liver disease.-1993, Tokyo.* (226.)

18. Leukinferon and interferon-alpha of chronic viral hepatitis in patients with malignant limphoproliferative diseases / K.olomiets, N., Sizkevitch, O., Tchernovetskij, M., Klutchareva, A., Savitskaja, T., Fedorenko, E. // 9 Triennial International Symposium. On viral hepatitis and liver disease, abstract, Italy, 21 — 25 april 1996 г. — P. 142. (254)

19. Okamoto, H., Nishizawa, T., Ukita, M. The entire nucleotide sequence of a TT virus isolate from the United States (TUS01): comparison with reported isolates and phylogenetic analysis // *Virology.* – 1999. – Vol. 259, № 5. – P. 437 – 448. (293)

20. Stevens, J.C. Human herpesviruses: a consideration of the latent state // *Microbiol. Rev.* – 1989. – Vol. 53, № 3. – P. 318 – 332. (352)

21. Stratta, R.J., Shaefer, M.S., Markin, R.S. Clinical patterns of cytomegalovirus disease after liver transplantation // *Arch. Surg.* – 1989. – Vol. 124, № 12. – P. 1443 – 1450. (353,)

22. Zeuzem, S., Lee, J. H., Franke, A. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 27, № 4. – P. 1149 – 1156. (384)