

УДК 616.36-002.2

**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ ДЕЛЬТА (ХВГД)**

<sup>1</sup>Анарбаева Ж.А., <sup>2</sup>Суранбаева Г.С., <sup>3</sup>Ташполотова А.Ш., <sup>4</sup>Айсариева Б.К.,  
<sup>4</sup>Мурзакулова А.Б., <sup>5</sup>Максытов С.Т., <sup>6</sup>Жакишова Э.М.

<sup>1</sup>Территориальная больница, Кызыл-Кия Баткенской области;

<sup>2</sup>НПО «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, e-mail: gul1967@inbox.ru;

<sup>3</sup>Жалал-Абадская областная клиническая больница, Жалал-Абад;

<sup>4</sup>Ошская межобластная объединенная клиническая больница, Ош;

<sup>5</sup>Центр общеврачебной практики, Папан;

<sup>6</sup>Национальный госпиталь Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек

В данной работе представлены результаты наблюдений за состоянием больных хроническим вирусным гепатитом дельта (ХВГД), получавших комбинированную противовирусную терапию. Показано, что при лечении препаратами Интерфераль российского производства, в комбинации с Интерлейкином и -1 $\beta$ , в отличие от монотерапии интерфероном, наблюдается более выраженный устойчивый ответ – в 43,1% случаев, частичный – в 34,4% случаях, без серьезных побочных эффектов, при удовлетворительной переносимости лечебных доз указанных препаратов. При назначении больным ХВГД схемы лечения препаратами интерферона (Интерферон-альфа -2 $\beta$  – Интерфераль) и Интерлейкина ИЛ - $\beta$  (Беталейкин) имело место резкое снижение в плазме крови концентрации РНК HDV-инфекции и уменьшение степени фиброза печеночной ткани. Выявлено иммуностимулирующее действие испытанных препаратов.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит дельта, вирусная нагрузка, фиброз, Интерфераль, Беталейкин

**STUDY OF THE EFFICACY OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC DELTA VIRUS HEPATITIS**

<sup>1</sup>Anarbaeva J.A., <sup>2</sup>Suranbaeva G.S., <sup>3</sup>Tashpolotova A.S., <sup>4</sup>Aisarieva B.K.,  
<sup>4</sup>Murzakulova A.B., <sup>5</sup>Maksytov S.T., <sup>6</sup>Jakishova E.M.

<sup>1</sup>Territoria Hospital, Kyzyl-Kiya Batken Region;

<sup>2</sup>Scientific and Production Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: gul1967@inbox.ru;

<sup>3</sup>Jalal-Abad Regional Hospital, Jalal-Abad;

<sup>4</sup>Inter-Regional Amalgamated Clinical Hospital, Osh;

<sup>5</sup>General Practice Centre, Papan;

<sup>6</sup>National Hospital of the Ministry of Health of Kyrgyz Republic, Bishkek

The paper reports results of clinical and laboratory studies and outcomes of chronic delta virus hepatitis (CDVH) in patients receiving a combined antiviral therapy. It was shown that therapy with Russian made drugs Interferal combined with Interleukin 1 $\beta$  unlike monotherapy produces a marked sustainable response at 43.1%, partial response at 34.4%, without serious adverse effects and along satisfactory tolerability of the mentioned drugs at therapeutic dosage. With administration to patients with CDVH of dosage regimens with interferon drugs (interferon-alpha-2b – Interferal) and interleukin IL- $\beta$  (Betaleukin) there was observed a sharp reduction in plasm HDV RNA concentration and a decrease in the degree of liver tissue fibrosis. Immunostimulatory effect of the study drugs was revealed.

**Keywords:** chronic delta virus hepatitis, viral load, fibrosis, Interferal, Betaleukin

Хронический вирусный гепатит D (ХВГД) по своей социально-экономической и медицинской значимости является одной из ведущих инфекционных патологий человека [1, 4, 6, 7, 8, 9, 10]. Частота встречаемости ХВГД среди больных хроническим вирусным гепатитом составляет около 10%. У таких больных цирроз печени наблюдается гораздо чаще и более ранние сроки, чем при гепатитах В и С. В Кыргызской Республике частота ХВГД, осложненного циррозом печени, составляет около 35,0% [2].

При этом, летальность в 3 раза выше чем при ХВГВ, а вероятность развития гепатоциркулярной карциномы в последующее 10 лет, после формирования цирроза, достигают 40,0%. Для лечения и противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов предложено множество лекарственных средств. Для хронического гепатита дельта специфические средства отсутствуют [5]. Наибольшая эффективность при лечении ХВГД обнаружена при использовании высоких доз интерферонов. В этом случае

снижение вирусной нагрузки у больных составляет не более 10–15% [3]. После проведения полного курса противовирусной терапии препаратами интерферона, частота рецидивов, все остается весьма высокой, достигая 90,0% и более.

В Кыргызской Республике, где вероятность инфицирования вирусными гепатитами довольно высока тем не менее, количество опубликованных работ, посвященных клинике и лечению ХВГД, незначительно. В этой связи весьма актуальным является изучение механизмов возникновения течения заболевания, источников инфицирования, полиморфизма, обуславливающий большой спектр вирусов-возбудителей инфекции и осложнений при ХВГД, разработка высокоэффективных методов диагностики.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 104 пациентов ХВГД в возрасте от 17 до 56 лет. В основную группу вошли 58 больных с выраженной степенью активности, которым назначались Интерфераль по 6 млн. МЕ внутримышечно через день и Беталейкин по 0,5 мг подкожно в плечевую область (10 инъекций с перерывом 45 дней). Беталейкин назначался в разные дни с Интерфералем. Контрольную группу составили 46 больных, получавших моно терапию (Интерфераль) в дозе 3 млн. МЕ внутримышечно через день. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности болезни.

Длительность противовирусной терапии составляла согласно общепринятым стандартам – 12 мес.

Длительность и сроки выполнения исследования: Исследование было начато в октябре 2013 г.

Окончание исследования – октябрь 2016 г.

Критерии включения больных в данное исследование были следующими:

– Больные ХВГД в фазе репликации (выявление РНК HDV)

– Уровень активности АлАт, превышающий норму в 1,5 и более раз;

– Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Перед проведением курса терапии все больные прошли обследование, включающее осмотр, биохимические анализы крови (наличие общего белка и билирубина, активность ферментов – АлТ и АСТ, протромбиновый индекс и тимоловая проба), мочи, показатели иммунного статуса. Проводилась также расшифровка этиологической структуры вируса ХВГД (на базе Республиканской референс-лаборатории), определение маркеров вирусных гепатитов методом ИФА и выявления РНК HDV, ДНК HBV-инфекции методом ПЦР. Дополнительно, для более полной диагностики заболевания и определения его тяжести, степени фиброза применялись инструментальные методы анализа, такие как УЗИ, компьютерная томография и фиброэластометрия.

При динамическом наблюдении заболевания и хода его лечения в состав показателей включались также данные физикальных исследований (клинического статуса, не реже 2 раз в месяц), активность ферментов АлТ и АСТ (также, 2 раза в месяц), общий анализ крови (1 раз в две недели, в первые 2 месяца

со дня лечения, затем -1 раз в месяц) на отсутствие лейкопении, цитопении и анемии. Определение РНК HDV и ДНК HBV – инфекции проводилось методом ПЦР (полимеразно-цепная реакция), через 3, 6, 12 мес, от начала лечения. Концентрация гормонов щитовидной железы (Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ, ТПО) определялась через каждые 3 месяца со дня лечения. Для оценки эффективности проводимой противовирусной терапии и лечения ХВГД выбраны следующие критерии: показатели клинического статуса больных, клиренс РНК HDV, активность ферментов печени АлТ, в сравнении с нормой.

### Результаты исследования и их обсуждение

Нами было выявлено, что наиболее частыми, при ХВГД, симптомами, характерными для гепатита, являлись следующие (табл. 1): боли в правом подреберье (78,0%), носовые кровотечения (72,4, %), снижение аппетита (56,4%), тошнота и рвота (42,2% и 31,2% соответственно), внепеченочные знаки (41,0%), головная боль (31,2%), асцит в сочетании с портальной гипертензией (23,8%), гепатомегалия (79,0%). Край печени у больных выступал на 1,6 – 2,1 – 2,3 см ниже реберной дуги. Печень была плотноватой консистенции. Спленомегалия фиксировалась в 56,0% случаев. А желтуха была умеренной и сопровождалась кожным зудом. Она наблюдалась в 36,4% случаях из общего числа обследованных пациентов. Степень активности патологического процесса, определяемого по уровню АлТ, была одинаковой в обеих группах получавших монотерапию и комбинированную терапию.

В ходе исследования каждые 3 месяца проводился контроль клинико-лабораторных показателей. Снижение активности аминотрансфераз свидетельствовало о положительной их динамике и установлении биохимической ремиссии у большинства пациентов уже к 3-му месяцу лечения (табл. 1).

Как видно из табл. 1, обследования, проводимые в каждые последующие 3 месяца, констатировали стойкую биохимическую ремиссию у всех больных, получавших противовирусную комбинированную терапию, которая сохранялась и через 24 и 36 мес. после окончания противовирусной терапии, что свидетельствовало, скорее всего, об элиминации вируса из организма.

В результате проведенных клинических и биохимических исследований состояние больных ХВГД, получавших комбинированную терапию, было выявлено значительное улучшение основных показателей, в том числе гемодинамики. При этом геморрагический синдром отсутствовал у всех больных. Существенное различие наблюдалось в показателях общего белка сыворотки крови, тимоловой пробы, до и после лечения (P<0,01). Ни у одного боль-

ного после проведенного лечения не выявлено увеличения печени более 2,5 см ниже реберной дуги. В табл. 2 показано изменение основных показателей у больных ХВГД, получавших Интерфераль в комбинации с Беталейкином. Анализ показателей выявил улучшение белково-синтетической функции печени: повышение общего белка, снижение частоты гипоальбуминемии и глобулинемии ( $P < 0,05$ ). Однако, не установлено формула крови при клиническом ее

анализе. Регулярный контроль параметров крови позволил выявить развитие, в ходе противовирусной терапии, у 5 больных признаки анемии ( $Hb < 100$  г/л), и 6 больных лейкопению ( $< 4 \times 10^9$  г/л). Гормоны щитовидной железы оставались в пределах нормы. Клинические симптомы (слабость, 20,0%, головная боль с 31,2% до 58,0%, снижение аппетита с 56,4% до 4,3%, боли в правом подреберье с 78,0% до 13,0%) также имели тенденцию к снижению, в 5–6 и бо-лее раз.

**Таблица 1**

Динамика уровня АЛТ и частоты биохимической ремиссии у больных ХВГД, получавших комбинированную терапию (Интерфераль+Беталейкин) (n=58)

Сроки обследования	Уровень АлАт (N=0,06 – 0,14 мккат)		Частота биохимической ремиссии (абс. /%)	
	1 группа (n=58)	2 группа (n=46)	1 группа (n=58)	2 группа (n=46)
До лечения	0,69±0,3	0,58±0,3	-	-
1 мес. терапии	0,18±0,1	0,32±0,1*	52/89,6	22/47,8
3 мес. терапии	0,16±0,1	0,27±0,2	58/100,0	23/50,0
6 мес. терапии	0,12±0,1	0,24±0,2	53/89,6	25/54,3
9 мес. от начала терапии	0,14±0,1	0,35±0,1	52/100,0	23/50,0
После окончания курса	0,14±0,2	0,44±0,1*	58/100,0	28/60,8
Через 6 мес. после лечения	0,12±0,2	0,47±0,3	58/100,0	18/39,1
Через 12 мес. после лечения	0,16±0,2	0,35±0,1	58/100,0	18/39,1
Через 24 мес. после лечения	0,12±0,1	0,58±0,1	58/100,0	16/34,7
Через 36 мес. после лечения	0,14±0,2	0,43±0,2	58/100,0	13/28,2

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; 1-я группа (n=58) – терапия Интерфераль +Беталейкин; 2-я группа (n=46) – Интерфераль.

**Таблица 2**

Динамика клинических и лабораторных показателей больных ХВГД, получавших Интерфераль+Беталейкин

Клинические и биохимические показатели	До лечения (n=58) абс./%	После лечения (n=58) абс./%	P
Гепатомегалия: – до 2 см – более 2,5 см	20/66,6±0,9 5/16,6±0,8	9/30,0±8,9 –	$P < 0,001$
Общий билирубин (ммоль/л)	38,3±1,2	16,6±1,0	$P < 0,001$
Тимоловая проба (ед.)	12,4±0,3	7,4±0,3	$P < 0,001$
Общий белок (г/л)	60,3±0,2	67,6±0,8	$P < 0,01$
Альбумин (%)	34,2±1,2	47,9±0,4	$P < 0,01$
$\gamma$ – глобулин (%)	26,3±1,4	19,8±1,9	$P < 0,05$
Протромб. индекс (%)	62,2±2,0	72,0±2,4	$P > 0,05$
Гемоглобин (г/л)	132,2±1,7	133,3±1,6	$P > 0,05$
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	4,2±0,3	4,3±0,1	$P > 0,05$
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	4,8±0,1	4,9±0,2	$P > 0,05$
палочкоядерные (%)	2,7±0,2	2,7±0,2	$P > 0,05$
сегментоядерные (%)	54±0,8	53,7±1,3	$P > 0,05$
эозинофильные (%)	2,0±0,1	1,5±0,1	$P > 0,05$
базофильные (%)	0	0	-
лимфоциты (%)	34,7±1,8	34,7±1,5	$P > 0,05$
моноциты (%)	5,6±0,2	4,7±0,3	$P < 0,05$
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	164,6±3,4	241,1±3,6	$P > 0,05$
СОЭ (мм/ч)	5,5±0,4	6,5±0,6	$P > 0,05$
Анемия (п /%)	5/16,6±8,8	2/6,6±0,9	$P > 0,05$

Наиболее значимым в оценке эффективности терапии является вирусологический ответ. Проведенная нами комбинированная противовирусная терапия (ИФН-а2+Интерлейкин 1 $\beta$ ) продемонстрировала более выраженное снижение РНК HDV-инфекции. Устойчивый вирусологический ответ был отмечен у 25 (43,1%) пациентов, частичный ответ – 20 (34,4%), не ответчики – 13 (22,5%).

В контрольной группе ни в одном случае элиминации вирусов не наблюдалось. И в этой группе за периоды наблюдения отмечалось развитие тяжелого заболевания цирроза печени, в 14 случаев из 56 (25,0%).

Эластометрия печени проводилась на аппарате Фиброскан – до начала лечения и через 6 месяцев после окончания курса комбинированной терапии, и при наличии устойчивого ответа. В табл. 3 показаны результаты фибросканирования печени больных, из которых видно изменения показателя эластичности ткани в сторону минимального фиброза и, даже, его отсутствия. Однако, в случае F4-стадии, при циррозе, изменения показателя эластичности не обнаружено. При устойчивом вирусологическом ответе, через 6 месяцев после окончания комбинированной терапии, наблюдалось значитель-

ное улучшение показателей эластичности печеночной ткани.

По нашему мнению, эластометрия вполне может быть использована при изучении динамики процессов, приводящих к фиброзу ткани печени и их диагностики, в ходе проведения противовирусной терапии. Полученные нами результаты по определению точности диагностики методом фибросканирования вполне согласуются с данными зарубежных исследователей. Максимальная точность диагностики выявлена на F3 и F4 – стадиях фиброза.

Безопасность лечения и частота побочных реакций при использовании комбинации Интерферала с Беталейкином в лечении ХВГД представлены в таблице 4. Переносимость противовирусной терапии на протяжении 48 недель мы расцениваем как удовлетворительную. К наиболее распространенным побочным эффектам терапии относились гриппоподобный синдром и снижение массы тела. Выявленность гриппоподобного синдрома (лихорадка, утомляемость, головные боли, миалгии) значительно уменьшилась уже к 3–4-й неделе у большинства больных. Гриппоподобный синдром полностью купировался приемом парацетамола.

Таблица 3

Эластометрия в оценке динамики фиброза у больных ХВГД, леченных Интерфералом и Беталейкином (n=58), абс. ч./%

Стадии	До начала лечения					После окончания лечения				
	Нет фиброза	Минимальный фиброз	Умеренный фиброз	Выраженный фиброз	Цирроз печени	Нет фиброза	Минимальный фиброз	Умеренный фиброз	Выраженный фиброз	Цирроз печени
F0<(5,8 кПа)	8/13,7	-	-	-	-	17/29,3	-	-	-	-
F1<(7,1 кПа)		10/17,2	-	-	-	-	15/26,2	-	-	-
F2-(7,1–9,5 кПа)	-		18/32,0	-	-	-	-	10/17,3	-	-
F3-(9,5–12,5 кПа)	-		-	13/22,1	-	-	-	-	7/12,2	-
F4->(16,1 кПа)	-		-	-	9/15,0	-	-	-	-	9/15,0

Таблица 4

Частота побочных реакций у больных ХВГD при комбинированном лечении Интерфералем и Беталейкином (%) (n=58)

Побочные эффекты	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.	1 год
Повышение температуры тела	100,0	32,7	20,6	17,2	-	-
Утомляемость	100,0	65,6	50,0	46,5	39,6	32,7
Озноб	65,6	39,6	10,3	6,8	-	-
Головная боль	60,3	36,2	25,8	17,2	17,2	10,3
Миалгия	39,6	25,8	20,0	10,3	-	-
Бессонница	10,3	6,8	6,8	-	-	-
Раздражительность	6,8	3,4	-	-	-	-
Депрессия	13,7	6,8	-	-	-	-
Воспаление в месте введения	-	-	-	-	-	-
Кожный зуд	6,8	3,4	10,3	-	-	-
Тошнота	10,3	10,3	6,8	6,8	5,1	-
Анорексия	3,4	8,6	8,6	-	-	-
Снижение веса	60,3	60,3	39,6	31,0	31,0	20,6
Тромбоцитопения	6,8	10,3	3,4	-	-	-
Анемия	13,7	10,3	6,8	6,8	13,7	13,7
Выпадение волос	8,6	6,8	3,4	3,4	-	-
Артралгия	31,0	20,6	10,3	-	-	-
Прерыв лечения	-	-	-	-	-	-

У 65,6% пациентов отмечено снижение массы тела (в среднем на 3,6±2,3 кг). После завершения лечения вес достаточно быстро восстанавливался.

Впервые месяцы лечения у больных изменялся и психоневрологический статус. Для купирования бессонницы, раздражительности, депрессии назначались успокаивающие препараты на травяной основе. Лёгкая анемия (I ст.) развилась у 13,3% больных и сохранялась на протяжении всего периода лечения.

Серьезных нежелательных явлений у больных, повлекших снижение доз препаратов или отмену терапии, не отмечено.

Приведем одно из наших наблюдений.

Больная С., 50 лет. Поступила в клинику 20.02.2014 г.

Жалобы, предъявленные пациенткой, при поступлении в стационар характерны для гепатита. По ее мнению, заболевание началось 15.02 2014 г., когда больной стали отмечаться слабость, боли в правом подреберье, тошнота и рвота после еды. При поступлении в стационар установлено состояние гепатита средней тяжести, сопровождающееся легкой желтухой. При пальпации живот мягкий, болезненность в правом подреберье; печень увеличенная, ее нижний край на 1,5 см ниже реберной дуги, селезенка не прощупывается. УЗИ: признаки хронического гепатита и панкреатита.

Данные лабораторного обследования: общий билирубин крови – 42,0 мкмоль/л, активность АЛТ – 0,82 мккат, протромбиновый индекс – 72,4%, остальные тесты в норме. Серологические данные: обнаружен маркер ГD (анти-HDVlg) и ГВ HBsAg. Маркеры вирусных гепатитов А и С не обнаружены.

Данные иммунологического обследования: лейкоциты – 3,5 тыс./мкл, лимфоциты – 38,0%, эозинофилы – 5,0%, моноциты – 4%, нейтрофилы – 58,0%, базофилы – 3%, Т-лимфоциты – 31,0%, Еа-РОК – 8,0%, Т-хелперы – 26,7%, Т-супрессоры – 38,0%, ИРИ – 1,4%, В-лимфоциты – 7,4%, СД-16 – 38,5%, ЦИК – 119 Ом –Еg, Ig А – 3,9 г/мл, Ig М – 2,1 г/мл, Ig G – 16,4 г/л, СД 95 (апоптоз) – 42%.

При ПЦР-исследовании обнаружена РНК HDV (16 875 000 копий/мл).

На основании клиническо-лабораторных серологических данных и данных ПЦР-исследований был поставлен клинический диагноз: хронический вирусный гепатит D, репликативная фаза, выраженной активности, фиброз F3.

В этой связи решено было начать лечение интерфероном Интерфаль по 6 млн. МЕ через день внутримышечно и Беталейкином по 0,5 мкг подкожно в разные дни с интерфероном. Продолжительность курса комбинированной терапии составила 48 нед.

Переносимость препаратов больной – удовлетворительная, побочных эффектов и патологических изменений со стороны печени не отмечено. Дополнительно, больной назначено проведение базисной и дезинтоксикационной терапии.

Через 2 нед. комбинированной противовирусной терапии существенно уменьшилась выраженность желтухи и размеры печени, билирубин снизился до 28 мкмоль/л, активность АЛТ нормализовалась, до значений 0,12 мккат. Жалоб со стороны больной не имелось.

При повторном посещении через 3 мес. констатировано клиническое выздоровление, нормализация биохимических показателей (билирубин крови 18,0 мкмоль/л, АЛТ – 0,14 мккат.), по данным ИФА были обнаружены только анти-HDV. Результаты ПЦР-исследований на РНК HDV через 3, 6 мес. и через 1 год после завершения комбинированной противовирусной терапии были отрицательны. В дальнейшем у больной отмечалась полная ремиссия.

#### Заключение

Результаты применения комбинированной противовирусной терапии с использованием российского препарата – рекомбинантного интерферона альфа-2 (Интерфераль) – и Беталейкин в стандартных дозах у больных ХВГD свидетельствуют о высокой их эффективности и удовлетворительной переносимости данной схемы лечения. Только комбинированная противовирусная терапия (ИФН-α2+Интерлейкин 1β) продемонстрировала более выраженное снижение РНК HDV-инфекции, уменьшение степени фиброза печеночной ткани, оказывая иммуностимулирующий эффект. Устойчивый вирусологический ответ был отмечен

у 25 (43,1%) пациентов, частичный ответ – 20 (34,4%), не ответчики – 13 (22,5%). Биохимический ответ на 4-й неделе терапии был достигнут у 93,3%, а на 12-й неделе – у всех больных и сохранился на фоне продолжения противовирусной терапии. Серьезных побочных эффектов, повлекших снижение доз препаратов или их отмену, не выявлено.

Высокоэффективные, относительно недорогие российские препараты повысят доступ к лечению большего числа пациентов с хроническим вирусным гепатитом D в странах с ограниченными финансовыми возможностями.

#### Список литературы

1. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. – 2-е изд. – 1999. – 201 с.
2. Суранбаева Г.С. Вирусные гепатиты в Кыргызстане. Эпидемиология, клиника, лечение. – LAP LAMBERT Academic Publishing. 2015 (ISBN: 978-3-659-69369-4). – 70 с.
3. Abbas Z., Khan M.A., Salih M., Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – N12. – CD006002.
4. *Clinical virology: Hepatitis delta virus* / D.D. Richmann, R.J. Whitley, F.G. Hayden, (eds). – Washington DC: ASM Press, 2002. – P.1227–1240.
5. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges // *Hepatology.* – 2006. – Vol.189, N7. – P.1151–1157.
6. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M. The treatment of chronic viral hepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol.336, № 5. – P.347–356.
7. Huang J., Kwong J., Sun E.C. et al. The hepatitis B virus X protein: the quest for a role in viral replication and pathogenesis // *J. Virol.* – 1996. – Vol.70, N8. – P.5582–5591.
8. de Man R.A., Heijtmik R.A., Niesters H.G. et al. New developments in antiviral therapy for chronic hepatitis B infection // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol.30, Suppl.21. – P. 100–105.
9. Negro F., Rizzetto M. Diagnosis of hepatitis delta virus infection // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol.22, Suppl.1. – P.136–139.
10. Smedile A., Farci P., Verme G. et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B // *Lancet.* – 1982. – Vol.2, N8305. – P.945–947.