

Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим гепатитом С во время противовирусной терапии в безинтерфероновом режиме

Валентина Владимировна Басина^{1*}, Анастасия Александровна Сухорук^{1,2},
Наталья Александровна Арсентьева², Наталья Евгеньевна Любимова²,
Александр Владимирович Семенов², Елена Владимировна Эсауленко^{1,2},
Арег Артемович Тотолян²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
г. Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургский научно исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Изучение биомаркеров воспаления печени, возникающих в процессе противовирусной терапии в безинтерфероновом режиме.

Методы. Обследовано 14 пациентов во время противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С 1 генотипа. Лечение препаратами дасабувир, омбитапсвир, паритапревир и ритонавир в течение 12 недель получили 8 пациентов. Даклатасвир и асунапревир — 6 пациентов в течение 24 недель. У 11 пациентов в плазме крови измеряли концентрации цитокинов/хемокинов (TNF α , CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC) методом мультиплексного анализа. У шести пациентов определено содержание CXCR3⁺ и CCR6⁺ рецепторов на разных субпопуляциях лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Пациенты были разделены на 2 группы: с отсутствием фиброза печени и с выраженным фиброзом.

Результаты. У 100 % получен вирусологический ответ. В обеих группах у пациентов были обнаружены достоверно значимые снижения концентрации CXCL10/IP-10 к окончанию лечения по сравнению с показателями до начала терапии ($p=0,025$ и $0,00015$ соответственно). В первой группе наблюдалась тенденция к увеличению относительного содержания Т-лимфоцитов ($p=0,065$), а во второй — достоверное увеличение относительного содержания TNKCCR6⁺ ($p=0,02$).

Вывод. Хемокин CXCL10/IP-10 — биомаркер, характеризующий снижение воспаления в печени во время терапии и не зависящий от степени фиброза печени. Тенденция к повышению относительного содержания Т-лимфоцитов в первой группе и достоверное повышение TNKCCR6⁺-клеток в процессе лечения во второй группе, возможно, играют важную роль в элиминации вируса гепатита С.

Ключевые слова: гепатит С, противовирусная терапия, безинтерфероновый режим, хемокины, CXCL10/IP-10, фиброз.

Для цитирования: Басина В.В., Сухорук А.А., Арсентьева Н.А. и др. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим гепатитом С во время противовирусной терапии в безинтерфероновом режиме. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (5): 760–765. DOI: 10.17816/KMJ2018-760.

Clinical and immunological characteristics of patients with chronic hepatitis C during antiviral therapy in interferon-free regimen

Basina V.V.¹, Sukhoruk A.A.^{1,2}, Arsentieva N.A.², Lyubimova N.E.²,
Semenov A.V.², Esaulenko E.V.^{1,2}, Totolyan A.A.²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study the biomarkers of liver inflammation that occur during antiviral therapy in the interferon-free regimen.

Methods. 14 patients were examined during antiviral therapy of chronic viral hepatitis C genotype 1. Treatment with dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir and ritonavir for 12 weeks was received by 8 patients. Daklatasvir and asunaprevir was administered to 6 patients for 24 weeks. 11 patients had the concentrations of cytokines/chemokines (TNF α , CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC) measured in the blood plasma by multiplex analysis. In six patients, the content of CXCR3 $^{+}$ and CCR6 $^{+}$ receptors in different subpopulations of lymphocytes was determined by flow cytometry. Patients were divided into 2 groups: without liver fibrosis and with severe fibrosis.

Results. 100% demonstrated virologic response. In both groups, significant reduction of CXCL10/IP-10 concentration was found in the patients at the end of treatment compared to pre-therapy ($p=0.025$ and 0.00015 , respectively). In the first group a tendency to increase of the relative content of T-lymphocytes ($p=0.065$) was observed, and in the second group, a significant increase of the relative content of TNKCCR6 $^{+}$ ($p=0.02$) was observed.

Conclusion. Chemokine CXCL10/IP-10 is a biomarker characterizing the decrease of liver inflammation during therapy and not depending on the degree of liver fibrosis. The tendency to increase of the relative content of T lymphocytes in the first group and a significant increase in TNKCCR6 $^{+}$ cells during treatment in the second group may play an important role in eliminating hepatitis C virus.

Keywords: hepatitis C, antiviral therapy, interferon-free regimen, chemokines, CXCL10/IP-10, fibrosis.

For citation: Basina V.V., Sukhoruk A.A., Arsentieva N.A. et al. Clinical and immunological characteristics of patients with chronic hepatitis C during antiviral therapy in interferon-free regimen. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (5): 760–765. DOI: 10.17816/KMJ2018-765.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус гепатита С (ВГС) является основной причиной заболевания печени. Также он занимает лидирующее место в прогрессии фиброза, развитии цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. В последние два десятилетия растет внимание к этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС) [2]. У пациентов, получавших противовирусную терапию (ПВТ), снижалась смертность, связанная с прогрессией фиброза печени и возникновением гепатоцеллюлярной карциномы. Долгие годы для лечения использовалась терапия, включавшая в себя применение препаратов интерферона и рибавирина, при этом пациенты достигали устойчивого вирусологического ответа (УВО) только в 28–46% случаев [3]. Ингибиторы протеазы вируса гепатита С — теллапревир, боцепревир, нарлапревир, симепревир использовались для лечения пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа, в сочетании с пролонгированными интерферонами и рибавирином, что значительно увеличило долю пациентов, достигших УВО [4]. Через некоторое время появляется возможность лечения HCV-инфекции с помощью безинтерфероновой терапии с эффективностью 95–100 % [5].

Переносимость пациентами ПВТ в безинтерфероновом режиме гораздо выше, чем ПВТ с использованием интерферонов, однако цена

таких препаратов остается неизменно высокой. Поэтому актуальным оказывается вопрос о прогнозе эффективности терапии в зависимости от особенности иммунологического ответа, обусловленного генетическим своеобразием организма человека. Цитокины и хемокины являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса и формирования иммунитета, ответственного за естественную элиминацию ВГС и результат ПВТ. С появлением безинтерфероновой терапии стало возможным лучше изучить взаимодействие ВГС и иммунной системы пациента, так как в этом случае отсутствует экзогенная стимуляция, индуцируемая интерферонами [6]. Длительное воспаление и прогрессия фиброза связаны с повышенной продукцией воспалительных хемокинов и медиаторов воспаления, постоянной активацией НК-клеток, печеночных моноцитов/макрофагов, по большей части Купферовских клеток [7]. Среди печеночных биомаркеров воспаления хемокин протеин-10 (CXCL10/IP-10), индуцируемый интерфероном-гамма (INF- γ), играет важную роль в патогенезе HCV-инфекции и связан с активацией воспаления в печени, а также со степенью развития фиброза [8, 9].

Цель: оценить динамику клинико-лабораторных изменений у пациентов с ХВГС во время ПВТ в безинтерфероновом режиме, а также изучить изменения биомаркеров воспаления печени, в том числе CXCL10/IP-10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено исследование среди пациентов с ХВГС во время проведения ПВТ в период с 2015 по 2016 гг. Лечение проводилось на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской университет» Минздрава России, клинической базой которого явились отделения СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» и ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера».

Было обследовано 14 пациентов в возрасте от 33 до 71 года во время проведения ПВТ в безинтерфероновом режиме. Средний возраст пациентов составил $49,5 \pm 7,5$ лет.

Для подтверждения диагноза ХВГС у всех пациентов на начальной точке исследования проводилась серологическая диагностика с определением суммарных антител к ВГС (HCV Ab). Методом полимеразной цепной реакции проводили молекулярно-биологическое исследование (обнаружение ВГС в плазме крови пациента и выявление уровня вирусной нагрузки [ВН] и молекулярно-генетическое исследование [определение генотипа вируса]). Кроме того, у всех пациентов проводили дополнительные исследования для исключения наличия маркеров вируса гепатита В, ВИЧ и сифилиса.

Биохимический анализ крови включал определение активности цитолитических ферментов аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (АлАТ и АсАТ), концентрации общего билирубина, активности амилазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), протромбинового индекса (ПТИ).

Определение степени выраженности фиброза печеночной ткани проводилось с помощью непрямой транзистентной эластометрии печени.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

При проведении ПВТ в безинтерфероновом режиме у 8 пациентов применяли комбинированный препарат: дасабувир, омбитасвир, паритапревир, ритонавир в течение 12 недель. У 3 пациентов в комбинации с рибавирином. Остальные шесть пациентов получали даклатасвир и асунапревир в течение 24 недель. Эффективность ПВТ ХГС определялась по процентной доле пациентов, у которых уровень ВН в плазме крови был ниже определяемого уровня на 2–4 неделю терапии.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Пол пациентов, м:ж	4:10	
Средний возраст пациентов, лет	$49,5 \pm 7,5$	
Уровень билирубина, мкмоль/л	$18,0 \pm 11,3$	
Активность АлАТ, МЕ/л	$99,8 \pm 1,5$	
Активность АсАТ, МЕ/л	$102,2 \pm 2,6$	
Медиана вирусной нагрузки, МЕ/л	$5,4 \times 10^5$	
Генотип HCV, 1b:1a, абс.	13:1	
Степень фиброза (по METAVIR), абс.	F0	3
	F1	0
	F2	0
	F3	3
	F4	8
ПВТ с использованием пролонгированных интерферонов в анамнезе, абс.	9	

Дополнительное иммунологическое исследование цитокинов/хемокинов во время ПВТ было проведено у 11 пациентов, определение Т- и В-клеток, несущих на своей поверхности хемокиновые рецепторы, проводилось у 6 пациентов.

В плазме крови измеряли концентрации цитокинов/хемокинов: TNF α , CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC методом мультиплексного анализа по технологии xMAP («Luminex») с использованием коммерческих тест-систем «Milliplex MAP» («Millipore») (США), основанных на магнитных микросферах «Milliplex Mag» (США), согласно инструкциям производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе «Luminex MAGPIX» («Luminex») (США).

У шести пациентов также были оценены процентные содержания CXCR3⁺ и CCR6⁺ лимфоцитов: Т-клеток, Th (Т-хелперов), CTL (цитотоксических лимфоцитов), NK-клеток (натуральных киллеров) и В-лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии с использованием различных комбинаций моноклональных антител: для оценки CTL и NK-клеток — CD3/CD16,56/CXCR3/CCR6/CD8, В-лимфоцитов и Th — CD19/CD3/CXCR3/CCR6/CD4.

Для определения статистически значимых различий медиан был использован критерий Краскела-Уоллиса с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты, получавшие ПВТ, были разделены на две группы. Принципом деления на группы послужила разная выраженность фиброза печени. В первую группу были отнесены пациенты с отсутствием фиброза печени — F0, а во вторую — с выраженным фиброзом и циррозом печени — F3–F4. Количество наблюдаемых пациентов составило: в первой группе — 3 человека, а во второй — 11 больных.

В процессе ПВТ у всех пациентов обеих групп ВН достигла неопределяемого уровня на 2–4 неделях терапии и оставалась таковой в течение всей терапии и при последующем наблюдении в течение 12 недель.

Также к моменту достижения пациентами вирусологического ответа происходила нормализация активности печеночных ферментов: АлАТ и АсАТ (рис. 1), щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Средние значения показателей концентрации общего билирубина и ПТИ были в пределах нормы.

У части пациентов обеих групп были определены концентрации цитокинов/хемокинов: TNF α , CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC (I группа — 2 человека, II группа — 9 человек), а у 6 пациентов были определены субпопуляции Т- и В-лимфоцитов с CXCR3 и CCR6 рецепторами (I группа — 2 человека, II группа — 4 человека). Величины иммунологических показателей в процессе терапии были сопоставлены с показателями группы условно здоровых людей. Для случаев достоверного изменения иммунологических показателей их величины приведены в табл. 2.

В группе пациентов, не имевших фиброза печени, были обнаружены достоверно значимые снижения концентрации CXCL10/IP-10 к окончанию лечения по сравнению с показателями

до начала терапии ($p=0,025$) (рис. 2). Перед проведением терапии медианы для этого показателя превышали медианы в группе здоровых доноров в 6,8 раз и стали приближаться к нормальным показателям к окончанию терапии (превышение составило 1,7 раза).

У пациентов второй группы (F3–4) наблюдалось уменьшение концентраций CXCL10/IP-10 к окончанию лечения ($p=0,00015$) (рис.2). Перед проведением терапии медиана этого показателя в 11,4 раза превышала медиану в контрольной группе. К окончанию терапии превышение снизилось до 3,7 раз. А также в этой группе к окончанию терапии наблюдалась тенденция к уменьшению концентрации CCL3/MIP-1 α ($p=0,09$).

По данным проточной цитометрии в первой группе наблюдалась тенденция к увеличению относительного содержания Т-лимфоцитов ($p=0,065$), а во второй группе — достоверное увеличение относительного содержания TNKCCR6+ ($p=0,02$) в процессе лечения (рис. 3). На старте терапии этот показатель был в 10 раз меньше, чем в норме, а к окончанию терапии различие сократилось до 5 раз.

Таблица 2. Изменение иммунологических показателей (медианы) во время проведения противовирусной терапии в безинтерфероновом режиме

Показатель	Время			Достоверность* (p)
	Начало	6/12 нед.	12/24 нед.	
CCL10/IP-10 (F0), пг/мл	1139	603	292	0,025
CCL10/IP-10 (F3-4), пг/мл	1898	933	615	0,00015
CD3(F0), %	67	69	76	0,065
TNKCCR6+(F3-4), %	5,6	9,9	10,7	0,02

* достоверность изменения этих показателей, рассчитанная по трем временным точкам методом Краскела-Уоллиса.

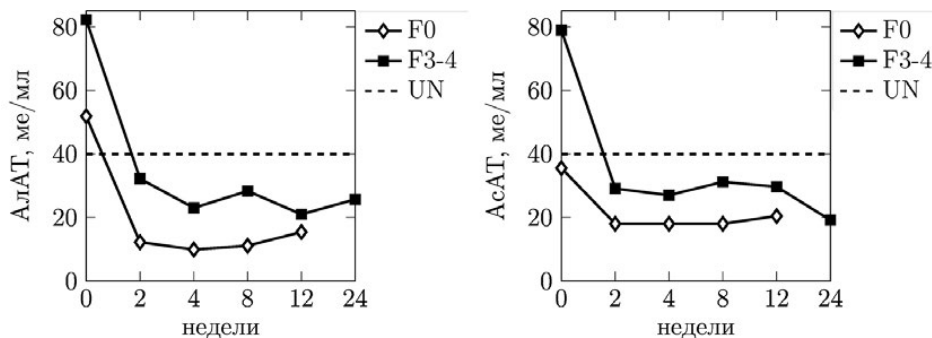


Рис. 1. Изменение активности АлАТ (слева) и АсАТ (справа) у пациентов с ХВГС в процессе ПВТ

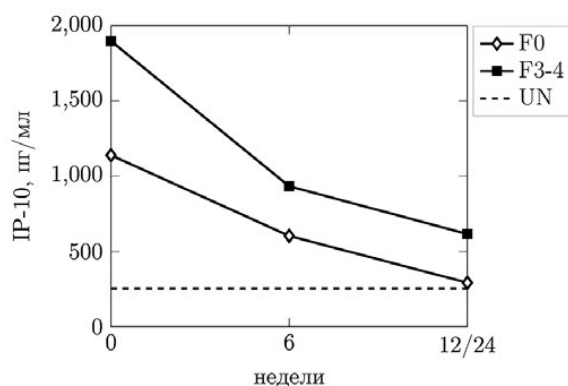


Рис. 2. Концентрации хемокина CXCL10/IP-10 на разных этапах терапии для групп с фиброзом F0 и F3–4 в сравнении с верхней границей нормы (UN).

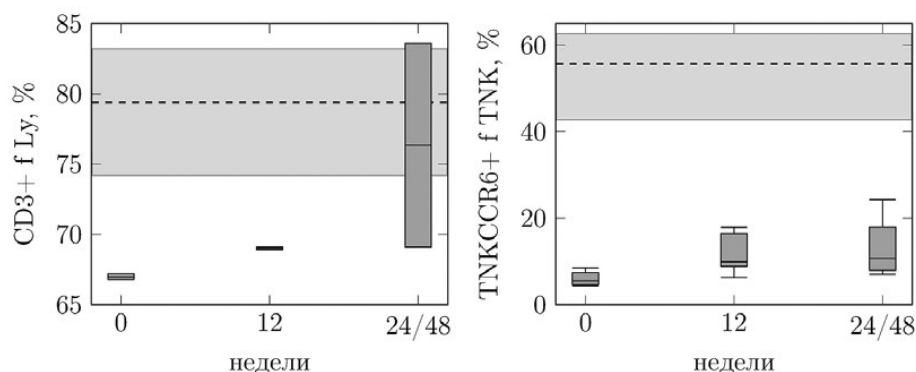


Рис. 3. Относительное содержание CD3+ лимфоцитов для группы с фиброзом F0 (слева) и TNKCCR6+ для группы с фиброзом F3–4 (справа) на разных этапах терапии в сравнении с нормой (светло-серым показана область, ограничивающая интерквартильный размах, а пунктир соответствует медиане для показателей нормы).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате полученных нами данных во время проведения ПВТ в безинтерфероновом режиме у всех пациентов был достигнут УВО, что подтверждает литературные данные о высокой эффективности безинтерфероновой терапии [5].

Согласно научным сведениям CXCL10/IP-10 является предиктором отсутствия ответа на ПВТ. В статьях ряда авторов [9, 10] сообщается о положительной корреляции между уровнем CXCL10/IP-10 и ответом на лечение пролонгированными интерферонами и рибавирином. Известно, что уровень CXCL10/IP-10 в крови пациентов увеличивается в ответ на введение в организм экзогенного интерферона. В статье Prinarog R. и соавторов исследовалось изменение уровня CXCL10/IP-10 у 8 пациентов через 48 часов после первого введения интерферона.

Показано, что у всех пациентов повышался уровень данного хемокина, была обнаружена слабая взаимосвязь между наступлением раннего вирусологического ответа и увеличением уровня CXCL10/IP-10 через 48 часов после начала интерфероновой терапии [11].

В данном исследовании мы проанализировали изменения биомаркеров воспаления печени во времени у пациентов с HCV-инфекцией, получавших ПВТ в безинтерфероновом режиме. В результате анализа изменения концентраций различных воспалительных цитокинов/хемокинов оказалось, что уровень CXCL10/IP-10 значительно снижался к окончанию лечения. Это полностью совпадает с данными Mascia C. и соавторов [12], в статье которых сообщается о снижении уровня CXCL10/IP-10 у пациентов, развивших после лечения УВО уже к концу 1 месяца. Это наблюдалось как в группе пациентов, получавших пролонгированные интерфероны, рибавирин и один из препаратов прямого

противовирусного действия (телапривир или боцепривир), так и в группе пациентов, получавших терапию в безинтерфероновом режиме.

Также в статье Serti E. и соавторов [13] сообщается о понижении сывороточного уровня СХСL10/IP-10 и СХСL11/ИТАК в процессе терапии у пациентов, ответивших на ПВТ, с использованием даклатавира и асунапревира. Однако к моменту окончания терапии уровни этих хемокинов не снижались до значений нормы. В нашем исследовании содержание данных хемокинов также превышает нормальные значения к окончанию лечения.

Нами не было выявлено различий в степени снижения сывороточного уровня СХСL10/IP-10 у пациентов с разной степенью фиброза, что соответствует данным Diago M. и соавторов [14].

ВЫВОДЫ

Эффективность ПВТ в безинтерфероновом режиме по данным настоящего исследования составила 100 %. Среди изученных показателей основным биомаркером, характеризующим снижение воспалительного процесса в печени во время проведения ПВТ, является хемокин СХСL10/IP-10. Снижение сывороточного уровня хемокина СХСL10/IP-10 во время ПВТ не зависело от степени фиброза печени.

Во время ПВТ наблюдались повышение относительного содержания ТНКССР6⁺-клеток у пациентов с выраженным фиброзом печени и тенденция к повышению относительного содержания Т-лимфоцитов, что, вероятно, может играть ведущую роль в элиминации ВГС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. *Hepatitis C. Key facts*. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (access date: 18.06.18).
2. Angeli P., Bernardi M., Villanueva C. et al. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2018; 69 (2): 406–460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
3. Эсауленко Е.В., Высочинская В.В., Никитина О.Е. Эффективность комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, 1В генотипом с различной степенью выраженности фиброза. *Журнал инфектологии*. 2012; 4 (3S): 75. [Esaulenko E.V., Vysochinskaya V.V., Nikitina O.E. The effectiveness of combined antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C, 1B genotype with various degrees of fibrosis. *Zhurnal infektologii*. 2012; 4 (3S): 75. (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2012-4-3S-7-120.
4. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О. и др. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы Нарлапревира у первичных и ранее леченных

пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования Pioneer). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (6): 41–51. [Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Znojko O.O. et al. Efficacy and safety of the national inhibitor of Narlaprevir protease in primary and previously treated patients with chronic hepatitis C caused by the 1st genotype virus, without liver cirrhosis (results of the Pioneer study). *Rossiiskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017; 27 (6): 41–51. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51.

5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Абдурахманов Д.Т. и др. Современные возможности противовирусной терапии с использованием Даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: Результаты программы индивидуального доступа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (6): 52–62. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Abdurakhmanov D.T. et al. Modern possibilities of antiviral therapy using Daclatasvir in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C: results of the individual access program. *Rossiiskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017; 27 (6): 52–62. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62.

6. Lin J.C., Habersetzer F., Rodriguez-Torres M. et al. Interferon γ -induced protein 10 kinetics in treatment-naive versus treatment-experienced patients receiving interferon-free therapy for hepatitis C virus infection: implications for the innate immune response. *J. Infect. Dis.* 2014; 210 (12): 881–885. DOI: 10.1093/infdis/jiu325.

7. Bility M.T., Nio K., Li F. et al. Chronic hepatitis C infection-induced liver fibrogenesis is associated with M2 macrophage activation. *Sci. Rep.* 2016; (6): 39520. DOI: 10.1038/srep39520.

8. Kazankov K., Barrera F., Moller H.J. et al. Soluble CD163, a macrophage activation marker, is independently associated with fibrosis in patients with chronic viral hepatitis B and C. *Hepatology*. 2014; 60 (2): 521–530. DOI: 10.1002/hep.27129.

9. Sandler N.G., Koh C., Roque A. et al. Host response to translocated microbial products predicts outcomes of patients with HBV or HCV infection. *Gastroenterology*. 2011; 141 (4): 1220–1230. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.063.

10. Askarieh G., Alsio A., Pugnale P. et al. Systemic and intrahepatic interferon-gamma-inducible protein 10 kDa predicts the first-phase decline in hepatitis C virus RNA and overall viral response to therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010; 51: 1523–1530. DOI: 10.1002/hep.23509.

11. Prinapori R., Sticchi L., Alicino C. et al. Role of HCV-RNA decay and IP-10 levels after 48 hours of standard HCV therapy as predictors of rapid virological response. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39: 705–710. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.04.001.

12. Mascia C., Vita S., Zuccalà P. et al. Changes in inflammatory biomarkers in HCV infected patients undergoing direct acting antiviral-containing regimens with or without interferon. *PLoS ONE*. 2017; 12 (6): e0179400. DOI: 10.1371/journal.pone.0179400.

13. Serti E., Chepa-Lotrea X., Kim Y. J. et al. Successful Interferon-Free Therapy of Chronic Hepatitis C Virus Infection Normalizes Natural Killer Cell Function. *Gastroenterology*. 2015; 149 (1): 190–200. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.004.

14. Diago C. M., Castellano G., GarcoAa-Samaniego J. et al. Association of pretreatment serum interferon gamma inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis. *Gut*. 2006; 55 (3): 374–379. DOI: 10.1136/gut.2005.074062.