

Препараты прямого противовирусного действия в терапии больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С

Н.В. Галеева^{1,2}, Д.Р. Семенова², Е.Н. Петрушкина², К.О. Барышева¹, А.О. Тимергалеева¹, Г.М. Лактионова¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

² ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова», Россия, 420140, Казань, ул. Проспект Победы, 83

Реферат. Введение. Естественное течение хронического гепатита С в 20% случаев может осложниться циррозом печени. Формирование цирроза печени сопровождается осложнениями, которые нередко становятся причиной фатального исхода. Современные противовирусные препараты прямого противовирусного действия обладают терапевтической эффективностью более 98%. Достижение авиремии у больных хроническим гепатитом С снижает риски развития цирроза печени и его прогрессии. **Цель.** Проанализировать практический опыт применения комбинированной схемы препаратов прямого противовирусного действия с пангенотипической активностью – Велпатасвира / Софосбувира у больных с циррозом печени в исходе хронического гепатита С. **Материал и методы.** В исследование включено 122 пациента (83 мужчины; 39 женщин) с циррозом печени классов А 86,9% и В 13,1%. Первый генотип вируса гепатита С имело 40,2% больных, второй – 5,7%, третий – 54,1%. Гипоальбуминемия <35 г/л наблюдалась у 13,1% пациентов, гипербилирубинемия >34,0 мкмоль/л была у 8,2%, тромбоцитопения <150×10⁹/л – у 57,4%, <50×10⁹/л – у 5,7%. Все пациенты получили комбинированную схему противовирусной терапии – таблетку, содержащую 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира, перорально один раз в день в течение 12 недель. Пациентам с третьим генотипом вируса гепатита С к терапии был добавлен Рибавирин. Результаты обработаны с помощью программы STATISTICA 10. Полученные результаты выражали в виде медианы и межквартильных диапазонов с в формате Ме (25%;75%). Для сравнения групп использовался критерий Вилкоксона. **Результаты и их обсуждение.** Все пациенты завершили полный курс лечения. В результате терапии получены биохимический и вирусологический ответы. Было значимое снижение относительно исходных данных к окончанию противовирусной терапии – аланинаминотрансферазы (p=0,00) и билирубина (p=0,05). Число тромбоцитов выросло (p=0,00) к концу лечения на 8%. По мере снижения кровяных пластинок коагуляционный гемостаз у наблюдаемых пациентов менялся в сторону гипокоагуляции. Усредненные показатели коагуляционного гемостаза до терапии не отклонялись от диапазона нормальных значений и сохранялись на этом уровне на протяжении всего курса лечения. Устойчивый вирусологический ответ был получен у всех пациентов через 12 недель после завершения курса лечения. **Выводы.** Применение фиксированной комбинации Софосбувира / Велпатасвира с рибавирином и без него в течение 12 недель у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С, оказалось высокоэффективной (устойчивый вирусологический ответ 100%), хорошо переносимой, безопасной схемой противовирусной терапии. Вирусологический ответ на противовирусную терапию ассоциировался с положительным влиянием на функцию печени. Число тромбоцитов отражало активность инфекционного процесса у больных хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия, гемостаз

Для цитирования: Галеева Н.В., Семенова Д.Р., Петрушкина Е.Н., [и др.]. Препараты прямого противовирусного действия в терапии больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 4. – С.20–27. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(4).20-27.

Direct-acting antiviral drugs in the treatment of patients with liver cirrhosis due to chronic hepatitis C

Nelli V. Galeeva^{1,2}, Dina R. Semenova², Elena N. Petrushkina², Kamilla O. Barysheva¹, Jsylu I. Timergaleeva¹, Gilyana M Laktionova¹

¹ Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

² Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, 83 Pobedy Ave., 420140 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Natural course of chronic hepatitis C can be complicated by liver cirrhosis in 20% of cases. Development of liver cirrhosis is accompanied by complications that often lead to a fatal outcome. Modern direct-acting antiviral drugs have a therapeutic efficacy of above 98%. Achieving aviremia in patients with chronic hepatitis C reduces the risk of developing cirrhosis and its progression. **Aim.** To analyze the practical experience of using a combined regimen of direct-acting antiviral drugs with pangenotypic activity, i. e., Velpatasvir/Sofosbuvir, in patients with liver cirrhosis due to chronic hepatitis C. **Materials and Methods.** The study included 122 patients (83 men; 39 women) with liver cirrhosis classified as A in 86.9% and B in 13.1%. The first hepatitis C virus genotype was found in 40.2% of patients, the second in 5.7%, and the third in 54.1%. Hypoalbuminemia <35 g/L was detected in 13.1% of patients,

hyperbilirubinemia $>34.0 \mu\text{mol/L}$ was detected in 8.2%, thrombocytopenia $<150 \times 10^9/\text{L}$ in 57.4%, and $<50 \times 10^9/\text{L}$ in 5.7% of patients. All patients received a combined regimen of antiviral therapy, i. e. a tablet containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir, orally once a day during 12 weeks. Patients with the third hepatitis C virus genotype were given Ribavirin in addition to their essential therapy. The results obtained were processed using the STATISTICA 10 software program. The results obtained were also expressed as the median and interquartile ranges in the Me format (25%; 75%). Wilcoxon test was used to compare the groups. **Results and Discussion.** All patients completed the full course of treatment. Biochemical and virological responses were obtained as a result of the treatment. There was a significant decrease in alanine aminotransferase ($p=0.00$) and bilirubin ($p=0.05$) relative to the baseline data by the end of antiviral therapy. The number of platelets increased by 8% ($p=0.00$) by the end of treatment. As the levels of the blood platelets decreased, the coagulation hemostasis in the observed patients changed towards hypocoagulation. Averaged coagulation hemostasis indicators before therapy did not deviate from the normal range and remained at this level throughout the course of treatment. A sustained virological response was obtained in all patients 12 weeks after the completion of the treatment. **Conclusions.** The use of a fixed combination of Sofosbuvir / Velpatasvir with and without ribavirin in patients with liver cirrhosis due to chronic hepatitis C for 12 weeks proved to be a highly efficient (sustained virological response 100%), well-tolerated, and safe antiviral therapy regimen. Virological response to antiviral therapy was associated with a positive effect on liver function. The number of platelets reflected the activity of the infectious process in patients with chronic hepatitis C.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, direct-acting antiviral agents, hemostasis.

For citation: Galeeva, N.V.; Semenova, D.R.; Petrushkina, E.N.; et al. Direct-action antiviral drugs in the treatment of patients with liver cirrhosis due to chronic hepatitis C. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (4), 20-27. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(4).20-27.

Введение. Инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (ВГС) широко распространена в мире. Естественное ее течение часто сопровождается нарастающим фиброзом печени (ФП), что в итоге приводит к развитию цирроза печени (ЦП) с прогрессированием до терминальной стадии и формированием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1,2,3].

Развитие ЦП может сопровождаться осложнениями, которые нередко становятся причиной фатального исхода. Изучение эффективности лекарственных средств, влияющих на различные этиопатогенетические механизмы этого состояния, представляет собой одну из актуальных проблем современной гепатологии [2,4].

В настоящее время в лечении хронического гепатита С (ХГС) применяют препараты прямого противовирусного действия (ПППД), опыт применения которых положен в основу клинических рекомендаций [5]. В соответствии с этим все пациенты с ХГС должны получать противовирусную терапию (ПВТ), цель которой – эрадикация инфекции [6,7]. Пациенты с ЦП относятся к группе, которой ПВТ должна быть назначена безотлагательно.

Цель исследования – проанализировать практический опыт применения комбинированной схемы ПППД с пангенотипической активностью – Велпатасвира / Софосбувира у больных с ЦП в исходе ХГС.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 122 пациента с ЦП в исходе ХГС (83 мужчины; 39 женщин), получивших ПВТ в рамках обязательного медицинского страхования на базе Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова г. Казани. Этиологическую верификацию проводили стандартными методами: ИФА с определением антител ВГС, полимеразно цепной реакции с подтверждением РНК ВГС и генотипированием. Диагноз ЦП устанавливали на основании клинических и лабораторных данных, результатов инструментальных методов обследования: УЗИ органов брюшной полости, ФЭГДС и транзитной эластометрии печени. Оценку степени

тяжести ЦП осуществляли по шкале Child-Turcotte-Pugh.

Все пациенты получили комбинированную схему противовирусной терапии (ПВТ) – (таблетки с фиксированной дозой), содержащую 400 мг Софосбувира и 100 мг Велпатасвира, перорально один раз в день в течение 12 недель. Пациентам с третьим генотипом вируса гепатита С к терапии был добавлен Рибавирин из расчета; до 75 кг 1 г/сут (400 мг утром и 600 мг вечером), выше 75 кг – 1.2 г/сут (600 мг утром и 600 мг вечером). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) определяли через 12 недель после завершения лечения. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Результаты обработаны с помощью программы STATISTICA 10. Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерии Шапиро-Уилка. Полученные результаты в случае ненормального распределения совокупности выражали в виде медианы и межквартильных диапазонов с указанием 25-го и 75-го перцентилей в формате Me (25%;75%). Для сравнения зависимых групп применяли критерий Вилкоксона, для независимых U-критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении использовали среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (SD) в формате M(SD). От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов.

Результаты и их обсуждение.

Из 122 пациентов преобладали мужчины, пациенты с третьим (54,1%) генотипом вируса гепатита С и ЦП класса А по шкале Child–Turcotte– Pugh (таблица 1).

У инфицированных ВГС наиболее часто встречались 1 и 3 его генотипы, среди 8 известных. Генотип не только детерминирует ответ на лечение, но и являются предикторами прогресса заболевания [8]. Считается, что риск развития ЦП при 3 генотипе ВГС выше [8].

Несмотря на малосимптомную клинику, ХГС представляет собой системное заболевание, про-

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов
Table 1
Clinical and laboratory characteristics of patients

Основные сведения	Показатели
Пол, n (%): Мужчины Женщины	83 (68%) 39 (32%)
Возраст, M(SD), (95%ДИ)	53,7 (0,97), (95%ДИ 52-56)
Цирроз печени, n (%): класс А класс В	106 (86,9%) 16 (13,1%)
Варикозное расширение вен пищевода, n (%): I степени II степени III степени	20 (16,4%) 10 (8,2%) 3 (2,5%)
Асцит	15 (12,3%)
Гипоальбуминемия <35 г/л, n (%)	16 (13,1%)
Гипербилирубинемия, n (%): > 34,0 мкмоль/л > 51,0 мкмоль/л	10 (8,2%) 5 (4,1%)
Генотип вируса гепатита С, n (%): первый второй третий	49 (40,2%) 7 (5,7%) 66 (54,1%)
Тромбоцитопения, n (%): <150 x 10 ⁹ /л <50 x 10 ⁹ /л	70 (57,4%) 7 (5,7%)
Аланинаминотрансфераза, ед/л: Женщины > 19 ед/л Мужчины >30 ед/л	39 (32%) 75 (61,5%)
Протромбиновый индекс <78%	15 (12,3%)
Транзиентная эластометрия, Ме (25%;75%) кПА	20,7 (13,6; 28,9) Min 11, Max 72
Увеличение границ селезенки, n (%)	70 (57,4%)

текающее с наличием коморбидности с иной патологией внутренних органов и с внепеченочными проявлениями. У всех 122 (100%) наблюдаемых пациентов установлено наличие коморбидных состояний. Среди них лидировали – патология сердечно-сосудистой системы (чаще гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность) и поражения желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастродуоденит).

Наличие ЦП у больных ХГС – это уже выраженная активность инфекционного процесса, с уровнем ФП не менее 4 степени. ЦП – медленно прогрессирующее заболевание, поэтому даже внутри этой группы пациентов, мы имеем разную выраженность клинической картины. Основной шкалой, позволяющей оценить тяжесть ЦП является диагностический критерий Child–Turcotte–Pugh. На тяжесть течения ХГС может также указывать число тромбоцитов (Tr) [9]. Низкий уровень их, отражает клиническую манифестацию ХГС, проявляющуюся усилением выраженности астеновегетативного, диспепсиче-

ского холестатического синдромов, увеличением размеров печени и селезенки [9]. Тромбоцитарные дисфункции, как проявление гематологических манифестаций являются частым феноменом у пациентов с хронической патологией печени, которая наиболее выражена при ЦП. По мнению J.C. Luo et. al. (2002) показатели Tr менее 140 x 10⁹/л являются индикатором цирротической трансформации ХГС с чувствительностью 83% и специфичностью 85% [10]. Уровень Tr < 150 x 10⁹ /л имели 57,4% наблюдаемых нами пациентов. Анализ биохимических и гематологических показателей в группах больных с ЦП в исходе ХГС в зависимости от выраженности тромбоцитопении, показал значимую разницу в них (таблица 2).

По мере снижения кровяных пластинок коагуляционный гемостаз у наблюдаемых пациентов менялся в сторону гипокоагуляции – увеличение уровней активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), международного нормализованного отношения (МНО) и снижение фибриногена и протромбинового индекса (ПТИ) (таблица 2). Среди наблюдаемых пациентов уровень АЧТВ >36,9 сек был у 7 (5,7%) человек, (Min 21,3; Max 41); Фибриноген <2 у 27 (22,1%), (Min 1,3; Max 4,5); МНО >1,2 14 (11,5%), (Min 0,88; Max 2,2); ПТВ >15 у 5 (4,1%), (Min 9,8; Max 18,7); ПТИ <78% 15 (12,3), (Min 36,5; Max 112).

Повышение значений общего билирубина (ОБ) и его прямой фракции (ПФБ) – прогностически неблагоприятный признак ХГС. Билирубин >21 мкмоль/л исходно имели 35 (27,5%) человек. В процессе прогрессирования заболевания и снижения числа Tr, он повышался (таблица 2). На фоне уменьшения кровяных пластинок снижался уровень альбумина. Классические маркеры воспаления – аланинаминотрансфераза (АЛТ) и холестаза – гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) были высокими, но статистически значимо не разнились по мере падения числа Tr.

Появление ПППД позволило коренным образом изменить подход к ведению больных с тяжелым поражением печени (пациенты со значительным ФП и ЦП, включая больных ЦП классов В и С по Child–Turcotte–Pugh [4,11]. Все 122 пациента завершили полный курс лечения комбинированной схемой ПППД – Софосбувир / Велпатасвир.

Медиана количества лейкоцитов (Min1,5; Max11,4), эритроцитов (Min3,17; Max5,91) и уровня гемоглобина (Min70; Max176) была ниже (p=0,000) показателей данных здоровых лиц на всех сроках наблюдения по ходу ПВТ, но укладывалась в границы базовых норм. Перед началом лечения лейкопения <4,5 x 10⁹/л была у 33(27%). Уровень эритроцитов <3,8 x 10¹²/л имело 9(7,4%) человек и гемоглобина <115 г/л - 13(10,7%). На терапии ПППД был значимый рост лейкоцитов и снижение эритроцитов (таблица 3).

В результате терапии получены биохимический и вирусологический ответы, а также положительное влияние на показатели гемостаза (таблица 3).

Из всех представленных показателей до начала ПВТ от принятых референсных значений отклоня-

Hematological and biochemical parameters of blood in patients with LC due to HCV, depending on the number of Tr

Показатель здоровые, n=30	Tr>150 x 10 ⁹ /л 199(170;240) n=52	Tr <150 x 10 ⁹ /л 99(68;121) n=70	Tr <100 x 10 ⁹ /л 67(55;84) n=67	Tr <50 x 10 ⁹ /л 39(35;40) n=7
	1	2	3	4
АЧТВ, сек 28,4(27;29)	25,9** (24,8;26,8)	27,7 (25,9;31,0)	29,4*** (28,4;38,6)	35,3 (28,8;40,0)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,031; p2-4=0,014; p3-4=0,143			
Фибриноген, г/л 2,47(2,1;2,9)	2,8* (2,3;3,3)	2,2***** (1,9;2,6)	2,0*** (1,7;2,9)	2,0*** (1,6;2,3)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,135; p2-4=0,724; p3-4=0,839			
МНО 1,08(1,02;1,12)	1,0** (1,0;1,09)	1,09* (1,0;1,2)	1,12*** (1,07;1,19)	1,21*** (1,12;1,32)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,153; p2-4=0,056; p3-4=0,159			
ПТВ, сек 11,1(10,4;11,3)	11,0 (10,5;11,4)	11,9*** (11,3;13,0)	12,2*** (11,7;13,9)	14,0*** (12,2;14,3)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,141; p2-4=0,045; p3-4=0,183			
ПТИ, % 93(91;98)	95,3 (92,5;99,8)	92,5* (84,6;97,3)	90,0** (79,7;94,0)	78,0*** (70,9;90,2)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,174; p2-4=0,050 p3-4=0,183			
АЛТ, ед/л 20,75(15;29)	81,6*** (53,5;132,8)	74,7*** (49,4;117,8)	67,9*** (40,8;104,4)	75,3*** (36,3;144,2)
	p1-2=0,382; p1-3=0,156; p1-4=0,57; p2-3=0,673; p2-4=0,979; p3-4=0,883			
ОБ, мкм/л 11,9(7;15)	13,6** (10,7;6,7)	18,4*** (13,1;24,5)	24,2*** (17,5;28,3)	20,9*** (20,0;60,3)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,046; p2-4=0,074; p3-4=0,648			
ПФБ, мкм/л 3,3(2,7;4,4)	3,3 (2,6;4,4)	5,4*** (3,2;7,6)	7,0*** (4,1;8,6)	6,8*** (6,4;16,2)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,117; p2-4=0,162; p3-4=0,773			
Альбумин, г/л 44,8(40;51)	43,0* (41,1;45,9)	40,0** (36,3;43,3)	38,6*** (34,2;41,1)	38,8*** (34,2;39,3)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,023; p2-4=0,124; p3-4=0,807			
ГГТ, ед/л 15,8(12;20)	50,0*** (33,1;84,1)	48,0*** (32,3;76,4)	41,0*** (26,4;61,3)	33,5*** (15,9;61,3)
	p1-2=0,444; p1-3=0,099; p1-4=0,155; p2-3=0,282; p2-4=0,264; p3-4=0,489			

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми лицами.

Note: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ compared to healthy individuals.

Сокращения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ПТВ – протромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ОБ – общий билирубин, ПФБ – прямая фракция билирубина, ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза.

Abbreviations: APTT – Activated Partial Thromboplastin Time, INR – International Normalized Ratio, PT – Prothrombin Time, PI – Prothrombin Index, ALT – Alanine Aminotransferase, TB – Total Bilirubin, DBF – Direct Bilirubin Fraction, GGT – Gamma-Glutamyl Transferase.

лись медианы уровней АЛТ и Tr. Показатели АЛТ выше границ норм (женщины 19 ед/л, мужчины 30 ед/л) имели 114(93,4%) пациентов. Число Tr <180 x 10⁹ /л было у 89 (73%). На фоне терапии активность фермента АЛТ снизилась ($p=0,00$) уже к 4-й неделе ПВТ и сохранялась такой до конца лечения, а кровяные пластинки значимо ($p=0,00$) повысились, но оставались ниже данных здоровой группы - 291(264;317) x 10⁹ /л.

Медиана уровня ОБ на всех сроках ПВТ укладывалась в диапазон принятых норм (до 20,5 мкмоль/л). Тем не менее к 12 неделе лечения она уменьшилась ($p=0,051$). Лечение способствовало снижению ($p=0,000$) активности ГГТ и росту уровня альбумина.

Усредненные показатели коагуляционного гемостаза до терапии ПППД не отклонялись от диапазона

нормальных значений и сохранялись на этом уровне на протяжении всего курса лечения. Большая часть пациентов на терапии была с компенсированным ЦП класса A по Child–Turcotte– Pugh. По-видимому, даже при наличии ЦП, за счет удовлетворительных компенсаторных возможностей печени изменения в системе гемостаза протекают очень медленно, с хрупким балансом между свертывающими и противосвертывающими компонентами. Срабатывает механизм уравнивания изменений в этой системе [12]. На гемостатический баланс даже в условиях тяжелого поражения печени указано и в работе Lismán T. С соавторами (2010) [13]. Клинические проявления синдрома ДВС также запаздывают, хотя лабораторные данные, в том числе изменение числа Tr, их функции возникают намного раньше. Рост числа Tr при проведении ПВТ является бла-

Биохимические и гематологические показатели крови на фоне противовирусной терапии

Table 3

Biochemical and hematological blood parameters associated to antiviral therapy

Показатель Референсные значения Здоровые	Велпатасвир + Софосбувир			
	1	2	3	4
	до лечения	4 недели	8 недель	12 недель
АЛТ, ед/л муж. 30; жен. 19 20,75(15;29)	76,0*** (52,5;131,1)	22,8* (18,4;41,1)	21,8* (17,3;32,1)	23,8* (17,2;34,0)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,000; p2-4=0,003; p3-4=0,468			
ОБ, мкм/л 0,0–20,5 11,9(7;15)	15,1*** (11,9;21,2)	14,8*** (11,5;21,8)	15,2*** (10,7;23,6)	13,6*** (10,6;18,6)
	p1-2=0,319; p1-3=0,849; p1-4=0,050; p2-3=0,753; p2-4=0,237; p3-4=0,086			
ПФБ, мкм/л 1,7–5,1 3,3(2,7;4,4)	3,8*** (3,0;6,6)	3,6*** (2,4;5,7)	2,9 (2,0;5,7)	3,2 (2,4;5,4)
	p1-2=0,002; p1-3=0,000; p1-4=0,001; p2-3=0,000; p2-4=0,939; p3-4=0,099			
ГГТ, ед/л 0,0–38 15,8(12;20)	45,2*** (30,4;76,3)	37,2*** (25,8;60,1)	32,8*** (23,3;48,4)	31,0*** (22,7;46,9)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,000; p2-4=0,000; p3-4=0,003			
Альбумин, г/л 37,5–50,1 44,8(40;51)	41,7*** (38,9;44,7)	44,0* (40,6;46,4)	43,4* (41,2;45,8)	44,4 (42,1;46,5)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,310; p2-4=0,053; p3-4=0,037			
Тромбоциты, х 10 ⁹ /л 180–320 291(264;317)	137,5*** (92;184)	154,7*** (98;203)	151,0*** (113;197)	149,5*** (113;200)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,001; p2-3=0,544; p2-4=0,351; p3-4=0,649			
АЧТВ, сек 23,4–31,5 27,1(25;29)	27,5 (25,7;29,9)	27,4 (25,0;30,6)	26,4 (24,5;28,4)	26,8 (25,2;28,8)
	p1-2=0,221; p1-3=0,000; p1-4=0,092; p2-3=0,018; p2-4=0,764; p3-4=0,003			
Фибриноген, г/л 2–4 2,47(2,1;2,9)	2,4 (2,0;2,9)	3,0*** (2,5;3,6)	2,9*** (2,5;3,4)	2,9*** (2,4;3,5)
	p1-2=0,000; p1-3=0,000; p1-4=0,000; p2-3=0,034; p2-4=0,021; p3-4=0,984			
ПТИ, % 80–110 93(91;98)	93,2 (84,6;99,1)	96,5 (81,5;102,8)	94,5 (79,0;100,9)	95,7 (78,0;100,9)
	p1-2=0,051; p1-3=0,116; p1-4=0,251; p2-3=0,342; p2-4=0,410; p3-4=0,611			
ПТВ, сек 9,7–11,8 11,1(10,4;11,3)	11,5** (11,0;12,5)	11,4** (10,9;14,9)	11,6*** (10,8;13,0)	11,5** (10,5;14,3)
	p1-2=0,830; p1-3=0,967; p1-4=0,003; p2-3=0,576; p2-4=0,000; p3-4=0,000			
МНО 0,82–1,18 1,08(1,02;1,12)	1,04* (0,99;1,13)	1,03* (0,97;1,17)	1,04* (0,97;1,14)	1,04* (0,99;1,21)
	p1-2=0,671; p1-3=0,666; p1-4=0,002; p2-3=0,870; p2-4=0,000; p3-4=0,000			
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л 4,5–9,0 7,3(6,9;8,1)	5,7*** (4,3;7,2)	6,4*** (4,8;7,8)	6,4*** (4,7;7,7)	5,9*** (4,8;7,6)
	p1-2=0,000; p1-3=0,001; p1-4=0,017; p2-3=0,097; p2-4=0,030; p3-4=0,213			
Эритроциты, х 10 ¹² /л 3,8–5,3 5,0(4,8;5,4)	4,53** (4,2;4,9)	4,49*** (3,9;4,9)	4,44*** (4,0;4,9)	4,46*** (3,9;4,8)
	p1-2=0,205; p1-3=0,088; p1-4=0,001; p2-3=0,538; p2-4=0,020; p3-4=0,017			
Гемоглобин, г/л 115–155 151(140;160)	140*** (125;151)	138*** (123;151)	136*** (123;152)	136*** (122;153)
	p1-2=0,751; p1-3=0,766; p1-4=0,344; p2-3=0,682; p2-4=0,834; p3-4=0,398			

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми лицами

Note: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ compared to healthy individuals.

Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза, ОБ – общий билирубин, ПФБ – прямая фракция билирубина, ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, ПТВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение.

Abbreviations: ALT – Alanine Aminotransferase, TB – Total Bilirubin, DBF – Direct Bilirubin Fraction, GGT – Gamma-Glutamyl Transferase, APTT – Activated Partial Thromboplastin Time, PI – Prothrombin Index, PT – Prothrombin Time, INR – International Normalized Ratio.

гоприятным предиктором формирования вирусологического ответа у больных ХГС (Бакулин И.Г. и др., 2010) [14]. Поскольку известно, что сам вирус гепатита С может угнетать костный мозг, способствуя развитию тромбоцитопении [15].

Несмотря на высокую эффективность ПППД, примерно у 5% больных лечение оказывается неэффективным [16]. Установлена важная роль в этом ассоциированных с лекарственной резистентностью мутаций вируса, особенно при генотипах

вируса 1а и 3. У представленной группы больных с ЦП в исходе ХГС, среди которых 54,1% составили пациенты с 3 генотипом вируса, устойчивый вирусологический ответ был получен в 100 % случаев через 12 недель после завершения терапии. Нежелательных явлений по ходу лечения, требующих отмены препаратов не наблюдалось. Головная боль, усталость и тошнота, а также дискомфорт в животе, запор, диспепсия являлись наиболее частыми жалобами (частота возникновения 10%).

Печень – орган, отвечающий за многие обменные процессы, а также за синтез практически всех факторов свертывающей и противосвертывающей систем. Эрадикация ВГС способствовала улучшению ее функции. Тем не менее, несмотря на полученный положительный результат, за этими пациентами необходимо продолжать наблюдение поскольку УВО у них снизился, но не устранил риск развития ГЦК [11, 17, 18]. Пациенты с 3 генотипом ВГС привлекают в этом плане особенное внимание в связи с агрессивностью течения и более высокой частотой ФП [8, 19].

Выводы. Применение фиксированной комбинации Софосбувира / Велпатасвира с Рибавирином и без него в течение 12 недель у пациентов с ЦП в исходе ХГС, оказалось высокоэффективной (УВО 100%), хорошо переносимой и безопасной схемой противовирусной терапии.

Вирусологический ответ на ПВТ ассоциировался с положительным влиянием на функцию печени.

Число Тг отражало активность инфекционного процесса у больных ХГС.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. Gastroenterol. Clin. North Am. 2015; 44(4): 717–734. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003
2. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. Korean J. Intern. Med. 2017; 32(2): 21–218. DOI: 10.3904/kjim.2016.268
3. Макашова В.В., Омарова Х.Г., Понежева Ж.Б., [и др.]. Хронический гепатит С и его исходы: цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 99–104. Makashova VV, Omarova KhG, Ponezheva ZhB, et al. Hronicheskij gepatit S i ego iskhody: cirroz pecheni, gepatocellyulyarnaya karcinoma [Cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma in the outcome of chronic hepatitis C: a case report]. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy [Epidemiology and infectious diseases. Current items]. 2023; 13(1): 99–104. (In Russ.). DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.99-104

4. Гарбузенко Д.В. Роль противовирусной терапии в лечении больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HBV- и HCV-инфекцией // Вопросы вирусологии. – 2021. – Т. 66, №5. – С. 331–339. Garbuzenko DV. Rol' protivovirusnoj terapii v lechenii bol'nyh cirrozom pecheni, associirovannym s hronicheskoy HBV- i HCV-infekciej [The role of antiviral therapy in the management of patients with liver cirrhosis associated with chronic HBV and HCV infection]. Voprosy virusologii [Problems of Virology]. 2021; 66(5): 331–339. (In Russ.). DOI:10.36233/0507-4088-70
5. Ивашкин В.Т., Чуланов В.П., Мамонова Н.А., [и др.]. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33, №1. – С. 84–124. Ivashkin VT, Chulanov VP, Mamonova NA, et al. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni, Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii, Nacional'nogo nauchnogo obshchestva infekcionistov po diagnostike i lecheniyu hronicheskogo virusnogo gepatita S [Clinical Practice Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious Disease Specialists for the Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis C]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2023; 33(1): 84–124. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124
6. Miyaki E, Imamura M, Hiraga N, et al. Daclatasvir and asunaprevir treatment improves liver function parameters and reduces liver fibrosis markers in chronic hepatitis C patients. Hepatol. Res. 2016; 46(8): 758–64. DOI: 10.1111/hepr.12621
7. Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. Gastroenterology. 2021; 160(5): 1502–1520. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.065
8. Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., [и др.]. Клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 вируса гепатита С в зависимости от выраженности фиброза печени // Доктор. Ру. – 2023. – Т. 22, №2. – С. 32–38. Cherepnin MA, Cukanov VV, Savchenko AA, et al. Klinicheskie proyavleniya u pacientov s genotipami 1 i 3 virusa gepatita S v zavisimosti ot vyrazhennosti fibroza pecheni [Clinical proyavleniya u pacientov s genotipami 1 i 3 virusa gepatita S v zavisimosti ot vyrazhennosti fibroza pecheni]. Doktor. Ru [Doctor. Ru]. 2023; 22(2): 32–38. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727–2378-2023-22-2-32-38
9. Галеева Н.В. Роль тромбоцитов как одного из маркеров активности инфекционного процесса у больных хроническим гепатитом С с обострением естественного течения болезни // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, №6. – С. 143–149. Galeeva NV. Rol' trombocitov kak odnogo iz markerov aktivnosti infekcionnogo processa u bol'nyh hronicheskim gepatitom S s obostreniem estestvennogo techeniya bolezni [Role of platelets as one of the markers of the infectious process activity in patients with chronic hepatitis C with an exacerbation]. Prakticheskaya medicina [Practical medicine]. 2020; 18 (6): 143–149. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-143-149

10. Luo JC, Hwang SJ, Chang FY, et al. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49 (44): 478–481.
11. Ровный В.Б., Жарков А.В., Катичева А.В., Мастерова И.Ю. Роль пангенотипных препаратов прямого противовирусного действия в лечении хронического вирусного гепатита С // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 83–88.
Rovnyj VB, Zharkov AV, Katichyeva AV, Masterova IYu. Rol' pangentipnykh preparatov pryamogo protivovirusnogo dejstviya v lechenii hronicheskogo virusnogo gepatita S [The role of pan-genotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious diseases: news, opinions, training]. 2024; 13(3): 83–88. (In Russ.).
DOI: 10.33029/2305-3496-2024-13-3-83-88
12. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1116–1122.
DOI: 10.1111/jth.15239.
13. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин Т.В. Особенности гемостаза при нарушениях функции печени // *Поликлиника*. – 2015. – № 11. – С. 7–10.
Kurkina IA, Maevskaya MV, Ivashkin TV. Osobennosti gemostaza pri narusheniyah funktsii pecheni [Features of hemostasis in patients with impaired liver function]. *Poliklinika* [Polyclinic]. 2015; 11:7–10. (In Russ.).
14. Бакулин И.Г., Шарабанов А.С., Моляренко Е.В., [и др.]. Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом С // *Гастроэнтерология*. – 2010. – №5. – С.52–60.
Bakulin IG, Sharabanov AS, Molyarenko EV, et al. Trombocitopenii u bol'nykh hronicheskim gepatitom S [Thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C]. *Gastroenterologiya* [Gastroenterology]. 2010; 5:52–60. (In Russ.).
15. Iga D, Tomimatsu M, Endo H, et al. Improvement of thrombocytopenia with disappearance of HCV RNA in patients treated by interferon-alpha therapy: possible etiology of HCV-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2005; 75(5): 417–423.
DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00524.x
16. Валутите Д.Э., Семенов А.В., Останкова Ю.В., [и др.]. Выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией препаратами прямого противовирусного действия // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2021. – Т98, №1. – С. 18–27.
Valutite DE, Semenov AV, Ostankova YUV, et al. Vyyavlenie mutacij lekarstvennoj ustojchivosti virusa gepatita S u pacientov s neeffektivnoj terapijei preparatami pryamogo protivovirusnogo dejstviya [Identification of mutations of drug resistance of hepatitis C virus in patients with ineffective therapy with direct antiviral drugs]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2021;98(1): 18–27. (In Russ.).
DOI: 10.36233/0372-9311-47
17. Practice Guideline. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. 2018; 69(2): 461–511.
DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
18. Ahumada A, Rayón L, Usón C, et al. Hepatocellular carcinoma risk after viral response in hepatitis C virus-advanced fibrosis: Who to screen and for how long? *World J Gastroenterol*. 2021; 27(40): 6737–6749.
DOI: 10.3748/wjg.v27.i40.6737
19. Abulitifu Y, Lian J, Adilijiang M, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-velpatasvir in patients with cirrhosis associated with genotype 3 hepatitis C infection in Xinjiang, China. *Infect. Drug. Resist*. 2022; 15: 6463–6470.
DOI: 10.2147/IDR.S385071

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГАЛЕЕВА НЕЛЛИ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5080-6529, SCOPUS Author ID: 293975, канд. мед. наук, доцент, e-mail: nelli_04@mail.ru;

главный внештатный инфекционист Управления здравоохранения по г.Казани, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012. Россия, Казань, улица Бутлерова, д. 49. Тел.: +7-987-408-85-51.

(Автор, ответственный за переписку)

СЕМЕНОВА ДИНА РАШИДОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9651-2307, канд. мед. наук, e-mail: nadgy@bk.ru;

врач-инфекционист, заведующая отделением № 14 ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, Россия, 423231. Россия, Казань, улица Проспект Победы, д.83.

ПЕТРУШКИНА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0009-0001-2392-077, e-mail: elena.peetrush.005@gmail.com;

врач-инфекционист, заслуженный врач Республики Татарстан, заведующая поликлиническим отделением ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, Россия, 423231. Россия, Казань, улица Проспект Победы, д.83.

БАРЫШЕВА КАМИЛЛА ОЛЕГОВНА, ORCID ID: 0009-0007-0127-5662, e-mail: kbarysheva01@gmail.com;

студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012. Россия, Казань, улица Бутлерова, д. 49.

ABOUT THE AUTHORS:

NELLI V. GALEEVA, ORCID ID: 0000-0001-5080-6529, SCOPUS Author ID: 293975, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: nelli_04@mail.ru;

Chief Infectious Disease Specialist, Health Department of Kazan, Associate Professor at the Infectious Diseases Department, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(987)408-85-51.

DINA R. SEMENOVA, ORCID ID: 0000-0001-9651-2307, Cand. sc. med., e-mail: nadgy@bk.ru;

Infectious disease specialist, Head of Department No. 14, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, 83 Pobedy Ave., 420140 Kazan, Russia.

ELENA N. PETRUSHKINA, ORCID ID: 0009-0001-2392-077, e-mail: elena.peetrush.005@gmail.com;

Infectious disease specialist, Honored Physician of the Republic of Tatarstan, Head of the Polyclinic Department, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, 83 Pobedy Ave., 420140 Kazan, Russia.

KAMILLA O. BARYSHEVA, ORCID ID: 0009-0007-0127-5662, e-mail: kbarysheva01@gmail.com;

Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., 420012 Kazan, Russia.

ТИМЕРГАЛЕЕВА АЙСЫЛУ ИЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0009-0008-2390-8077, e-mail: aysylu.zaripova.01@mail.ru;
студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский университет» Минздрава
России, Россия, 420012. Россия, Казань, улица Бутлерова, д. 49.
ЛАКТИОНОВА ГИЛЯНА МЕРГЕНОВНА, ORCID ID: 0009-0008-3642-1399, E-mail: Gilvana0256@gmail.com;
студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский университет» Минздрава
России, Россия, 420012. Россия, Казань, улица Бутлерова, д. 49.

AYSYLU I. TIMERGALEEVA, ORCID ID: 0009-0008-2390-8077,
e-mail: aysylu.zaripova.01@mail.ru;
Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., 420012
Kazan, Russia.
GILYANA M. LAKTIONOVA, ORCID ID: 0009-0008-3642-1399,
e-mail: Gilvana0256@gmail.com;
Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., 420012
Kazan, Russia.