

## Первый опыт безинтерфероновой терапии HCV-инфекции у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова

Т.П. Розина<sup>1,2</sup>, Т.М. Игнатова<sup>2</sup>, С.В. Фастовец<sup>1,2</sup>, Е.Е. Старостина<sup>1</sup>, Л.М. Самоходская<sup>1</sup>, Т.Н. Краснова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

### Аннотация

В статье представлены три клинических наблюдения, в которых показано, что присоединение HCV-инфекции у больных с ремиссией болезни Вильсона–Коновалова (БВК) вызывает обострение заболевания, в одном из наблюдений – декомпенсацию цирроза печени. В данной работе мы впервые приводим наблюдения успешного применения препаратов прямого противовирусного действия у больных с сочетанием БВК и HCV-инфекции. Своевременное установление всех факторов поражения печени и успешное лечение (элиминация вируса, адекватная пожизненная медьэлиминирующая терапия) позволяют рассчитывать на благоприятный прогноз у больных с сочетанием БВК и HCV-инфекции.

*Ключевые слова:* болезнь Вильсона–Коновалова, гепатит С, HCV-инфекция, противовирусная терапия, безинтерфероновая терапия.

## The first experience of non-interferon therapy of HCV infection in patients with Wilson–Kononov’s disease

T.P. Rozina<sup>1,2</sup>, T.M. Ignatova<sup>1,2</sup>, S.V. Fastovets<sup>1,2</sup>, E.E. Starostina<sup>1</sup>, L.M. Samokhodskaja<sup>1</sup>, T.N. Krasnova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

In the article we present three clinical observations demonstrating that HCV infection in patients with remission of Wilson disease causes an recrudescence of the disease, in one of the observations – decompensation of liver cirrhosis. In this study we first describe on the successful treatment of HCV infection with direct antiviral drugs in patients with Wilson disease. Establishment of all factors of liver damage and successful treatment (elimination of the virus, adequate lifelong medical treatment) allow to expect a favorable prognosis in patients with a combination of Wilson disease and HCV infection.

*Keywords:* Wilson–Kononov’s disease, hepatitis C, HCV infection, antiviral therapy, direct antiviral drug.

АСТ/АЛТ – аспаратаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза  
БВК – болезнь Вильсона–Коновалова  
ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза  
Д-ПАМ – Д-пеницилламин

УВО – устойчивый вирусологический ответ  
ФПН – фульминантная печеночная недостаточность  
ЦНС – центральная нервная система

Проблема сочетанной этиологии поражения печени в современной гепатологии остается актуальной, поскольку воздействие двух или более этиологических факторов может ускорять прогрессирование заболевания, затруднять своевременную диагностику и проведение терапии. Хорошо изучены сочетания самых частых этиологических факторов повреждения печени, а именно хронических вирусных гепатитов С и В со злоупотреблением алкоголем, неалкогольной жировой болезнью печени. Проблема сочетания HCV- и HBV-инфекции с болезнью Вильсона–Коновалова (БВК) наименее изучена.

БВК – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в связи с нарушением метаболизма меди, что приводит к ее избыточному накоплению в печени, головном мозге, почках, роговице и других органах-мишенях. Распространенность заболевания составляет примерно 1:30 000, а частота носительства гетерозиготной мутации АТР7В 1:90–100 [1, 2]. Клинические проявления болезни обусловлены в первую очередь поражением печени и центральной нервной системы (ЦНС), в связи с этим выделяют абдоминальную, церебральную и смешанную формы заболевания. Значительно реже болезнь дебютирует поражением кровотоковой системы (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения), эндокринной системы (аменорея, гинекомастия, замедленное половое созревание, спон-

танные аборт, гипопаратиреоз), почек (проксимальная канальцевая дисфункция, мочекаменная болезнь).

Поражение печени при БВК может проявляться хроническим гепатитом, циррозом и фульминантной печеночной недостаточностью (ФПН). Чаще всего заболевание манифестирует на стадии декомпенсированного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии, в течение длительного времени могут наблюдаться бессимптомное повышение активности трансаминаз, гепато- и спленомегалия [3–6].

В литературе имеются лишь единичные работы, главным образом из Юго-Восточной Азии, касающиеся сочетания HBV-инфекции с БВК. Показано, что острый вирусный гепатит В (как и гепатит А) может провоцировать развитие ФПН, при этом ФПН протекает тяжелее, чем у больных БВК без HBV-инфекции [7–10]. Сочетание БВК с хроническим гепатитом В не описано. Также единичны работы, касающиеся сочетания БВК с HCV-инфекцией [11–13].

В 1995 г. А. Nalesz и соавт. описали двух сестер с БВК, старшая из которых умерла от печеночной недостаточности, у младшей 13-летней сестры диагностирована БВК в сочетании с HCV-инфекцией. В результате проведенной противовирусной терапии интерфероном-α2b при продолжающемся лечении Д-пеницилламином (Д-ПАМ), препаратами цинка достигнуто уменьшение активности трансаминаз [11].

**Таблица 1.** Динамика лабораторных показателей во время противовирусной терапии даклатасвиром и софосбувиром в первом наблюдении

Показатель	04.2016	05.2016	07.2016	10.2016	01.2017
Неделя ПВТ	0	4	12	Fw12	Fw24
Нв, г/л	132	130	123	124	130
WBC, 10 <sup>9</sup> /л	4,6	4,2	3,8	4,2	4,5
PLT, 10 <sup>9</sup> /л	198	170	201	212	196
АСТ, ЕД/л	46	24	18	16	17
АЛТ, ЕД/л	69	37	25	24	26
ГГТ, ЕД/л	78	62	42	45	44
ЩФ, ед/л	58	60	73	69	62
Общий билирубин, мкмоль/л	12	14	13	14	11
Альбумин, г/л	42	40	39	42	40
HCV РНК	1,9×10 <sup>5</sup>	–	–	–	–

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 3: ЩФ – щелочная фосфатаза, PLT – тромбоциты, WBC – лейкоциты.

В 1999 г. К. Lembowicz и соавт. описали морфологические особенности строения печени у 21-летней женщины с БВК в сочетании с HCV-инфекцией, умершей от печеночной недостаточности [12]. Наблюдения лечения препаратами прямого противовирусного действия в доступной нам литературе отсутствуют.

С 1986 по 2016 г. в клинике им. Е.М. Тареева наблюдали 167 пациентов с БВК, среди них 58 (35%) мужчин и 109 (65%) женщин, средний возраст составлял 28,2±7,78 года. Сочетания БВК и хронического гепатита В среди наших пациентов не отмечено. У 3 (1,8%) из 167 больных имела HCV-инфекция. В данной работе мы представляем 3 наблюдения сочетания БВК и остро или хронического гепатита С с успешным лечением препаратами прямого противовирусного действия.

*Клиническое наблюдение 1. Больная 45 лет.* У больной с 4-месячного возраста выявлялись гепатомегалия, эпизоды желтухи и диспепсии, связанные с употреблением фруктов и сладкого.

В 1981 г. на основании характерной клинической картины, поражения печени (стеатоз гистологически) и почек (канальцевая дисфункция), а также положительной пробы с фруктозой, установлен диагноз наследственной непереносимости фруктозы. Исключение из рациона фруктозы и сахарозы привело к исчезновению диспепсических явлений, но сохранялось повышение сывороточных аминотрансфераз [аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ)] и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) в сыворотке крови. В 1996 г. повышение АСТ/АЛТ вы-

явлено у родной сестры больной. В 1999 г. по результатам обследования (снижение уровня церулоплазмينا, кольцо Кайзера–Флейшера), проведенного по месту жительства, у обеих сестер диагностирована БВК на стадии цирроза печени (по результатам биопсии) без поражения ЦНС. В марте 1997 г. начата терапия Д-ПАМ с повышением дозы препарата с 250 до 1500 мг/сут, проводилось 5 сеансов плазмафереза. В результате терапии отмечена нормализация АСТ/АЛТ, однако в конце 1999 г. зарегистрировано их 10–15-кратное повышение.

С 2000 г. наблюдается в клинике им. Е.М. Тареева. Подтверждено наличие двух генетических заболеваний с поражением печени (цирроз печени, класс А по Child-Pugh, без признаков портальной гипертензии), почек (канальцевая дисфункция, нефролитиаз). Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови составил 0,02 г/л (N=0,22–0,55). Кольцо Кайзера–Флейшера и признаки поражения ЦНС не выявлены. Впервые обнаружены маркеры хронической HCV-инфекции (генотип 2), позволившие диагностировать сочетание генетического заболевания печени с хроническим гепатитом С. Несмотря на адекватную терапию Д-ПАМ (поддерживающая доза 750 мг/сут) и диету (исключение продуктов, содержащих фруктозу и богатых медью), сохранялось 3–5-кратное повышение АСТ/АЛТ, 4-кратное повышение ГГТ. В 2005 г. проведена противовирусная терапия интерфероном-α2b и рибавирином с достижением авиремии к 4-й неделе. Лечение преждевременно прекращено на 22-й неделе из-за развития обструкции мочеточника, пиелонефрита и хирургического лечения. Через 1 мес констатирован рецидив HCV-инфекции [13].

В последующие годы сохранялась активность печеночного процесса, обусловленная наличием HCV-инфекции, но показатели белково-синтетической функции печени оставались в пределах нормы. Лишь в 2016 г. проведена терапия с применением препаратов прямого противовирусного действия: софосбувир 400 мг/сут и даклатасвир 60 мг/сут в течение 12 нед с достижением устойчивого вирусологического ответа и стойкой нормализацией АСТ/АЛТ (табл. 1).

#### Сведения об авторах:

*Игнатова Татьяна Михайловна* – д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: tmignatova@gmail.com

*Фастовец Сагара Валерьевна* – аспирант фак-та фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; e-mail: s.v.fastovets@gmail.com

*Старостина Екатерина Евгеньевна* – к.м.н., Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; e-mail: starostinaee@gmail.com

*Самоходская Лариса Михайловна* – к.м.н., доцент, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; e-mail: slm@fbm.msu.ru

*Краснова Татьяна Николаевна* – к.м.н., доцент фак-та фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; e-mail: krasnovamgu@yandex.ru

#### Контактная информация:

*Розина Тэона Павловна* – к.м.н., доцент фак-та фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(910)468-61-55; e-mail: alrozin@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5943-6181>

**Таблица 2.** Динамика лабораторных показателей во время противовирусной терапии софосбувиром и рибавирином во втором наблюдении

Показатель	01.2015	04.2015	05.2015	07.2015	10.2015	01.2016
Неделя ПВТ		0	4	12	24	fw12
Нб, г/л	130	133	126	120	117	115
WBC, 10 <sup>9</sup> /л	3,5	3,8	3,3	5,2	4,8	5,9
PLT, 10 <sup>9</sup> /л	210	207	219	210	202	239
АСТ, ЕД/л	200	51	26	24	27	21
АЛТ, ЕД/л	431	100	45	30	32	27
ГГТ, ЕД/л	119	66	47	28	28	32
ЩФ, ед/л	93	76	59	55	52	63
Общий билирубин, мкмоль/л	12	10	17	12	13	8
Альбумин, г/л	44	44	40	42	42	39
HCV РНК	+	4,1×10 <sup>3</sup>	–	–	–	–

Во время и после безинтерфероновой терапии продолжался прием Д-ПАМ, при дальнейшем наблюдении сохраняется клиничко-лабораторная ремиссия печеночного процесса, нет признаков портальной гипертензии, больная активно работает.

*Клиническое наблюдение 2. Больная 34 лет.* В 1993 г. в 10-летнем возрасте при плановом обследовании выявлено 15-кратное повышение активности аминотрансфераз, эпизоды мышечной слабости. Данных за наличие вирусного гепатита А, В, С не получено. В последующем сохранялось 10-кратное повышение ферментов цитолиза, в связи с этим наблюдалась педиатром по месту жительства с диагнозом «хронический гепатит неясной этиологии».

В 1998 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева для уточнения диагноза. При обследовании сохранялось увеличение активности печеночных ферментов при нормальной синтетической функции печени. Учитывая молодой возраст больной, заподозрена БВК. Выявлено снижение уровня церулоплазмينا до 0,09 г/л, трехкратное увеличение суточной экскреции меди с мочой при отсутствии кольца Кайзера–Флейшера. При морфологическом исследовании ткани печени обнаружена картина хронического гепатита умеренной активности, гидроретическая и жировая дистрофия гепатоцитов, фиброз F1-F2 по METAVIR.

На основании имеющихся данных (снижение уровня церулоплазмينا, увеличение суточной экскреции меди с мочой, наличие стеатоза гистологически) установлен диагноз абдоминальной формы БВК. Начата терапия Д-ПАМ в дозе 250 мг/сут с постепенным увеличением до 1500 мг/сут. В результате проводимого лечения достигнута полная ремиссия заболевания. После снижения суточной экскреции меди с мочой до 500 мкг/сут доза препарата уменьшена до поддерживающей (750 мг/сут). При дальнейшем многолетнем наблюдении биохимических изменений в сыворотке крови не отмечалось, качество жизни больной было нормальным, в 2011 г. родила здорового мальчика.

В декабре 2014 г. случайно укололась инфицированной иглой от пациента с хроническим гепатитом С. Через 2 нед в сыворотке крови выявлена HCV-РНК, генотип 3. В январе 2015 г. отмечено повышение активности АЛТ до 10 норм, АСТ – до 5 норм, ГГТ – до 4 норм. Диагностирован острый гепатит С легкого течения. В апреле 2015 г. в связи с отсутствием спонтанной элиминации вируса начата противовирусная терапия софосбувиром в дозе 400 мг/сут и рибавирином в дозе 1000 мг/сут. Лечение продолжалось 24 нед, переносимость терапии была удовлетво-

рительной, больная также продолжала прием Д-ПАМ. Динамика лабораторных показателей представлена в **табл. 2**. В результате проведенного лечения отмечена нормализация печеночных ферментов, достигнут устойчивый вирусологический ответ. Пациентка продолжает наблюдаться, принимает 750 мг/сут Д-ПАМ, самочувствие удовлетворительное, сохраняется полная ремиссия БВК.

*Клиническое наблюдение 3. Больной 34 лет.* В 2010 г. в возрасте 17 лет впервые появились легкий тремор правой руки, повышенное слюноотделение, дизартрия, к врачу не обращался; с 2012 г. стал отмечать постепенное нарастание общей слабости. При обследовании в неврологическом стационаре в январе 2013 г. выявлены гепатоспленомегалия, повышение уровня аминотрансфераз до 2 норм, нарушение синтетической функции печени (гипоальбуминемия до 30 г/л, протромбиновый индекс 46% по Квику). Данных за наличие вирусных гепатитов В и С не получено. При дополнительном обследовании выявлено кольцо Кайзера–Флейшера, снижение уровня церулоплазмينا до 0,13 г/л, повышение суточной экскреции меди с мочой до 250 мкг. Диагностирована БВК, начата терапия цинктералом (цинк сульфат моногидрат) 620 мг/сут. В феврале 2014 г. получил тяжелую черепно-мозговую травму, в течение 6 мес наблюдались моторная афазия, астазия, абазия, тремор, слюнотечение. В последующем состояние больного постепенно улучшилось, начал ходить, разговаривать.

В январе 2014 г. появились рвота алой кровью, черный стул, диагностировано варикозное расширение вен пищевода 3-й степени, пищеводное кровотечение, установлен зонд Блэкмора, проводились переливание крови, свежемороженой плазмы, в дальнейшем проведено эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен желудка и пищевода. Тогда же впервые отмечено развитие асцита.

В марте 2014 г. больной впервые проконсультирован в клинику им. Е.М. Тареева. Диагноз БВК с развитием декомпенсированного цирроза печени и поражения ЦНС не вызывал сомнений. Проводимая ранее терапия солями цинка была недостаточно эффективной. Начато лечение Д-ПАМ в дозе 250 мг/сут. Через 2 нед появились отеки нижних конечностей, иктеричность кожных покровов, увеличился асцит, в анализах выявлено повышение активности АЛТ до 15 норм, ГГТ – до 4 норм, общего билирубина – до 3 норм преимущественно за счет прямой фракции. Данных за наличие острого гепатита А, В, Е не получено.

В сыворотке крови выявлена HCV РНК, генотип 3, anti-HCV отсутствовали. Диагностирован острый вирусный ге-

**Таблица 3. Динамика лабораторных показателей во время противовирусной терапии даклатасвиром, софосбувиром и рибавирином в третьем наблюдении**

Показатель	06.2015	09.2015	10.2015	12.2015	03.2016	06.2016
Неделя ПВТ		0	4	12	24	Fw12
Нб, г/л	148	160	134	130	129	145
WBC, 10 <sup>9</sup> /л	2,7	3,2	3,2	2,5	2,42	3,0
PLT, 10 <sup>9</sup> /л	50	60	70	57	55	58
АСТ, ЕД/л	448	208	33	29	33	32
АЛТ, ЕД/л	598	396	38	30	28	36
ГГТ, ЕД/л	187	66	30	32	36	45
ЩФ, ед/л	100	111	119	73	74	69
Общий билирубин, мкмоль/л	42	39	42	37	46,2	49,8
Альбумин, г/л	41	44	44	42	46	42
HCV РНК	+	2,2×10 <sup>4</sup>	–	–	–	–

патит С. Принимая во внимание наличие декомпенсированного цирроза печени, лечение интерфероном и рибавирином было невозможно, препараты прямого противовирусного действия в 2014 г. были недоступны.

Продолжено лечение диуретиками, Д-ПАМ с постепенным увеличением дозы до 1500 мг/сут. Состояние больного постепенно улучшалось, купирован отечно-асцитический синдром, уменьшились общая слабость, дизартрия, улучшилась походка, нормализовался уровень альбумина сыворотки крови. Сохранялось повышение активности печеночных ферментов до 5–8 норм, HCV РНК в сыворотке крови.

В сентябре 2015 г. начата противовирусная терапия даклатасвиром в дозе 60 мг/сут, софосбувиром в дозе 400 мг/сут, рибавирином в дозе 1200 мг/сут, прием Д-ПАМ продолжен. Переносимость терапии удовлетворительна. Динамика лабораторных показателей представлена в **табл. 3**.

Таким образом, достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО), продолжено лечение Д-ПАМ в дозе 1500 мг/сут, спиронолактоном. В 2016 г. проведено повторное эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода. Функция печени полностью восстановлена, нормализовалась походка, сохраняется небольшая дизартрия. В 2017 г. отменена диуретическая терапия. Пациент вернулся к работе и активной жизни.

В трех представленных наблюдениях инфицирование HCV происходило уже после установления диагноза БВК, и трудностей в установлении сочетанного диагноза не возникало. В то же время возможны ситуации, когда под маской хронического гепатита С, особенно на стадии цирроза печени, может скрываться сочетание БВК с HCV-инфекцией. Поскольку БВК без лечения имеет наиболее тяжелый прогноз, важно проводить скрининговое тестирование

на наличие абдоминальной формы БВК всех молодых больных циррозом печени, даже при наличии инфицирования вирусами гепатита В или С.

## Заключение

Представленные наблюдения ярко демонстрируют, что присоединение HCV-инфекции у больных с ремиссией БВК вызывает обострение заболевания, в одном из наблюдений – декомпенсацию цирроза печени. Таким больным, безусловно, показана противовирусная терапия. В данной работе мы впервые приводим наблюдения успешного применения препаратов прямого противовирусного действия у больных с сочетанием БВК и HCV-инфекции. Современная противовирусная терапия HCV-инфекции высокоэффективна и безопасна, в том числе на стадии цирроза печени, а ряд препаратов прямого противовирусного действия, как известно, безопасен и на стадии декомпенсированного цирроза [14].

В наших наблюдениях противовирусная терапия проводилась при продолжающемся патогенетическом лечении, хорошо переносилась и позволила добиться устойчивого вирусологического ответа, в том числе у больного с декомпенсированным циррозом.

Таким образом, своевременное установление всех факторов поражения печени и успешное лечение (элиминация вируса, адекватная пожизненная медьэлиминирующая терапия) позволяют рассчитывать на благоприятный прогноз у больных с сочетанием БВК и HCV-инфекции.

**Исследование выполнено в рамках проекта № 14-50-00029 Российского научного фонда.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Scheinberg H, Sternlieb I, eds. *Wilson's disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1984.
- Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet*. 2006;120:151-9. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0202-5>
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23:139-42.
- Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med*. 1991;115:720-6.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012; 56:671-85. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
- Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia F.H., Sturniolo G.C. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol*. 2015;7(29):2859-70. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i29.2859>
- Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008; 359(14):1486-500.
- Miriam J Alter. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007;13(17):2436-41.
- Chu NS, Huang CC. Wilson's disease in Taiwan. *Acta Neurol Taiwan*. 2008;17(2):75-81.

10. Deng HH, Xu M. The clinical analysis of fulminant Wilson's disease in patients with hepatitis B virus infection: a report of 13 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(8):628-30.
11. Nalecz A, Socha J, Czlonkowska A, Gajda J. Wilson disease with HCV infections. *Pediatr Pol*. 1995;70(5):431-4.
12. Lembowicz K, Kryczka W, Walewska-Zielecka B, Kubicka J. Wilson's disease coexisting with viral hepatitis type C: a case report with histological and ultrastructural studies of the liver. *Ultrastruct Pathol*. 1999;23(1):39-44.
13. Розина Т.П., Рахимова О.Ю., Лопаткина Т.Н., Игнатова Т.М. Сочетание болезни Вильсона-Коновалова с хронической HCV-инфекцией (Клинико-морфологическое наблюдение). *РЖГТК*. 2004;14(2):57-60 [Rozina TP, Rachimova OYu, Lopatkina TN, Ignatova TM. Combination of Wilson disease with chronic HCV infection. *Rossiiskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproctologii, nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;14(2):57-60 (In Russ.)].
14. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):685-97. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00052-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00052-9)

Поступила 10.01.2018