

Получена: 14 декабрь 2022 / Принята: 23 январь 2023 / Опубликовано online: 15 марта 2023 г.
 УДК 616.9:616.36-002-03-08
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.25.45.006

А.Н. Исакова¹, Ә.Р. Астраханов¹, А. А. Аманжанова¹, Г.Н. Нурланова¹, А. Аманжолқызы¹, М.С. Курмангазин¹
¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г.Актобе, Казахстан

ЛЕЧЕНИЕ HCV – ИНФЕКЦИИ 1 ГЕНОТИПА КОМБИНАЦИЕЙ СОФОСБУВИРА И ДАКЛАТАСВИРА

Резюме: Вирус гепатита С (ВГС) является важным патогеном человека с высокой степенью хронизации. По оценкам, 71 миллион человек во всем мире живут с хронической инфекцией гепатита С (ХГС), которая сопряжена с риском прогрессирования фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)

Цель нашей работы - Оценить эффективность и безопасность применения пангенотипической комбинации «софосбувир+даклатасвир» в терапии хронической HCV-инфекции 1 генотипа. По результатам нашего исследования : На 24 неделе ПВТ пациентов с жалобами на общую слабость больше в группе 1а генотипа ($p=0,005$). Метеоризм чаще ($p=0,012$) встречался в группе ХГС 1а генотипа на 4 неделе ПВТ. До включения в исследование на боли в эпигастрии жаловались 48% в 1 группе и 44,4% во 2 группе, $p=0,797$. Доля пациентов с жалобами на боли в правом подреберье уменьшалась в 1 группе: (1а – $p=0,007$, 1β – $p=0,189$). Динамика общего билирубина показала статистически значимую динамику в группе ХВГ 1β генотипа ($p<0,001$), тогда как в группе субтипа 1а была незначимой ($p=0,186$). На 24 неделе общий билирубин в группах различался статистически ($p=0,004$). Уровень щелочной фосфатазы и ГГТП, уменьшался в процессе проведения ПВТ в обеих группах ($p = 0,008$, $p < 0,001$), ($p < 0,001$, $p < 0,001$). В группе генотипа 1β отмечались изменения ($p = 0,024$) в динамике АлАТ, не наблюдавшаяся в группе 1а ($p = 0,123$). Показатель АсАТ также, показал значимую динамику к улучшению во 2 группе ($p=0,003$), тогда как в 1 группе она была незначимой ($p=0,193$).

Ключевые слова: вирусный гепатит С, генотип, противовирусная терапия, фиброз.

А.Н Исакова¹, Ә.Р Астраханов¹, А.А Аманжанова¹,
 Г.Н Нурланова¹, А. Аманжолқызы¹, М.С Курмангазин¹

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ, Қазақстан

A.N Iskakova¹, A.R Astrakhanov¹, A.A Amanzhanova¹,
 G.N Nurlanova¹, A.Amanzholkyzy¹, M.S Kurmangazin¹

¹West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan

HCV-ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ 1 ГЕНОТИПІН КОМБИНИРЛЕНГЕН СОФОСБУВИР ЖӘНЕ ДАКЛАТАСВИРМЕН ЕМДЕУ

Түйін: Вирусы гепатит С (ВГС) адам үшін созылмалылығы жоғары дәрежедегі маңызды патоген болып табылады. Дүние жүзінде 71 миллион адам бауыр фиброзының, цирроздың және гепатоцеллюлярлық карциноманың (ГЦК) даму қаупін тудыратын созылмалы вирусы С гепатиті инфекциясымен өмір сүреді деп есептеледі. Жұмыстың мақсаты - 1 генотипті созылмалы ВГС инфекциясын емдеуде "софосбувир+даклатасвир" пангенотиптік комбинациясын қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау. Зерттеудің нәтижесі бойынша: Жалпы әлсіздік шағымдары бар науқастарға арналған вирусқа қарсы терапияның (ВҚТ) 24 аптасында генотиптің 1а тобында көбірек ($p=0,005$). Метеоризм вирусқа қарсы терапияның 4 аптасында 1А генотип то-

TREATMENT OF HCV GENOTYPE 1 INFECTION WITH A COMBINATION OF SOFOSBUVIR AND DACLATASVIR

Resume: Hepatitis C virus (HCV) is an important human pathogen with a high degree of chronicity. An estimated 71 million people worldwide live with chronic hepatitis C infection (HCV), which is associated with the risk of progression of liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The purpose of our work - To evaluate the efficacy and safety of the use of the pangenotypic combination "sofosbuvir+daclatasvir" — drugs of direct antiviral action in the treatment of chronic HCV infection of genotype. According to our study results : At week 24, the number of patients with complaints of general weakness was greater in the genotype 1a group ($p=0.005$). Meteorism was more common ($p=0.012$) in the HCV genotype 1a group at 4 weeks of antiviral therapy. Before inclusion, epigastric pain was

бында жиі кездесті ($p=0,012$). Зерттеуге енгізілгенге дейін эпигастридегі ауырсыну 1 топта 48% және 2 топта 44,4% шағымданды, $p=0,797$. Оң жақ гипохондридағы ауырсыну шағымдары бар науқастардың үлесі 1 топта төмендеді: (1a – $p=0,007$, 1b – $p=0,189$). Жалпы билирубин динамикасы 1b генотипінің тобында статистикалық маңызды динамиканы көрсетті ($P<0,001$), ал 1a субтипін тобында маңызға ие болмады. ($p=0,186$). 24-ші аптада топтардағы жалпы билирубин статистикалық тұрғыдан ерекшеленді ($p=0,004$). Сілтілік фосфатаза мен ГГТП деңгейі екі топта да ВҚТ жүргізу процесінде төмендеді ($p = 0,008$, $p < 0,001$), ($p < 0,001$, $p < 0,001$). 1a ($p = 0,123$) тобында қарағанда АлАТ динамикасындағы өзгерістер ($p = 0,024$) 1b генотипі тобында байқалды. АсАТ көрсеткіші де 2 топта жақсарудың маңызды динамикасын көрсетті ($p=0,003$), ал 1 топта ол маңызға ие болмады ($p=0,193$).

Түйінді сөздер: С вирусты гепатит, генотип, вирусқа қарсы терапия, фиброз.

Актуальность. Вирус гепатита С (ВГС) является важным патогеном человека с высокой степенью хронизации. По оценкам, 71 миллион человек во всем мире живут с хронической инфекцией гепатита С (ХГС), которая сопряжена с риском прогрессирования фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1].

Как известно, существует 7 основных генотипов вируса гепатита С (ВГС) [2]. Распределение генотипов ВГС варьируется в зависимости от географии, и каждый генотип имеет разную чувствительность к лечению интерфероном. Недавно разработанные противовирусные препараты прямого действия, которые нацелены на вирусные протеазы или полимеразы, обеспечивают значительно лучшие противовирусные эффекты, чем предыдущие терапевтические средства [3]. Во всем мире генотип 1 (G1) был наиболее распространенным (46%), за ним следовали G3 (22%), G2 (13%) и G4 (13%) [4]. Генотипы не только детерминируют ответ на лечение, но и являются предикторами прогресса заболевания [2]. Генетическое разнообразие ВГС имеет важное значение для персистенции вируса, патогенеза, иммунных реакций, передачи и разработки успешных вакцин и противовирусных стратегий. Таким образом, приведенные данные показывают клиническую значимость генетических свойств ВГС и подчеркивают актуальность их изучения среди пациентов с ХВГС.

Цель исследования. Оценить эффективность применения пангенотипической комбинации «софосбувир+даклатасвир» в терапии хронической HCV-инфекции 1a и 1b генотипа.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования: открытое, проспективное, нерандомизированное исследование с параллельными группами. В исследование были включены 50 пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), ко-

reported by 48% in group 1 and 44.4% in group 2, $p=0.797$. The proportion of patients complaining of right-subcostal pain decreased in group 1: (1a - $p=0.007$, 1b - $p=0.189$). The dynamics of total bilirubin showed a statistically significant trend in the HCV 1b genotype group ($p<0.001$), whereas it was not significant in the subtype 1a group ($p=0.186$). At week 24, total bilirubin differed statistically between the groups ($p=0.004$). Alkaline phosphatase and gamma glutamyl transpeptidase levels decreased during PVT in both groups ($p = 0.008$, $p < 0.001$), ($p < 0.001$, $p < 0.001$). In the 1b genotype group, there were changes ($p = 0.024$) in the AlaT dynamics that were not observed in group 1a ($p = 0.123$). AsAT also showed a significant trend towards improvement in group 2 ($p=0.003$), whereas in group 1 it was not significant ($p=0.193$).

Keywords: вирусный гепатит С, генотип, противовирусная терапия, фиброз.

торым ранее не проводилась противовирусная терапия. Диагноз устанавливался с учетом клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, верифицирован обнаружением серологических маркеров HBV и HCV иммуноферментным методом и обнаружением ДНК HBV и РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Средний возраст пациентов составил $46,8 \pm 11,8$ лет, срок инфицирования $2,65 \pm 1,8$. Всем пациентам с первого дня исследования назначена комбинированная терапия в течении 12 недель с применением противовирусного средства софосбувир 400мг + даклатасвир 60мг (SOF+DCV) в соответствии с протоколом диагностики и лечения МЗ РК, протокол № 6 от «05» мая 2014 года.

Соответственно субтипу вируса гепатита С 1 генотипа пациенты были разделены на 2 группы по равному количеству: 1 группа – пациенты с ХВГС 1a генотипа (25 пациентов) и 2 группа – пациенты с ХВГС 1b генотипа (25 пациентов).

Наблюдение за пациентами проводили в условиях Актюбинского областного гепатологического центра (заключение Биоэтической комиссии № 58 от 17.01.2020) с выполнением полного объема параклинических и клинических исследований (клинический анализ крови, биохимический анализ крови) и молекулярно-генетического метода (ПЦР) исследования.

Оценка данных параметров у пациентов ХВГС проводилась в момент включения в исследование (0), на 4 неделе проведения терапии (период быстрого вирусологического ответа), 12 неделе проведения терапии (фаза раннего вирусологического ответа), 24 неделе терапии (фаза позднего вирусологического ответа). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помо-

чью критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни в зависимости от распределения

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера.

Для сравнения трех и более связанных групп по количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями и непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

Результаты исследования. Средний возраст пациентов на момент исследования составил: 1а генотип - 46 ± 10 [42-50], 1β генотип - 48 ± 12 [43-53]. При сравнении показателя «возраст» в зависимости от субтипа 1 генотипа нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,487$).

Следует отметить, что, на 24 неделе наблюдения, всеми пациентами (100%) был достигнут устойчивый вирусологический ответ.

Предположительная длительность заболевания в группах была в пределах 2 лет (1а генотип - 2 [2-4], 1β генотип - 2 [1-3]), и статистически не отличалась ($p=0,413$). Обнаружено, что женщин в обеих группах было больше (1а генотип – 17 (68%), 1β генотип - 15 (55,6%)), однако при анализе нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,357$).

Клиническая симптоматика у наблюдаемых больных соответствовала течению заболевания, большинство больных активно предъявляли жалобы со стороны астенического, диспептического, абдоминально-болевого, артралгического, мезенхимально-воспалительного, цитолитического и холестатического синдромов. При изучении клинических проявлений ВГС 1 генотипа, выявлен ведущий синдром (астеновегетативный), который проявлялся общей слабостью, снижением работоспособности и нарушением сна. В процессе ПВТ независимо от генотипа вируса были выявлены статистически значимые изменения в обеих группах ($p = 0,024$, $p = 0,002$). Следует отметить, что на 24 неделе ПВТ пациентов с жалобами на общую слабость было статистически значимо больше в группе 1а генотипа ($p=0,005$). В остальных случаях, доля пациентов с жалобами на данные симптомы в группах не различалась ($p>0,05$) (таблица №1).

Диспептические проявления характеризовались тяжестью в правом подреберье, тошнотой, рвотой, запорами, диареей и метеоризмом. Выявлено отсутствие

статистически значимой разницы между группами в частоте встречаемости этих симптомов. Исключение составил лишь симптом метеоризма, который статистически значимо чаще ($p=0,012$) встречался в группе ХГС 1а генотипа (68,0%) по сравнению с группой ХГС 1β генотипа (33,3%) на 4 неделе ПВТ. При проведении ПВТ достоверно уменьшались жалобы диспептического характера такие как тяжесть в правом подреберье. Статистически значимая нормализация показателя «запоры» отмечалась только в группе ХВГ 1β генотипа. Однако, наблюдалось и достоверное увеличение доли жалоб на такие симптомы как тошнота, рвота, диарея, что по-видимому связано с побочными эффектами проводимой ПВТ. Следует отметить, что на 24 неделе данные симптомы имели тенденцию к нормализации (таблица 1).

Болевой абдоминальный синдром, в основном, был выражен тяжестью или болью в правом подреберье. Характер и интенсивность болей были разнообразны. Наличие болевого абдоминального синдрома косвенно свидетельствовало об имеющихся нарушениях моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. До включения в исследование на боли в эпигастрии жаловались 48% в 1 группе и 44,4% во 2 группе, $p=0,797$. В динамике доля пациентов с жалобами на боли в правом подреберье уменьшалась со статистической значимостью в 1 группе: (1а – $p=0,007$, 1β – $p=0,189$) Состояние больного хроническим вирусным гепатитом С может отягощаться при проявлении внепеченочных нарушений, одним из которых является суставная патология, роль вирусов в развитии которой может реализовываться прямой инвазией в синовию, отложением иммунных комплексов, либо опосредованно, вследствие иммунной дисрегуляции с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. В исследовании боли в суставах беспокоили 40% пациентов в 1 группе и 18,5% во 2 группе, $p=0,127$. Следует отметить, что влияние ПВТ на артралгический синдром не имела достоверности, в связи с тем, что снижение доли жалоб на боли в суставах была статистически незначимой в обеих группах ($p=0,229$, $p=0,200$).

Лабораторные показатели при хроническом гепатите С характеризовались значительной вариабельностью. Так, уровень лимфоцитов, играющих один из ключевых ролей в патогенезе хронических вирусных гепатитов, имел динамику к снижению в обеих группах ($p=0,006$, $p=0,005$) (таблица №2).

Гипербилирубинемия в пределах 30-120 мкмоль/л, с превалированием прямой фракции пигмента, повышение щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) являлись основными симптомами холестаза. Выраженность холестаза не зависела от генотипа вируса, так как не было получено достоверной разницы стартовых показателей данных параметров (общий билирубин - $p=0,469$). Динамика уровня общего билирубина в процессе проведения комбинированной

Таблица 1 - Динамика клинических проявлений ХВГС при проведении комбинированной ПВТ

Симптом		До ПВТ, %	4 неделя ПВТ, %	12 неделя ПВТ, %	24 неделя, %	p
Слабость	1а	0,0	44,0	36,0	48,0	0,024
	1β	0,0	44,4	25,9	11,1	0,002
		–	0,974	0,551	0,005	
Снижение работоспособности	1а	88,0	92,0	72,0	40,0	< 0,001
	1β	81,5	92,6	63,0	37,0	< 0,001
		0,705	1,000	0,562	1,000	
Нарушение сна	1а	52,0	72,0	44,0	36,0	0,024
	1β	63,0	77,8	55,6	33,3	0,002
		0,424	0,752	0,405	1,000	
Тошнота	1а	60,0	72,0	80,0	32,0	< 0,001
	1β	51,9	70,4	74,1	22,2	< 0,001
		0,554	1,000	0,746	0,536	
Рвота	1а	28,0	32,0	36,0	24,0	0,644
	1β	14,8	14,8	25,9	22,2	0,455
		0,317	0,193	0,551	1,000	
Запоры	1а	52,0	28,0	28,0	48,0	0,188
	1β	66,7	25,9	14,8	37,0	< 0,001
		0,282	1,000	0,317	0,424	
Диарея	1а	48,0	72,0	72,0	24,0	< 0,001
	1β	33,3	74,1	81,5	25,9	< 0,001
		0,282	1,000	0,517	1,000	
Вздутие живота	1а	44,0	68,0	56,0	60,0	0,427
	1β	63,0	33,3	40,7	59,3	0,104
		0,171	0,012	0,271	0,957	

Примечание: p < 0,05 – данные статистически значимы

Таблица 2 - Динамика лабораторных показателей пациентов с ХВГС при проведении комбинированной ПВТ

Симптом		До ПВТ	4 неделя ПВТ	12 неделя ПВТ	24 неделя	p
		M±SD,95% ДИ/	M±SD,95% ДИ/	M±SD,95% ДИ/	M±SD,95% ДИ/	
		Me [Q ₁ – Q ₃]				
Лимфоциты	1а	26 [21-32]	39 [30-42]	30 [25-34]	29 [26-33]	0,006
	1β	27 [23-33]	36 [32-44]	30 [26-34]	26 [24-27]	0,005
	p	0,783	0,876	0,912	0,022	
Общий билирубин	1а	15 [7-18]	11 [8-16]	11 [9-13]	9 [6-12]	0,186
	1β	16 [11-19]	14 [7-15]	11 [8-14]	16 [12-17]	< 0,001
	p	0,469	0,971	0,805	0,004	
Прямой билирубин	1а	8±3 [6-9]	4±2 [3-5]	5±2 [4-6]	5±2 [5-6]	< 0,001
	1β	7±4 [6-9]	4±2 [3-5]	6±2 [5-7]	5±2 [4-6]	< 0,001
	p	0,565	0,986	0,105	0,647	
Щелочная фосфатаза	1а	83 [56 – 111]	88 [61 – 111]	71 [54 – 84]	69 [56 – 87]	0,008
	1β	58 [46 – 128]	58 [48 – 122]	56 [45 – 91]	59 [50 – 94]	< 0,001
	p	0,481	0,431	0,447	0,608	
ГГТП	1а	44 [31 – 59]	49 [45 – 64]	52 [49 – 64]	43 [36 – 50]	< 0,001
	1β	51 [42 – 68]	55 [46 – 69]	61 [52 – 72]	51 [43 – 58]	< 0,001
	p	0,26	0,341	0,178	0,038	

АлАТ	1a	22 [7 – 33]	12 [7 – 17]	15 [10 – 22]	10 [8 – 13]	0,123
	1β	24 [9 – 37]	16 [8 – 20]	13 [6 – 17]	10 [7 – 14]	0,024
	p	0,394	0,492	0,197	0,701	
АсАТ	1a	15 [8 – 29]	12 [7 – 23]	16 [11 – 20]	16 [11 – 17]	0,193
	1β	22 [11 – 34]	14 [8 – 20]	11 [8 – 18]	11 [9 – 12]	0,003
	p	0,284	0,634	0,252	0,002	

Примечание: $p < 0,05$ – данные статистически значимы

рованной противовирусной терапии показала статистически значимую динамику в группе ХВГ 1β генотипа ($p < 0,001$), тогда как динамика общего билирубина в группе субтипа 1a была статистически незначимой ($p = 0,186$). Следует отметить, что на 24 неделе наблюдения содержание общего билирубина в группах различалась статистически ($p = 0,004$). Анализ щелочной фосфатазы показал, что в обеих группах были выявлены статистически значимые изменения ($p = 0,008$, $p < 0,001$). Уровень ГГТП также, статистически значимо уменьшался в процессе проведения ПВТ в обеих группах ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (таблица №2).

Очевидным положительным результатом проведенной терапии оказалась динамика лабораторных показателей, характеризующих синдром цитолиза является уровень трансаминаз. Проведенный анализ показал, что в группе генотипа 1β отмечались статистически значимые изменения ($p = 0,024$) в динамике АлАТ, не наблюдавшаяся в группе 1a ($p = 0,123$). Показатель АсАТ также, показал статистически значимую динамику к улучшению во 2 группе ($p = 0,003$), тогда как в 1 группе динамика была статистически незначимой ($p = 0,193$) (таблица №2).

Удельный вес клинических симптомов в группах больных, инфицированных субтипами 1a и 1b, отличался незначительно.

Как следует из полученных данных исследования активности АлАТ и АсАТ в группах больных ХГС с различными субтипами HCV 1 генотипа, не было установлено достоверно значимой разницы этого показателя между группами до включения в исследование. По данным литературы инфицирование субтипом 1b HCV обуславливает в равной степени как ма-

нифестное, так и латентное течение ХГС и достоверно не связано с повышением активности трансаминаз, как и другие геноварианты HCV 1a и 2, при которых значительно чаще было отмечено латентное течение заболевания [5].

Проведение курса комбинированной противовирусной терапии показало удовлетворительную переносимость у пациентов серьезных побочных явлений, которые могли быть основанием для отмены противовирусной терапии не было зарегистрировано. Все пациенты закончили курс лечения. Появление безинтерфероновых пероральных схем является одним из наиболее выдающихся достижений медицины в последние годы. Это обусловлено не только высокой эффективностью (достигающей 100%) в более короткие сроки вне зависимости от стадии заболевания, генотипа вируса, полиморфизма гена IL28B, но и широким профилем безопасности, не соизмеримым с предшествующими интерферонсодержащими режимами [6]. Наиболее частые побочные эффекты, возникающие во время курса лечения, являются нетяжелыми, и как правило, купируются самостоятельно: слабость (25–30%), диарея (20–30%), головная боль (17–25%), инфекционные осложнения (15–20%), сыпь/кожный зуд (10–15%), тошнота/рвота (8–12%), анемия (3–65%) [6]. Заключение. Таким образом, эффективность 12-недельного режима терапии комбинацией софосбувира в сочетании с даклатасвиром у ранее не получавших лечения пациентов с ХГС 1-го генотипа составила 100%. При оценке клинических проявлений ХВГС зависимости от субтипов 1 генотипа статистически значимых различий выявлено не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Martinez M.A, Franco S. Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity. *Viruses*. 2020;13(1):41. doi: 10.3390/v13010041. PMID: 33383891; PMCID: PMC7824680.
- Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г. Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов. *Медицинский совет*. 2022;16(7):98–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-98-103>.
- Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;19(1):23. doi: 10.3390/ijms19010023. PMID: 29271914; PMCID: PMC5795974.
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25086286.
- Баранов А. В., Малеев В. В. Клиническая характеристика и показатели активности аминотрансфераз у больных хроническим гепатитом С, инфицированных различными генотипами HCV // *Инфекционные болезни*. – 2008. – Т. 6. – №. 3. – С. 11-13.
- Цирульникова О.М., Умрик Д.В. Противовирусная терапия гепатита С 1 генотипа после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(3):105-115. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-3-105-115>

REFERENCE

- 1 Martinez M.A, Franco S. Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity. *Viruses*. 2020;13(1):41. doi: 10.3390/v13010041. PMID: 33383891; PMCID: PMC7824680.
- 2 Cherepnin M.A, Cukanov V.V, Savchenko A.A, Vasjutin A.V, Kasparov Je.V, Tonkih Ju.L, Borisov A.G. Sопostavlenie kliniko-laboratornoj harakteristiki i chastoty fibroza pečeni u bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom S pervogo i tret'ego genotipov. *Medicinskij sovet*. 2022;16(7):98–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-98-103>.
- 3 Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;19(1):23. doi: 10.3390/ijms19010023. PMID: 29271914; PMCID: PMC5795974.
- 4 Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25086286.
- 5 Baranov A. V., Maleev V. V. Klinicheskaya harakteristika i pokazateli aktivnosti aminotferaz u bol'nyh hronicheskim gepatitom S, inficirovannyh razlichnymi genotipami HCV // *Infekcionnye bolezni*. – 2008. – Т. 6. – №. 3. – S. 11-13.
- 6 Cirul'nikova O.M, Umrik D.V. Protivovirusnaja terapija gepatita S 1 genotipa posle transplantacii pečeni. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2018;20(3):105-115. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-3-105-115>

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Искакова Айгерим Набиевна, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», phd1013@mail.ru <https://ORCID.org/0000-0002-8022-5212>

Астраханов Әкежан Рүстемұлы, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», astrakhanov.akezhan@mail.ru <https://ORCID.org/0000-0001-5363-3168>

Аманжанова Аигул Арыстанбаевна, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Айгуль Арыстанбаевна Аманжанова aygularystanbaevna@mail.ru <https://ORCID.org/0000-0002-6504-2418>

Нурланова Гульжанат Нурлановна, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», gul_88_25@mail.ru <https://ORCID.org/0000-0003-3313-514X>

Аманжолқызы Айнур, PhD, ассоциированный профессор, доцент кафедры нормальной физиологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», a.ainur.82@mail.ru <https://ORCID.org/0000-0002-1980-9032>.

Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель кафедры инфекционных болезней и детских инфекции НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», mksurmangazin@mail.ru <https://ORCID.org/0000-0002-1112-9948>