СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Abdulloev Mukhriddin Ziyodulloyevich
https://orcid.org/0009-0005-2297-5516
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Uzbekistan, Bukhara
E-mail: abdulloyev.muhriddin@bsmi.uz

Резюме: В обзоре анализируются современные представления о механизмах формирования фиброза печени при хронических диффузных заболеваниях печени. Показана актуальность и клиническая значимость оценки степени фиброза, указаны методы ранней диагностики фиброза печени и его прогрессирования. Представлены современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии на основании многочисленных клинических и экспериментальных исследований, описанных в отечественной и зарубежной литературе. Подробно описаны основные направления комплексной программы лечения с характеристикой основных препаратов этиотропной и патогенетической терапии, целью которой является коррекция универсальных звеньев фиброгенеза печени. Убедительно представлена обратимость фиброза печени при эффективной противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом. В настоящее время остается актуальным дальнейшее изучение клинико-иммунологических аспектов фиброгенеза при хронических диффузных заболеваниях печени для усовершенствования антифибротической терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит, фиброз печени, этиотропная и патогенетическая терапия.

ACTUAL PRINCIPLES OF THERAPY CHRONIC HEPATITIS OF

Abstract: The review analyzes the current understanding of the mechanisms of formation of liver fibrosis in chronic diffuse liver diseases. The urgency and importance of the clinical evaluation of the degree of fibrosis, are shown methods of early diagnosis of liver fibrosis and its progression are offered. The modern principles of treatment of chronic hepatitis of various etiologies based on numerous clinical and experimental studies described in domestic and foreign literature are presented. Detailed description of the main directions of comprehensive treatment program with the main characteristic of causal agents and pathogenetic therapy, the aim of which is to correct the universal units of liver fibrogenesis is shown. Reversibility of liver

fibrosis at an effective antiviral therapy for patients with chronic viral hepatitis is convincinglu presented. At present time Further study of clinical and immunological aspects of fibrogenesis in chronic diffuse liver diseases for the improvement of anti-fibrotic therapy remains relevant.

Key words: chronic hepatitis, fibrosis of liver, causal and pathogenetic therapy

АГ — аутоиммунный гепатит, ВГВ — вирусный гепатит В, ВГД — вирусный гепатит D, ВГС — вирусный гепатит С, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ЗКП — звездчатые клетки печени, ЛПС — липосахарид, ПБЦ — первичный билиарный цирроз печени, ПВТ — противовирусная терапия, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ПППД — препараты прямого противовирусного действия, СФМ — система фагоцитирующих мононуклеаров, УДХК — урсодезоксихолиевая кислота, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ФП — фиброз печени, ХГВ — хронический гепатит В, ХГ — хронический гепатит, ЦП — цирроз печени, ЭФЛ — эссенциальные фосфолипиды

Актуальность изучения проблемы хронических гепатитов различной этиологии связана с их высокой социально-экономической и медицинской значимостью в связи с неуклонным прогрессирующим течением с развитием фиброза, а затем и цирроза печени. Заболеваемость и смертность от хронических диффузных заболеваний печени, несмотря на успехи, достигнутые в профилактике и терапии многих заболеваний, проявляет стойкую тенденцию к увеличению. Смертность от цирроза печени (ЦП) занимает 9-е место в мире среди всех причин смерти и 6-е среди лиц трудоспособного возраста (от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения). В России эти показатели значительно выше и, по разным источникам, достигают 60,5 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. Крайне неблагоприятным остается наличие высокого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (в 30 раз чаще) у пациентов с фиброзом печени (ФП) [3]. Оценка степени фиброзных изменений в печени при ее поражении является очень важным диагностическим этапом, поскольку она определяет прогноз хронического заболевания печени, помогает произвести отбор пациентов для специфической (противофиброзной) терапии, позволяет контролировать эффективность лечения [4]. На протяжении многих лет стандартом диагностики фиброза и цирроза печени у больных хроническими гепатитами различной этиологии остается гистологическое исследование биоптатов печени [5].

На современном этапе важны неинвазивные методы диагностики ФП, которые можно разделить на 3 группы. «Прямые» методы, предусматривают определение биомаркеров фиброза в сыворотке крови больных, туда же входят и визуальные методы диагностики (эластография печени). Вторая группа —

«непрямые» способы, в основе которых лежат расчетные индексы определения стадий ФП на основе стандартных гематологических и биохимических параметров крови пациентов. Сочетанное определение различных прямых и непрямых биомаркеров фиброза в крови описывают как «комбинированные» методы. Наиболее высокой информативностью по результатам обзора литературы обладают индексы FIB-4, Fibroindex, Fibrotest, Hepascore, Zeng [6, 7].

В настоящее время накопилось значительное количество данных об участии системы фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) в регенерации различных тканей. Показано, что макрофаги играют важную роль в процессе восстановительного роста печени после частичной гепатэктомии, где купферовские клетки начинают выделять факторы, стимулирующие пролиферацию гепатоцитов [8]. Повреждение гепатоцитов и развитие воспалительной реакции способствует на первом этапе миграции активированных макрофагов в печень. Именно эти клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, которые активируют внутриклеточные сигнальные системы. Ведущую роль в регуляции регенерации печени играет фактор роста гепатоцитов. Активированные липосахаридом (ЛПС) макрофаги вырабатывают фактор некроза опухоли α (ФНО-α), усиливающий регенерацию гепатоцитов. Клетки Купфера вырабатывают ряд цитокинов (интерлейкин-1, -10, -6, -18), которые наряду с провоспалительными свойствами регулируют регенераторные процессы в печени. Контроль роста гепатоцитов осуществляют также секретируемые макрофагами эпидермальный фактор роста, хемокин, белки комплемента, простагландин Е2. Причиной гибели гепатоцитов является перекисное окисление липидов (ПОЛ), повреждение митохондрий, разрушение цитоскелета, массивный выход Ca2+. Установлено, что важным компонентом патогенеза токсического гепатита является воспалительная реакция. При этом воспаление является и потенциальным фактором, усугубляющим тяжесть течения заболевания, а с другой стороны ограничивает степень поражения печеночных клеток, способствуя регенерации гепатоцитов.

Макрофагальная инфильтрация всегда сопровождает течение гепатита любой этиологии. Однако роль макрофагов в развитии гепатотоксичности противоречива, что связано с функциональными особенностями этих клеток. Данный факт объясняется удивительной пластичностью и гетерогенностью популяций макрофагов, которые в ответ на изменение микроокружения меняют свой фенотип и физиологию, регулируя врожденный или адаптивный иммунный ответ, структурный гомеостаз тканей, метаболизм и регенерацию клеток. Фактически макрофаги являются клетками, опосредующими воспаление и регенерацию. Фрагменты разрушенных клеток и компоненты их цитозоля являются антигенами, которые в свою очередь усиливают воспаление и

иммунный ответ [9]. Прогрессирующее воспаление представляет серьезную проблему в патогенезе токсического поражения печени, поскольку оно всегда способствует возникновению фиброза, цирроза печени и является одной из основных причин возникновения ГЦК.

Фиброгенез — универсальный процесс прогрессирования хронических заболеваний печени, не зависящий от этиологических факторов, связанный с заменой паренхиматозных клеток соединительной тканью с избыточным накоплением продуктов внеклеточного матрикса и тканевых коллагенов. Накопление фибриллообразующих коллагенов в пространстве Диссе приводит к «капилляризации» и нарушению архитектоники печени, что препятствует нормальному обмену между кровью синусоидов и гепатоцитами [1, 2, 3].

Долгое время ФП считался необратимым патологическим состоянием. Ключевое значение при антифибротической терапии имеет устранение причины повреждения печени. Неоднократно публиковались данные об обратном развитии фиброза после эффективной терапии гемохроматоза и болезни Вильсона–Коновалова, при аутоиммунном гепатите в результате иммуносупрессивной терапии, вторичном билиарном ЦП после хирургической декомпрессии желчевыводящих путей, неалкогольном стеатогепатите при уменьшении массы тела, алкогольном гепатите при абстиненции. Таким образом, ФП на ранних стадиях развития — процесс обратимый [4, 5].

В ходе многочисленных исследований выявлено антифибротическое действие у многих препаратов. Проводится исследование препаратов, тормозящих фиброгенез для применения в ситуациях, когда воздействие на причинный фактор затруднено: антиоксидантов (бетаин, пробукол, N–ацетилцистеин), гепатопротекторов (силимарин, УДХК, S–аденозилметионин, эссенциальные фосфолипиды), снижающие активность фактора некроза опухоли (пентоксифиллин, адипонектин, инфликсимаб). Идет поиск препаратов с направленным антифибротическим действием:

• элиминация повреждающего агента (интерлейкин-10, ингибиторы TNF — противовоспалительный эффект; антиоксиданты — подавление фибротических процессов в ответ на оксидативный стресс);

• подавление профибротической активности звездчатых клеток печени (ЗКП) (интерфероны, фактор роста гепатоцитов, агонисты факторов роста); • поддержание активной антифибротической активности ЗКП (оксид азота, ингибиторы АПФ — подавляют пролиферацию клеток Ито);

• влияние на секрецию коллагенов ЗКП (ингибиторы АПФ, ингибиторы полигидроксилаз, интерферон γ — уменьшают фиброз; антагонисты эндотелиновых рецепторов — уменьшают фиброз и портальную гипертензию);

• действие на апоптоз клеток Ито (гилотоксин, NGF — фактор роста нейронов стимулируют апоптоз);
• усиление распада коллагенового матрикса (металлопротеиназы и их ингибиторы).

Современные принципы терапии хронических диффузных заболеваний печени представляют собой программу комплексного разнонаправленного лечения, при этом выделяют два основных направления. Это этиотропная терапия, направленная на подавление патологического возбудителя при поражениях печени вирусной этиологии и патогенетическая терапия, целью которой является коррекция универсальных звеньев фиброгенеза печени. В большинстве случаев препараты для устранения этиологического фактора гепатитов являются и антифибротическими средствами.

ФП на фоне вирусных гепатитов также процесс динамичный, как в сторону прогресса, так и регресса, что было доказано с внедрением в клиническую практику противовирусной терапии. В ходе многочисленных исследований выявлена корреляция между репликативной активностью вируса гепатита В (ХГВ) и риском развития ЦП и ГЦК при хронической HBV-инфекции [10]. По данным метаанализа исследований по эффективности противовирусной терапии (ПВТ) ХГВ, снижение виремии сопровождается регрессом ФП только при подавлении репликативной активности вируса. У пациентов с элиминацией HBeAg было отмечено достоверное снижение развития ЦП, ГЦК и увеличение выживаемости по сравнению с контрольной группой.

Стойкое подавление репликативной активности вируса при лечении ламивудином также сопровождалось значительным улучшением прогноза. В многоцентровом исследовании у больных ХВГ HBeAg с выраженным ФП лечение ламивудином привело к снижению риска осложнений (p=0,047) [7]. Обнаружено значимое уменьшение выраженности фиброза (по данным эластометрии) и улучшение гистологической картины у 95% больных ЦП.

Сходные результаты были получены и при изучении других аналогов нуклеоз(т)идов. При лечении адефовиром в течение 4-5 лет выраженность ФП уменьшилась у 70% больных HBeAg-негативным ХГВ [11]. В сравнительном исследовании у больных с выраженным ФП или ЦП, получавших телбивудин в течение 1 года, уменьшение индекса фиброза наблюдалось в 68% и 56% случаев при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном ХГВ соответственно. При лечении энтекавиром достижение авиремии также ассоциировалось с улучшением гистологической картины печени у больных HBeAg-негативным и HBeAg-позитивным гепатитом В, в том числе с ламивудин-резистентными штаммами вируса. В значительной части случаев (35-60%) наблюдалось уменьшение выраженности ФП (по данным эластометрии) [10].

Помимо вирус-индуцированного иммуноопосредованного воспаления и некроза ткани печени, рассматривают прямое профиброгенное действие вируса HCV-вируса при хроническом гепатите С (ХГС). Геном HCV состоит из нескольких участков, которые кодируют различные структурные и неструктурные белки вируса. Белки HCV оказывают влияние на внутриклеточные процессы, в том числе активируют различные профиброгенные факторы. Доказано, что эффективная противовирусная терапия вызывает уменьшение выраженности ФП у больных ХГС. Стойкий вирусологический ответ ассоциируется с улучшением выживаемости, уменьшением риска развития ЦП и ГЦК.

До недавнего времени «золотым стандартом» терапии ХГС являлось сочетание пегилированного интерферона и рибавирина [10]. Эффективность этой терапии по данным разных авторов не превышает 46-51% у больных с 1 генотипом вируса и 80% у больных с «не 1 генотипом» вируса [11]. По данным метаанализа клинических исследований интерферона/пэгинтерферона α-2a и рибавирина у 1 013 больных ХГС, уменьшение индекса фиброза было отмечено в 25,7% случаев, отсутствие динамики — в 63,6%. Значительное уменьшение ФП наблюдалось у 33,8% из 198 пациентов с компенсированным ЦП (с F4 до F3/F2 в 24,2% случаев и до F1 в 9,6% случаев) [10]. Результаты лечения больных ЦП представляют особый интерес, так как позволяют обсуждать его возможную обратимость.

В последние годы на смену стандартной ПВТ пришли более эффективные схемы тройной терапии с применением ингибиторов протеаз, а также наступила эра безинтерфероновых схем. Эти схемы включают моно- или сочетание препаратов прямого противовирусного действия (ППВД), обладающие высокой безопасностью и возможностью использования у пациентов с противопоказаниями к применению интерферонов. ППВД специфическим образом нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами [11]. За основу их классификации взяты белки-мишени, с которыми непосредственно взаимодействуют препараты.

Боцепревир и Телапревир показали свою эффективность только в отношении 1 генотипа вируса, они имеют низкий барьер резистентности и высокую частоту нежелательных явлений. Симепревир активен в отношении 1, 2 и 4 генотипов, имеет хороший профиль безопасности, но обладает низким барьером резистентности [2]. NS5A ингибиторы первого поколения показали достаточную эффективность, но обладают низким барьером резистентности. Даклатасвир — препарат с высокой противовирусной активностью в отношении всех генотипов вируса [3]. Гразопревир активен в отношении всех типов вируса,

и имеет более высокий барьер резистентности в сравнении с препаратами первого поколения.

Софосбувир характеризуется мощной противовирусной активностью в отношении всех генотипов, а также высоким барьером резистентности, небольшим числом описанных нежелательных явлений и низким спектром лекарственных взаимодействий [4].

Благодаря фундаментальным успехам молекулярной биологии, генной инженерии, разработке рекомбинантной технологии, отмечен значительный прогресс в изучении ХВГ и методов ПВТ. Учитывая ограниченную эффективность стандартной ПВТ, ограничение их использования в связи с многочисленными противопоказаниями и развитием побочных явлений, высокую стоимость препаратов интерферонов, а в особенности ПППД, лишь небольшой процент больных ХВГ получают ПВТ. Таким образом, особую важность наряду с этиотропной терапией занимает разработка патогенетических схем лечения ХГ различной этиологии.

Существует широкий спектр препаратов, способных оказывать влияние на патогенетические процессы, происходящие при заболеваниях печени. Их можно разделить на следующие группы: • средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены);

• средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты);

• желчегонные средства;

• иммуномодуляторы;

• противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные);

• ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков;

• антиоксиданты.

Отмечено, что универсальность основных звеньев патогенеза при заболеваниях печени различной этиологии позволяет использовать лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки. Такими лекарственными средствами являются так называемые «гепатопротекторы» — обширная и разнородная группа препаратов. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени [5]. Несмотря на широкую известность и популярность данных препаратов в клинической практике, дать им однозначное определение достаточно сложно. В отечественной литературе существуют различные определения для

гепатопротекторов. Так, Национальное руководство по клинической фармакологии дает следующее определение: «Гепатопротекторы — это лекарственные средства, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов и усиливающие их детоксирующие функции» [6]. Перечисление гепатотропных препаратов, без разграничения их на группы используется в Национальном руководстве по клинической фармакологии, а также некоторыми отечественными авторами. По данным Оковитого С.В. преобладающее использование имеют средства растительного происхождения (до 54%), на фосфолипидные препараты приходится 16%, на другие средства — 30% [5]. В некоторых литературных источниках, например, за авторством профессора Маевской, обсуждаемая группа препаратов названа средствами адъювантной терапии.

В настоящее время не существует четкого определения для группы гепатопротекторов, а также не выработаны критерии включения и исключения лекарственных средств в эту группу [7]. В иностранной литературе данный термин встречается редко. Руководство по гепатологии Шерлок относит данные препараты к средствам патогенетической терапии при заболеваниях печени, но в группу под термином «гепатопротекторы» не объединяет [28]. Согласно анатомо-терапевтической классификации лекарственных средств (АТС-классификация) ВОЗ гепатопротекторные средства включены в группу лекарственных средств, влияющих на пищеварительную систему и метаболизм (А), предназначены для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (АО5) и выбран термин «гепатотропных средств» (АО5А). В индексе АТС под кодом А16АХ01 внесена альфа-липоевая кислота (тиоктовая) в группе «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Различные вещества, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм», метионин в группе V03AB-антидоты, адеметионин указан в подгруппе «Аминокислоты и их производные». Упоминание о натуральных фосфолипидах имеется только в группе средств, воздействующих на дыхательную систему и не имеют собственный код в АТС-индексе в качестве полноценного препарата и учитываются только в группе «различные гепатотропные препараты». Необходимо отметить, что уровень доказательности всех гепатопротекторов пока невысокий (класс С-В).

Согласно АТС-классификации ВОЗ последнего пересмотра от 19 декабря 2011 года в группу гепатотропных средств (АО5В) с собственным кодом (АО5ВА01- 08) включены препараты: аргинин глутамат, силимарин, цитиолон, эпомедиол, орнитина оксоглурат, тидиацикаргинин, глицирризиновая кислота. Остановимся подробнее на некоторых препаратах, которые широко используются отечественными клиницистами.

Физиологические эффекты адеметионина (гептрал), его метаболитов и ферментов обусловлены восстановлением свойственных нормальной клетке процессов реакций метилирования и трансульфатирования. Кроме гепатопротективных эффектов известны антидепрессивные свойства и позитивное воздействие на уровень плазменного гомоцистеина, что расширяет его использование при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Систематические обзоры и мета-анализы показали влияние адеметионина на течение холестаза разной этиологии. Убедительно показано, что применение адеметионина (0,8 г в сутки внутривенно 2 недели и 1,6 г/сутки перорально 8 недель) привело к статистически значимому улучшению степени выраженности биохимических маркеров холестаза и цитолиза, уменьшению выраженности астенического синдрома и кожного зуда у 77% больных [7]. Длительное изучение холестаза беременных и влияние адеметионина на его течение выявило значительное улучшение по выраженности кожного зуда и уровню билирубина в группах исследования, а при сравнительном анализе эффективности урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК), адеметионина и их комбинации обнаружена максимальная эффективность сочетанной терапии. В 2009 г Европейская Ассоциация по изучению печени включила рекомендации по использованию комбинации у беременных женщин с внутрипеченочным холестазом при неэффективности монотерапии УДХК. Особый интерес представляют работы по изучению эффективности адеметионина в комплексной терапии онкологических больных с лекарственным поражением печени и при алкогольной болезни печени [8]. Описано улучшение биохимических маркеров при комбинации адеметионина и УДХК у боль ных алкогольной болезнью печени. Таким образом, являясь средством патогенетической терапии, адеметионин имеет большой терапевтический потенциал, относительно безопасен и убедительно уменьшает проявления холестаза и депрессии, но его воздействие на смертность при гепатобилиарной патологии, прогрессирование фиброза остается под вопросом. УДХК стабилизирует мембраны гепатоцитов и холангиоцитов, оказывает прямое цитопротективное действие, обладает холелитолитическими, желчегонными, гепатопротективными, гипохолестеринемическими свойствами.

Глицирризин в комбинации с фосфолипидами (Фосфоглив) обладает гепатопротекторной, противовоспалительной, антиоксидантной, умеренной противовирусной активностью. Восстанавливает структуру и функции поврежденных мембран гепатоцитов, нормализует белковый, липидный и жировой обмены, восстанавливает дезинтоксикационную функцию печени, подавляет формирование соединительной ткани в печени, снижает риск возникновения фиброза и цирроза печени [9, 10].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются основными элементами в структуре клеточной оболочки и митохондрий. Регулируют липидный и углеводный обмен, улучшают функциональное состояние печени и ее дезинтоксикационную функцию, способствуют улучшению реологических свойств желчи. ЭФЛ значимо улучшает биохимические показатели, гистологическую картину и выраженность клинических симптомов у больных хроническими гепатитами различной этиологии [12].

Силимарин взаимодействует со свободными радикалами в печени и снижает их токсичность. Прерывая процесс ПОЛ, препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур. Обладает антифибротической эффективностью, стабилизирует клеточные мембраны, предотвращает потерю клеточных компонентов, ускоряет регенерацию клеток печени [11].

R.Preisig сформулировал основные требования к идеальному гепатопротектору [16]:

• достаточно полная абсорбция; • наличие эффекта «первого прохождения» через печень;

• выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;

• возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;

• подавление фиброгенеза;

• стимуляция регенерации печени;

• естественный метаболизм при патологии печени;

• экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;

• отсутствие токсичности.

Но ни одно лекарственное средство, использующееся в настоящее время, не удовлетворяет всем этим требованиям.

В патогенетической терапии хронических заболеваний печени вне зависимости от этиологии доказана целесообразность использования иммуномодуляторов групп аминофталгидразидов (галавит, тамерит) и мурамилдипептидов (глимурид), способных «управлять» активностью СФМ и обладающих противовоспалительными, антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами. Их основные фармакологические эффекты обусловлены способностью изменять функционально-метаболическую активность макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, естественных киллеров. Результаты наших клинико-экспериментальных исследований свидетельствуют, что СФМ действует как единое целое и изменения в одной ее составляющей отражается на функциональной активности всей системы. Функциональное состояние макрофагов определяет и характер восстановительных процессов в

поврежденном органе, и влияет на физиологическую регенерацию неповрежденных тканей.

Раскрытие центральной роли макрофагов во многих физиологических и патофизиологических процессах создало предпосылки для создания метода целенаправленной регуляции их функции [12]. Применение препаратов направленного действия на регуляцию СФМ представляет собой новую стратегию в лечении хронических диффузных заболеваний печени. Среди событий, разворачивающихся в результате дисфункции макрофагов, особое место занимают расстройства микроциркуляции, вызванные с одной стороны нарушениями сосудистого тонуса, а с другой — дефектами свертывающей системы крови. Известно, что моноциты/макрофаги вырабатывают ряд факторов регулирующих тонус сосудов и выработку тромбоцитами, гранулоцитами и эндотелиоцитами свертывающих и тромболитических факторов [13, 14].

Изучение всех звеньев иммунитета с анализом субпопуляций лимфоцитов во взаимосвязи с клинико-лабораторными и гемостазиологическими показателями при хронических гепатитах различной этиологии в зависимости от стадии фиброза позволит глубже понять иммунопатогенез заболевания, а анализ изменений этих показателей в динамике на фоне антифибротической терапии поможет усовершенствовать и оптимизировать терапию.

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т, Павлов Ч.С. Фиброз печени. М. 2011; 168 с.
2. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение. РМЖ. 2003; 11(5): 291–96.
3. Oblokulova Z. I., Oblokulov A. R., Elmuradova A. A., Farmanova M. A. Virologic response in the treatment of infection with antiviral drugs //World Journal of Pharmaceutical Research. – 2022. – Vol. 9. – Issue 9. – P.87-92.
4. Abdulloyev M. Z. IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS AND CIRRHOSIS OF THE LIVER, THE STUDY OF CYTOKINE LEVELS //BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 784-787.
5. Сагалова О.И. Безинтерфероновая противовирусная терапия хронического гепатита С. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 2: 14-18.
6. Флоряну А.И. Клинико-иммунологические аспекты и эффективность противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Москва, 2007.
7. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Актуальные вопросы современной гепатологии. Москва-Ярославль. 2014; 510 с.

8. Camma C., Di Bona D., Schepis F. et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. Hepatology, 2004; 39: 333–342.
9. George S., Bacon B., Brunt E. et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 Patients. Hepatology, 2009; 49: 729-738.
10. Pawlotsky J.M. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. Semin. Liver. Dis. 2014; 34(1): 22–29.
11. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. Therap. Adv. Gastroenterol. 2014; 7(3): 131–140.
12. Pawlotsky J.M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C.J. Hepatol. 2013; 59 (2): 375–382.
13. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 23-26.
14. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Ленахин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009; 976 с.
15. Матвеев А.В. гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ». 2013: 17-18.
16. Abdulloyev M. Z. The Study of Cytokine Levels in Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis
17. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002; 1: 9-16.