

УДК 616.36-002.2:615.244]:575

Мицура В.М.¹, Осипкина О.В.¹, Воропаев Е.В.¹, Жаворонок С.В.², Терешков Д.В.³

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Mitsura V.¹, Osipkina O.¹, Voropaev E.¹, Zhavoronok S.², Tereshkov D.³

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Gomel Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Gomel, Belarus

Алгоритм применения препаратов стандартного и пегилированного интерферона пациентам с хроническим гепатитом С на основе определения генотипа вируса и полиморфизма гена интерлейкина-28В

Algorithm of application of standard and pegylated interferon preparations in patients with chronic Hepatitis C on the basis of viral genotype and interleukin-28B gene polymorphism

Резюме

Для лечения хронического гепатита С (ХГС) используется терапия пегилированным интерфероном (ПЭГ-ИФН) либо стандартным интерфероном в сочетании с рибавирином (РБВ). Проанализирован ответ на лечение у 119 пациентов с ХГС в зависимости от генотипа вируса гепатита С (ВГС) и полиморфизма гена интерлейкина 28В (ИЛ-28В): rs12979860 и rs8099917. На основании полученных данных и проведенного фармакоэкономического анализа предложен алгоритм применения препаратов стандартного и пегилированного интерферона пациентам с ХГС, основанный на определении генотипа ВГС и полиморфизма гена ИЛ-28В. Рекомендовано использовать стандартные интерфероны и РБВ для пациентов с предикторами высокого ответа на лечение (генотип 2 или 3 ВГС, для лиц с генотипом 1 ВГС – «благоприятные» аллельные варианты ИЛ-28В СС (rs12979860) или ТТ (rs8099917)). Данная стратегия позволит оптимизировать затраты на лечение, снизив стоимость одной ремиссии на 18,5% или 36,3% (для тестирования на rs12979860 и rs8099917 соответственно) по сравнению с использованием ПЭГ-ИФН у всех пациентов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусное лечение, интерферон, генотип вируса, интерлейкин 28В, фармакоэкономика.

Resume

The therapy with pegylated interferon, or standard interferon in combination with ribavirin (RBV) is commonly used for the treatment of chronic hepatitis C (CHC). The response to the treatment in 119 patients with CHC, depending on hepatitis C virus (HCV) genotype, and of interleukin 28B (IL-28B) gene polymorphism: rs12979860 and rs8099917 was analyzed. Supported own data and conducted pharmacoeconomic analysis of the algorithm of using standard and pegylated interferons in patients with CHC, based on the determination of HCV genotype and IL-28B gene polymorphism is proposed. It is recommended to use the standard interferons and RBV in patients with predictors of high response to treatment (genotype 2 or 3 HCV, for those with genotype 1 – "favorable" allelic variants of IL-28B CC (rs12979860) or TT (rs8099917)). This strategy allows optimizing the expenses for treatment, reducing the cost of remission by 18.5% or 36.3% (for testing for rs12979860 and rs8099917, respectively) compared with the use of pegylated interferon in all the patients.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral treatment, interferon, genotype, interleukin 28B pharmacoeconomics.

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфицирование вирусом гепатита С (ВГС) представляет собой важную проблему современности. Распространенность ВГС-инфекции составляет примерно 3% в мировой популяции, в Беларуси – от 1 до 2% населения инфицировано этим вирусом. Вследствие высокого риска хронизации (60–80%) у большинства пациентов болезнь прогрессирует, зачастую приводя к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном (ПЭГ-ИФН) и рибавирином (РБВ) является во многих странах стандартом помощи пациентам с хроническим гепатитом С (ХГС) [1, 2]. Результативность лечения оценивается как достижение стойкого вирусологического ответа (СВО), который определяется как отрицательный результат при исследовании РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) через 6 мес. после завершения лечения. Ведущим предиктором эффективности лечения считается генотип вируса. Эффективность лечения в настоящее время достигает 54–56% в общем [1, 3], составляя для пациентов с генотипом 1 ВГС 40–50%, а среди пациентов с генотипами 2/3 ВГС – 70–80% [1]. В белорусской популяции ХГС вызывается преимущественно 1-м генотипом вируса – 67% [4].

Как показали исследования последних лет, определенное влияние на результат лечения, а также возможность самостоятельного выздоровления при заражении ВГС оказывают генетические факторы, в частности полиморфизм гена интерлейкина 28В (ИЛ-28В). Два из этих SNP имеют более высокую прогностическую ценность благоприятного ответа на лечение у ВГС-инфицированных пациентов с генотипом 1 ВГС: rs12979860 [6, 8] и rs8099917 [5, 7].

Начиная с открытия прочной ассоциации между SNP гена ИЛ-28В и способом лечения ХГС был предложен персонализированный подход, основанный на выявлении данных SNP. По мнению Afdhal N.H. и др. [9], хотя генотипирование ИЛ-28В является очень хорошим пре-

Недавние исследования генома человека продемонстрировали убедительные доказательства того, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена ИЛ-28В четко коррелируют с ответом на лечение пациентов препаратами ПЭГ-ИФН + РБВ [5–8].

диктором СВО у ВГС-инфицированных пациентов с генотипом 1, его способность прогнозирования у каждого отдельного пациента является совсем не абсолютной. Поэтому генотипирование ИЛ-28В не должно быть единственным фактором при выборе стратегии и продолжительности лечения. Предполагается, что генотипирование rs12979860 и rs8099917 перед началом противовирусного лечения позволит выбрать оптимальную продолжительность лечения у пациентов с 1-м генотипом ВГС [9].

У лиц молодого возраста с прогностически благоприятными вариантами полиморфизма ИЛ-28В и отсутствием выраженного фиброза печени предполагается возможность успешного использования не только ПЭГ-ИФН, но и препаратов стандартного («короткого») интерферона (ИФН) и РБВ [10]. Имеются убедительные доказательства фармакоэкономической эффективности применения стандартных интерферонов для лечения пациентов с ХГС [11, 12]. Ранее нами оценивались экономические последствия естественного течения ХГС и фармакоэкономическая эффективность двух схем терапии, сделан вывод о возможности применения препаратов ИФН и РБВ для лиц с предикторами ответа на противовирусную терапию [13].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 119 пациентов (65% мужчин, средний возраст 41,1 лет) из г. Гомеля и г. Минска, которые получали препараты ИФН либо ПЭГ-ИФН в комбинации с РБВ. Из них генотип 1 ВГС имели 85 человек (71,4%), генотип 2 или 3 – 34 человека (28,6%). Получал ИФН и РБВ 61 пациент, ПЭГ-ИФН и РБВ – 58 пациентов. У всех пациентов оценен ответ на лечение (СВО).

Для выявления SNP 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860) гена ИЛ-28В (классификация NCBI) использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в модификации ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). В качестве материала для исследований использовалась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофореза, верификацию полученных данных проводили с помощью мелтинга (плавления) рестрикционных фрагментов.

При оценке схем лечения принято, что терапия ХГС с генотипом 1 ВГС длится 48 недель, а терапия при генотипах 2 и 3 – 24 недели. В качестве критерия клинической эффективности был принят СВО, учитывали только прямые затраты на лечение (средняя стоимость препаратов в млн белорусских рублей (БР) в аптечной сети). Приняты средние дозировки препаратов: стандартного интерферона α2а – 3 млн ЕД через день; ПЭГ-ИФН-α2а – 180 мкг/нед., РБВ – 1000 мг/сут. Прочие затраты (стоимость обследования до лечения и в его процессе, нахождения в стационаре и т.п.) приняты равными для всех схем лечения.

Для расчета 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ) в оценке долей использован откорректированный метод Вальда. При сравнении частот в таблицах 2x2 использован точный критерий Фишера. Для оценки влияния аллельных вариантов гена ИЛ-28В на эффективность лечения применялся метод логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95%-го ДИ.

Фармако-экономический анализ «затраты-эффективность» проведен с расчетом стоимости одной ремиссии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего на терапию ответили 26 пациентов с 1-м генотипом ВГС из 85 (30,6%) и 24 пациента с генотипами ВГС 2/3 из 34 (70,6%). На терапию ИФН + РБВ ответили 10 из 43 (23,3%) пациентов с 1-м генотипом ВГС и 12 из 18 (66,7%) – с генотипами 2/3. В то же время на курс лечения ПЭГ-ИФН + РБВ ответили 16 из 42 (38,1%) лиц с генотипом 1 ВГС и 12 из 16 (75%) лиц с генотипами ВГС 2/3.

Проанализирована частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами SNP гена ИЛ-28В и у лиц в зависимости от генотипа ВГС: 1-й генотип или 2-й и 3-й генотипы (табл. 1).

Частота ответа на лечение в группе пациентов с 1-м генотипом ВГС имела четкую зависимость от аллельных вариантов rs8099917. Она была выше у лиц с вариантом ТТ – 53,1%, ниже – при варианте ТG (19,6%, $p=0,002$ в сравнении с вариантом ТТ) и не отмечена у лиц с вариантом GG (0%). Шанс ответа при варианте ТТ был выше, чем при вариантах ТG и GG (ОШ=5,5; 2,0–15,0). Среди пациентов с генотипами 2 или 3 статистически значимых различий не было выявлено (ОШ=1,3; 0,3–5,8).

Аллельные варианты SNP rs12979860 также влияют на эффективность лечения ХГС у лиц с 1-м генотипом ВГС. Аллельный вариант СС соответствовал частоте СВО 84,6%, что в 4 раза выше, чем при гетерозиготном варианте СТ (21,8%; $p<0,001$), а при гомозиготном носительстве мутантного аллеля ТТ частота СВО равна 0%. Шанс ответа на лечение при варианте СС намного выше, чем при иных вариантах (ОШ=26,7; 6,1–116,6). Среди пациентов с генотипами 2 или 3 аллельные варианты SNP rs12979860 видимо не влияли на эффективность противовирусного лечения (ОШ=1,8; 0,4–8,1).

Учитывая, что при генотипах ВГС 2/3 полиморфизм ИЛ-28В не связан с эффективностью лечения, в дальнейшем нами сравнивалась эффективность лечения только пациентов с 1-м генотипом ВГС в зависимости от вида применяемой терапии (ИФН + РБВ или ПЭГ-ИФН + РБВ, табл. 2).

В целом для пациентов с 1 генотипом ВГС терапия ПЭГ-ИФН + РБВ была более результативной (СВО 38,1%; 25,0–53,2), чем применение ИФН + РБВ (СВО 23,3%; 13,0–37,9). «Благоприятный» вариант ТТ-полиморфизма 39743165Т>G соответствует частоте СВО более 50%, даже при использовании «стандартного» ИФН + РБВ. При гетерозиготном варианте ТG эффективнее применять схемы на основе ПЭГ-ИФН + РБВ (29,2% против

Таблица 1
Частота ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами SNP гена ИЛ-28В в зависимости от генотипа ВГС

SNP гена ИЛ-28В	Варианты генотипов	Ответ, % (95%-й ДИ) пациенты с генотипом 1 ВГС (n=85)	Ответ, % (95%-й ДИ) пациенты с генотипами 2/3 ВГС (n=34)
39743165Т>G (rs8099917)	ТТ	17/32 (53,1%; 36,5–69,1)	16/22 (72,7%; 51,6–87,1)
	ТG	9/46 (19,6%; 10,4–33,4)	7/11 (63,6%; 35,2–85,0)
	GG	0/7 (0%; 0–40,4)	1/1 (100%; 16,8–100)
39738787С>Т (rs12979860)	СС	14/16 (84,6%; 62,7–97,8)	11/14 (78,6%; 51,7–93,2)
	СТ	12/55 (21,8%; 12,8–34,5)	11/17 (64,7%; 41,2–82,8)
	ТТ	0/14 (0%; 0–25,2)	2/3 (66,7%; 20,2–94,4)

Таблица 2

Эффективность лечения пациентов с 1-м генотипом ВГС в зависимости от вида применяемой терапии

SNP генов ИЛ-28В	Варианты генотипов	Ответ, %; 95% ДИ ИФН + РБВ (n=43)	Ответ, %; 95% ДИ ПЭГ-ИФН + РБВ (n=42)
39743165T>G (rs8099917)	ТТ	8/15 (53,3%; 30,1–75,2)	9/17 (52,9%; 31,0–73,8)
	TG	2/22 (9,1%; 1,3–29,0)	7/24 (29,2%; 14,7–49,4)
	GG	0/6 (0%; 0–44,3)	0/1 (0%; 0–83,3)
39738787C>T (rs12979860)	СС	7/9 (77,8%; 44,3–94,7)	7/7 (100%; 59,6–100)
	СТ	3/25 (12,0%; 3,3–30,8)	9/30 (30,0%; 16,5–48,0)
	ТТ	0/9 (0%; 0–34,5)	0/5 (0%; 0–48,9)

9,1% ИФН + РБВ). Шанс ответа на лечение был выше у пациентов с 1-м генотипом ВГС и вариантом ТТ при использовании «стандартного» ИФН (ОШ=12,0; 2,4–61,1) и у пациентов, получавших ПЭГ-ИФН + РБВ, хотя у них он не достигал статистической значимости (ОШ=2,9; 0,8–10,5).

Полиморфизм rs12979860 также четко ассоциирован с результативностью противовирусного лечения, причем значения СВО были выше у лиц, получавших ПЭГ-ИФН + РБВ. Максимальная эффективность схем терапии соответствовала аллельному варианту СС (77,8% для схемы ИФН + РБВ и 100% для схемы ПЭГ-ИФН + РБВ), при гетерозиготном варианте СТ – частота СВО в 3,3–6,5 раз ниже (12% и 30% соответственно). Шанс ответа на терапию был значительно выше у лиц с вариантом СС по сравнению с иными вариантами: как для схемы ИФН + РБВ (ОШ=27,0; 4,4–164,6), так и для схемы ПЭГ-ИФН + РБВ (ОШ=41,8; 2,2–805,2).

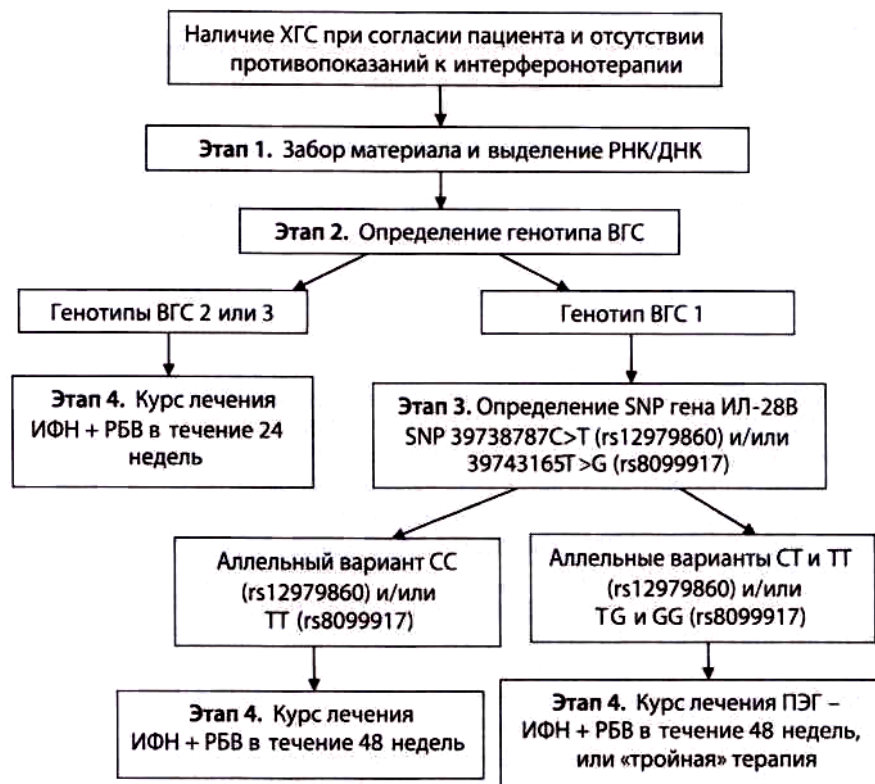
Была проанализирована эффективность терапии при сочетании различных аллельных вариантов SNP rs8099917 и rs12979860 у лиц с 1-м генотипом ВГС. Наилучшие результаты лечения (СВО 87,5%; 62,7–97,8) соответствовали сочетанию «благоприятных» вариантов ТТ и СС соответственно. При сочетании гетерозиготных вариантов (TG и СТ) СВО составил 22,5% (95%-й ДИ 12,1–37,7). Сочетание ТТ (rs8099917) и СТ (rs12979860) приводит к СВО в 23,1% случаев (95%-й ДИ 7,5–50,9). Остальные варианты (соответственно ТТ+ТТ, TG+ТТ, GG+СТ, GG+ТТ) были малочисленны, СВО не был достигнут ни у одного из 16 пациентов.

Фармакоэкономический анализ

Расчеты соотношения затраты/эффективность (стоимость одной ремиссии) в зависимости от генотипа вируса при использовании двух схем терапии: 1) ИФН + РБВ; 2) ПЭГ-ИФН-α2а+РБВ опубликованы нами ранее [13].

Для снижения затрат на противовирусное лечение ХГС нами предложен алгоритм дифференцированного назначения препаратов ИФН + РБВ и ПЭГ-ИФН + РБВ, основанный на определении генотипа ВГС и полиморфизма гена ИЛ-28В для лиц с 1-м генотипом вируса (см. рис.).

Для лечения пациентов со 2-м или 3-м генотипами HCV применяется ИФН + РБВ на протяжении 24 недель (частота СВО, по нашим данным, 67%). Для пациентов с генотипом 1 ВГС (встречаемость 67% среди лиц с ХГС [4]) проведен расчет экономической эффективности определения SNP гена ИЛ-28В (SNP 39738787C>T (rs12979860)). При «благоприятном» аллельном варианте СС (rs12979860; встречаемость 19% среди лиц с генотипом 1 ВГС)



Алгоритм дифференцированного лечения ХГС

предлагается применять ИФН + РБВ (частота СВО, по нашим данным, 78%). Для лиц с плохим прогнозом эффективности терапии (генотип 1, аллельные варианты СТ и ТТ, 81% из лиц с генотипом 1 ВГС) следует использовать ПЭГ-ИФН + РБВ (частота СВО 26%). В таком случае из 100 курсов терапии ХГС будут 33 курса ИФН + РБВ длительностью 24 недели (стоимость 130,548 млн бел. руб), 13 курсов ИФН + РБВ длительностью 48 недель (стоимость 102,856 млн бел. руб) и 54 курса ПЭГ-ИФН + РБВ длительностью 48 недель (стоимость 6673,482 млн бел. руб). Частота СВО при данных схемах 67%, 78% и 26% соответственно, т.е. всего из 100 пациентов с ХГС достижение СВО можно предполагать у 46. Средние затраты на 1 курс терапии – 69,069 млн бел. руб. Стоимость 1 ремиссии – 150,15 млн бел. руб.

При использовании SNP 39743165T>G (rs8099917) у лиц с «благоприятным» вариантом ТТ (встречаемость 38% среди лиц с генотипом 1 ВГС) рекомендуется применять ИФН + РБВ (частота СВО по нашим данным 53%). Для лиц с плохим прогнозом эффективности терапии (генотип 1, аллельные варианты ТG и GG, 62% из лиц с генотипом 1 ВГС) следует использовать ПЭГ-ИФН + РБВ (частота СВО 28%). В таком случае из 100 курсов терапии ХГС будут 33 курса ИФН + РБВ длительностью 24 недели (стоимость 130,548 млн бел. руб), 25 курсов ИФН+РБВ длительностью 48 недель (стоимость 197,8 млн бел. руб) и 42 курса ПЭГ-ИФН + РБВ длительностью 48 недель (стоимость 5190,486 млн бел. руб). Частота СВО при данных схемах 67%, 53% и 28% соответственно, т.е. всего из 100 пациентов с ХГС

достижение СВО можно предполагать у 47. Средние затраты на 1 курс терапии – 55,188 млн бел. руб. Стоимость 1 ремиссии – 117,422 млн бел. руб.

Для сравнения, если не использовать тестирование на SNP ИЛ-28В, а всем пациентам назначать лечение ПЭГ-ИФН + РБВ, с учетом распространенности генотипов ВГС в РБ и частоты СВО согласно нашим и литературным данным [13], средние затраты на курс терапии составят 103,192 млн бел. руб, СВО 56%, стоимость 1 ремиссии – 184,271 млн бел. руб. Таким образом, применение предложенного алгоритма приводит к снижению стоимости 1 ремиссии на 18,5% при использовании тестирования SNP 39738787С>Т (rs12979860) и на 36,3% – при использовании SNP 39743165Т>G (rs8099917).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы установлено прогностическое значение полиморфизма гена ИЛ-28В (rs8099917 и rs12979860) для пациентов с 1-м генотипом ВГС; для лиц с генотипами 2 или 3 прогностическое значение данных SNP не установлено. Обследование на эти два SNP гена ИЛ-28В можно рекомендовать перед началом лечения всем пациентам с генотипом 1 ВГС для прогноза ответа на лечение. У пациентов с 1-м генотипом ВГС данные SNP эффективно прогнозируют ответ на терапию как для схемы ИФН + РБВ, так и для схемы ПЭГ-ИФН + РБВ. Поэтому при невозможности использования схем с ПЭГ-ИФН + РБВ у лиц с «благоприятными» аллельными вариантами следует ожидать высокую эффективность лечения и стандартными интерферонами.

В целях снижения затрат на лечение предлагается использовать дифференцированный подход для пациентов с различными генотипами вируса и полиморфизмом ИЛ-28В для 1-го генотипа ВГС, применяя стандартные интерфероны и РБВ для пациентов с предикторами высокого ответа на лечение (генотип 2 или 3 ВГС, «благоприятные» аллельные варианты SNP ИЛ-28В СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917)). Данная стратегия позволит оптимизировать затраты на лечение лиц с 1-м генотипом ВГС, снизив стоимость одной ремиссии на 18,5% или 36,3% (для тестирования на rs12979860 и rs8099917 соответственно).

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. (2009) Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*, vol. 49, pp. 1335–1374.
2. European Association for the Study of the Liver (2014) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, vol. 60, no 2, pp. 392–420. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
3. Pawlotsky J.-M. (2006) Therapy of hepatitis C: From empiricism to eradication. *Hepatology*, vol. 43, no S1, pp. S207–S220.
4. Eremin V.F., Gasich E.L., Sosinovich S.V., Pinchuk M.G. (2010) Molekulyarno-geneticheskie osobennosti virusa gepatita C v Respublike Belarus' [Molecular-genetic features of hepatitis C virus in the Republic of Belarus]. *Zdravoohranenie*, no 12, pp. 27–34.
5. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. (2010) Genetic Variation in IL28B Is Associated With Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: A Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology*, vol. 138, pp. 1338–1345.

6. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. (2009) Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, vol. 461, pp. 399–401.
7. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. (2009) Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-[alpha] and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature Genetics*, vol. 41, pp. 1105–1109.
8. Grebely J., Petoumenos K., Hellard M. (2010) Potential role for Interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology*, vol. 52, pp. 1216–1224.
9. Afdhal N.H., McHutchison J.G., Zeuzem S. (2011) Hepatitis C pharmacogenetics: State of the art in 2010. *Hepatology*, vol. 53, pp. 336–345.
10. Lapshin A., Maevskaya M., Ivashkin V. (2013) Vliyanie geneticheskikh polimorfizmov gena IL28B na e'ffektivnost' protivovirusnoj terapii hronicheskogo gepatita C standartnym interferonom- α [The influence of genetic polymorphisms of the gene IL28B on the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C with standard IFN- α]. *Ross zhurn gastroenterol.*, vol. 23, no 1, pp. 23–29.
11. Lobzin Yu., Rudakova A. (2005) Farmakoe'konomicheskie aspekty protivovirusnoj terapii hronicheskogo gepatita C standartnym ili pegilirovannym interferonom alfa 2b v kombinacii s ribavirinom [Pharmacoeconomic aspects of antiviral therapy for chronic hepatitis C with standard or pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin]. *Virusnye gepatity: dostizheniya i perspektivy. Inf byul*, no 1, pp. 10–16.
12. Bogomolov P., Dubinina N., Bueverov A. (2013) Standartnyj interferon-alfa pri 1-m genotipe virusa gepatita C: klinicheskij i e'konomicheskij analiz ego e'ffektivnosti [Standard interferon-alpha in genotype 1 hepatitis C virus: a clinical and economic analysis of its effectiveness]. *Infekcionnye bolezni*, vol. 11, no 3, pp. 8–14.
13. Micura V., Zhavoronok S. (2014) Sravnitel'nyj kliniko-e'konomicheskij analiz protokolov protivovirusnogo lecheniya hronicheskogo gepatita C v Respublike Belarus' [Comparative clinical and economic analysis of protocols of antiviral therapy for chronic hepatitis C in the Republic of Belarus]. *Recept*, no 1, pp. 32–37.