



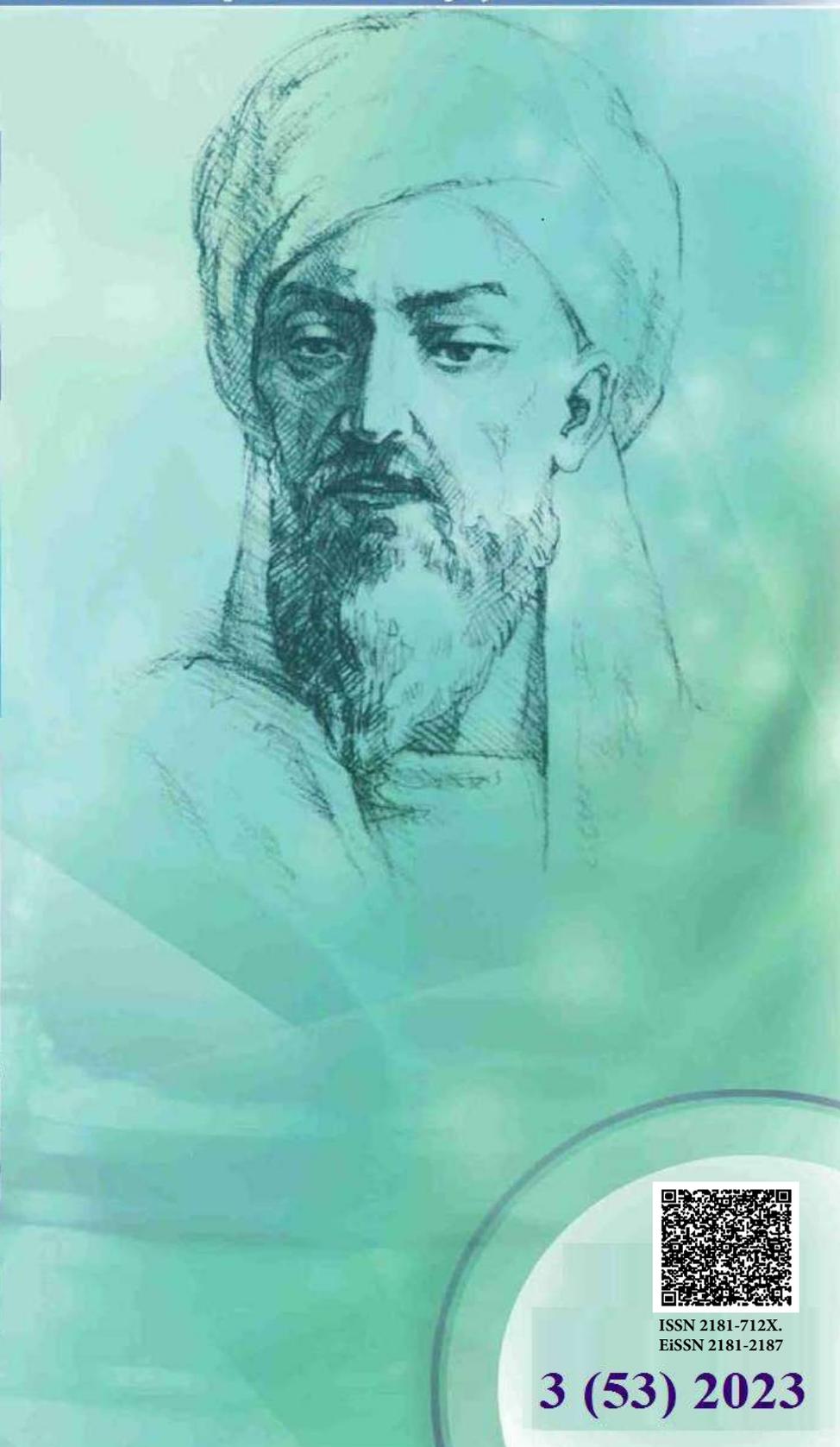
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**3 (53) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

**Ред. коллегия:**

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
С.И. ИСМОИЛОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х.ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал*

*Научно-реферативный,*

*духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**3 (53)**

**2023**

*март*

УДК 616.36-002.14:615.22-08

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЯМЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

<sup>1</sup>Мирзоева М.Р., <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>

<sup>2</sup>Рихсиева Г.М., <https://orcid.org/0000-0002-7122-1631>

<sup>2</sup>Рашидов Ф.А., <https://orcid.org/0000-0002-1321-1451>

<sup>2</sup>Юсупов А.С., <https://orcid.org/0000-0001-7932-8292>

<sup>1</sup>Саидова Б.С., <https://orcid.org/0009-0003-4170-51>

<sup>1</sup>Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz,

<sup>2</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, 100140, Ташкент, Узбекистан ул. Богишамол, 223, тел: 8 71 260 36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

### ✓ Резюме

*Вирусный гепатит С (ВГС) – одна из важнейших проблем современной медицины. Согласно статистике ВОЗ, в мире насчитывается от 500 до 700 миллионов носителей HCV. Целью исследования явилось изучение клиническо-иммунологические особенности течения хронического вирусного гепатита С в зависимости от генотипа вируса, и оценить диагностическое и прогностическое значение иммунологических нарушений. Были изучены клинико-лабораторные особенности течения хронического вирусного гепатита С в зависимости от генотипа вируса, иммунологические особенности течения хронического вирусного гепатита С в зависимости от генотипа вируса, определена диагностическую и прогностическую ценность иммунологических показателей в качестве объективных критериев оценки тяжести течения болезни и прогноза заболевания. Были обследованы 83 больных хроническими вирусными гепатитами, 35-50 лет с хроническим вирусным гепатитом С, и 20-ти практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола. Научная новизна состоит в изучении выявленных клинические, лабораторные и иммунологические особенности течения хронического вирусного гепатита С в зависимости от генотипа вируса гепатита С.*

*Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, прямые противовирусные средства, эффективность лечения.*

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY OF DIRECT ANTIVIRAL DRUGS IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

<sup>1</sup>Mirzoeva M.R., <sup>2</sup>Rikhsieva G.M., <sup>2</sup>Rashidov F.A., <sup>2</sup>Yusupov A.S., <sup>1</sup>Saidova B.S.

<sup>1</sup>Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan,

<sup>2</sup>Tashkent Medical Pediatric Institute, Uzbekistan

### ✓ Resume

*Viral hepatitis C (HCV) is one of the most important problems of modern medicine. According to who statistics, there are between 500 and 700 million carriers of HCV. The aim of the study was to investigate clinical and immunological features of chronic viral hepatitis C, depending on the genotype of the virus, and to evaluate the diagnostic and prognostic value of immunological disorders. The research task was to study clinical and laboratory features of chronic hepatitis C in zavisimosti on the genotype of the virus. To study the immunological features of chronic hepatitis C in zavisimosti on the genotype of the virus. To determine the diagnostic and prognostic value of immunological indices as objective criteria for assessing the severity of the disease and prognosis. All of us were examined 83 patients with chronic viral hepatitis, 35-50 years with chronic viral hepatitis C, and 20 healthy persons of similar age and sex. Scientific novelty of the thesis is to explore was detected and clinical, laboratory and immunological features of chronic viral hepatitis C, depending on the genotype of the virus of hepatitis C.*

*Key words: chronic viral hepatitis C, antiviral therapy, direct antiviral agents, treatment efficacy.*

# СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С НИ ДАВОЛАШДА ТЎҒРИДАН-ТЎҒРИ ВИРУСГА ҚАРШИ ДАВО ВОСИТАЛАРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ

<sup>1</sup>Мирзоева М.Р., <sup>2</sup>Рихсиева Г.М., <sup>2</sup>Рашидов Ф.А., <sup>2</sup>Юсупов А.С., <sup>1</sup>Саидова Б.С.

<sup>1</sup>Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон,  
<sup>2</sup>Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон

## ✓ Резюме

*Вирусли гепатит С – тиббиётнинг муҳим бир долзарб муаммоларидандир. ВОЗ статистикаси бўйича бутун жаҳонда 500 дан 700 миллионгача HCV ташувчилари бор. Тадқиқот мақсади сурункали вирусли гепатит С ни генотипи бўйича клинко-иммунологик хусусиятларини аниқлашни ўрганиш ва иммунологик ўзгаришларни диагностик ва прогностик баҳолаш. Тадқиқот вазифаларига сурункали вирусли гепатит С ни генотипи бўйича клинко-лаборатор хусусиятларини ўрганиш. Сурункали вирусли гепатит С ни генотипи бўйича иммунологик хусусиятларини ўрганиш. Иммунологик ўзгаришларни диагностик ва прогностик баҳолаш, касалликни кечиш оғирлигини ва касалликнинг оқибатини баҳолашни ўрганиш. Бизнинг тадқиқотимизда 83 нафар сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморлар таъхисоти ўтказилди, уларнинг ёши 35 дан 50 ёшгача таъхил этди ва тадқиқотда параллел равишда 20 та соғлом одамлар кузатувда бўлдилар. Тадқиқотнинг янгилиги бу сурункали вирусли гепатит С ни генотипи бўйича клиник, лаборатор, иммунологик аниқланган хусусиятларни ўрганиш.*

*Калит сўзлар: сурункали вирусли гепатит С, антивирал терапия, тўғридан-тўғри вирусга қарши воситалар, даволаш самарадорлиги.*

## Актуальность

За последние несколько лет, направление противовирусного лечения пациентов с хроническом ВГС быстро изменилось благодаря улучшенному пониманию биологии репликация ВГС и определению белков, блокирующих ключевые стадии. Учитывая вариабельность осложнений хронического вирусного гепатита С – от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза и цирроза с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), точечный и индивидуальный подход к назначению противовирусной терапии является залогом успешной профилактики. Помощь пациентам с ХГС – ассоциированным поражением печени за последние годы существенно улучшилась, что связано с углублением наших знаний о патофизиологии данного заболевания, а также с совершенствованием методов диагностики, лечения и профилактики. Направление противовирусного лечения пациентов с хроническом ВГС быстро меняется благодаря улучшенному пониманию биологии репликация ВГС и определению белков, блокирующих ключевые стадии. Применение двухкомпонентной терапии у пациентов с 1-м генотипом (ВГС-1), двухкомпонентной терапия (ДТ) с использованием PEG-IFN/RBV (активное вещество пегилированный интерферона альфа (PEG-IFN) и RBV (активное вещество рибоверин) была изменена на трехкомпонентную терапию (ТТ) на базе пегинтерферона с ингибиторами протеазы первого поколения (ИП). В последнее время, эти режимы были заменены на схемы лечения с использованием с ингибиторами протеазы NS3/4A (активное вещество симепрепир SIM или софосбувира (SOF)) [1,3]. Два последних режима, в сочетании с PEG-IFN/RBV, привели в результате к изменению показателей УВО от 30% до 92%, при этом снижения продолжительность лечения и побочные эффекты. У больных с 2-м и 3-м генотипом ВГС, стратегии PEG-IFN/RBV были изменены на SOF а также RBV для пациентов с ВГС-2, с показателями УВО выше 90% [1, 4], и на SOF а также RBV, или SOF, а также PEG-IFN/RBV для пациентов с ВГС-3, когда добавление PEG-IFN увеличивают показатели УВО [1,5]. Данные по небольшим группам пациентов с ВГС-4 показали, что по сравнению с двухкомпонентной терапией, режимы трёхкомпонентной терапии на основе SOF или SIM достигали показателей УВО, сходных с показателями, представленными для пациентов с ВГС-1 [2]. До 2015 года применяемые схемы, зарегистрированные в Европе, включали в себя SIM, SOF и (DAC), которые сочетаются с PEG-IFN/RBV для пациентов с ВГС-1 и ВГС-4 с вышеуказанными показателями УВО, путём сочетания не по утверждённым показаниям (SOF/SIM, или SOF/DAC, или DAC/SIM с без RBV в опытных исследованиях

небольших групп пациентов, или сочетании с RBV для пациентов ВГС-2 и ВГС-3 (только для SOF). Последние клинические исследования показали, что все пероральные безинтерфероновые режимы, объединяющие различные средства прямого действия – SOF/ (LED) и (PAR активное вещество паритапревир)/(DAS активное вещество дасабувир)/ (OMB активное вещество омбитасвир). Достигают показателей УВО, которые изменяются от 90% до 100%, независимо от тяжести поражения печени, характера предыдущей реакции на двухкомпонентную или ИП первого поколения, и без значительных побочных эффектов [2,3,].

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) представила принятые на специальном заседании в Париже обновленные рекомендации по лечению гепатита С. Обновлённое руководство не предусматривает более терапии вирусного гепатита С (ВГС) режимами на базе пегилированных интерферонов, таким образом, эпоха интерфероновой терапии гепатита С в странах ЕС завершилась. Также из руководства исключены режимы на базе одного средства прямого действия. Ввиду одобрения новых высокоэффективных схем лечения гепатита С доступ к терапии должен быть расширен. Большинство пациентов с ХГС не знают о том, что они инфицированы. На сегодняшний день существуют разные мнения о роли генотипа HCV. При углубленном обследовании пациентов, инфицированных штаммами с генотипом 1b, исследователями были выявлены характерные признаки: больные, как правило, были старше 40 лет, имели большую длительность заболевания, что указывало на продолжительную персистенцию вируса. В этом случае, как указывают ученые, у больных ХВГС отмечался сниженный ответ на интерфероновую терапию. В то же время при наличии у больных ХВГС других генотипов (3 и 2), напротив, наблюдается высокий ответ на противовирусную терапию, так как в этом случае имеет место меньшее число мутаций. Вызывают интерес сообщения о том, что вирусы, относящиеся к различным генотипам, показывают различную степень взаимодействия с антителами. Так, антитела к эпитопам NS4 у пациентов, инфицированных вирусами генотипов 2, 3, 4, реагировали хуже, чем при 1 генотипе. Сходные данные приводят Toyoda и соавт. которые отмечают худшую реактивность антител к С-концу белка NS4a - рекомбинантному белку 5-1-1 - у пациентов, инфицированных генотипами 2b и 3a.

**Цель исследования.** Определить эффективность средств прямого противовирусного действия в лечении вирусного гепатита С и выявить клинико–лабораторные показатели, характеризующие эффективность лечения.

### Материал и методы

Исследования проводились в ГКИБ № 5, НИИ Вирусологии. С целью изучения эффективности различных схем противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С. Мы изучили анамнестические и клинические данные у 83 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. При изучении особенностей эпидемиологического анамнеза было выявлено, что у 43 больных применялась схема PEG-IFN/RBV, они составили первую группу сравнения, и у 40 пациентов SOF/DAC составили вторую группу. Обследовано 83 больных с хроническими вирусными гепатитами С в возрасте от 35 до 50 лет. В группе больных первой группы мужчины составили - 81,2% и 18,8% - составили женщины. Среди больных второй группы 83,8% составили мужчины и 16,2% пациентов составили женщины.

Под нашим наблюдением находились 83 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, они были разделены на две группы. Основную группу составили 43 больных с хроническим вирусным гепатитом С находящихся на схеме PEG-IFN/RBV. Вторую группу составили 40 пациентов, с хроническим вирусным гепатитом С, находящихся на схеме SOF/DAC. Диагноз хронического вирусного гепатита С устанавливался на основании клинико- эпидемиологических данных исследования и подтверждался выявлением в сыворотке крови анти-HCV IgM (ИФА). Диагноз хронического вирусного гепатита В С устанавливался на основании эпидемиологических, клинических, биохимических данных и подтверждался обнаружением в сыворотке крови маркеров гепатита С (анти-HCV IgG (суммарный), ПЦР качественный и количественный, определение генотипа вируса крови.) в соответствии с приказом МЗ РУз.

Критериями оценки тяжести течения заболевания служили:

- острота развития заболевания,
- выраженность интоксикации и желтушности кожи и склер,
- увеличение печени и селезенки,

- наличие геморрагического синдрома,
- вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы,
- показатели печеночно-специфических ферментов,
- коагулограмма.

Легкая форма рецидива хронического вирусного гепатита С в желтушном периоде проявлялась слабовыраженными симптомами интоксикации (вялость, тошнота), незначительной иктеричностью кожи, умеренным увеличением печени на 1-3 см ниже края правой реберной дуги. Клинические проявления среднетяжелой формы болезни были представлены умеренно выраженными симптомами интоксикации, отчетливой желтушностью кожных покровов, склер глаз, увеличением печени на 2-4 см ниже края реберной дуги.

### Распределения клинико-лабораторных показателей согласно степени фиброза (n=83)

Таблица 1.

Показатель	F0	F1	F2	F3	F4
n=	19	19	11	9	18
Возраст, годы	40,9±3,1	37,1±2,5	49,8±3,6	52,7±2,3	56,9±2,6
Пол, соотношение мужчины/женщины	3/6	10/9	6/5	3/6	6/12
Цирроз печени				44,4±17,6	50,0±12,1
АЛТ, моль/л*	28,0±5,0	21,9±7,2	45,7±13,7	60,6±16,7	74,4±21,5
Билирубин общий, мкмоль/л	17,4±1,5	16,0±1,0	15,9±1,6	17,9±3,5	38,1±12,2
Белок, гр/литр	73,1±0,9	73,4±1,6	73,3±3,3	68,4±2,9	71,3±1,6
Тромбоциты, x 10 <sup>9</sup> /л**	219,8±9,5	211,2±7,5	181,2±8,7	188,0±8,1	173,6±8,0
АФП, Ед/мл	3,3±0,7	3,0±0,8	2,4±0,4	6,1±1,1	151,1±8,1
Вирусная нагрузка ВГС, x 10 <sup>6</sup> МЕ/мл	6,0±3,8	6,5±1,9	8,4±5,6	6,5±2,3	6,6±1,6

У половины больных была увеличена селезенка. Отличительными клиническими признаками тяжелой формы обострения хронического вирусного гепатита С были выраженные симптомы интоксикации (вялость, повторная рвота, анорексия), интенсивная желтуха, геморрагический синдром, печень выступала из-под края реберной дуги на 2-5 см, у части больных была увеличена селезенка.

### Результат и обсуждение

В данной работе мы представляем эволюцию этиотропного лечения вирусного гепатита С от первого опыта применения интерфероновых средств до результатов новых противовирусных средств. Существует три типа интерферона: интерферон-альфа (ИНФ-α), интерферон-бета (ИНФ-β), интерферон-гамма (ИНФ-γ). Все интерфероны обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами. Помимо общих свойств, интерфероны обладают рядом отличий. Первые положительные результаты применения интерферона (ИНФ) альфа у больных гепатитом В в 80-годах послужили основанием для изучения эффективности этого средства у больных хроническим гепатитом ни А ни В. Уже первые исследования показали, что ИФН альфа эффективен в лечении этой формы гепатита, хотя ответ на терапию часто оказывался преходящим, а после ее прекращения развивался рецидив инфекции. Монотерапия ИФН альфа было мало эффективна в лечении хронического гепатита С, однако добавление к нему нуклеозидного аналога RB(активное

вещество рибаверин) позволило повысить частоту устойчивого вирусологического ответа. Терапия ИФН альфа сопровождается нежелательными реакциями, которые могут вызвать ухудшение качества жизни и приверженности к лечению. Они включают в себя гриппоподобные симптомы, утомляемость и реакции со стороны центральной нервной системы, такие как тревогу и депрессию. В крупных контролируемых исследованиях лечение ИИФН альфа-2b и ингибитором протеазы из-за нежелательных явлений приходилось прекращать чаще, чем монотерапию ИФН альфа-2b. RBV вызывает обратимую гемолитическую анемию. У 9% больных, получавших ИФН альфа-2b в комбинации с рибавирином в дозе 1000 или 1200 мг/сут в течение 48 недель, пришлось снизить дозу последнего из-за анемии. За последние несколько лет, направление противовирусного лечения пациентов с хроническим ВГС быстро изменилось благодаря улучшенному пониманию биологии репликации ВГС и определению белков, блокирующих ключевые стадии. У пациентов с 1-м генотипом (ВГС-1), двухкомпонентная терапия (ДТ) с использованием (PEG-IFN) и (RBV) была заменена на трёхкомпонентную терапию (ТТ) на базе пегинтерферона с ингибиторами протеазы первого поколения (ИП) –(BOC) или (TVR). Недавно, эти последние режимы были заменены на схемы лечения с использованием (SIM) или, a(SOF).

### Характеристика пациентов с ХВГС получающих лечение ПППД (n=83)

Показатель	Значение (M±m)
Возраст, годы	46,3±1,5
Пол, соотношение мужчины/женщины	31/52
Цирроз печени,%	18,0±4,2
Генотип	
1b	81 (97,5%)
2	1 (1,2%)
3	1 (1,2%)
Степень фиброза (F0-F5)	
F0	19 (25,0%)
F1	19 (25,0%)
F2	11 (14,5%)
F3	9 (11,8%)
F4	18 (23,7%)
АЛТ, ммоль/л (норма 28 - 190 ммоль/л)	45,3±6,2
Билирубин общий, мкмоль/л (норма 3,4 – 17,1 мкмоль)	21,9±3,0
Белок, гр/литр (норма 66 – 83 г/л)	71,6±0,9
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (норма 200 – 400 (м) 180 - 320 (ж))	198,4 ±4,6
АФП, Ед/мл ( норма < 10)	7,3±2,4
Вирусная нагрузка ВГС, $\times 10^6$ МЕ/мл	8,2±2,1

Два последних режима в сочетании PEG-IFN/RBV, привели в результате к изменению показателей УВО от 30% до 92%, при этом снижая продолжительность лечения и побочные эффекты. У пациентов со 2-м и 3-м генотипом ВГС, стратегии PEG-IFN/RBV были заменены на SOF, а также RBV для пациентов с ВГС-2, с показателями УВО выше 90%, и на SOF, а также RBV, или SOF, а также PEG-IFN/RBV для пациентов с ВГС-3, когда добавление PEG-IFN увеличивает показатели УВО. И наконец, данные по небольшим группам пациентов с ВГС-4 показали, что по сравнению с двухкомпонентной терапией, режимы трёхкомпонентной терапии

на основе SOFiли SIM достигали показателей УВО, сходных с показателями, представленными для пациентов с ВГС-1.

Недавние клинические исследования показали, что все пероральные безинтерфероновые режимы, объединяющие различные средства прямого действия), достигают показателей УВО, которые изменяются от 90% до 100%, независимо от тяжести поражения печени, характера предыдущей реакции на двухкомпонентную терапию или ИП первого поколения, и без значительных побочных эффектов. Наличие безинтерфероновых режимов подтвердило, что пациенты с ВГС-2 являются легко излечимыми, в то время как модель для пациентов с ВГС-3 было пересмотрена, по сравнению со «старыми, трудноизлечимыми» пациентами с ВГС-1. В действительности, на сегодняшний день при наличии противовирусных средств прямого действия, пациенты с ВГС-3 являются наиболее трудноизлечимыми пациентами. Результаты с безинтерферонным режимом у пациентов с ВГС-3 изначально было весьма обнадеживающими в небольшом исследовании на этапе 2, указывая на то, что 12-недельный режим SOF/RBV привёл к УВО для всех пациентов с ВГС-2 и 3. Других перспективных предварительных результатов, крупные исследования на этапе 3 для пациентов, не получавших лечения от ВГС-2 и 3 (Fission), получавших лечение, и пациентов, не переносящих интерферон или не желающих получать лечение (Positron), были начаты для оценки эффективности 12-16-и недельного режима SOF/RBV. В целом, данные исследования на удивление показали, что 12-недельный режим SOF/RBV привёл к УВО у пациентов с ВГС-2, независимо от предыдущего воздействия PEG-IFN/RBV и тяжести фиброза, последние 2 фактора были значительными для пациентов с ВГС-3. В особенности, 12-и-недельной терапии пациентов, не получавших лечение, привела к УВО при 61% и 34% пациентов без цирроза и с циррозом, соответственно. Кроме того, показатели УВО у пациентов без цирроза составили 37% и 63% у пациентов, получавших лечение в течение 12-16-недельного курса, соответственно, а также 19% и 61% в течение 12 и 16-и недельного курса у пациентов без цирроза, соответственно. В частности, вся неэффективность лечения была связана с рецидивом, а не с вирусологическим прорывом, подтверждая высокий генетический барьер резистентности к SOF. Согласно данным результатам, стратегии по улучшению показателей УВО при режиме с содержанием SOF у пациентов с ВГС-3, должны учитывать продолжительность предыдущего лечения, или добавление другого лекарственного средства против ВГС (ПППД или иммуномодулятор). Продление лечения на 24-х недельный режим SOF/RBV оценивалось в клиническом исследовании Valence, которое, в результате, привело к общему показателю УВО – 83% [2,5]. В особенности, это было результатом высоких показателей УВО у пациентов, не получавших лечения (93% и 92% у пациентов без цирроза и с циррозом, соответственно), и пациентов без цирроза, получавших лечение (87%), в то время как показатели были ниже у пациентов с циррозом, получавшими лечение (61%). Эти результаты определили категорию трудноизлечимых пациентов и предположили, что УВО может быть улучшен путём добавления другого средства против ВГС. Данное предположение было проверено в 2-х небольших исследованиях. В исследовании Lonestar-2 испытывалась ТТ с использованием PEG-IFN/SOF/RBV в течение 12 недель для пациентов с ВГС-2 и 3, получавших лечение [3,5]. УВО у пациентов с ВГС-3 составлял 83% без различий относительно исходного уровня цирроза (УВО 83% против 83%, соответственно). Во втором исследовании испытывалось сочетание DAC/SOF, которое привело к УВО 89% у 18 пациентов с ВГС-3, не получавших лечение.

Согласно этим данным, SOF/PEG-IFN/RBV является наиболее эффективным лечением для пациентов с циррозом, которые получали лечения от ВГС-3, и что режим также эффективен для всех других пациентов с ВГС-3, как и для 24-х недельного курса SOF/RBV. Несмотря на эти стратегии, остаются определенные нерешенные проблемы, невозможность лечить пациентов с запущенным циррозом, с использованием интерферонового режима, и (II) высокая стоимость 24-х недельного курса SOF. Следовательно, необходимо дальнейшее исследование ПППД для пациентов в ВГС-3 для обоснования имеющихся данных в больших группах людей и испытания новых перспективных сочетаний ПППД, таких Гразопревир/МК8742, SOF/GS5816 и другие.

Генотип/режим	SOF+LED	SOF+VEL	PAR/r+OMB+DAS	PAR/r+OMB	GRZ+ELB	SOF+DAC	SOF+SIM
Генотип 1a	12 нед.	12 нед.	12 нед.	-	12 нед.	12 нед.	-
Генотип 1b	12 нед.	12 нед.	12 нед.	-	12 нед.	12 нед.	-
Генотип 2	-	12 нед.	-	-	-	12 нед.	-
Генотип 3	-	12 нед.	-	-	-	12 нед.	-
Генотип 4	12 нед.	12 нед.	-	12 нед.	12 нед.	12 нед.	12 нед.
Генотип 5	12 нед.	12 нед.	-	-	-	12 нед.	-

С внедрением интерфероновых или безинтерфероновых режимов с ПППД нового поколения, ожидается наличие пациентов с вирусными популяциями с множественной лекарственной устойчивостью. Таким образом, клиническая значимость отклика на другие противовирусные стратегии не было достаточно изучена и данные являются ограниченными. Тем не менее, низкие показатели УВО, наблюдаемые у пациентов с ВГС-1a заменой Q80K, который получают лечение на основе SIM, указывают на необходимость внимательной оценки данной проблемы.

#### Выводы

1. Адекватное применение средств прямого противовирусного действия приводит к значительному положительному эффекту на течение вирусного гепатита и устойчивому вирусному ответу в 100% случаев среди больных.
2. Рекомендуется проведение лечение ПППД в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциацией заболевания печени от 2016 года.
3. Применение ПППД при хроническом вирусном гепатите показывает высокую степень эффективности на фибротическое поражение печеночной ткани.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кузнецов Н.И., Романова Е.С., Старцева Г.Ю. Современные принципы противовирусной терапии гепатита С. // Российский семейный врач, Москва 2018; 23-28.
2. Мусабаев И.К., Мусабаев Э.И., Атабеков Н.С. Гепатит С: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. – / Ташкент, 2000; 32-37.
3. Хубутия М.Ш., Сюткин В.Е., Журавель С.В., Новрузбеков М.С., Федин А.Б. Применение собосфувира для лечения гепатита С после трансплантации печени. // Клиническая медицина, Москва 2017; 78-84.
4. Чуелов С.Б., Россина А.Л., Учайкин В.Ф. Этиотропная терапия вирусных гепатитов. // Детские инфекции Москва, 2017; 32-37.
5. Okamoto H., Miyakama Y., Mayumi M. Viral Hepatitis C. – 2017; 245-256.

Поступила 20.02.2023