

УДК 616.36-002.576.343-57 05 12
© Соцька Я.А., 2010

ЕФЕКТИВНІСТЬ СУЧАСНОГО ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ ЛАФЕРОБІОНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С НИЗЬКОГО СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ Соцька Я.А.

Луганський державний медичний університет

Соцька Я.А. Ефективність сучасного вітчизняного препарату лаферобіону при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т.8, № 4. – С. 105-108.

Вивчена ефективність сучасного вітчизняного препарату лаферобіону при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності. Встановлено, що призначення лаферобіону сприяє покращанню загального стану хворих, ліквідації проявів астеничного або астено-невротичного реєстрів, нормалізації функціонального стану печінки за даними клініко-лабораторного обстеження і в цілому обумовлює прискорення досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології печінки.

Ключові слова: лаферобіон, хронічний вірусний гепатит С, низький ступінь активності, лікування.

Соцькая Я.А. Эффективность современного отечественного препарата лаферобиона при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С низкой степени активности // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Т.8, № 4. – С. 105-108.

Изучена эффективность современного отечественного препарата лаферобиона при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С низкой степени активности. Установлено, что назначение лаферобиона способствует улучшению общего состояния больных, ликвидации проявлений астенического или астено-невротического реестров, нормализации функционального состояния печени по данным клинико-лабораторного обследования и в целом обуславливает ускорение достижения стойкой клинико-биохимической ремиссии хронической патологии печени.

Ключевые слова: лаферобион, хронический вирусный гепатит С, низкая степень активности, лечение.

Sotska Ya.A. The effectiveness of modern domestic preparation lapherobion the treatment of the patients with chronic hepatitis C of low degree of activity // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Т.8, № 4. – С. 105-108.

The effectiveness of modern domestic preparation lapherobion in treating patients with chronic viral hepatitis C low degree of activity. Established that the purpose lapherobion improves the general condition of patients, eliminating manifestations of asthenic-neurotic or astheno registers, normalization of liver function according to clinical and laboratory assessments, and generally causes the acceleration to achieve sustained clinical and biochemical remission of chronic liver disease.

Key words: laferobion, chronic viral hepatitis C, low degree of activity, treatment.

Вступ. Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) є однією із найбільш актуальних проблем сучасної медицини не лише в Україні та інших країнах СНД, але й в усьому світі [1, 3-6, 22, 23]. За оцінками експертів ВООЗ, на сьогодні у світі НСВ інфіковано більш ніж 300 млн. осіб [19, 20]. В даний час НСВ-інфекція, на думку багатьох дослідників, є основною причиною формування всієї групи хронічних хвороб печінки [9, 19, 23]. Проникнення вірусу гепатиту С (НСВ) до організму людини супроводжується розвитком у 20 % хворих гострого гепатиту, у 70 % – первісно-хронічного гепатиту [9, 19, 22, 23]. Труднощі діагностики захворювання на ранній стадії інфікування пов'язані з субклінічним і в більшості випадків безсимптомним перебігом хвороби [2, 6, 8, 10]. Ситуація ускладнюється й тим, що серед хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) переважають особи молодого та середнього віку, тобто найбільш працездатне населення, а у осіб більш старших вікових груп при зараженні НСВ швидко формується фіброз та цироз печінки [6, 19, 21].

Існуючі підходи до лікування хворих на ХВГС низького ступеня активності (НСА), ще недостатньо удосконалені [10, 19]. При розробці патогенетично обґрунтованої програми ХВГС НСА нашу увагу привернув сучасний вітчизняний препарат лаферобіон (Lafereobion), що випускається Київським підприємством по виробництву бактерійних препаратів ЗАТ «Біофарма» [14]. Лаферобіон містить в якості основної діючої субстанції у своєму складі рекомбінантний альфа-2b інтерферон (ІФН), що має виражені антивірусні та імуномодулюючі властивості [13, 14]. Крім того, до складу

Лаферобіону включені вітаміни з антиоксидантною активністю - токоферолу ацетат і аскорбінова кислота. Внаслідок наявності у складі лаферобіону антиоксидантних вітамінів антивірусна активність ІФН в цьому лікарському засобі збільшується у 10-14 разів, підсилюється його імуномодулююча дія на Т- та В-лімфоцити, нормалізується вміст імуноглобуліну Е та не утворюються антитіла, що нейтралізують антивірусну активність альфа-2b ІФН, навіть при його застосуванні протягом 2 років поспіль [13, 14]. Раніше нами вже були проаналізовані деякі аспекти фармакологічної дії лаферобіону при ХВГС з мінімальним ступенем активності у поєднанні з хронічним некалькульозним холециститом, зокрема встановлений позитивний вплив цього препарату на показники клітинної ланки імунітету [15] та цитокіновий профіль крові хворих [16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. робота виконувалася на підставі комплексного плану науково-дослідницьких робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетична характеристика коморбідної патології: хронічного некалькульозного холециститу, поєданого з хронічним вірусним гепатитом С низького ступеня активності на тлі вторинних імунодефіцитних станів, лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0108U004716).

Мета роботи – вивчення ефективності сучасного вітчизняного препарату лаферобіону при лікуванні хворих на ХВГС НСА.

Матеріали та методи дослідження. Під на-

глядом знаходилося 86 хворих на ХВГС НСА. Серед обстежених було 41 чоловік (47,7%) та 45 жінок (52,3%); вік хворих складав від 20 до 55 років. Діагноз ХВГС встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини [17, 19]. В усіх обстежених хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була встановлена за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) крові на наявність маркерів вірусу гепатиту С (НСV) та потім підтверджена методом ланцюгової полімеразної реакції. При цьому до роботи включали лише хворих при НСА ХВГС, що характеризувалося помірним цитолізом (активність АЛАТ не перевищувала 2,0 ммоль/л*год та активність АСАТ була не вище 1,4 ммоль/л*год) при вірусному навантаженні не більше 300 тис/мл копій РНК НСV [10]. При проведенні генотипування НСV було встановлено, що основним генотипом вірусу гепатиту С в обстежених хворих був перший (1), який виявлений у 38 особи (67,89%), зокрема у 19 пацієнтів (33,92%) – генотип 1b. Генотип 2 НСV був виявлений у 4 хворих (7,14%), генотип 3 НСV – у 11 хворих (19,63%). У 3 пацієнтів (5,35%) генотип НСV встановлений не був.

Для реалізації мети дослідження обстежені пацієнти були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та характером клінічного перебігу ХВГС. Основну групу склали 47 осіб, які в комплексі лікування, крім гепатопротекторних засобів, отримували лаферобіон у вигляді ректальних супозиторіїв по 1 млн. МО 2 рази на добу протягом 10 діб поспіль, потім по 1 млн. МО 1 раз на добу ще 10 діб, після чого здійснювали ще 10 введенень супозиторіїв по 1 млн. МО через день; до групи зіставлення увійшло 39 осіб, що в комплексі лікування отримували лише загальноприйняте лікування.

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення загального білірубину та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності сироваткових амінотрансфераз (АЛАТ, АСАТ) з вирахуванням коефіцієнту де Рітца (АСАТ/АЛАТ), екскреторних ферментів (лужної фосфатази - ЛФ та гамаглутамілтранспептидази - ГГТП), показника тимолової проби, рівню холестерину та β -ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій, цукру крові, протромбінового індексу уніфікованими методами [18].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [11]. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів при клінічних випробуваннях лікарських препаратів [12].

Отримані результати та їх обговорення.

При проведенні клінічних спостережень було встановлено, що до початку лікування у хворих на ХВГС НСА, в більшості випадків відмічалась на-

явність астеничного синдрому у вигляді загальної слабкості, нездужання, підвищеної стомлюваності, зниження працездатності та емоційного тону. Нерідко хворі на ХВГС НСА також з'являли скарги на зниження апетиту, порушення сну у вигляді поверхневого неспокійного сну, що не дає почуття ранкової свіжості, з пізнім засинанням, раннім просинанням, часто з наявністю страхітливих сновидінь; підвищену дратівливість, надмірну емоційну лабільність, експлозивність, що приводило до конфліктів на роботі, в сім'ї та побуті. Майже третина хворих скаржилася на почуття тривоги, якийсь безпричинний страхіть, що обумовлювало в цілому наявність у таких хворих тужливо-тривожного настрою. Більш ніж у половини хворих був постійний або нападаподібний дифузний головний біль без чіткої локалізації, що періодично виникав, особливо при розумовому навантаженні, нерідко також відмічалось запаморочення. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до патології печінки, треба відмітити тяжкість у правому підребір'ї, гіркоту, іноді металевий присмак у роті. В обстежених нами хворих нерідко відмічалась субіктеричність склер, частіше по периферії, наявність блакитного кольору склер (ознака Високовича), помірно виражена пальмарна еритема, мармуровість кистей (частіше долонь) та передпліч, матовість нігтьових лож, ціаноз нігтів, телеангіоектазії (як правило, в невеликій кількості), в окремих випадках - розширення дрібних венозних судин на шкірі бокових поверхонь тулуба, іноді також на обличчі. Язик у всіх обстежених був щільно обкладений білим або брудним жовтуватим нальотом. Як правило, відмічалась помірна гепатомегалія: печінка виступала на 2-4 см з-під реберного краю, ущільнена; край печінки був частіше тушій, заокруглений, чутливий при пальпації. Селезінка в більшості випадків пальпувалася нижнім полюсом у положенні хворого на правому боці або в положенні стоячи.

За даними УЗД органів черевної порожнини в обстежених хворих встановлено збільшення розмірів печінки та селезінки, посилення лунощільності печінки, та в більшості випадків її нерівномірна лунощільність, іноді розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків.

Для реалізації мети дослідження до початку проведення лікування було проведено порівняльний аналіз біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [18]. При цьому за результатами біохімічного обстеження хворих на ХВГС НСА були виявлені їхні помірно зсуви, причому встановлено, що вірогідної різниці між основною групою та групою зіставлення не відмічалось, що свідчить про одну типовість обох досліджених груп в біохімічному плані (табл. 1). Так, у обстежених хворих на ХВГС НСА обох груп було виявлено наявність помірної гіпербілірубінемії, переважно за рахунок підвищення фракції прямого (зв'язаного) білірубину, гіпертрансфєраземії, вірогідне збільшення показника тимолової проби. При порівняльному аналізі біохімічних показників у 52 хворих (60,5%) встановлені біохімічні ознаки помірно вираженого внутрішньопечінкового холестазу, що характеризувалися підвищенням активності екскреторних ферментів (ЛФ

та ГГТП), а також вмісту у крові холестерину та β -ліпопротеїдів. У клінічному плані наявність холестатичного компонента в обстежених хворих була відносно малосимптомною, однак у 18 пацієнтів

(20,9%) мав місце помірно виражений свербіж шкіри та у 14 осіб (16,3%) виявлені екскоріації на шкірі внаслідок її розчухування.

Таблиця 1. Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХВГС НСА до початку лікування ($M \pm m$)

| Біохімічні показники | Норма | Основна група (n=47) | P ₁ | Група зіставлення (n=39) | P ₂ |
|-----------------------------|-------------|----------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| Білірубін: | | | | | |
| –загальний | 12,2 – 20,5 | 27,2±1,3 | <0,05 | 26,7±1,4 | <0,05 |
| –прямий | 3,2 – 3,5 | 10,1±0,8 | <0,01 | 9,4±0,7 | <0,01 |
| –непрямий (мкмоль/л) | 9,0 – 15,0 | 17,1±0,9 | >0,05 | 17,3±0,8 | >0,05 |
| АлАТ (мкмоль/л) | 0,3 – 0,68 | 1,95±0,02 | <0,01 | 1,96±0,03 | <0,01 |
| АсАТ (мкмоль/л) | 0,2 – 0,54 | 1,36±0,02 | <0,01 | 1,32±0,03 | <0,01 |
| Тимолова проба (од.) | 0,5 – 5,0 | 7,56±0,05 | <0,05 | 7,3±0,06 | <0,05 |
| ЛФ (ммоль/л) | 3,1±0,3 | 5,1±0,08 | <0,05 | 6,9±0,04 | <0,05 |
| ГГТП (мкмоль/л) | 42,5±4,1 | 60,2±2,5 | <0,05 | 58,3±2,6 | <0,05 |
| Холестерин (ммоль/л) | 4,2 – 5,6 | 6,4±0,05 | <0,05 | 6,2±0,06 | <0,05 |
| β -ліпопротеїди (г/л) | 3,2±0,05 | 4,86±0,08 | <0,05 | 4,65±0,07 | <0,05 |

Примітка: P₁ – ймовірність різниці між показниками основної групи та нормою, P₂ вірогідність розбіжностей між показниками групи зіставлення та нормою.

З таблиці 1 видно, що як в основній групі так і в групі зіставлення у хворих відмічалася вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,32 та 1,3 рази стосовно норми; $P < 0,05$); вміст фракції прямого (зв'язаного) білірубину був підвищений у цих групах відповідно в 2,9 та в 2,7 рази ($P < 0,01$). Активність АлАТ була в 2,86 рази вище норми ($P < 0,01$) в основній групі, та в 2,88 рази в групі зіставлення ($P < 0,01$), активність АсАТ – в 2,52 рази вище норми ($P < 0,01$) в основній групі, і в 2,44 рази вище відповідного показника норми у хворих групи зіставлення ($P < 0,001$), активність ГГТП була в 1,42 рази вище норми у основній групі та в 1,37 рази – у групі зіставлення ($P < 0,05$), активність ЛФ – в 1,65 рази перевищувала середню норму в основній групі ($P < 0,05$), та була в 1,58 рази вище показника норми ($P < 0,05$) у групі зіставлення. Рівень холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові хворих в обох групах також вірогідно перевищував верхню межу норми ($P < 0,05$) (табл. 1).

При лікуванні хворих основної групи (які додатково отримували лаферобіон) було встановлено, що у більшості пацієнтів з ХВГС НСА вже через 4-5 днів з початку введення цього препарату відмічалася суттєве покращення самопочуття, зме-

нення загальної слабкості, підвищення емоційного настрою, покращення сну та апетиту. Через 7-10 днів лікування у більшості обстежених хворих основної групи скарги на стан здоров'я вже були відсутні або значно зменшувалися, ліквідувалася субіктеричність склер, мала місце тенденція до нормалізації розмірів печінки та селезінки. У цілому за 2 - 3 тижні лікування майже у всіх хворих суттєво підвищилася працездатність, нормалізувалася апетит та підвищилася емоційний настрій; зменшилися розміри печінки та селезінки.

Позитивна динаміка клінічного стану хворих основної групи у більшості випадків співпадала з нормалізацією біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки. Під впливом проведеного лікування з включенням лаферобіону у хворих основної групи мала місце чітко виражена позитивна динаміка вивчених біохімічних показників: до кінця 3-го тижня від початку лікування відмічена нормалізація вмісту білірубину у сироватці крові, в тому числі рівня зв'язаної фракції, активності амінотрансфераз та екскреторних ферментів (ЛФ, ГГТП), показника тимолової проби, а також вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові (дивись табл. 2).

Таблиця 2. Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХВГС НСА після завершення лікування ($M \pm m$)

| Біохімічні показники | Норма | Групи обстежених хворих | | P |
|----------------------------|-------------|-------------------------|--------------------|-------|
| | | Основна (n=47) | зіставлення (n=39) | |
| Білірубін: | | | | |
| –загальний | 12,2 – 20,5 | 16,6±1,2 | 20,6±1,8 | >0,05 |
| –прямий | 3,2 – 3,5 | 3,5±0,2 | 8,6±0,5* | <0,05 |
| –непрямий (мкмоль/л) | 9,0 – 15,0 | 13,1±0,4 | 12,3±0,8 | >0,05 |
| АлАТ (ммоль/год л) | 0,3 – 0,68 | 0,54±0,05 | 1,1±0,09** | <0,01 |
| АсАТ (ммоль/год л) | 0,2 – 0,54 | 0,45±0,03 | 0,78±0,1* | <0,05 |
| Тимолова проба (од.) | 0,5 – 5,0 | 4,2±0,03 | 6,0±0,05* | <0,05 |
| ЛФ (ммоль/л) | 3,1±0,3 | 3,2±0,12 | 5,4±0,09* | <0,05 |
| ГГТП (мкмоль/л) | 42,5±4,1 | 42,8±2,1 | 58,9±2,5* | <0,05 |
| Холестерин (ммоль/л) | 4,2 – 5,6 | 5,3±0,08 | 6,1±0,09* | <0,05 |
| β -ліпопротеїди, г/л | 3,2±0,05 | 3,25±0,05 | 4,25±0,08* | <0,05 |

Примітки: показник P характеризує вірогідність розбіжностей між основною групою та групою зіставлення; вірогідність різниці відносно норми: * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$.

В той же час у хворих групи зіставлення, яка отримувала лише стандартну гепатозахисну терапію, не відмічалася повної нормалізації проаналізованих біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки. Дійсно, в цієї групі залишалися вірогідно підвищеними як відносно норми, так і стосовно відповідних показників у

хворих основної групи рівень прямого білірубину, активність сироваткових амінотрансфераз та екскреторних ферментів (ЛФ, ГГТП), показник тимолової проби, вміст холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові (дивись табл. 2). Таким чином, включення лаферобіону до комплексу лікування хворих на ХВГС НСА оказує пози-

тивний вплив як на клінічні, так і біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, тобто сприяє досягненню клініко-біохімічної ремісії хвороби.

Отже, отримані дані свідчать, що включення лаферобіону до комплексу лікувальних заходів при ХВГС НСА можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним і рекомендувати для використання в медичній практиці.

Висновки:

1. Клінічна картина ХВГС НСА в період загострення хронічного патологічного процесу у печінці характеризувалася поєднанням астеничного або астено-невротичного, диспептичного та гепатобілярного синдромокомплексів.

2. При дослідженні біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХВГС НСА була встановлена наявність помірної гіпербілірубінемії, підвищення вмісту прямого білірубіну у сироватці крові, гіпертрансфераземія, у частини хворих – підвищення активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, показника тимолової проби, рівня холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові.

3. Включення лаферобіону до комплексу лікувальних заходів у пацієнтів з ХВГС НСА сприяє покращенню загального стану хворих, ліквідації проявів астеничного або астено-невротичного регістрів, нормалізації функціонального стану печінки за даними клініко-лабораторного обстеження і в цілому обумовлює прискорення досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології печінки.

4. Отримані дані дозволяють вважати включення лаферобіону до комплексу лікувальних заходів ХВГС НСА патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним і рекомендувати для широкого використання в медичній практиці.

5. Перспективою подальших досліджень можна вважати аналіз впливу лаферобіону на показники ліпопероксидації у хворих на ХВГС НСА.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х.Е. Блюм // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2005. - № 1. – С. 20-24.
2. Вовк А.Д. Клінічні проблеми і лікування хворих на хронічний гепатит С / А.Д. Вовк // Український медичний вісник. – 2007. - № 1. – С. 50 – 54.
3. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування / А.А. Громашевська, А.А. Гураль, В.Ф. Марієвський [та ін.]: методичні рекомендації, [2 видання]. – Київ, 2007. – 33 с.
4. Гепатит С в Україні: епідеміологічні аспекти проблеми / А.А. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева [и др.] // Сучасні інфекції. – 2008. - № 1. – С. 53–63.
5. Гураль А.А. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / А.А. Гураль, В.Ф. Марієвський // Інфекційні хвороби. – 2007. - № 3. – С. 23 – 31.
6. Дьяченко А.А. Вірусний гепатит С. Сучасні проблеми епідеміології, діагностики та терапії / А.А. Дьяченко, А.Д. Вовк, А.Г. Дьяченко // Сучасні інфекції. – 2005. - № 1. – С. 62-73.
7. Жаров С.Н. Терапія вірусних гепатитів / С. Н.

Жаров, Б.И Санін // Лечащий врач. -2009. - № 2. - С. 31-36.

8. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: Пособие для врачей. – [2-е изд.]. – М.:МИА, 2004. – 168 с.

9. Змызгова А.В. Хронический вирусный гепатит С с минимальной активностью: диагностика и подходы к терапии / А.В. Змызгова // Пробл. вирусных гепатитов в клинике: сб. работ науч.-практ. конф., (Москва, 2005 г.). – М., 2005. – С. 123-126.

10. Карпов С.Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности / С.Ю. Карпов, П.Е. Крель // Клиническая медицина. – 2005. - № 1. – С. 14-19.

11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

12. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.

13. Лаферобіон: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена МОЗ України 14.09.2005 р.

14. Лаферобіон (рекомбінатний інтерферон альфа-2b): схеми лікування. - Київ: Біофарма, 2008. – 12 с.

15. Соцька Я.А. Вплив комбінації лаферобіону та поліоксидонію на стан клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з вірусним гепатитом С з мінімальним ступенем активності / Я.А. Соцька // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, №6. – С.148 – 152.

16. Соцька Я.А. Динаміка цитокінового профілю крові у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С з мінімальним ступенем активності при застосуванні комбінації лаферобіону та поліоксидонію / Я.А. Соцька, В.М. Фролов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – №1. – С. 57 – 64.

17. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.]. – Київ, 2005. – 56 с.

18. Унифіцированые биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

19. Харченко Н.В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы / Н.В. Харченко // Сучасна гастроентерол. і гепатол. – 2000. - №1. – С. 50-54.

20. Chen S.L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S.L. Chen, T.R. Morgan // Int. J. Med. Sci. – 2006. - № 3. – P. 47 – 52.

21. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection / K. Patel, A.J. Muir, J.G. McHutchison // V.M.J. – 2006. - V. 332. - P. 1013 – 1017.

22. Hepatitis C Virus Disease: Immunology and Clinical Applications / D.W. Carey, E. Jirillo, S.Editor [et al.] // Springer. – 2008. - 306 p.

23. Kosh A. Chronic hepatitis C / A. Kosh, J.S. Cross // V.M.J. - 2007. - V. 334. - P. 54-55.

Надійшла 12.10.2010 р.

Рецензент: проф. С.А.Кашенко