

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.36-002.2-022-085.373:578.245

Т.В. Сологуб, В.В. Цветков, Э.Г. Деева, И.И. Токин

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВКЛЮЧЕНИЯ ТРЕТЬЕГО ПРЕПАРАТА В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17

С целью оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингарон в классическую схему лечения больных ХГС проведено открытое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование. Всего обследовано 132 больных ХГС в возрасте от 18 до 58 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида терапии. В схемы терапии были включены следующие препараты: Рибавирин, Альфарона, Ингарон. Течение ХГС у обследованных больных характеризовалось слабо выраженной клинической симптоматикой, наличием выраженного синдрома цитолиза более чем у половины больных (50,8%), высоким уровнем вирусемии (у 61,6% больных) с установлением прямой высокой корреляционной связи между значениями АЛТ и уровнем вирусемии ($r = +0,67$). Средний уровень «вирусной нагрузки» у пациентов, инфицированных «не 1» генотипом вируса гепатита С, на старте терапии был в 1,4 раза выше, чем у лиц с 1-генотипом, составив $1,8 \cdot 10^6$ и $1,3 \cdot 10^6$ МЕ/мл соответственно. Больные, инфицированные 1-генотипом гепатита С и получавшие терапию с включением препарата Ингарон в течение 24 и 12 нед. достигли устойчивого вирусологического ответа у 65,0 и 80,0% больных, инфицированные «не 1» генотипом ВГС – у 73,9 и 84,6% соответственно. В то же время у пациентов контрольной группы устойчивый вирусологический ответ был отмечен лишь у 56,0 и 60,0% (в подгруппах больных с 1 и «не 1» генотипов вируса соответственно). Включение препарата Ингарон в классическую схему лечения сопровождалось снижением частоты возникновения нежелательных реакций в ходе терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерферон-альфа, интерферон-гамма, Ингарон, Альфарона

T. V. Sologub, V. V. Tsvetkov, E. G. Deeva, I. I. Tokin

OPPORTUNITIES AND PROSPECTS FOR INCORPORATING A THIRD DRUG TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376

In order to evaluate the efficiency and safety of using the drug Ingaron in treatment of patients with chronic hepatitis C (CHC) an open, randomized, control comparative study has been performed. We examined of 132 CHC patients aged from 18 to 58 years. All patients were selected into 3 groups depending on the type of therapy. The following drugs: Ribavirin, Alfarona, Ingaron were included in regimens of therapy. The course of the disease in examined CHC patients was characterized by mild clinical symptoms, the presence of the expressed cytolytic syndrome more than in half of the patients (50.8%), high levels of «viral load» in 61.6% of patients with the establishment of a direct correlation between high ALT and viremia levels ($r = +0.67$). The average level of «viral load» in patients infected with no-1 genotype of hepatitis C, at the start of therapy was 1.4 times higher than in those with genotype 1, amounting to 1.8×10^6 and 1.3×10^6 IU/ml, respectively. Patients infected with HCV genotype 1 and receiving therapy with Ingaron for 24 and 12 weeks, achieved sustained viral response in 65.0% and 80.0% of cases whereas patients infected with «no 1» genotype - in 73.9% and 84.6% of cases, respectively. At the same time, in patients from the control group the sustained viral response was observed only in 56.0% and 60.0% of cases (1 and «no 1» genotypes, respectively). The inclusion of Ingaron into the classical medical regimen was accompanied by a reduction in the incidence of adverse reactions during treatment.

Key words: chronic hepatitis C, interferon-alpha, interferon-gamma, Ingaron, Alfarona

Сегодня вирусные гепатиты представляют собой своеобразный индикатор социального и медицинского благополучия общества. В Западной Европе и США ХГС (хронический гепатит С) выходит в лидеры среди всех этиологических факторов поражения печени, составляя до 40% всех случаев хронического гепатита. Предполагается, что к 2015–2020 гг. число лиц, инфицированных ВГС (вирус гепатита С), удвоится [1, 2].

Заболеваемость ХГС в России составляет около 12 на 100 000 населения [3, 4]. В России и в Северо-Западном округе наиболее распространен 1b генотип, но в последнее время широкое распространение получает генотип 3a, что, возможно, является следствием изменения путей передачи.

В организме человека ВГС циркулирует в виде смеси вирусов близких разновидностей, называемых квазивидами, разница между которыми составляет 1–2% нуклеотидной последовательности. Эти изменения очень быстро накапливаются и определяют, по всей видимости, один из важных механизмов «ускользания» вируса от иммунного ответа [5]. Одной из основных особенностей гепатита С является чрезвычайно высокий (до 80% и выше) риск хронизации.

Для корреспонденции: Сологуб Тамара Васильевна, доктор мед. наук, проф., зам. директора по науч. и клинич. работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: tomarasologub@rambler.ru

Высокий уровень летальности и существенные экономические затраты на оказание максимально эффективной лечебно-диагностической помощи больным ставят вирусные гепатиты в ряд наиболее важных проблем здравоохранения Российской Федерации. Летальные исходы при остром гепатите С встречаются крайне редко, однако, ХГС занимает второе место по причине смертности среди больных хроническим поражением печени, уступая место только хроническому алкоголизму [6, 7].

Традиционно для лечения больных ХГС применяется ИФН- α , так называемый интерферон первого типа, в комбинации с Рибавирином. К настоящему времени накопилось большое количество данных по оценке терапевтической эффективности такой комбинированной терапии, однако проблема лечения ХГС в целом не может считаться решенной [8, 9].

За последние годы накоплен опыт использования в комбинированной терапии ХГС ИФН- γ и ИФН- β . Согласно опубликованным данным, терапия с использованием ИФН- γ и последующим курсом ИФН- α (2-й этап) продемонстрировала повышение иммунологической активности у обследуемых пациентов. Вирусологический ответ достигнут у 31,6%, а устойчивый вирусологический ответ – у 10,6% ранее не ответивших на классическую комбинированную терапию, улучшив результаты лечения за счет иммуномодулирующих свойств ИФН- γ [10, 11].

Перспективной в данном аспекте представляется разработка отечественных авторов нового рекомбинантного ИФН- γ , препарата Ингарон, который прошел широкие клинические испытания, хорошо зарекомендовал себя как препарат выбора при лечении больных гриппом, ВИЧ-инфекцией с туберкулезом легких, хроническими гепатитами В и С.

Отечественный человеческий ИФН- γ , препарат Ингарон, получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia Coli* и очищен колоночной хроматографией. Проведенные исследования в ФГБУ НИИ гриппа МЗ России и НИИЭМ им. Н.Ф. Гамален (Ф.И. Ершов, О.И. Киселев) позволили заключить, что препарат Ингарон обладает выраженной противовирусной активностью в отношении РНК-содержащих вирусов [12]. Данная предпосылка и послужила основанием для выполнения настоящего исследования, которое предполагало изучение терапевтической эффективности и безопасность применения препарата Ингарон в комплексной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы

На базе Санкт-Петербургской городской инфекционной больницы им. С.П. Боткина проведено открытое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование по изучению фармакотерапевтической эффективности использования комбинированной схемы лечения ХГС с помощью ИФН 1-го (Альфарона) и 2-го (Ингарон) типов и Рибавирина.

Под наблюдением находились 132 больных ХГС в возрасте от 18 до 58 лет (средний возраст $34,7 \pm 5,2$ лет). Мужчин в обследуемой группе было 75 человек (средний возраст $36,5 \pm 6,5$ лет), женщин – 57 человек (средний возраст $32,9 \pm 7,9$ лет). В исследуемые группы пациентов не включали лиц, у которых определялись антитела к ВИЧ, антигены и антитела к вирусам гепатитов А, В, D.

Диагноз ХГС был установлен на основании клинико-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных и подтвержден выявлением в сыворотке крови антител к вирусу гепатита С (анти-НСV) и РНК ВГС. Пациенты имели различную давность заболевания, однако клинически выраженных признаков цирроза печени не было ни у одного из обследованных.

В схемы терапии были включены следующие препараты:

1) Альфарона. Р№ЛС001040 от 23.12.2005 г. – ИФН- α 2b человеческий рекомбинантный. Показанием к применению является ХГС.

2) Ингарон. Р№ ЛС000924 от 18.11.2005 г. – ИФН- γ . Показанием к применению является ХГС.

3) Рибавирин. Препарат, вошедший в «золотой стандарт» лечения ХГС.

Для выполнения настоящего исследования все больные были разделены на 3 группы в зависимости от вида терапии. Распределение больных производилось случайным образом по мере поступления больного в стационар (поочередно).

1-я группа состояла из 49 больных ($n = 49$), в схему лечения которых наряду с Рибавирином (в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки) и ИФН- α (препарат Альфарона в дозе 3 000 000 МЕ через день) был включен ИФН- γ (препарат Ингарон в дозе 500 000 МЕ подкожно через день) в течение 24 нед. В дальнейшем больные, инфицированные 1 генотипом вируса ($n=26$), продолжали терапию ИФН- α и Рибавирином (без препарата Ингарон) до 48 нед.

2-я группа состояла из 38 больных ХГС ($n = 38$), в схему лечения которых наряду с Рибавирином (в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки) и ИФН- α (препарат Альфарона в дозе 3 000 000 МЕ через день) был включен ИФН- γ (препарат Ингарон в дозе 500 000 МЕ подкожно через день) в течение 12 нед. В дальнейшем, больные, инфицированные 1 генотипом вируса ($n = 23$), продолжали терапию ИФН- α и Рибавирином (без препарата Ингарон) до 48 нед, в то время как пациенты с «не 1» ($n = 15$) генотипом ВГС до 24 нед.

3-я группа состояла из 45 больных (группа сравнения, $n = 45$), получавших терапию только Рибавирином (в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки) и ИФН- α (препарат Альфарона в дозе 3 000 000 МЕ через день). Больные, инфицированные 1 генотипом вируса ($n = 25$), получали терапию в течение 48 нед. Пациенты с «не 1» генотипом ВГС ($n = 20$) получали терапию в течение 24 нед.

Клиническая симптоматика на старте терапии

Симптомы	Частота встречаемости признака (в %) по группам больных					
	1а (n = 26)	1б (n = 23)	2а (n = 23)	2б (n = 15)	3а (n = 25)	3б (n = 20)
Слабость	61,5	60,9	65,2	53,3	72,0	80,0
Утомляемость	19,2	52,2	65,2	53,3	36,0	75,0
Снижение работоспособности	7,7	26,1	39,1	26,6	16,0	25,0
Боли в эпигастрии	4,6	34,8	8,7	20,0	4,0	35,0
Боли в правом подреберье, тошнота	39,1	39,1	21,7	26,6	40,0	40,0
Кожный зуд	11,5	-	17,4	-	16,0	-
Сухость кожи	3,9	-	13,0	-	12,0	-
Головная боль	11,5	-	13,0	13,3	24,0	-
Нарушение аппетита	19,2	-	17,4	20,0	8,0	-
Нарушение сна	11,5	-	8,6	13,3	8,0	-
Обложенность языка	76,9	39,1	73,9	80,0	76,0	75,0
Гепатомегалия	46,2	100	91,3	86,6	56,0	100
Частота выявления симптомов (на 1 больного)	12,0	15,3	14,3	25,3	14,7	21,5

Таблица 2

Биохимические показатели больных на старте терапии

Показатель	Группы наблюдаемых больных					
	1а (n = 26)	1б (n = 23)	2а (n = 23)	2б (n = 15)	3а (n = 25)	3б (n = 20)
Общий билирубин, мкмоль/л	15,4	16,3	15,4	16,3	18,6	15,8
АЛТ, ед/л	119,0	123,7	114,56	101,7	116,9	115,0
АСТ, ед/л	84,0	74,1	75,9	69,3	67,83	81,25
Протромбиновый индекс, %	89,2	87,3	91,2	89,4	91,3	92,1
Общий белок, г/л	73,2	79,1	72,3	71,4	69,1	72,5
Сывороточное железо, мкмоль/л	22,5	17,9	19,2	22,9	21,3	19,4
Глюкоза, ммоль/л	4,6	4,5	4,3	4,3	4,6	4,4

Все больные обследовались по общепринятой в гепатологической практике методике.

Оценка эффективности терапии проводилась ежемесячно, учитывались данные клинического обследования, динамика «вирусной нагрузки», активность АЛТ. Для оценки эффективности терапии после завершения курса лечения введено понятие устойчивого вирусологического ответа, который определялся через 24 нед после окончания терапии. Если через 6 мес наблюдения уровень «вирусной нагрузки» сохранялся на неопределяемом уровне, то ответ на терапию расценивался как устойчивый.

Результаты и обсуждение

Лечение больных ХГС с включением в стандартную схему терапии препарата Ингарон в течение 6 мес. Из 49 пациентов этой группы у 26 больных был определен 1 генотип ВГС, а у 23 человек «не 1» генотип вируса.

На старте терапии абсолютное большинство больных предъявляли жалобы на слабость, недомогание, снижение работоспособности. Часть пациентов жаловались на тяжесть и неприятные ощущения в правом подреберье, тошноту, неустойчивый стул (табл. 1).

В динамике наблюдения отмечено снижение частоты выявления клинических симптомов. В зависимости от генотипа ВГС пациенты реагировали на проводимую терапию по-разному. Если у лиц, инфицированных 1 генотипом ВГС, частота встречаемости клинических симптомов к концу терапии снизилась в 1,3 раза, то среди пациентов с «не 1» генотипом вируса отмечено более выраженное снижение частоты встречаемости клинических симптомов (в 3,6 раза).

Практически у всех больных этой группы отмечалось повышение активности АЛТ. Следует отметить, что среди больных с «не 1» генотипом ВГС число лиц с активностью АЛТ превышающей нормальные показатели в 3 раза и более было значительно больше, чем среди пациентов, инфицированных 1 генотипом вируса. Средние значения билирубина у всех больных этой группы не превышали показатели здоровых лиц (табл. 2).

Средний уровень «вирусной нагрузки» у пациентов, инфицированных 1 генотипом ВГС, составил 1 828 525 МЕ/мл, у больных с «не 1» генотипом вируса – 1 659 135 МЕ/мл. Причем, более половины всех больных этой группы (50–61%) имели высокий уровень вирусной нагрузки (табл. 3).

Уровень «вирусной нагрузки» у больных на старте терапии

Уровень «вирусной нагрузки»	Группы наблюдаемых больных; абсолютное число/процент					
	1a (n = 26)	1б (n = 23)	2a (n = 23)	2б (n = 15)	3a (n = 25)	3б (n = 20)
Низкий (< 200 000 МЕ/мл)	4/15,4	3/13,0	4/17,4	0	7/28,0	0
Умеренный (200 000–800 000 МЕ/мл)	9/34,6	6/26,0	8/34,7	3/20,0	3/12,0	10/50,0
Высокий (> 800 000 МЕ/мл)	13/50,0	14/61,0	11/47,8	12/80,0	15/60,0	10/50,0

Уровень АЛТ у больных, получавших различные схемы лечения

Длительность терапии (нед)	Средние значения АЛТ у больных различных подгрупп					
	1a (n = 26)	1б (n = 23)	2a (n = 23)	2б (n = 15)	3a (n = 25)	3б (n = 20)
Старт	119,06	114,56	78,0	80,0	94,33	141,20
4	64,22	57,30	65,2	53,3	51,75	57,75
12	51,18	34,80	52,1	20,0	45,21	29,15
24	38,24	23,09	34,8	26,7	38,42	29,50
48	40,23	32,43	26,1	20,0	33,42	22,25
72	35,33	-	26,1	-	39,50	-

На фоне терапии у всех больных, инфицированных «не 1» генотипом ВГС, значения АЛТ достигли нормальных показателей уже к 12-й неделе лечения, в то время как у большинства пациентов с 1 генотипом вируса активность АЛТ нормализовалась лишь к 24-й неделе лечения (табл. 4).

При изучении динамики «вирусной нагрузки» установлено, что у пациентов, инфицированных 1 генотипом ВГС и получавших препарат Ингарон в течение 24 нед, наблюдалось постепенное снижение уровня вирусной нагрузки и у 18 из 21 был достигнут устойчивый вирусологический ответ, а у 1 больного с низким уровнем «вирусной нагрузки» после окончания терапии отмечен отсроченный вирусологический ответ. Проведенное исследование показало, что устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 73,07% больных, инфицированных 1 генотипом ВГС, и у 73,91% – с «не 1» генотипом вируса (табл. 6).

При мониторинговании нежелательных явлений, возникающих в процессе терапии, установлено, что в течение 1 мес лечения в день введения ИФН у всех больных, наблюдался гриппоподобный синдром. Иногда в начале терапии у пациентов встречались лекарственно зависимая депрессия (3,9–4,4%), снижение массы тела (0–4,3%). Частота выявления нежелательных реакций в пересчете на 1 больного на первом месяце терапии составила 3,0%, а на 6-м мес – 0,6% (табл. 5).

Лечение больных ХГС с включением в стандартную схему терапии препарата Ингарон в течение 3 мес. Вторая группа состояла из 38 больных, среди которых у 23 пациентов был определен 1 генотип ВГС, а у 15 пациентов – «не 1» генотип вируса. Кроме стандартной терапии все больные этой группы получали препарат Ингарон в течение 3-х мес.

При определении объективных и субъективных

жалоб больных этой группы на старте терапии оценивалось наличие общей слабости (у 53–80%), недомогания, снижения работоспособности (у 16–39%), болей в эпигастрии (у 4–35%) и правом подреберье (у 21–27%) (см. табл. 1).

На старте терапии средние значения активности АЛТ у пациентов этой группы превышали нормальные показатели в 1,5–4 раза. Уровень билирубина у абсолютного большинства больных находился в пределах нормальных значений.

При изучении уровня «вирусной нагрузки» установлено, что у пациентов, инфицированных 1 генотипом ВГС, средний уровень РНК ВГС на старте терапии составил 756 834 МЕ/мл, а у больных с «не 1» генотипом вируса – 1 901 666 МЕ/мл. Следует отметить, что абсолютное большинство больных (80%), инфицированных «не 1» генотипом вируса, имели высокий уровень вирусной нагрузки, в то время как процент таких пациентов среди лиц с 1 генотипом ВГС был лишь 47,8% (см. табл. 3).

Средние значения активности АЛТ в процессе лечения у большинства больных этой группы имели тенденцию к снижению, но темпы снижения были различны. Уже к 12-й неделе наблюдения лишь у 20% больных с «не 1» генотипом вируса повышенный

Частота выявления нежелательных реакций (в %) в пересчете на 1 больного

Препараты, число больных	Частота выявления НР в динамике наблюдения в %		
	1 мес	3 мес	6 мес
Рибавирин+ИФН-α+ИФН-γ (n = 49)	3,0	3,1	0,6
Рибавирин+ИФН-α (n = 45)	5,7	5,9	3,2
Соотношение нежелательных реакций	1:1,9	1:1,9	1:5,3

Терапевтическая эффективность (в %) у больных ХГС

Вирусологический ответ	1а (n = 26)	1б (n = 23)	2а (n = 23)	2б (n = 15)	3а (n = 25)	3б (n = 20)
Стойкий	68,18	78,26	73,9	73,3	60,0	65,0
Устойчивый	80,0	73,9	65,2	84,6	56,0	60,0

уровень АЛТ превышал показатель здоровых лиц, в то время как у пациентов, инфицированных 1 генотипом ВГС, процент таких больных был значительно выше (52%) (см. табл. 4).

Вместе с тем, больные вне зависимости от генотипа вируса ответили на проводимую терапию практически одинаково. Авиремия после курса лечения наблюдалась у 73,9% пациентов, инфицированных 1 генотипом ВГС, и у 73,3% больных с «не 1» генотипом вируса. Однако в формирование устойчивого вирусологического ответа у больных различных групп имелись существенные отличия. Так, только 65,2% пациентов, инфицированных 1 генотипом ВГС, сумели сохранить авиремию через 6 мес после завершения терапии, в то время как среди пациентов с «не 1» генотипом вируса процент таких больных, напротив, вырос до 84,6%. (см. табл. 6). Следовательно, можно с уверенностью говорить о наличии отсроченного вирусологического ответа у лиц, получавших ИФН-γ.

Среди нежелательных реакций в первый месяц терапии более, чем у половины больных этой группы наблюдалась лихорадка (65,2–66,6%), у части пациентов - выпадение волос (4,3–33,3%) и снижение массы тела (4,3–20,0%). Стоит отметить, что на фоне терапии к 12-й неделе лечения лихорадка наблюдалась уже лишь у 15,4% больных, инфицированных 1 генотипом ВГС, и у 13,3% больных с «не 1» генотипом вируса, а выпадение волос, напротив, к 12-й неделе отмечалось чаще (у 52,2 и 66,6% больных соответственно).

В качестве группы сравнения рассматривались результаты лечения 45 больных, не получавших в комплексной терапии препарат Ингарон. Среди них у 25 пациентов был определен 1 генотип ВГС, а у 20 пациентов – «не 1» генотип вируса.

Перед началом лечения у большинства пациентов этой группы определялись повышенные значения АЛТ и АСТ, в то время как уровень билирубина практически у всех больных находился в пределах нормальных значений (см. табл. 2).

Средний уровень «вирусной нагрузки» у больных группы сравнения, инфицированных 1 генотипом ВГС, составил $862\ 516 \pm 98,5$ МЕ/мл, а у пациентов с «не 1» генотипом вируса – $1\ 496\ 350 \pm 134,5$ МЕ/мл (см. табл. 3). Все пациенты получали стандартную терапию ИФН-α (препарат Альфарона) в сочетании с Рибавирином. Длительность терапии определялась в соответствии с генотипом вируса. На конец лечения стойкий вирусологический ответ был достигнут лишь у 60,0% больных, инфицированных 1 генотипом ВГС, и у 65,0% больных с «не 1» генотипом вируса. Устой-

чивый вирусологический ответ наблюдался лишь у 56,0 и 60,0% больных соответственно (см. табл. 6).

На первом месяце лечения в группе сравнения чаще всего были отмечены следующие нежелательные явления: выпадение волос (у 60,0 и 75,0% соответственно у больных 1 и «не 1» генотипа), лихорадка (у 36,0 и 20,0%), лекарственно-зависимая депрессия (у 4,0 и 15,0%). Частота выявления нежелательных явлений в пересчете на 1 больного на первом месяце терапии составила 5,7%, а на 6-м мес – 3,2%.

Выводы

1. Течение ХГС у обследованных больных характеризовалось слабо выраженной клинической симптоматикой, наличием выраженного синдрома цитолиза более чем у половины больных (50,8%), высоким уровнем виремии у 61,6% больных с установлением прямой высокой корреляционной связи между значениями АЛТ и уровнем виремии ($r = +0,67$). Средний уровень «вирусной нагрузки» у больных, инфицированных «не 1» генотипом вируса гепатита С, на старте терапии был в 1,4 раза выше, чем у лиц с 1 генотипом, составив $1,8 \times 10^6$ и $1,3 \times 10^6$ МЕ/мл соответственно.

4. Включение препарата Ингарон в классическую схему лечения существенно повышало эффективность терапии больных ХГС. Так устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 65,0–80,0% больных, инфицированных 1 генотипом вируса, и у 73,9–84,6% больных, инфицированных «не 1» генотипом вируса гепатита С, в то время как у пациентов контрольной группы – только у 56,0 и 60,0% соответственно.

5. Терапия с включением препарата Ингарон в классическую схему лечения в течение 24 нед показана больным, инфицированным 1 генотипом вируса гепатита С.

6. Включение препарата Ингарон в классическую схему лечения сопровождалось снижением частоты возникновения нежелательных реакций в ходе терапии, по сравнению с пациентами контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2005; 1: 20–25.
2. Дуданова О.П. Распространенность генотипов HCV и особенности течения хронического гепатита С в зависимости от генотипа вируса. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2006; 49–50.