

УДК 616.36-002.12-036.12-085

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569990>

Т. В. Чабан¹, О. М. Усиченко¹, К. М. Усиченко¹, С. Я. Лаврюкова², Н. С. Пастерначенко²,
В. О. Мозгова², А. І Черкашина¹

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОТРОПНОЇ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Одеський національний медичний університет,
²КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» ОМР, м. Одеса.

Authors information:

Чабан Тетяна Володимирівна ORCID 0000-0001-6989-5816

Усиченко Катерина Миколаївна ORCID 0000-0002-2973-3852

Черкашина Аліса Ігорівна ORCID 0000-0002-0061-7348

Summary. Chaban T.V.¹, Usychenko O.M.¹, Usychenko K.M.¹, Lavryukova S.Ya.², Pasternachenko N.S.², Mozgova V.O.², Cherkashina A.I.¹. **MODERN ASPECTS OF ETIOTROPIC AND PATHOGENETIC THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS OF VIRAL ETIOLOGY.** – ¹*The Odessa National Medical University*; ²*Municipal Infection Hospital*; e-mail: usichenko2006@i.ua. The search for the most effective means of antiviral therapy in the treatment of patients with chronic hepatitis C remains relevant. The goal of etiotropic therapy of chronic viral hepatitis is to suppress viral replication and eradicate the pathogen from the patient's body. This contributes to reducing the progression of the disease, preventing the formation of cirrhosis of the liver, primary hepatocellular carcinoma, as well as improving the patient's quality of life. Combined antiviral therapy, which was carried out with interferon $\alpha 2$ or PEG-interferon in combination with ribavirin, did not always give a stable and long-lasting virological response. In addition, interferon drugs in combination with ribavirin have some side effects and contraindications, which prevent some patients from completing the course of treatment. The European Association for the Study of the Liver (EASL) recommends new options for antiviral therapy of chronic hepatitis C, based on the combined use of drugs with direct antiviral action, which allow increasing the effectiveness of treatment in all categories of patients. The action of drugs with direct antiviral action is aimed at suppressing the most important stages of the hepatitis C virus life cycle. It is known that in the process of hepatitis C virus replication, non-structural proteins play a leading role, which include the protease enzyme (NS3/NS4A), proteins NS5A and NS5B. According to these molecular targets, several groups of direct antiviral drugs have been developed: grazoprevir and simeprevir (NS3/NS4A inhibitors or protease inhibitors), daclatasvir and ledipasvir (NS5A inhibitors or replication complex inhibitors), sofosbuvir (NS5B inhibitors or nucleotide inhibitors). Therapy of patients with CHC using drugs with direct antiviral action is carried out in the form of a combination of drugs depending on different points of application of their action. It has been shown that there are universal combinations - for example, sofosbuvir with daclatasvir - that is, such drugs can be used for all genotypes of the hepatitis C virus. In the studies of many authors, the high efficiency and good tolerability of direct antiviral drugs in patients with chronic hepatitis C who received sofosbuvir in combination with ribavirin and pegylated interferon alpha 2-a were established, a stable virological response was achieved in 89-99% of patients. The using of direct antiviral drugs compared to the combination of pegylated interferon and ribavirin, in the treatment of chronic hepatitis C not only

increases the effectiveness of treatment, but also reduces its duration and the likelihood of side effects. The main direction of the search for modern therapy of chronic hepatitis of viral etiology is not only etiotropic agents that allow achieving a stable virological response in HCV infection, HBV infection, and mixed B+C infection, but also pathogenetic agents that contribute to the reversal of fibrotic changes in the liver, because direct antiviral drugs do not affect the fibrotic changes of the affected organ and cannot inhibit the process of liver fibrosis.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon, antiviral drugs with direct action.

Реферат. Чабан Т. В., Усиченко О. М., Усиченко К. М., Лаврюкова С. Я., Пастерначенко Н. С., Мозгова В. О., Черкашина А. І. **СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОТРОПНОЇ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).** Актуальним залишається пошук найбільш ефективних засобів протівірусної терапії в лікуванні хворих на хронічний гепатит С. Метою етіотропної терапії хронічних вірусних гепатитів є пригнічення реплікації вірусу та ерадикація збудника з організму хворого. Це сприяє зменшенню прогресування захворювання, попередженню формування цирозу печінки, первинної гепатоцелюлярної карциноми, а також покращенню якості життя хворого. Комбінована протівірусна терапія, яку проводили інтерфероном $\alpha 2$ або ПЕГ-інтерфероном у комбінації з рибавірином, не завжди давала стійку та тривалу вірусологічну відповідь. Крім того, препарати інтерферону в поєднанні з рибавірином мають деякі побічні ефекти і протипоказання, через що деяким пацієнтам не вдається пройти курс лікування до кінця. Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) рекомендує нові варіанти протівірусної терапії хронічного гепатиту С, засновані на комбінованому застосуванні препаратів прямої протівірусної дії, які дозволяють підвищити ефективність лікування у всіх категорій пацієнтів. Дія препаратів прямої протівірусної дії спрямована на придушення найважливіших етапів життєвого циклу вірусу гепатиту С. Відомо, що в процесі реплікації вірусу гепатиту С провідну роль відіграють неструктурні білки, до яких належать фермент протеаза (NS3/NS4A), білки NS5A та NS5B. Відповідно до цих молекулярних мішеней розроблено кілька груп прямих протівірусних препаратів: гразопревір і симепревір (інгібітори NS3/NS4A або інгібітори протеази), даклатасвір і ледіпасвір (інгібітори NS5A або інгібітори комплексу реплікації), софосбувір (інгібітори NS5B або інгібітори нуклеотидів). Терапія хворих на ХГС препаратами прямої протівірусної дії проводиться у вигляді комбінації препаратів залежно від різних точок прикладання їх дії. Доведено, що існують універсальні комбінації – наприклад, софосбувір з даклатасвіром – тобто такі препарати можна використовувати для всіх генотипів вірусу гепатиту С. У дослідженнях багатьох авторів встановлено високу ефективність та добру переносність прямих протівірусних препаратів у хворих на хронічний гепатит С, які отримували софосбувір у поєднанні з рибавірином і пегільованим інтерфероном альфа 2-а, стабільна вірусологічна відповідь була досягнута у 89-99 років. % пацієнтів. Застосування прямих протівірусних препаратів порівняно з комбінацією пегільованого інтерферону та рибавірину при лікуванні хронічного гепатиту С не тільки підвищує ефективність лікування, але й зменшує його тривалість та ймовірність побічних ефектів. Основним напрямом пошуку сучасної терапії хронічних гепатитів вірусної етіології є не лише етіотропні засоби, що дозволяють досягти стійкої вірусологічної відповіді при HCV-інфекції, HBV-інфекції та змішаній B+C-інфекції, а й патогенетичні засоби, що сприяють зворотному розвитку фіброзних змін у печінці, оскільки прямі протівірусні препарати не впливають на фіброзні зміни ураженого органу і не можуть пригнічувати процес фіброзу печінки.

Ключові слова: хронічний гепатит С, протівірусна терапія, інтерферон, препарати прямої протівірусної дії.

Пошук найефективніших засобів протівірусної терапії у лікуванні хворих на хронічний гепатит С залишається актуальним. Метою етіотропної терапії хронічних вірусних гепатитів є пригнічення вірусної реплікації та ерадикація збудника з організму

хворого. Це сприяє зменшенню прогресування хвороби, попередженню формування цирозу печінки, первинної гепатоцелюлярної карциноми, а також поліпшенню якості життя хворого. Комбінована протівірусна терапія, яка проводилась інтерфероном $\alpha 2$ або ПЕГ-інтерфероном в комбінації з рибавірином, не завжди давала стійку та тривалу вірусологічну відповідь. Крім того, препарати інтерферону спільно з рибавірином мають деякі побічні ефекти та протипоказання, що не дозволяє частіці пацієнтів завершити курс лікування. Останніми роками EASL рекомендує нові варіанти протівірусної терапії ХГС, що засновані на комбінованому використанні препаратів з прямої протівірусною дією, які дозволяють підвищити ефективність лікування у всіх категорій пацієнтів.

Метою етіотропної (протівірусної) терапії хронічних вірусних гепатитів є пригнічення вірусної реплікації та ерадикація збудника з організму хворого. Це сприяє зменшенню прогресування хвороби, попередженню формування цирозу печінки, первинної гепатоцелюлярної карциноми, а також поліпшенню якості життя хворого [1].

Однак, комбінована протівірусна терапія хворих на хронічний гепатит С, яка протягом декількох років проводилась стандартним інтерфероном $\alpha 2$ або ПЕГ-інтерфероном в комбінації з рибавірином, давала стійку вірусологічну відповідь тільки у 40-50% хворих з генотипом 1. У хворих на хронічний гепатит С з генотипами 2 та 3 стійка вірусологічна відповідь спостерігалася у 70-80% [2].

Встановлено, що препарати інтерферону спільно з рибавірином мають деякі побічні ефекти та протипоказання. До побічних ефектів відносяться тяжкі психічні розлади, депресія, тромбоцитопенія, анемія та інші.

Крім того, призначення інтерферону протипоказано хворим з аутоімунними захворюваннями, некомпенсованим цирозом печінки, легеневою або серцевою недостатністю [3].

Останніми роками Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) рекомендує нові варіанти протівірусної терапії хронічного гепатиту С (ХГС), що засновані на комбінованому використанні препаратів з прямої протівірусною дією, які дозволяють підвищити ефективність лікування у всіх категорій пацієнтів [4].

Дія препаратів прямої протівірусної дії направлена на пригнічення важливіших етапів життєвого циклу вірусу гепатиту С. Відомо, що в процесі реплікації вірусу гепатиту С провідну роль грають неструктурні білки, до яких відносяться фермент протеаза (NS3/NS4A), білки NS5A та NS5B.

Відповідно цим молекулярним мішеням, розроблено декілька груп препаратів прямої протівірусної дії: гразопревір та сімепревір (інгібітори NS3/NS4A або інгібітори протеази), даклатасвір та ледіпасвір (інгібітори NS5A або інгібітори комплексу реплікації), софосбувір (інгібітори NS5B або нуклеотидні інгібітори) [5].

Терапія хворих на ХГС з використанням препаратів прямої протівірусної дії проводиться в виді комбінації препаратів в залежності від різних точок прикладання їх дії. Так показано, що комбінація софосбувіра з даклатасвіром є універсальною та може бути використана при всіх генотипах вірусу гепатиту С [6].

Показано, що у хворих на хронічний гепатит С з 1 генотипом вірусу, що отримували курс подвійної протівірусну терапію (пегільований інтерферон- α в поєднанні з рибавірином), стійка вірусологічна відповідь була отримана у 73,56% пацієнтів. При цьому залежність між стійкою протівірусною відповіддю на лікування в безінтерфероновому режимі та носійство гену IL-28 не встановлена [2].

В дослідженнях багатьох авторів встановлена висока ефективність та добра переносність препаратів прямої протівірусної дії (ПППД) у хворих на хронічний гепатит С, які отримували софосбувір у комбінації з рибавірином та пегільованим інтерфероном альфа 2-а, стійка вірусологічна відповідь була досягнута у 89-99% пацієнтів [7].

Використання ПППД, порівняно з комбінацією пегільованого інтерферону та рибавірину, в терапії хронічного гепатиту С не тільки сприяє підвищенню ефективності лікування, а також зменшенню його тривалості та вірогідності появи побічних ефектів [5].

Однак, з появою препаратів прямої протівірусної дії, які мають принципово новий механізм дії проти вірусу гепатиту С, з'явилася нова проблема – вірусна резистентність. Цей феномен пов'язаний з формуванням мутацій, які змінюють властивості збудника,

противірусний препарат втрачає свою ефективність. В літературі є дані про низьку ефективність лікування хворих на хронічний гепатит С, які інфіковані природними рекомбінантними варіантами вірусу гепатиту С в структурі 2-ого генотипу вірусу RF24/1v. В зв'язку з цим рекомендується визначення всіх ізолятів 2-ого генотипу на основі аналізу фрагменту NS5B геному. Виявлення рекомбінантних форм HCV, можливо, дозволить підвищити ефективність противірусної терапії.

Ряд дослідників підкреслює, що у хворих на хронічний гепатит С з розвитком цирозу печінки навіть при досягненні стійкої противірусної відповіді після лікування препаратами прямої противірусної дії зберігається ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [8].

В останні роки в якості потенціальних мішеней для фармакологічного впливу розглядаються різні мікроРНК (міРНК). Хімічно синтезовані міРНК, які комплементарні ділянкам генів HCV, які кодуєть нуклеокапсидний білок та NS4B, пригнічують експресію відповідних білків вірусу.

Таким чином, антисмислові оленуклеотидні молекули до міРНК-122, наприклад, препарат миравирсин, можуть мати більший терапевтичний потенціал [9].

Відомо, що тривала персистенція вірусу гепатиту С та наслідки хронічного гепатиту С в багатьох випадках визначаються недостатністю клітинного імунітету. Провідна роль в ініціації Т-клітинного імунітету належить дендритним клітинам. Індукція сильної імунної відповіді за допомогою генерованих *ex vivo* дендритних клітин розглядаються в якості нової стратегії для отримання лікувальних вакцин при хронічному С [10].

В теперішній час відомо, що клітини імунної системи розпізнають молекулярні структури патогенів за допомогою спеціальних рецепторів вродженого імунітету, таких як TLRs, мембранні лектинові рецептори, цитоплазматичні NOD – подібні рецептори та інші [11].

Регуляція відповіді клітин на комбінований вплив декількох агоністів рецепторів, що розпізнають патоген, здійснюється різними шляхами: через інтеграцію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, зміною транскрипції генів, а також модифікацією білків.

На підставі даних про посилення імунної відповіді при активації декількох рецепторів, що розпізнають патоген, розробляються та впроваджуються в практику вакцинні ад'юванти, які вмикають декілька агоністів [12].

Сучасні напрямки лікування хронічного гепатиту В засновані на використанні аналогів нуклеозидів / нуклеотидів, таких як ламівудин, ентекавір, телбівудин. Перевагою аналогів нуклеозидів / нуклеотидів є виразна противірусна дія. Протягом року у деяких хворих розвивається швидкий рецидив. В зв'язку з цим, хворим на хронічний гепатит В з цирозом печінки та без нього, рекомендується довготривала терапія. Основним фактором, який знижує ефективність противірусної терапії аналогами нуклеозидів / нуклеотидів є розвиток резистентності вірусу [13].

Відомо, що основна причина переходу HBV – інфекції в хронічну форму – це персистенція в ядрі гепатоциту ковалентно замкнутої ДНК (ккзДНК). Така форма геному HBV характеризується високою стабільністю та зберігається в клітинах печінки незалежно від виду та тривалості терапії [14].

На підставі вивчення молекулярної біології HBV та його особливостями взаємодії з клітиною, розробляються нові підходи до терапії хронічного гепатиту В.

Одним з важливих критеріїв ефективності лікування хронічних захворювань печінки є зменшення виразності фіброзу. Фінальна стадія фіброзу – формування фіброзу печінки, загрозою для життя пацієнта являють його ускладнення, такі як печінково-клітинна недостатність та портальна гіпертензія [15].

Відомо, що основна роль у розвитку фіброзу печінки належить зірчатим клітинам печінки, які знаходяться у функціональному зв'язку з гепатоцитами та макрофагами печінки. Основою розвитку фіброзу є активація саме зірчатих клітин.

При ушкодженні гепатоцитів виділяються такі біологічно активні сполуки як цитокіни, перекиси, оксид нітрогену, тромбоактивуючий фактор, активатор плазміногену, інсуляноподібний фактор росту. Цитокінова система значно впливає на перебіг хронічних гепатитів вірусної етіології. Встановлено, що розвиток фібротичних та некротичних змін

пов'язаний з рівнем прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, TNF α . Крім того, при хронічних захворюваннях печінки має місце дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів [16].

В дослідженнях останніх років показана роль IL-17 в імунопатогенез хронічних дифузних захворювань печінки, а також в аутоімунних процесах. Головна мішень IL-17 – клітинистроми, епітелія та ендотелія, які під впливом цитокіну синтезують комплекс хемокінів (CXCL6, CXCL7, CXCL8), а також прозапальні цитокіни (IL-17M, IL-6, IL-17E). Встановлено, що IL-17 може не тільки стимулювати епітеліальні, ендотеліальні та фібробластні клітини до секреції регуляторів запалення, але й Т-клітинної та В-клітинної відповіді [17].

В деяких дослідженнях показана роль поліморфізму гена цитокіна *IL-17 (rs2275913 G197A)* в розвитку гепатоцелюлярної карциноми, що асоційована з хронічною HCV – інфекцією. Крім того, поліморфізм гену IL-17 має певний вплив на ефективність противірусної терапії за схемою пегільований інтерферон + рибавірін + софосбувір. При цьому відсутність вірусологічної відповіді на противірусну терапію за цією схемою асоціюється з генотипом *CC (rs 612242)*. Призначена противірусна терапія за умови досягнення вірусологічної відповіді супроводжувалася зниженням вмісту IL-17 в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С [18].

В дослідженнях деяких авторів показано, що прогресуванню фіброзу в значній мірі сприяють цитокіни, що пов'язані з CD4 \pm Th2- імунною відповіддю. Профібротичні властивості мають цитокіни, що асоціюються з Th2 та IL-12.

Трансформуючий фактор росту TGF β характеризується виразною протифібротичною дією, він діє через рецептори на мембрані міофібробластів на транскрипцію генів, що відповідають за синтез колагену I та III типів. При цьому протифібротичну дію виявляє TGF β макрофагального походження. При секреції Т-лімфоцитами TGF β виконує супресорну функцію [19].

В якості сироваткових маркерів фіброзних змін в печінці вивчаються різні типи колагену, ламінін, фібронектин, гіалуронова кислота, розчинні рецептори фібронектину, елементи систем, як регулюють синтез та деградацію екстрацелюлярного матриксу (матрикс металопротеази, її тканинні інгібітори та інші).

На теперішній час актуальною проблемою є можливість зворотного розвитку фіброзу та цирозу печінки, що сприятливо впливає як на життєвий прогноз, так і на можливість розвитку гепатоцелюлярної карциноми, а також покращує якість життя пацієнта [20].

Результати клінічних досліджень підтвердили можливість зворотного розвитку фіброзу печінки та терапевтичного впливу на процес фіброгенезу, в тому числі на стадії вже сформованого (вірусного або алкогольного) цирозу печінки. У ході терапії інтерфероном хворих на хронічний гепатит С спостерігалось зменшення або зникнення клінічних ознак фіброзу печінки. В літературних джерелах представлені результати досліджень, метою яких був вплив інтерферонотерапії на динаміку фіброзу печінки [21].

Основною причиною відмови від інтерфероновмістних схем є широкий спектр побочних ефектів: грипopodobний синдром, алергічні реакції, психічні розлади. Однак, інтерферон має багато позитивних характеристик: він не викликає мутацій, стимулює імунну відповідь організму людини, практично не вступає во взаємодію з іншими лікарськими засобами [5].

Основним напрямком пошуку сучасної терапії хронічних гепатитів вірусної етіології є не тільки етіотропні засоби, що дозволяють досягти стійкої вірусологічної відповіді при HCV – інфекції, HBV – інфекції, та мікст-інфекції В+С, а й патогенетичні засоби, що сприяють зворотному розвитку фібротичних змін печінки (рис. 1), оскільки ПППД не впливають на фібротичні зміни ураженого органу та не можуть пригальмувати процес фіброзу печінки.

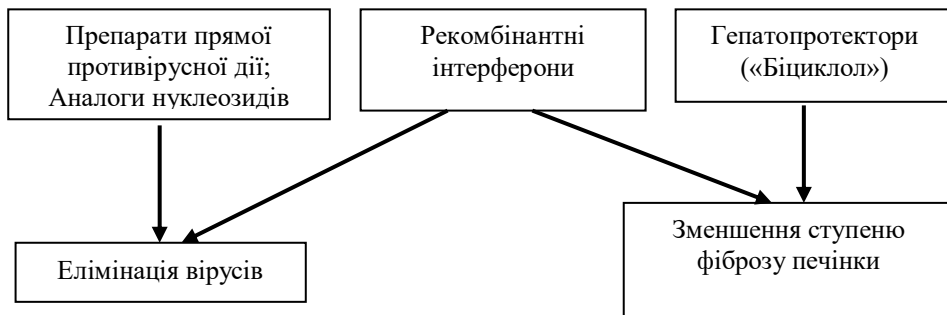


Рис. 1 Основні напрямки терапії хронічних вірусних гепатитів

Література/References:

1. Falade-Nwula O., Suarez-Cuervo C., Nelson D.R. et al. Hepatitis C virus infection as a systemic review. *Ann. Intern. Med.* 2017. №166(9). P.647-648. doi:10.1038/nature14891.
2. Рябоконт О. В., Калашник К. В., Лядська О.В. Ефективність подвійної протівірусної терапії та динаміка показників якості життя у хворих на хронічний гепатит С залежно від відповіді на лікування (За результатами виконання держпрограми в Запорізькій області). *Гепатологія*. 2017. №1. С. 22 - 31. [Ryabokon O. V., Kalashnyk K. V., Lyadska O. V. The effectiveness of dual antiviral therapy and the dynamics of quality of life indicators in patients with chronic hepatitis C depending on the response to treatment (According to the results of the implementation of the state program in the Zaporizhzhia region). *Hepatology*. 2017. No. 1. P. 22 - 31]
3. Bruno S., Di Marco V., Iavarone M. et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J. Hepatol.* 2016. №64(6). P.1217-1223. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.034.
4. Соляник І. В., Клименко Ж.Б., Федорченко С.В. Фактори, що впливають на ефективність трикомпонентного режиму терапії хворих на хронічний гепатит С, інфікованих HCV 3-ого генотипу. *Гепатологія*. 2019. №2. С. 12-20 [Solyanyk I.V., Klymenko Zh.B., Fedorchenko S.V. Factors affecting the effectiveness of the three-component regimen of therapy for patients with chronic hepatitis C infected with HCV genotype 3. *Hepatology*. 2019. No. 2. P. 12-20.]
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.* 2017;66(1):153–94. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
6. Benítez-Gutiérrez L., Barreiro P., Labarga P. et al. Prevention and management of treatment failure to new oral hepatitis C drugs. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016. №7(9). P. 1215-1223. doi:10.1080/14656566.2016.1182156.
7. Hézode C., Lebray P., Ledinghen V. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver. Int.* . 2017 Sep;37(9):1314-1324. doi: 10.1111/liv.13383.
8. Toyoda H., Kumada T., Tada T. et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J.Gastroentero.Hepatol.* 2015. №30(7). P.1183-1189. doi: 10.1111/jgh.12915.
9. Ree M H van der, Meer A J van der, Nuenen A C van et al. Miravirsens dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. №43(1). P. 102-113. doi: 10.1111/apt.13432.
10. Yun Zhou, Ying Zhang, Zhiqiang Yao et al. Dendritic cell-based immunity and vaccination against hepatitis C virus infection. *Immunology*. 2012. №136(4). P. 385-96. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03590.x.
11. Qian Liu, Jeak Ling Ding. The Molecular Mechanisms of TLR-signaling Cooperation in Cytokine Regulation. *Immunol. Cell. Biol.* 2016 №94(6). P. 538-42. doi: 10.1038/icb.2016.18.

12. Funk E., KottlilS., GilliamB., Talwani R.. Tickling the TLR7 to Cure Viral Hepatitis. *J. Transl. Med.* 2014. №12. P.129. doi: 10.1186/1479-5876-12-129.
13. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017. №67(2). P.370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
14. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut.* 2015. №64(12). P.1972-1984. doi:10.1136/gutjnl-2015-309809.
15. Pradat P., Trepo E., Potthoff A. et al. The cirrhosis risk score predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010. 51(1). P.356–7. doi: 10.1002/hep.23223.
16. Hengst J., Falk C. S., Schlaphoff V. et al. Direct-Acting Antiviral-Induced Hepatitis C Virus Clearance Does Not Completely Restore the Altered Cytokine and Chemokine Milieu in Patients With Chronic Hepatitis C. *The Journal of Infectious Diseases.* 2016. Volume 214, Issue 12. P. 1965–1974, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw457>
17. Cabral Milena, Santos Taciana, Santos <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969940/> - affiliation-2 Priscila et al. Immune response of Th17 associated cytokines by peripheral Mononuclear Cells From Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Cytokine.* 2018. № 102. P.200-205. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.015.
18. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Абрамов А.В., Рябоконт О.В. Вплив поліморфізму гену ІЛ-17 (*rs 612242*) на перебіг хронічного гепатиту С, ефективність противірусної терапії та динаміку вмісту ІЛ-17 в сироватці крові залежно від результатів лікування. *Гепатологія.* 2019. №4. С.28-39 [Kalashnyk K.V., Ryabokon Yu.Yu., Abramov A.V., Ryabokony O.V. *The influence of IL-17 gene polymorphism (rs 612242) on the course of chronic hepatitis C, the effectiveness of antiviral therapy and the dynamics of IL-17 content in blood serum depending on the results of treatment. Hepatology. 2019. No. 4. P.28-39.*]
19. Massagué J., Blain S. W., Lo R. S. TGFβ signaling in g control, cancer, and heritable disorders. *Cell.* 2000. №103. P. 295-309.
20. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. AASLD/IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Updated: July 6, 2016. Changes made September 16, 2016. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>.
21. Buonfiglioli F. Abstract LBP506 The international Liver Congress. *J.Hepatology.* 2016. №64 (1).

Робота надійшла в редакцію 08.10.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування