

Патлусов Е.П.^{1,2}, Сашко М.Н.², Зырянова М.А.², Краснова Е.И.²УДК 616.36-002.2
DOI 10.25694/URMJ.2020.06.33

Лечение 3D терапией при хроническом гепатите С 1 генотипа

¹ 5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, г. Екатеринбург;
² ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Екатеринбург

Patlusov E.P., Sashko M.N., Zyryanova M.A., Krasnova E.I.

Treatment with 3D therapy for chronic hepatitis C 1 genotype

Резюме

Цель: Проанализировать эффективность достижения вирусологического и 2 морфологического ответа при использовании терапии в режиме 3D (омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир) у больных хроническим гепатитом С с 1 генотипом вируса.

Основные положения:

В основу данного исследования был принят анализ когортного обследования 35 пациентов с ХГС генотип 1. В группу лечения вошли 22 мужчин (62,9%) и 13 женщин (37,1%) в возрасте от 32 до 50 лет с диагнозом ХГС 1в генотип вируса. Больные гепатитом С были распределены по степени фиброза (F) представлено следующим образом: слабый фиброз (F1) - 11 человек (31,4%), умеренный фиброз (F2) – 12 человек (34,3%), выраженный фиброз и цирроз печени (F3 – F4) – 12 человек (34,3%).

Все больные ХГС получали противовирусную терапию в режиме 3D в период с 2015 по 2019 гг. До назначения противовирусного лечения пациентам было проведено биохимическое и морфологическое исследования. Были оценены такие показатели, как АЛТ, ГГТП, ИГА. У всех больных был достигнут устойчивый вирусологический ответ, в том числе нормализация биохимических показателей была отмечена на стадии фиброза F1, F2. На стадии F3 - F4 сохранялась умеренная активность ферментов.

Положительная морфологическая динамика после курса противовирусного лечения у больных ХГС отмечалась в единичных случаях

Ключевые слова: хронический гепатит С, стеатоз, фиброз печени, цирроз печени, неалкогольная жировая дистрофия печени, индекс гистологической активности

Для цитирования: Патлусов Е.П., Сашко М.Н., Зырянова М.А., Краснова Е.И., Лечение 3D терапией при хроническом гепатите С 1 генотипа, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 153 - 158, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.33

Summary

Purpose: to analyze the effectiveness of achieving a virological and morphological response when using therapy in 3D mode (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir) in patients with chronic hepatitis C with virus genotype 1.

Fundamentals

The basis of this study was the analysis of a cohort examination of 35 patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. The treatment group included 22 men (62.9%) and 13 women (37.1%) aged 32 to 50 years old with a diagnosis of chronic hepatitis C virus genotype 1. The distribution of patients with chronic hepatitis C by the degree of fibrosis (F) is as follows: mild fibrosis (F1) - 11 people (31.4%), moderate fibrosis (F2) - 12 people (34.3%), severe fibrosis and cirrhosis (F3 - F4) - 12 people (34.3%). All patients with chronic hepatitis C received antiviral 3D therapy from 2015 to 2019. Before prescribing antiviral treatment, patients underwent biochemical and morphological studies. Indicators such as ALT, GSTP, and IGA were evaluated. Normalization of biochemical parameters was noted in all patients at the stage of fibrosis F1, F2. At stages F3 - F4, moderate enzyme activity was observed.

Positive morphological dynamics after a course of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C were observed in isolated cases.

3D antiviral treatment in patients with HCG with genotype 1, regardless of the stage of fibrosis, was highly effective, adverse

side effects were minimal and did not lead to a dose reduction and interruption of AVT. However, against the background of treatment there was no pronounced positive morphological dynamics. In patients with a burdened comorbid background in the form of non-alcoholic fatty liver dystrophy, there is a risk of progression of liver pathology. This cohort of patients requires dynamic monitoring by doctors of related specialties and a more in-depth medical examination that exceeds standards

Key words: chronic hepatitis C, liver steatosis, liver fibrosis, liver cirrhosis, non- alcoholic fatty liver, histological activity index

For citation: Patlusov E.P., Sashko M.N., Zyryanova M.A., Krasnova E.I., Treatment with 3D therapy for chronic hepatitis C 1 genotype, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 153 - 158, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.33

Введение

Инфекционные заболевания остаются глобальной медико-социальной проблемой Мирового здравоохранения, особенно хронические гепатиты, ВИЧ-инфекция и туберкулез. По последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число больных хроническим гепатитом С (ХГС) составляет 71 млн. человек, занимая 7-е место среди причин летальности от всех заболеваний [1, 2, 13].

В процессе изучения HCV-инфекции было выявлено 7 генотипов вируса гепатита С (ВГС) и более 60 субтипов. По данным зарубежных авторов в мире преобладает 1 генотип (44% всех случаев инфекции), 3 генотип (25%) и 4 генотип (15%) [3, 5].

В РФ чаще регистрируются 1, 2 и 3 генотипы ВГС, наиболее распространены 1в и 3а субтипы и их доля составляет 48,9% и 39,6% соответственно. Субтип 1а и 2 генотип HCV-инфекции зарегистрированы у 3,7% и 7,8% больных, тогда как 4, 5 и 6 генотип выявлены в 0,01% случаев. Установлено, 1 генотип и «не 1» генотип у мужчин составляет 49,6% и 45% соответственно, тогда как у женщин 58,9% и 33% соответственно. Данная гендерная разница связана с преобладанием 3а субтипа у лиц, употребляющих инъекционные наркотики [4].

В эру интерферонотерапии основные силы врачей-клиницистов и ученых были направлены на определение предикторов эффективности противовирусного лечения. Предикторы ответа на противовирусную терапию (ПВТ) разделены на факторы вируса гепатита С (генотип, уровень виремии, специфические вирусные мутации) и фактор хозяина – больного (пол, возраст, индекс массы тела, стадия фиброза печени, степень воспаления, полиморфизм интерлейкина 28В (IL28В), коморбидный фон и другие) и вирусологический ответ в процессе лечения [6, 7, 8]. Неблагоприятные факторы прогноза были обусловлены генотипом вируса (особенно 1а и 1в по сравнению с «не 1» 5 генотипом), отсутствие ответа на предыдущую терапию или рецидив, мужской пол, возраст старше 55 лет, Афро-Американская раса, ожирение (индекс массы тела более 30 кг/см²), сахарный диабет, ген IL28В с Т-аллелью [9]. Терапия пегилированным интерфероном альфа-2а или альфа-2б (ПЕГ-ИНФ) и рибавирином (Р) на протяжении практически 15 лет считалась безальтернативной у больных ХГС, при этом устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигнут в 54-80% случаев [10,11].

Новые схемы без интерферона теперь доступны в США, Европе, Японии и других странах. Эти схемы

имеют короткую продолжительность, минимальные побочные эффекты, низкую дозу и эффективность, приближающуюся к 90–100% [15].

Однако ХГС – это системное заболевание, печеночными и внепеченочными коморбидными проявлениями, которые выступают на первый план сразу после того, как добиваемся устойчивого вирусологического ответа (УВО), и способствуют дальнейшему прогрессированию фиброза, формированию цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [12].

В РФ 21 апреля 2015г. одобрена схема для лечения ХГС, вызванного вирусом 1-го генотипа, комбинация ингибитора протеазы ВГС NS3/4А – паритапревира, ингибитора белка NS5А – омбитасвира и первого из нуклеозидных ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы – дасабувира в сочетании с рибавирином и без него. Нужно отметить, что препарат стал первой доступной в нашей стране комбинацией, не включающей интерферон [14].

Эффективность и безопасность безинтерфероновой терапии в режиме 3D (омбитасвир/паритапревир/ ритонавир и дасабувир) у больных ХГС с 1 генотипом вируса послужило целью нашего исследования.

Материалы и методы

Исследование выполнено в инфекционном отделении 5 ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбург, противовирусное лечение в 3D-режиме назначено 35-ти 6 пациентам в период с 2015г по 2019г.

Диагноз всем больным установлен на основании комплексного клинико-эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с липидным спектром, определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), генотипирование РНК вируса гепатита С. Проводили инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрию (ФЭМ), а также пункционная биопсия печени (ПБП) с определением стадии фиброза печени и степень жировой дистрофии. Распределение больных ХГС по степени стеатоза (S) в гепатобиоптате проводилось в соответствии с модифицированной системой Brunt (S0 – нет стеатоза; S1 – стеатоз до 33% гепатоцитов; S2 – стеатоз 33-66% гепатоцитов; S3 – стеатоз более 66%) [16, 17].

Обследование больных ХГС соответствовало европейским и национальным стандартам и протоколам лечения болезней печени.

В группу лечения вошли 22 мужчин (62,9%) и 13

женщин (37,1%) в активном трудоспособном возрасте от 32 до 59 лет с диагнозом ХГС 1в генотип вируса. Стратификация пациентов по стадиям фиброза представлена следующим образом: слабый фиброз (F1) – 11 человек (31,4%), умеренный фиброз (F2) – 12 человек (34,3%), выраженный фиброз и ЦП (F3-F4) – 12 человек (34,3%). Исходные данные представлены в таблице 1.

Анализируя исходные показатели, можно достоверно констатировать, что мужчин на стадиях «продвинутого» фиброза и ЦП было значительно больше ($p < 0,05$), а также больные со слабым фиброзом (F1) существенно моложе. Неудачная предшествующая ПВТ (ПЕГ-ИНФ и Р) была в анамнезе на стадии умеренного фиброза в 41,6% случаев, а при слабом фиброзе в 18,2% ($p = 0,023$) и значительно чаще на стадиях фиброза F3-F4 в 83,3% случаев ($p = 0,004$).

У всех больных ХГС регистрировался умеренный цитолитический синдром, при этом активность трансаминаз и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) более выраженная на стадиях заболевания F3-F4 ($p < 0,05$), соответственно индекс гистологической активности (ИГА) возрастал пропорционально стадии фиброза печени

($p < 0,05$). Уровень вирусной нагрузки, а также значение гемоглобина достоверно не отличались в нашей когорте пациентов в зависимости от стадии фиброза (табл.2).

У всех больных были выявлены сопутствующие заболевания, преимущественно заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 91,4%, заболевания мочеполовой системы 42,9%, сердечно-сосудистой системы 31,4%, а также в единичных случаях встречались заболевания органов дыхания (5,7%), сахарный диабет 2-го типа (5,7%), псориаз (2,9%).

По данным ПБП жировая дистрофия прогрессировала пропорционально стадии фиброза печени и максимально регистрировалась на стадии ЦП ($p = 0,001$). Уровень витамина Д у всех больных ХГС был ниже нормы, однако на стадиях фиброза F3-F4 регистрировалась недостаточность витамина Д, и уровень его был существенно ниже, чем при слабом фиброзе ($p < 0,05$). Лабораторное значение липидов низкой плотности (ЛПНП) достоверно возрастали при прогрессировании фиброза ($p < 0,05$), при этом показатели липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снижались при прогрессировании заболевания. В исследуемой когорте больных ХГС уровень гликемии

Таблица 1. Исходные эпидемиологические данные больных ХГС 1 генотип (n=35)

| Параметры | Пол, м/ж (%) | Возраст (М±m) | ИМТ (кг/м ²) | Образование, высшее (%) | Брак (%) | Предшествующая ПВТ (%) |
|----------------|--------------|---------------|--------------------------|-------------------------|----------|------------------------|
| Фиброз (F1) | 54,5/45,5 | 37,3±1,4 | 27,1±1,3 | 6 (54,5%) | 8(72,7%) | 2(18,2%) |
| p(F1 – F2) | 0,701 | 0,012* | 0,142 | 0,832 | 0,134 | 0,023* |
| Фиброз (F2) | 58,3/41,1 | 42,4±1,9 | 29,6±1,1 | 7(58,3%) | 7(58,3%) | 5 (41,6%) |
| p(F2 – F3-F4) | 0,033* | 0,965 | 0,638 | 0,044* | 0,06 | 0,01* |
| Фиброз (F3-F4) | 75/25 | 43,3±1,8 | 28,8±1,2 | 3(25,0%) | 9(75,0%) | 10 (83,3%) |
| p(F1 – F3-F4) | 0,047* | 0,015* | 0,477 | 0,051 | 0,732 | 0,004* |

Примечание: n - число больных, использован хи-квадрат Пирсона и Z-критерий Уилкинсона; * $p < 0,05$ – достоверность различий признака

Таблица 2. Лабораторные показатели больных ХГС 1 генотип (n=35)

| Параметры | Нв, (г/л), М±m | Тромбоциты, М±m (10 ⁹) | Билирубин, мкмоль/л | АЛТ, Ед/л | ГГТП, Ед/л | ИГА (балл) | Время, более 80000 МЕ/мл (%) |
|----------------|----------------|------------------------------------|---------------------|------------|------------|------------|------------------------------|
| Фиброз (F1) | 151,3±3,9 | 245,9±17,5 | 17,7±2,0 | 76,6±14,6 | 85,6±20,1 | 5,9±0,9 | 54,5% |
| p(F1 – F2) | 0,790 | 0,328 | 0,155 | 0,155 | 0,477 | 0,040* | 0,662 |
| Фиброз (F2) | 148,7±5,1 | 239,9±26,0 | 18,2±1,7 | 104,0±24,9 | 105,4±22,3 | 7,6±0,6 | 75,0% |
| p(F2 – F3-F4) | 0,433 | 0,010* | 0,147 | 0,433 | 0,099 | 0,010* | 0,763 |
| Фиброз (F3-F4) | 138,6±6,8 | 132,1±9,6 | 22,6±2,4 | 131,0±18,1 | 175,7±31,7 | 11,2±0,7 | 41,7% |
| p(F1 – F3-F4) | 0,062 | 0,006* | 0,018* | 0,021* | 0,004* | 0,008* | 0,840 |

Примечание: n - число больных, использован хи-квадрат Пирсона и Z-критерий Уилкинсона; * $p < 0,05$ – достоверность различий признака

Таблица 3. Характеристика липидного обмена больных ХГС 1 генотип (n=35)

| Параметры | Холестерин, ммоль/л | Триглицериды, ммоль/л | ЛПВП, ммоль/л | ЛПНП, ммоль/л | Глюкоза, ммоль/л | Стеатоз, % (абс.) | Витамин Д, нг/мл |
|---------------|---------------------|-----------------------|---------------|---------------|------------------|-------------------|------------------|
| F1, n=11 | 4,7±0,3 | 1,8±0,5 | 1,4±0,1 | 2,7±0,3 | 5,1±0,1 | 45,5%(5) | 24,5±0,9 |
| p(F1 – F2) | 0,286 | 0,423 | 0,182 | 0,328 | 533 | 0,001* | 0,082 |
| F2, n=12 | 5,0±0,3 | 1,8±0,2 | 1,3±0,1 | 3,1±0,2 | 5,2±0,2 | 75%(9) | 19,9±1,5 |
| p(F2 – F3-F4) | 0,028* | 0,272 | 0,005* | 0,04* | 0,068 | 0,408* | 0,814 |
| F3-F4, n=12 | 4,3±0,4 | 2,4±0,4 | 0,9±0,05 | 3,7±0,2 | 5,8±0,3 | 83,3%(10) | 19,4±1,2 |
| p(F1 – F3-F4) | 0,182 | 0,248 | 0,006* | 0,01* | 0,131 | 0,001* | 0,033* |

Примечание: n - число больных, использован хи-квадрат Пирсона и Z-критерий Уилкинсона; *p<0,05 – достоверность различий признака

Таблица 4. Динамика биохимических и морфологических изменений на фоне 3D терапии у больных ХГС(n=35)

| Параметры | АЛТ до ПВТ | АЛТ после ПВТ | P1 | ГГТП до ПВТ | ГГТП после ПВТ | P2 | ИГА до ПВТ | ИГА после ПВТ | P3 |
|-------------|------------|---------------|--------|-------------|----------------|--------|------------|---------------|--------|
| F1, n=11 | 76,6±14,6 | 18,6±2,0 | 0,003* | 85,6±20,1 | 30,4±3,5 | 0,004* | 5,9±0,9 | 2,9±0,5 | 0,012* |
| F2, n=12 | 104,0±24,9 | 23,4±2,7 | 0,003* | 105,4±22,3 | 45,4±6,1 | 0,002* | 7,6±0,6 | 2,5±0,3 | 0,002* |
| F3-F4, n=12 | 3,7±0,2 | 50,9±8,6 | 0,023* | 175,7±31,7 | 95,3±26,8 | 0,012* | 11,2±0,7 | 6,5±0,9 | 0,002* |

Примечание: n - число больных, использован Z-критерий Уилкинсона; *p1<0,05 – достоверность различий признака между АЛТ до ПВТ и после; *p2 <0,05 – достоверность различий признака между ГГТП до ПВТ и после; *p3<0,05 – достоверность различий признака между ИГА до ПВТ и после

натошак при прогрессировании фиброза статистически не отличался (табл.3).

Пациенты получали противовирусное лечение в течение 12 недель ежедневно по 2 таблетки омбитасвира 12,5 мг, паритапревира 75 мг и ританавира 50 мг 1 раз в сутки, утром, а так же 1 таблетка дасабувира 250 мг 2 раза в сутки утром и вечером. Дополнительно, в соответствии с инструкцией у больных с ЦП назначен рибавирин в суточной дозе 800 мг в сутки в два приёма. Через 4 недели в связи с достижением вирусологического ответа и безопасностью терапии рибавирин у пациентов с ЦП отменён.

Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Проверку гипотез о различиях исследуемых параметров осуществляли по Z критерию Уилкинсона с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости во всем исследовании был принят равным 5% (согласно регламенту SPSS).

Результаты и обсуждение

Все пациенты благополучно завершили курс ПВТ препаратами ППД, профиль безопасности был высоким, побочные эффекты были незначительные: тошнота встречалась у 3-х пациентов (8,6%), головная боль у 5-х больных (14,3%), общая слабость и утомляемость у 8 человек (22,8%).

Вирусологический ответ достигнут у всех пациентов, вне зависимости от стадии фиброза, что свидетельствует о высокой эффективности 3D-терапии. Следует отметить, что в нашем исследовании достаточно высокий удельный вес «трудных» пациентов на стадии фиброза F3-F4 (34,3%), а также почти половина (48,6%) ранее не ответивших на ПВТ.

После проведения ПВТ в режиме 3D у пациентов отмечена положительная биохимическая динамика, достоверно улучшились показатели трансаминаз и ГГТП, а также ИГА вне зависимости от стадии заболевания (p<0,05). Исходя из данных таблицы 4, следует отметить сохраняющуюся умеренную активность ферментов на стадии F3-F4, поэтому нормализации «морфологической картины» на данной стадии заболевания не ожидается.

По данным повторной ПБП у больных ХГС на стадии фиброза F1 отсутствие фиброза зарегистрировано только у 2 пациентов (18,2%), у остальных больных по-прежнему зарегистрирован слабый фиброз. На стадии умеренного фиброза положительная морфологическая динамика отмечена у 3 пациентов (25,0%), у остальных пациентов картина не изменилась. На стадии выраженного фиброза и цирроза печени положительная динамика присутствовала только у одного пациента (8,3%), на стадии F3 при повторной биопсии был зарегистрирован умеренный фиброз.

Биопсия печени, как «золотой стандарт» диагностики позволяет оценить не только фибротические измене-

Таблица 5. Динамика жировой дистрофии печени на фоне 3D терапии у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза (n=35)

| Параметры | S1, до ПВТ/носле, % | P1 | S2 до ПВТ/носле, % | P2 | S3 до ПВТ/носле, % | P3 | Vit. D, до ПВТ | Vit. D, после ПВТ | P4 |
|-------------|---------------------|-------|--------------------|--------|--------------------|-------|----------------|-------------------|--------|
| F1, n=11 | 45,5/18,2 | 0,96 | -/18,2 | 0,025* | - | - | 24,5±0,9 | 26,8±1,3 | 0,046* |
| F2, n=12 | 50,0/33,3 | 0,317 | 25,0/33,3 | 0,317 | - | - | 19,9±1,5 | 21,9±1,4 | 0,176 |
| F3-F4, n=12 | 25,0/33,3 | 0,317 | 50,0/41,7 | 0,739 | 8,3/16,7 | 0,059 | 19,4±1,2 | 19,5±1,2 | 0,233 |

Примечание: n - число больных, использован Z-критерий Уилкинсона и хи-квадрат Пирсона; * $p1 < 0,05$ – достоверность различий признака S1 до и после ПВТ; * $p2 < 0,05$ – достоверность различий признака S2 до и после ПВТ; * $p3 < 0,05$ – достоверность различий признака S3 до и после ПВТ; * $p4 < 0,05$ – достоверность различий признака Vit D до и после ПВТ.

ния ткани печени, но и степень жировой дегенерации до начала лечения и после. Липидный спектр на фоне ПВТ у больных ХГС в нашем исследовании достоверно не изменился, за исключением на стадии фиброза F1, где отмечена существенная динамика улучшения значений витамина D ($p=0,046$). По результатам, представленным в таблице 5, можно констатировать отсутствие положительной динамики в течение неалкогольной жировой болезни печени вне зависимости от стадии фиброза. Существует риск прогрессирования стеатоза печени, особенно у пациентов на стадии «продвинутого» фиброза.

Заключение

Противовирусное лечение в режиме 3D у больных ХГС с I генотипом вне зависимости от стадии фиброза оказалось высоко эффективным, побочные нежелательные явления были минимальны и не привели к снижению дозы и прерыванию ПВТ. Однако, на фоне лечения отсутствовала выраженная морфологическая положительная динамика. У пациентов с отягощенным коморбидным фоном в виде неалкогольной жировой дистрофии печени существует риск прогрессирования патологии печени.

Данная когорта больных требует динамического наблюдения со стороны врачей смежных специальностей и более углубленного медицинского обследования, превышающего стандарты. ■

Патлусов Евгений Павлович, полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФГКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, **Сашико Мария Николаевна**, студентка лечебно-профилактического факультета 5 курса, **Зырянова Мария Александровна**, студентка лечебно-профилактического факультета 5 курса, **Краснова Елена Исаковна**, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук. Автор, ответственный за переписку: Патлусов Е. П. Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 10, Телефон: 8(343)231-93-91, 8(912)651-78-08, E-mail: patl73@mail.ru

Литература:

1. 47-я научно - практическая конференция «Вирусные гепатиты в Российской Федерации: эпидемиология, диагностика и современные методы лечения» // <https://www.cmd-online.ru/> URL: <https://www.cmd-online.ru/vracham/nauchnye-dostizheniya/documents/xxxxvii-sem/1.pdf> (дата обращения: 12.12.19).
2. Backus, L.I. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C / L.I. Backus, R. Bartenschlager, M. 12 Frese, J. Halloran, L.A. Mole // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011. – V. 9, № 6. – P. 509 - 516.
3. Blah S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;2(3):161-176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
4. Brian P. Lam - The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X15587481>
5. Brunt, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings / E.M. Brunt, D.E. Kleiner, L.A. Wilson, P. Belt, B.A. Neuschwander-Tetri, NASH Clinical Research Network (CRN) // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 53, № 3 – P. 810–820.
6. Brunt, E.M. Pathology of fatty liver disease / E.M. Brunt // *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* – 2007. – Vol. 20, Suppl 1 – P. 40 – 48.
7. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G.L. Davis, J.B. Wong, J.G.

- McHutchison, M.P. Manns, J. Harvey, J. Albrecht // *Hepatology*. – 2003. – №38. – P.645-652.
8. Evon DM - Patient-reported symptoms during and after direct-acting antiviral therapies for chronic hepatitis C: The PROP UPstudy [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31096006>
 9. Ferenci, P. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin / P. Ferenci, M.W. Fried, M.L. Shiffman, C.I. Smith, G. Marinos, F.L. Jr. Gonçalves FL, D. Häussinger, M. Diago, G. Carosi, D. Dhumeaux, A. Graxi, M. Chaneac, K.R. Reddy // *J Hepatol*. – 2005. – №43. – P.425-433. 13
 10. Ghany M.G, Strader D.B, Thomas D.L, Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology*. – 2009. – Vol.49/ -P.1335-1374/
 11. Global hepatitis report, 2017. [Geneva, Switzerland]: World Health Organization; 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
 12. Jensen, D.M. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin therapy / D.M. Jensen, T.R. Morgan, P. Morgan, P. Marcellin, P.J. Pockros, K.R. Reddy, S.J. Hadziyannis, P. Ferenci, A.M. Ackrill, B. Willems // *Hepatology*. – 2006. – №43. – P.954-960.
 13. Rosen H. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection / H. Rosen // *N Engl J Med*. – 2011. – V. 364, №25. – P.2429-2438.
 14. Thein H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):418-31. DOI:10.1002/hep.22375.
 15. Гаврикова А.В. Современные тенденции наркомании в России. Научный альманах. 2016; 5-3(19):518-21.
 16. Жданов К.В. Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований / К.В. Жданов, И.Г. Бакулин, Д.А. Гусев, В.Г. Морозов, К.В. Козлов // *Журнал инфектологии*. – 2017. – Т.9 №4: С.59-68. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-59-68. 12.
 17. Пименов Н.Н, Комарова С.В, Кондрашова И.В, Цанкова Н.Н, Волчкова Е.В, Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала 14 программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(3): 37–45. DOI: 10.20953/1729/9225-2018-3-37-45.