

УДК 616.36-002-085:615.281.8

ПАНГЕНОТИПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Афтаева Л. Н., Мельников В.Л., Воронина А.А., Смирнова М.А., Петрухин Е.Р., Буйлова В.И.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: voroninaalina@yandex.ru

В 2021 году количество инфицированных вирусным гепатитом С во всем мире составило около 58 млн человек. Благодаря внедрению в клиническую практику современных препаратов прямого противовирусного действия хронический вирусный гепатит С стал излечимым заболеванием для многих пациентов при возможности достижения устойчивого вирусологического ответа более 90%. Целью исследования было оценить устойчивый вирусологический ответ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени при применении двух схем пангенотипных препаратов прямого противовирусного действия: софосбувир/даклатасвир и софосбувир/велпатасвир. Авторами проведен анализ 76 медицинских амбулаторных карт пациентов, состоявших на лечении у врача-инфекциониста на базе Пензенского частного центра клинической медицины «МедМикс» с 2022 по 2023 гг. В рамках исследования выделены 2 группы пациентов: I группа включает 19 человек с хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени с 1b, 2, 3a генотипами, которые получали противовирусную терапию препаратами софосбувир 400 мг / даклатасвир 60 мг; во II группу входят 57 больных, получавших лечение комбинацией препаратов софосбувир 400 мг / велпатасвир 100 мг. По результатам исследования в обеих группах пациентов отмечены хорошая переносимость лекарственных препаратов с развитием легких нежелательных явлений и снижение показателей аминотрансфераз печени. Достижение устойчивого вирусологического ответа среди пациентов обеих групп после терапии даклатасвир/софосбувир и велпатасвир/софосбувир установлено в 100% случаев.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, лекарственные препараты прямого противовирусного действия, устойчивый вирусологический ответ.

PANGENOTYPE THERAPY WITH DRUGS OF DIRECT ANTIVIRAL ACTION IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Aftaeva L.N., Melnikov V.L., Voronina A.A., Smirnova M.A., Petrukhin E.R., Builova V.I.

Penza State University, Penza, e-mail: voroninaalina@yandex.ru

In 2021, the number of people infected with viral hepatitis C worldwide was about 58 million. Thanks to the introduction of modern direct antiviral drugs into clinical practice, chronic viral hepatitis C has become a curable disease for many patients, with the possibility of achieving a sustained virologic response of more than 90%. The aim of the study was to evaluate sustained virologic response in patients with chronic viral hepatitis C and cirrhosis when using two pangenotype regimens of direct antiviral drugs: sofosbuvir/daclatasvir and sofosbuvir/velpatasvir. The authors analyzed 76 medical outpatient records of patients treated by an infectious disease physician on the basis of Penza private center of clinical medicine «MedMix» from 2022 to 2023. 2 groups of patients were identified within the study: Group I includes 19 people with chronic viral hepatitis C and liver cirrhosis with genotype 1b, 2, 3a, who received antiviral therapy with sofosbuvir 400 mg/daclatasvir 60 mg; Group II includes 57 patients treated with the combination of sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg. According to the results of the study, both groups of patients showed good tolerability of the drugs with the development of mild adverse events and a decrease in liver aminotransferases. Achievement of sustained virologic response among patients in both groups after daclatasvir/sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir therapy was found to be 100%.

Keywords: chronic viral hepatitis C, antiviral therapy, direct antiviral drugs, sustained virologic response.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) относится к числу социально значимых инфекционных заболеваний и продолжает оставаться актуальной медико-социальной

проблемой мирового масштаба. Это связано с высокой заболеваемостью, латентным течением и высокой вероятностью развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 2]. Отличительными чертами вируса гепатита С являются высокая частота и скорость мутаций в геноме. Значительная генетическая вариабельность РНК обуславливает выраженную гетерогенность популяции вируса и позволяет избежать иммунного ответа. Это объясняет первично-хроническое течение инфекции на начальном этапе, когда клинические проявления острой стадии отсутствуют [3].

По различным данным, общее количество инфицированных вирусным гепатитом С (ВГС) во всем мире составило в 2021 году около 58 млн человек. Ежегодно заражаются примерно 3–4 млн человек, а более 390 тыс. человек погибают от осложнений, связанных с ВГС [4]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала стратегию по борьбе с вирусным гепатитом, направленную на снижение числа новых случаев заболевания на 90% и уменьшение количества смертей от воспалительных процессов печени вирусной этиологии на 65% к 2030 году [5].

Благодаря внедрению в клиническую практику современных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) ХВГС стал излечимым заболеванием для многих пациентов при вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [6, 7]. Отметим, что в России на сегодняшний день наиболее часто применяемыми противовирусными препаратами являются софосбувир/велпатасвир, софосбувир/даклатасвир, относящиеся к группе пангенотипных безинтерфероновых комбинаций [8]. Целью противовирусной терапии (ПВТ) является улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с ХВГС в условиях эрадикации вируса при достижении УВО (отсутствие РНК HCV в крови через 12 недель после ПВТ). Однако охват больных, нуждающихся в ПВТ, остается крайне низким, что способствует увеличению смертности от осложнений, связанных с ХВГС [9, 10].

Цель исследования: оценить устойчивый вирусологический ответ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени 1b, 2, 3a генотипов при применении двух схем пангенотипных препаратов прямого противовирусного действия – софосбувир/даклатасвир и софосбувир/велпатасвир.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Пензенского частного центра клинической медицины «МедМикс» с 2022 по 2023 гг. Анализировались данные 76 медицинских амбулаторных карт пациентов, состоявших на лечении у врача-инфекциониста, в возрасте от 18 до 80 лет с подтвержденным диагнозом хронического вирусного гепатита С (МКБ-10 –

V18.2) и установленным генотипом или определяемым уровнем РНК HCV при проведенной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Все пациенты, чьи амбулаторные карты были использованы в рамках данного исследования, дали согласие на обработку персональных данных. Конфликт интересов отсутствует.

Обследуемые были разделены на 2 группы. В I группу включены 19 человек с хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени 1b, 2, 3a генотипа, которые получали терапию препаратами софосбувир 400 мг/сут и даклатасвир 60 мг/сут. II группу составляют 57 больных с 1b, 2, 3a генотипом хронического вирусного гепатита С и циррозом печени, получивших лечение комбинацией препаратов софосбувир 400 мг/сут и велпатасвир 100 мг/сут. Отметим, что длительность терапии соответствовала стандартам оказания медицинской помощи пациентам с ХВГС.

Были проанализированы социально-демографические данные (пол, возраст пациентов на момент первого обращения), а также данные клинико-лабораторных и инструментальных обследований. Длительность заболевания рассчитывалась с момента постановки диагноза без учета времени воздействия потенциальных факторов риска, которые могли привести к инфицированию.

Вычисление полученных математических характеристик проводилось на персональном компьютере с помощью статистических функций в программе Microsoft Excel. Для выявления статистически значимых различий между численными данными до и после проведения специфического лечения в группах использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для проверки, существует ли статистически значимая разница в распределении категориальных данных (пол и степень активности ХВГС) между двумя группами, использовался тест хи-квадрат Пирсона. Обработка данных проводилась с помощью библиотеки SciPy языка Python.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика пациентов двух групп наблюдения до назначения ПВТ представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов на старте терапии комбинациями препаратов софосбувир 400 мг/сут и даклатасвир 60 мг/сут (I группа) и софосбувир 400 мг/сут и велпатасвир 100 мг/сут (II группа)

Показатели		Значения показателей у больных до назначения ПВТ		P 1-2
		I группа (n=19)	II группа (n=57)	
Пол, кол-во	Мужской	8 (42,11 %)	31 (54,39 %)	0,501
	Женский	11 (57,89 %)	26 (45,61 %)	

пациенто в (%)				
Возраст, лет		49 (42–62)	45 (40–54)	0,103
Медиана длительности заболевания, лет		4 (2–6)	3 (2–6)	0,498
Медиана вирусной нагрузки, МЕ/мл		9,75x10 ⁴ (5,63x10 ⁴ – 2,5x10 ⁵)	3,2x10 ⁵ (2,8x10 ⁴ – 1,35x10 ⁶)	0,005
Эритроциты, 10 ¹² /л		4,75 (4,52–5,23)	4,75 (4,4–5,27)	0,464
Гемоглобин, г/л		140 (133,5–157)	140 (130–157,5)	0,386
Тромбоциты, 10 ⁹ /л		203 (164,5–234)	195 (150–232)	0,438
АЛТ, Ед/л		85 (67,3–174,5)	73 (42–104)	0,067
АСТ, Ед/л		56 (44,05–99,6)	54,2 (37,5–78)	0,151
Степень активност и ХВГС, кол-во пациенто в (%)	Минимальная	6 (31,58%)	18 (31,58%)	0,067
	Низкая	7 (36,84%)	26 (45,61%)	
	Умеренная	4 (21,05%)	2 (3,52%)	
	Высокая	–	–	
Общий билирубин, мкмоль/л		14,3 (9,7–20)	11,2 (8,6–14,8)	0,091

Примечание – Здесь и далее X (Q1-Q3), где X – медиана, Q1-Q3 – интерквартильный интервал; P – вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы о наличии межгрупповых различий; P1-2 – между показателями у больных двух групп.

По результатам сравнительного анализа на старте ПВТ среди пациентов с ХВГС и циррозом печени в I группе преобладали пациенты женского пола (57,89%), во II группе – мужского (54,39%). Возраст пациентов ХГС у больных I группы варьировал от 31 до 70 лет, во II группе – от 25 до 77 лет. Статистических различий между группами по гендерному и возрастному критерию обнаружено не было (p=0,501 и p=0,103 соответственно). Таким образом, авторы считают исходные данные репрезентативными и подходящими для дальнейшего анализа.

На момент обращения впервые диагноз ХВГС установлен у 7 (36,84%) обследованных I группы и 13 (22,41%) больных II группы. В I группе методом ПЦР РНК HCV определена у 100% пациентов: из них по 8 (42,1%) заболевших имеют 1b и 2 генотипы, 3a генотип установлен у 3 (15,8%) человек. Во II группе определена РНК HCV с выявлением генотипа среди 52 (91,23%) больных и в 5 (8,77%) случаях выделена РНК HCV без определения генотипа качественным методом ПЦР. Количество пациентов во II группе с 1b генотипом составило 17 (29,82%) людей, со 2 генотипом – 5 (8,77%) обследованных и 30 (52,63%) заболевших с 3a генотипом.

Общий анализ крови был проведен до начала лечения у 14 (73,68 %) человек I группы и 44 (77,19 %) больных II группы. В большинстве случаев отклонений от нормы выявлено не было. В I группе обследованных медианный уровень эритроцитов составил 4,75 (4,4–5,27)

$10^{12}/л$, гемоглобина – 140 (130–157,5) г/л, тромбоцитов – 195 (150–232) $10^9/л$. Во II группе медиана уровня эритроцитов была равна 4,75 (4,52–5,23) $10^{12}/л$, гемоглобина – 140 (133,5–157) г/л, тромбоцитов – 203 (164,5–234) $10^9/л$. Все перечисленные результаты общего анализа крови (ОАК) находятся в пределах нормы.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) являются ферментами, которые играют ключевую роль в метаболизме аминокислот и используются как биохимические маркеры для оценки состояния печени, так как в основном присутствуют в печеночных клетках и высвобождаются в кровоток при их повреждении. Уровни АЛТ и АСТ повышены у пациентов с гепатитом С, так как вирус вызывает гибель гепатоцитов, что приводит к высвобождению этих ферментов в кровь [11]. Проведенный у пациентов данного исследования биохимический анализ крови подтверждает эти данные. На начало наблюдения в обеих группах было установлено повышение уровня АЛТ: у 16 (84,21%) пациентов I группы данный показатель был повышен до значений 53–213 Ед/л, в то время как у 43 (75,44%) больных II группы установлено повышение уровня АЛТ до 42–381 Ед/л. Увеличение уровня АСТ отмечалось у 14 (73,68%) пациентов I группы со значениями от 42 до 270 Ед/л и у 33 (57,89%) человек II группы с уровнем от 40,4 до 209 Ед/л.

Также показатели уровней АЛТ и АСТ используются для определения степени активности ХВГС [12]. Минимальная активность характеризуется низким уровнем трансаминаз, который составляет менее двух верхних границы нормы (ВГН), низкая степень активности определяется значением ферментов в диапазоне 2–5 ВГН, умеренная степень – с уровнем трансаминаз от 5 до 10 ВГН, высокая степень активности ХВГС – с уровнем АЛТ и АСТ более 10 значений ВГН. Данные о степени активности ХВГС в группах сравнения представлены в таблице 1.

Аналогично о повреждении печеночных клеток свидетельствует уровень общего билирубина [11]. По результатам биохимического анализа крови он повышен среди 5 (84,21%) пациентов I группы и 6 (75,44%) больных II группы, показатели при этом варьировали от 22,8 до 48 мкмоль/л и от 22,3 до 40 мкмоль/л соответственно.

Среди обследованных проводился контроль альфа-фетопротеина (АФП) в крови для исключения гепатоцеллюлярной карциномы [13]. АФП исследован у 8 (42,11%) пациентов I группы и 34 (59,65%) больных II группы. Во всех группах повышение уровня АФП не зарегистрировано, что говорит об отсутствии злокачественной опухоли печени у пациентов.

Необходимо обратить внимание, что между двумя группами пациентов существует значимое различие в уровне вирусной нагрузки ($p=0,005$): уровень для II группы ($3,2 \times 10^5$ ($2,8 \times 10^4 - 1,35 \times 10^6$) МЕ/мл) выше уровня для I группы ($9,75 \times 10^4$ ($5,63 \times 10^4 - 2,5 \times 10^5$) МЕ/мл).

Это предположительно связано с тем, что значения данного параметра зависят от генотипа ВГС: среди больных с 3 генотипом наблюдается самая высокая вирусная нагрузка [14, 15]. В нашем случае в I группе 3а генотип установлен у 15,8% пациентов, в то время как во II группе – у 50%.

Среди инструментальных обследований в рамках данного исследования до начала ПВТ было проведено УЗИ у 10 (52,63 %) пациентов I группы и 39 (68,42%) обследуемых II группы. Наиболее часто обнаруживались такие признаки, как: диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, изгиб желчного пузыря, признаки гепатоспленомегалии и хронического холецистита.

У пациентов с диагностированным циррозом печени степень тяжести цирроза оценивалась по системе баллов шкалы Child-Pugh. Цирроз печени класса «А» в исходе ХВГС выявлен у 1 пациента I группы (5 баллов) и 3 больных II группы (6 баллов). С циррозом печени класса «В» обнаружен 1 пациент из I группы (7 баллов) и 1 обследованный из II группы (8 баллов). Всем больным с циррозом печени в обеих группах (n=6) проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), по результатам которой среди 2 пациентов I группы выявлено варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) 2-й степени. Во II группе 3 заболевших имеют ВРВП 2-й степени, и у 1 обследованного выявлен смешанный гастрит.

В I группе ПВТ составила 12 недель среди 16 человек с ХВГС, 2 пациента с циррозом печени получали ПВТ в течение 24 недель. Стоит добавить, что один больной ХВГС с 3а генотипом ранее имел опыт неэффективной ПВТ препаратами пэгинтерферона альфа-2b + рибавирин (РБВ) в 2019 г. в течение 24 недель с достижением непосредственного вирусологического ответа. При повторном обследовании через 24 недели выявлен рецидив заболевания. У данного больного курс ПВТ составил 12 недель.

Терапию в течение 12 недель во II группе получали 53 человека, с циррозом печени ПВТ проводилась 24 недели 3 больным. Нужно отметить, что 1 пациент ранее получал ПВТ препаратами ДАК/СОФ в течение 12 недель. При повторном обследовании через 12 недель установлен рецидив заболевания. Курс лечения для данного больного составил 24 недели с добавлением РБВ.

После окончания противовирусной терапии пациентам были проведены повторные исследования биохимического и общего анализа крови. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Общая характеристика пациентов, получивших терапию препаратами софосбувир 400 мг/сут и даклатасвир 60 мг/сут (I группа), и обследуемых, получивших терапию препаратами софосбувир 400 мг/сут и велпатасвир 100 мг/сут (II группа)

Показатели	Значения показателей у больных после проведения ПВТ		
	I группа (n=19)	II группа (n=57)	P 1-2
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,96 (4,9–5,49)	4,83 (4,44–5,31)	0,459
Гемоглобин, г/л	143 (136–152)	147 (127,75–156)	0,320
Тромбоциты, $10^9/л$	218 (177–243)	201 (167–255)	0,293
АЛТ, Ед/л	20,5 (15,85–30,45)	19,9 (13–32,6)	0,266
АСТ, Ед/л	24,9 (20,95–28,55)	23,2 (18,2–31,7)	0,191
Общий билирубин, мкмоль/л	10,2 (7,55–12,95)	11,2 (7,8–14,1)	0,328

Эффективность ПВТ оценивалась по достижении УВО (неопределяемого уровня РНК HCV качественным методом ПЦР) через 12 недель после окончания ПВТ. Необходимо подчеркнуть, что устойчивый вирусологический ответ был зарегистрирован среди 19 обследуемых I группы (в 100% случаев) и 57 пациентов II группы (в 100% случаев).

В период проведения терапии у пациентов I группы отмечались нежелательные явления в виде головной боли у 2 человек и утомляемости в 3 случаях. Во II группе выявлены 2 заболевших, имеющих жалобы на кратковременную тошноту, 3 обследованных с незначительным кожным зудом и 2 больных с головной болью.

Устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 89% пациентов без цирроза печени, у 8% больных с ЦП и 3% обследованных с рецидивом HCV-инфекции, развившимся после предыдущей ПВТ, независимо от генотипа HCV и выбора ведущей комбинации препаратов прямого противовирусного действия. Кроме того, терапия показала свою высокую безопасность и переносимость.

В нашем исследовании после проведенной ПВТ и эрадикации HCV в обеих группах пациентов отмечено снижение уровня АЛТ и АСТ: в группе заболевших, принимавших комбинацию препаратов ДАК/СОФ, эти показатели снизились на 80% ($p=0,003$) и 65% ($p=0,01$) соответственно, а в группе больных, принимающих ВЕЛ/СОФ, – на 73% и 59% соответственно ($p<0,0001$). При этом статистически значимых различий в данных показателях как до, так и после лечения между исследуемыми группами обнаружено не было ($p_{1-2}>0,05$). Билирубин у больных I группы снизился на 15% ($p=0,03$), в то время как при изучении изменения этого параметра у больных II группы статистически значимых различий между показателями до лечения и после обнаружено не было. Регресс биохимических показателей свидетельствует о значительном снижении активности патологических процессов в печени.

Следует отметить также небольшое повышение количества тромбоцитов в пределах нормы у пациентов II группы на 7,5% после лечения ($p=0,04$), в то время как в I группе статистически значимой разницы между показателями этого параметра до и после лечения обнаружено не было. Остальные показатели ОАК (уровни эритроцитов и гемоглобина) не

отличались ни между исследуемыми группами ($p_{1-2} > 0,05$), ни внутри групп при анализе данных до и после лечения ($p > 0,05$).

Выводы

1. Среди пациентов, получавших ДАК/СОФ, чаще определялись 1b и 2 генотипы РНК HCV (по 42,1%).

2. В группе больных, принимавших ВЕЛ/СОФ, преобладал 3a генотип (52,63%), что предположительно повлияло на более высокий уровень виремии.

3. В обеих группах выявлена хорошая переносимость лекарственных препаратов с развитием легких нежелательных явлений в 26,31% и 12,28% случаев соответственно.

4. В группе больных, получавших ДАК/СОФ, показатели АЛТ и АСТ снизились на 80% ($p=0,003$) и 65% ($p=0,01$) соответственно.

5. В группе пациентов, принимавших ВЕЛ/СОФ, отмечено снижение уровня АЛТ и АСТ на 73% и 59% соответственно ($p < 0,0001$).

Заключение

Достижение УВО среди пациентов обеих групп после терапии ДАК/СОФ и ВЕЛ/СОФ установлено в 100% случаев.

Список литературы

1. Rabaan A. A., Shamsah H. A., Bazzi A. M., Wadha A. A., Shahab A. A., Fatimah A. A., Shafiul H. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment // *Journal of Infection and Public Health*. 2020. Vol. 13. Is. 5. P. 773-783. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.11.015.
2. Касимова Н.Б., Галимзянов Х.М., Шерышева Ю.В. Трудности и успехи противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С // *Астраханский медицинский журнал*. 2019. Т. 14. №. 2. С. 6-15. DOI: 10.17021/2019.14.2.6.15.
3. Хайруллаева Д.Х. Диагностическое значение полиморфизма гена в течении вирусного гепатита С // *Scientific journal of applied and medical sciences*. 2023. Vol. 2. №. 8. P. 15-19. DOI: 10.5281/zenodo.7882474.
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 14.02.2022 г. ID: 516 «Хронический вирусный гепатит С». [Электронный ресурс]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 11.05.2024)
5. Di Marco L., La Mantia C., Di Marco V. Hepatitis C: Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination // *Viruses*. 2022. Vol. 14. Is. 3. P. 505. DOI: 10.3390/v14030505.
6. Кравченко И.Э., Гинятуллин Р.Р., Амон Е.П., Малинникова Е.Ю. Состояние

медицинской помощи больным хроническим гепатитом С в Российской Федерации // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2019. Т. 8. №. 4 (31). С. 48-57. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14007.

7. Carol S., Muzica C. M., Girleanu I., Cojocariu C., Sfarti C., Singear A.-M., Huiban L, Chiriac S., Cuciureanu T., Trifan A. An Update on Direct Antiviral Agents for the Treatment of Hepatitis C // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2021. Vol. 22 Is. 13. P. 1729-1741. DOI: 10.1080/14656566.2021.1921737.

8. Кочнева Г.В., Карташов М.Ю., Кривошеина Е.И., Кузнецов А.И., Чуб Е.В., Сиволобова Г.Ф., Нетесов С.В. О возможности искоренения гепатита С в России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021. Т. 39. №. 1. С. 31-41. DOI: 10.17116/molgen20213901131.

9. Ющук Н.Д., Климова Е.А. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2017. №. 2 (19). С. 86-94. DOI: 10.24411/2305-3496-2017-00039.

10. Кичатова В.С., Кюрегян К.К. Современный взгляд на резистентность к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита С // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8. № 2. С. 64-71. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12009.

11. Kwo P. Y., Cohen S. M., Lim J. K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries // The American journal of gastroenterology. 2017. Vol. 112. Is. 1. P. 18-35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517.

12. Сумливая О.Н., Невзорова М.С., Сайфитова А.Т., Высотин С.А. Современные клинико-лабораторные аспекты хронического гепатита С // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. №. 7 (191). С. 37-42. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-37-42.

13. Ташполотова А.Ш., Айткулуев Н.С., Анарбаева Ж.А., Мурзакулова А.Б., Шолпанбай Уулу М., Суранбаева Г.С. Клиническая значимость альфа-фетопротеина для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С // The Scientific Heritage. 2022. № 83-2. P. 62-66. DOI: 10.24412/9215-0365-2022-83-2-62-66.

14. Шулятьев И.С., Борунова Ж.В., Шапошникова Н.Н., Носкова К.К., Дроздов В.Н. Влияние генотипа вируса гепатита с на уровень вирусной нагрузки и клинико-лабораторные особенности поражения печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 10. С. 17-21.

15. Mishra B.K., Yadav U.N., Khatiwada S., Tamang M.K., Dahal S., Li Y.-P. Hepatitis C virus genotype and its correlation with viral load in patients from Kathmandu, Nepal // The Journal of

