

НЕЙТРОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Мамедова Н.И.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: d_dontcov@mail.ru

Цель: изучить особенности патогенеза нейтропении, развивающейся у больных хроническим гепатитом С на фоне приема противовирусных препаратов. **Материалы и методы:** в исследование было включено 228 больных хроническим гепатитом С. Всем пациентам был выполнен ряд высокоспециализированных исследований: автоматический гематологический анализ, электронная микроскопия клеток крови, изучение миграционной активности нейтрофилов, рН-метрия кожи, а также определение уровня антител сANCA и pANCA, концентрации эндогенного G-CSF и частоты мутаций гена R к G-CSF. **Результаты:** было установлено, что у больных хроническим гепатитом С в процессе комбинированной противовирусной терапии происходят изменения внутриклеточной структуры нейтрофилов, их миграционной активности, рН кожи и концентрации G-CSF. Определена также высокая частота мутации «G/C» G911C (rs201991840). **Заключение:** полученные данные планируется использовать в дальнейшем для разработки способа прогноза развития нейтропении у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, нейтропения.

NEUTROPENIA AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, WHO ARE RECEIVING COMBINED ANTI-VIRUS THERAPY. THE SYMPTOMS, AND THE FEATURES OF PATHOGENESIS

Dontsov D.V., Ambalov Y.M., Mamedova N.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan street, 29), e-mail: d_dontcov@mail.ru

Purpose: to study some features of neutropenia pathogenesis at patients with chronic hepatitis C, who receives combined anti-virus therapy. **Materials and methods:** in this research we had 228 patients, who were receiving combined anti-virus therapy of chronic hepatitis C. We executed special researches: automatic hematological analysis, electronic microscopy of blood cells, studying of neutrophils migratory activity and skins pH, definition of level auto-antibodies cANCA and pANCA, concentration of human G-CSF, and the frequency of gene R to G-CSF mutations. **Results:** it has been established, that at patients with a chronic hepatitis C during combined anti-virus therapies occur changes of endocellular structure neutrophils, their migratory activity, skins pH and G-CSF concentration. High frequency of a mutation "G/C" G911C (rs201991840) is determined too. **Summary:** these results we plan to use at the future for creation of method forecasting of development neutropenia at patients with chronic hepatitis C, who receives combined anti-virus therapy.

Keywords: chronic hepatitis C, anti-virus therapy, neutropenia.

Хронический гепатит С (ХГС) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека [7]. Применение современной комбинированной противовирусной терапии (КПТ) ХГС позволяет добиться у многих пациентов полной элиминации возбудителя [4-6], однако актуальной проблемой при этом остается развитие нежелательных явлений (НЯ), среди которых особое место занимают гематологические осложнения [1; 2]. Одним из наиболее серьезных гематологических синдромов у больных ХГС является КПТ-ассоциированная нейтропения, развитие которой значительно увеличивает риск возникновения состояний, угрожающих жизни пациентов [3]. К

сожалению, многие стороны патогенеза данного НЯ этиотропного лечения хронической HCV-инфекции остаются практически не изученными.

Цель исследования – детально изучить патогенез и клинические проявления КПП-ассоциированной нейтропении у больных ХГС.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 228 больных ХГС, имевших показания к КПП. Генотип HCV 1a встречался у 3,5%, 1b – 51,3%, 3a – 28,9% и 2a – 16,2 % человек. Уровень вирусной нагрузки (ВН) у 30,3% пациентов составил $<3 \times 10^5$ МЕ/мл, у 46,1% – 3×10^5 – 6×10^5 МЕ/мл и у 23,7% $>6 \times 10^5$ МЕ/мл. Всем испытуемым согласно международным стандартам была назначена КПП: 51,3% пациентов получали рибавирин в сочетании с пегилированными α -интерферонами (пег-ИНФ- α), а 48,7% – в сочетании с «короткими» ИНФ- α . В ходе работы наблюдаемым лицам был выполнен ряд высокоспециализированных исследований. Определение содержания лейкоцитов в крови (WBC) и абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) проводилось методом автоматического гематологического анализа непосредственно перед началом КПП, через 4, 8, 12, 24 и 48 (лица, инфицированные 1-м генотипом HCV) недель КПП. Внутриклеточная ультраструктура нейтрофилов изучалась с помощью трансмиссионной электронной микроскопии на электронном микроскопе «Теснаі G² Spirit BioTWIN» (Philips, Нидерланды). Исследование миграционной активности нейтрофилов проводилось путем создания на ладонной поверхности кожи правого предплечья (КПП) зоны асептического воспаления методом кожного «окна» по Rebusk (1955). рН-метрия на ладонной поверхности КПП осуществлялась по методу С.В. Федоровича (1976). Наличие антител к компонентам цитоплазматических гранул нейтрофилов человека – anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA), определяли в сыворотке крови методом постановки реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), с использованием диагностических наборов Granulocyte Mosaic (IMMCO Diagnostics, США-Канада). С помощью флуоресцентного микроскопа Olympus CX41 (Япония) образовавшиеся иммунные комплексы выявляли в виде диффузного цитоплазматического (сANCA) или перинуклеарного (рANCA) свечения. Уровень человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) исследовали методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем «G-CSF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-бест», РФ). Перечисленные выше методы проводились дважды: перед началом и сразу после завершения или вынужденного прекращения КПП. Помимо этого, у испытуемых лиц методом «ПЦР в реальном времени» была изучена частота точковых мутаций T931C (rs201890478), T1259C (rs201403199) и G911C (rs201991840) гена рецептора (R) к G-CSF (SNP-Скрин-Синтол, РФ).

Результаты исследования

В результате проведенного лечения устойчивый вирусологический ответ (УВО) в общей сложности был достигнут у 155 (68,0%) пациентов, из них 64 (41,3%) были инфицированы 1-м; 34 (21,9%) – 2-м и 57 (36,8%) – 3-м генотипами HCV. Среди получавших пег-ИФН- α (n=117) частота УВО составила 54,7% (n=64); получавших «короткие» ИФН- α (n=111) – 82,0% (n=91). У больных, инфицированных 1-м генотипом HCV (n=125), УВО отмечался в 51,2% (n=64) случаев; у инфицированных 2-м (n=37) и 3-м (n=66) генотипами HCV – в 91,9% (n=34) и 86,4% (n=57) случаев соответственно. Проведение КПТ прекращалось при отсутствии через 12 недель лечения раннего вирусологического ответа (РВО) и/или развитии у пациентов тяжелых НЯ противовирусной терапии. В итоге из 228 больных ХГС полностью закончили курс КПТ 163 человека (71,5%). У 8 пациентов (3,5%) терапия была отменена уже через 8 недель лечения исключительно по причине развития тяжелых гематологических осложнений КПТ. У 57 больных ХГС (25,0%) было зафиксировано отсутствие РВО, причем у 9 из них (3,9%) параллельно наблюдалось развитие к 12-й неделе КПТ тяжелых осложнений со стороны системы крови, также требовавших отмены терапии.

В ходе работы мы использовали общепринятую классификацию [1], согласно которой выделяют легкую (WBC $2,0-2,5 \times 10^9/\text{л}$; АЧН $1,0-1,3 \times 10^9/\text{л}$), умеренную (WBC $1,5-1,99 \times 10^9/\text{л}$; АЧН $0,75-0,99 \times 10^9/\text{л}$), тяжелую (WBC $1,0-1,49 \times 10^9/\text{л}$; АЧН $0,5-0,74 \times 10^9/\text{л}$) и крайне тяжелую (WBC $<1,0 \times 10^9/\text{л}$; АЧН $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) степени лейко- и нейтропении. Развитие КПТ-ассоциированной нейтропении у наблюдавшихся нами лиц было отмечено в общей сложности у 110 (48,3%) больных ХГС, при этом у 29 (12,7%) их них нейтропения была легкой; у 40 (17,5%) – умеренной, у 33 (14,5%) – тяжелой и у 8 (3,5%) – крайне тяжелой степени.

Единственным клиническим проявлением легкой и умеренной нейтропении явилась субфебрильная лихорадка, длившаяся в течение нескольких дней после приема противовирусных препаратов. При снижении уровня АЧН от $0,75 \times 10^9/\text{л}$ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ у 23 (69,7%) пациентов была обнаружена гнойничковая сыпь на коже, у 19 (57,6%) – отмечались воспалительные заболевания полости рта (афтозный стоматит, гингивит), а у 16 (48,5%) и 13 (39,4%) – ангинозный и катаральный синдромы. У лиц с крайне тяжелой степенью нейтропении, помимо перечисленных выше объективных признаков, наблюдались также очаговая пневмония – 5 (62,5%) человек и инфекции мочевыводящих путей – 4 (50,0%) человека.

Развитие легкой степени нейтропении впервые было зафиксировано через 4 недели КПТ у 14,5% больных ХГС. Начиная с 8-й и вплоть до 48-й недели терапии удельный вес пациентов с уровнем АЧН $1,3-1,0 \times 10^9/\text{л}$ находился в пределах 28,5-33,3%. Через 24 недели

после завершения/прекращения КПТ АЧН достигло исходного уровня у всех участников исследования. Умеренная нейтропения развилась через 8 недель КПТ у 2,2% больных ХГС. Максимальный удельный вес пациентов с АЧН $0,99-0,75 \times 10^9/\text{л}$ отмечался через 12 недель лечения, составил в итоге 16,4%. Все лица с тяжелой и крайне тяжелой формами нейтропении были выявлены в период с 8-й по 12-ю недели этиотропного лечения ХГС.

Через 8 недель КПТ у 12 больных ХГС, имевших АЧН $0,75-0,5 \times 10^9/\text{л}$, согласно существующим рекомендациям доза пег-ИФН- α была снижена до 135 мкг/нед. Надо отметить, что к 12-й неделе лечения РВО у данных пациентов получен не был, вследствие чего противовирусную терапию у них пришлось прекратить. В остальных же случаях при снижении АЧН до $0,75-0,5 \times 10^9/\text{л}$ коррекция КПТ-ассоциированной нейтропении не проводилась, поскольку у 5 пациентов параллельно было зафиксировано снижение уровня Hb $< 8,0$ г/дл, а у 16 – отсутствие РВО, что в обеих ситуациях явилось прямым показанием к отмене терапии. Снижение АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ явилось прямым показанием к отмене приема противовирусных препаратов у 3 (1,3%) на 8-й и у 5 (2,3%) больных ХГС на 12-й неделе КПТ.

Все участники исследования в зависимости от минимальной величины АЧН (АЧН_{min}), зафиксированной у каждого пациента за весь период КПТ, были разделены на три группы. В 1-ю группу ($n=118$) вошли лица, у которых АЧН_{min} на протяжении КПТ оставался в пределах допустимой нормы, т.е. $> 1,3 \times 10^9/\text{л}$. 2-ю группу ($n=69$) составили больные с легкой и умеренной степенью КПТ-ассоциированной нейтропении ($\text{АЧН}_{\text{min}} 0,75-1,3 \times 10^9/\text{л}$). И, наконец, в 3-ю группу ($n=41$) вошли пациенты с тяжелой и крайне тяжелой степенью КПТ-ассоциированной нейтропении ($\text{АЧН}_{\text{min}} < 0,75 \times 10^9/\text{л}$). В 1-й группе больных ХГС показатель АЧН_{min} составил в среднем $2,02 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, во 2-й – $1,05 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ и в 3-й – $0,66 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$.

При сравнении исходных клинико-лабораторных характеристик наблюдавшихся пациентов было установлено, что среди больных ХГС с тяжелой и крайне тяжелой КПТ-ассоциированной нейтропенией достоверно чаще встречались лица старше 39 лет, имевшие гепатомегалию, инфицированные 1b генотипом HCV, с ВН $> 6 \times 10^5$ МЕ/мл и ИФ F2-3, а также получавшие в дальнейшем препараты пег-ИФН- α . Пациенты же 1-й и 2-й группы не имели между собой каких-либо статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

Для оценки влияния развившейся нейтропении на эффективность КПТ нами был выполнен сравнительный статистический анализ частоты УВО в 1-й, 2-й и 3-й группе. Полученные результаты показали, что удельный вес пациентов с положительным УВО оказался максимальным во 2-й группе больных ХГС, составив в среднем $94,2 \pm 2,8\%$. У лиц

же со значением $AЧН_{\min} < 0,75 \times 10^9 / \text{л}$ частота УВО оказалась минимальной и составила всего лишь $2,44 \pm 2,39\%$.

Перед началом противовирусной терапии средние показатели WBC и АЧН в 1-й группе пациентов были значительно выше чем во 2-й и 3-й (во всех случаях $p < 0,001$). Минимальные же значения данных показателей отмечались в 3-й группе больных ХГС (во всех случаях $p < 0,001$). В ходе проведения КПП у всех пациентов наблюдалось снижение средних значений WBC и АЧН с максимальной степенью выраженности в период с 12-й по 24-ю неделю КПП. Несмотря на общую направленность, средний уровень всех вышеуказанных показателей продолжал оставаться самым низким в 3-й группе больных ХГС.

Выявленные у наблюдавшихся нами лиц дефекты поверхностной мембраны нейтрофилов характеризовались такими изменениями, как наличие участков ее локального истончения, разрыхления, фрагментации и разрывов, а также микро- и макровезикулообразованием. Среди структурных признаков дезорганизации стромы нейтрофилов у пациентов всех сравниваемых групп были обнаружены: формирование множественных полостей и эндовезикул, токсическая зернистость цитоплазмы, отек/набухание митохондрий и, наконец, гиперсегментация ядра. На старте специфической противовирусной терапии удельный вес пациентов с участками локальных разрывов и фрагментации, а также микро- и макровезикулообразованием плазмолеммы нейтрофилов оказался наиболее низким в 1-й, а наиболее высоким – в 3-й группе больных ХГС. Аналогичное соотношение отмечалось и при сравнении частоты встречаемости таких структурных дефектов, как формирование множественных полостей и эндовезикул, токсическая зернистость цитоплазмы, отек/набухание митохондрий. После завершения/вынужденного прекращения КПП у пациентов 1-й группы наблюдался достоверный рост удельного веса лиц с гиперсегментацией ядра и уменьшение – с токсической зернистостью цитоплазмы. У больных ХГС 2-й группы увеличение удельного веса лиц с гиперсегментацией ядра было гораздо более выраженным ($p < 0,001$), также отмечалось достоверное снижение частоты встречаемости множественных полостей и эндовезикул цитоплазмы, токсической зернистости, и отека/набухания митохондрий. Прочие патологические изменения имели тенденцию к снижению своего удельного веса. И, наконец, в 3-й группе пациентов лица с гиперсегментацией ядра, наоборот, отсутствовали ($p < 0,001$), прочие же нарушения морфологии нейтрофилов не претерпевали существенных изменений.

Качественный состав мазков-отпечатков в кожном «окне» КПП у наших пациентов был представлен нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами. Перед началом КПП статистически значимых отличий в частоте встречаемости нейтрофилов, равно как макрофагов и лимфоцитов, между пациентами сравниваемых групп выявлено не было.

Однако после завершения/вынужденного прекращения терапии мы обнаружили, что удельный вес нейтрофилов в мазках-отпечатках КПП у больных ХГС с легкой и умеренной степенью КППТ-ассоциированной нейтропении повысился в среднем на 16,0%, оказавшись при этом достоверно выше, чем у пациентов 1-й и 3-й группы. В 1-й же группе лиц данный показатель увеличился лишь на 8,2%, а в 3-й, наоборот, снизился на 14,2%.

На старте терапии средний показатель рН КПП в 1-й группе пациентов составил $5,23 \pm 0,04$, во 2-й – $5,19 \pm 0,06$ и в 3-й – $4,98 \pm 0,05$. При сравнении полученных результатов было установлено, что уровень кислотности КПП у больных ХГС 3-й группы оказался в среднем значительно выше, чем у лиц 1-й ($p < 0,001$) и 2-й группы ($p < 0,01$). После завершения/вынужденного прекращения КППТ средний показатель рН кожи достоверно увеличился в 1-й ($p < 0,05$), но особо значимо – в 3-й ($p < 0,001$) группе больных ХГС. У пациентов же 2-й группы уровень кислотности КПП не претерпевал каких-либо существенных изменений ($p > 0,05$). В итоге по окончании исследования оказалось, что средние показатели рН кожи у лиц 1-й и 3-й группы уже не имели между собой существенных отличий ($p > 0,05$), в то время как у больных ХГС 2-й группы данный показатель стал достоверно ниже, чем у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью КППТ-ассоциированной нейтропении ($p < 0,01$).

При постановке РНИФ перед началом КППТ во всех сравниваемых группах преобладали лица с отсутствием сANCA, составив в 1-й группе $85,0 \pm 5,6\%$, во 2-й – 100% и в 3-й – $65,6 \pm 8,4\%$. Также у больных ХГС 1-й и 3-й группы были выявлены пациенты с диагностическими титрами сANCA 1:10 и 1:32, удельный вес которых при этом не имел между данными группами статистически значимых отличий (во всех случаях $p > 0,05$). Лица с титром 1:100 были обнаружены лишь в 3-й группе пациентов – $21,9 \pm 7,3\%$. После завершения/вынужденного прекращения этиотропного лечения хронической HCV-инфекции ни в одной из сравниваемых нами групп каких-либо существенных изменений частоты встречаемости выявленных ранее диагностических титров сANCA обнаружено не было (во всех случаях $p > 0,05$). Практически идентичная ситуация наблюдалась у больных ХГС и с частотой обнаружения антител перинуклеарного флуоресцентного окрашивания – рANCA.

Средний показатель концентрации G-CSF перед началом КППТ в 1-й группе наблюдавшихся нами лиц оказался равен $28,91 \pm 2,34$ пг/мл, а во 2-й – $29,63 \pm 2,41$ пг/мл, т.е. статистически значимых отличий между данными группами не наблюдалось ($p > 0,05$). В 3-й группе больных ХГС средний уровень G-CSF составил $41,26 \pm 3,82$ пг/мл, достоверно превысив таковой у пациентов первых двух групп. После окончания КППТ содержание эндогенного G-CSF в 1-й и во 2-й группе снизилось в среднем в 1,3 раза (в обоих случаях $p < 0,05$). У больных ХГС 3-й группы средний показатель концентрации G-CSF не

претерпевал при этом существенных изменений и в итоге составил $49,67 \pm 4,16$ пг/мл ($p > 0,05$), что по-прежнему оставалось значительно выше, чем у пациентов 1-й и 2-й группы.

Проведенные молекулярно-генетические исследования показали, что ни в одной из наблюдаемых нами групп не было выявлено ни одного пациента, имевшего мутантные гомозиготные «C/C» варианты мутаций T931C (rs201890478), T1259C (rs201403199) и G911C (rs201991840). Однако при изучении гетерозиготных вариантов было установлено, что удельный вес больных ХГС с «T/C» вариантом однонуклеотидной мутации T931C (rs201890478) в 1-й группе в среднем составил $10,8 \pm 5,1\%$, во 2-й – $6,1 \pm 4,2\%$ и в 3-й – 0% . Относительное число лиц, имевших гетерозиготный «T/C» вариант мутации T1259C (rs201403199), у пациентов 1-й группы оказался равен $8,1 \pm 4,5\%$, а у пациентов 2-й и 3-й – $9,1 \pm 5,0\%$ и 0% соответственно. Что же касается «G/C» варианта точковой мутации G911C (rs201991840), то здесь, в 1-й группе больных ХГС данный вариант был обнаружен у $16,2 \pm 6,1\%$, во 2-й – у $9,1 \pm 5,0\%$ и наконец в 3-й – у $61,3 \pm 8,7\%$ лиц, что оказалось значительно выше чем в первых двух группах (в обоих случаях, $p < 0,001$).

Выводы

1. Степень выраженности КППТ-ассоциированной нейтропении у больных ХГС определена целым рядом факторов, среди которых можно выделить как непосредственное действие HCV, так и индивидуальные характеристики самого пациента.
2. Перед началом противовирусного лечения у больных ХГС имеются разнообразные ультраструктурные дефекты мембраны и стромы нейтрофилов, которые, вполне возможно, могут играть важную роль в развитии КППТ-ассоциированной нейтропении.
3. У лиц с легкой и умеренной степенью КППТ-ассоциированной нейтропении снижение количества нейтрофилов в крови, прежде всего, связано с усилением их миграционной активности в периферические ткани.
4. Уровень рН кожи является объективным показателем, отражающим как миграционную активность нейтрофилов, так и степень КППТ-ассоциированной нейтропении в целом.
5. Изменение уровня антител к компонентам цитоплазматических гранул нейтрофилов – ANCA не играет существенной роли в патогенезе КППТ-ассоциированной нейтропении.
6. Развитие легкой и умеренной степени КППТ-ассоциированной нейтропении сопровождается выраженным снижением концентрации эндогенного G-CSF. В то время как при тяжелой и крайне тяжелой степени КППТ-ассоциированной нейтропении существенных изменений его уровня не происходит.
7. Развитие у больных ХГС тяжелой и крайне тяжелой степени КППТ-ассоциированной нейтропении ассоциируется с высокой частотой «G/C» варианта точковой мутации G911C (rs201991840) в структуре гена, ответственного за синтез R к эндогенному G-CSF.

В заключение хочется отметить, что данное исследование проводилось нами не только с научной, но и с практической целью, поскольку полученные результаты мы планируем использовать в дальнейшем для разработки способа прогноза развития нейтропении у больных хроническим гепатитом С, получающих специфическую противовирусную терапию.

Список литературы

1. Бакулин И.Г. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, А.С. Шарабанов // Гепатологический форум. – 2011. – № 4. – С. 2–14.
2. Буеверов А.О. Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 3. – С. 76–81.
3. Моисеев С.В. Как улучшить результаты стандартной противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С: роль кроветворных факторов роста / С.В. Моисеев, Д.Т. Абдурахманов // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 2. – С. 35-40.
4. Berry L. Predictors of hepatitis C treatment response: what's new? / L. Berry, W. Irving // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 183-191.
5. Flisiak R. Emerging treatments for hepatitis C / R. Flisiak, J. Jaroszewicz, A. Parfieniuk-Kowerda // Expert Opinion on Emerging Drugs. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 461-475.
6. Hashemi N. Safety of peginterferon in the treatment of chronic hepatitis C / N. Hashemi, S. Rossi, V.J. Navarro // Expert Opinion on Drug Safety. – 2008. – Vol. 7, № 6. – P. 771-781.
7. Suarez A. Desired Social Distance From People Who Have Hepatitis C Virus: An Exploration Among Staff in Health Care, Dentistry, Drug Treatment, and Tattoo/Body Piercing / A. Suarez, D. Redmond // Substance Use & Misuse. – 2014. – Vol. 49, № 4. – P. 466-474.

Рецензенты:

Николаев Б.Ф., д.м.н., МЛПУЗ «ГБ № 1 им. Н.А. Семашко», г.Ростов-на-Дону.

Яговкин Э.А., д.м.н., Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Министерства здравоохранения РФ, г.Ростов-на-Дону.