

GEPATIT C DAVOLASH CHORA TADBIRLARI

Muhiddinov Azamat Kamoliddin o'g'li

TTA davolash fakulteti talabasi.

Yodgorova Nodira Turg'unbayevna

TTA dotsent.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15826818>

Annotatsiya. Ushbu maqolada gepatit C virusi (HCV) infeksiyasining global sog'liq uchun ahamiyati, genotiplari, yuqish yo'llari va davolash usullarining zamonaviy yondashuvlari yoritilgan. Maqolada HCV infeksiyasining epidemiologiyasi, virion va genom tuzilishi, hamda virusning jigar faoliyatiga salbiy ta'siri keng tahlil qilinadi. Xususan, to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi antiviral vositalar (DAA) terapiyasining samaradorligi, ularning turli genotiplarga ta'siri va interferon asosidagi terapiyaga nisbatan ustunliklari muhokama qilingan. HCVni butunlay yo'q qilish uchun JSST tomonidan belgilangan maqsadlarga erishish yo'lida skrining, tashxis, profilaktika va doimiy monitoring zarurligi asoslab berilgan. Shuningdek, DAA terapiyasi bilan bog'liq rezistentlik, gepatotsellyulyar karsinoma (HCC) xavfi va noinvaziv biomarkerlar orqali monitoring masalalariga ham alohida e'tibor qaratilgan.

Kalit so'zlar: gepatit, genotip, virus, jigar, HCV.

Аннотация. В данной статье освещается значение инфекции вируса гепатита С (HCV) для глобального здоровья, его генотипы, пути передачи и современные подходы к методам лечения. В статье подробно анализируются эпидемиология инфекции HCV, структура вириона и генома, а также отрицательное влияние вируса на функцию печени.

В частности, обсуждается эффективность терапии прямого действия противовирусными средствами (DAA), их влияние на различные генотипы и преимущества по сравнению с интерфероновой терапией. Обоснована необходимость скрининга, диагностики, профилактики и постоянного мониторинга на пути достижения целей, установленных ВОЗ по полной ликвидации HCV. Также особое внимание уделяется вопросам резистентности, связанной с терапией DAA, риску гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и мониторингу с использованием неинвазивных биомаркеров.

Ключевые слова: гепатит, генотип, вирус, печень, HCV.

Annotation. In this article, the global health significance of Hepatitis C Virus (HCV) infection, its genotypes, transmission routes, and modern approaches to treatment are highlighted. The article provides a broad analysis of the epidemiology of HCV infection, the structure of the virion and genome, and the negative impact of the virus on liver function.

In particular, the effectiveness of directly acting antiviral (DAA) therapy, their effects on different genotypes, and their advantages over interferon-based therapy are discussed.

The necessity of screening, diagnosis, prevention, and continuous monitoring on the way to achieving the goals set by the WHO for complete elimination of HCV is substantiated.

Special attention is also given to issues such as resistance related to DAA therapy, the risk of hepatocellular carcinoma (HCC), and monitoring through non-invasive biomarkers.

Key words: hepatitis, genotype, virus, liver, HCV.

KIRISH QISMI YOKI DOLZARBLIK

HCV infeksiyasi global miqyosda sog'liqni saqlashning muhim muammosi bo'lib, umumiy tarqalishi 2,5 va 2,8% orasida o'zgarib turadi. Evropada HCV infeksiyasining o'rtacha tarqalishi 1,8% ni tashkil qiladi va seropozitiv aholining 72% yuqtiriladi. Oltita genotip aniqlangan, 1a/b dan 6 gacha raqamlangan, genotip 1b yovvoyi tipdagi virus sifatida tan olingan, bu esa kasallanish va davolanishga chidamliligi oshishi bilan bog'liq. Genotip 1 eng keng tarqalgan (Markaziy Evropada 70%, G'arbiy Evropada 55,1% va Sharqiy Evropada 68,1%). Ruminiya Evropada HCV eng ko'p tarqalgan, ammo so'nggi o'n yilliklarda pasayish tendentsiyasiga ega bo'lgan mamlakat sifatida tan olingan (1990 yilda 4,9%, 2010 yilda 3,23% va so'nggi ma'lumotlarga ko'ra 2,7%)[**Ratiu IA**]. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) 2030 yilga mo'ljallangan maqsadni qo'ydi: yangi HCV infeksiyalarini 90% va o'limni 65% kamaytirish orqali aholi salomatligiga tahdid sifatida HCV infeksiyasini bartaraf etish. JSSTning ushbu ulkan maqsadlariga erishish uchun infeksiyalangan shaxslarning kamida 90 foiziga tashxis qo'yish va virusli odamlarning kamida 80 foizini davolash kerak [**Fasano M**]. Gepatit C virusi (HCV) butun dunyo bo'ylab 58 million kishiga ta'sir qiladi. Dunyoda eng keng tarqalgan genotip 1-genotip bo'lib, u 83,4 million kishiga ta'sir qiladi. Qo'shma Shtatlarda genotip 1 eng keng tarqalgan genotip bo'lib, noxush oqibatlarning eng yuqori xavfi genotip 3. HCV ning tarqalishi ko'pincha shprits va ignalarni qayta ishlatish yoki almashish natijasida yuzaga keladi va opioid epidemiyasi tufayli tomir ichiga dori vositalarini yuboradigan odamlar soni tufayli eksponent ravishda ko'paydi. Surunkali hepatit C ning yangi holatlarining ikkita cho'qqisini 20-39 yosh va 55-70 yoshli bemorlarda ko'rish mumkin [**Hartley C**].

Asosiy qism

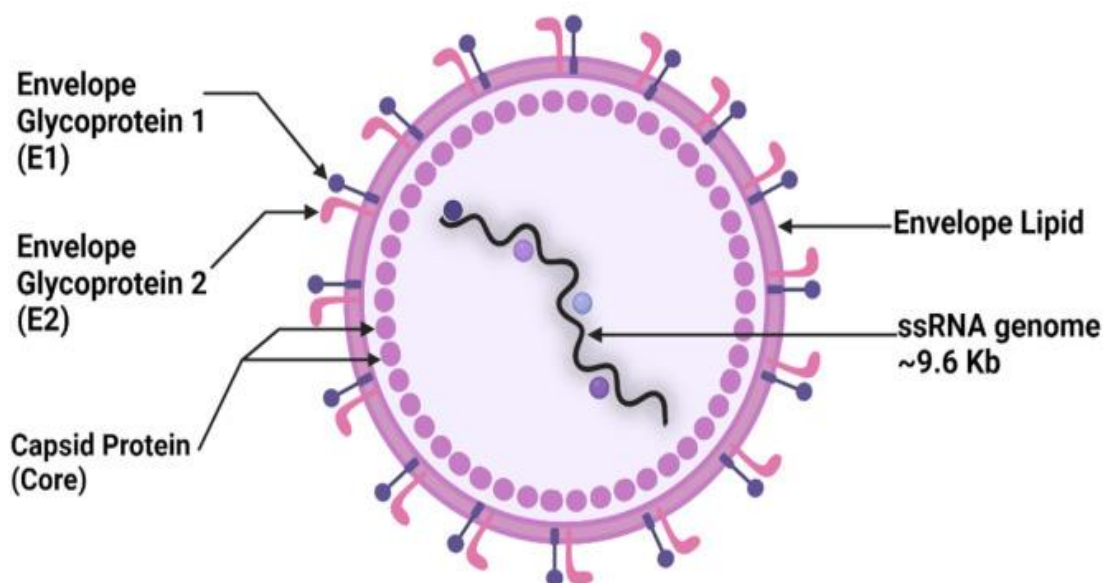
HCV haqida qisqacha ma'lumot

Gepatit C virusi (HCV) qon orqali yuqadigan patogen bo'lib, asosan jigarni zararlaydi. Yuqtirish infeksiyalangan qon bilan, birinchi navbatda, ifloslangan ignalar, tekshirilmagan qon quyish va yuqori xavfli jinsiy aloqalar orqali sodir bo'ladi. O'tkir HCV infeksiyasi engil yoki yo'q semptomlar tufayli ko'pincha sezilmaydi. Shu bilan birga, surunkali infektsiya jigarining og'ir asoratlariga olib kelishi mumkin, jumladan siroz, jigar etishmovchiligi va gepatotsellyulyar karsinoma (HCC). Natijada, HCV infeksiyasi global sog'liq uchun jiddiy muammo bo'lib, har yili taxminan 290,000 o'limga olib keladi. Ilgari davolab bo'lmaydigan deb hisoblangan, to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi virusga qarshi vositalar (DAA) terapiyasidagi yutuqlar HCVni davolashda inqilob qildi va ko'p hollarda davolanish tezligi 95% dan oshdi. 2030 yilga qadar hepatit C ni yo'q qilish bo'yicha Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining (JSST) siyosatiga erishish uchun asosiy zararlangan aholi ehtiyojlariga moslashtirilgan profilaktika, skrining, diagnostika va davolash dasturlarini o'z ichiga olgan ko'p qirrali sog'liqni saqlash strategiyasini talab qiladi.

HCV Virionining tuzilishi

HCV virioni musbat ma'noli, bir zanjirli RNK (ssRNK) genomiga ega bo'lgan kichik, o'ralgan virusdir. HCV kapsidi butunlay ikosahedral shaklni qabul qiluvchi yadro oqsilidan hosil bo'ladi. Kapsidning ichki yuzasi ssRNK genetik materialini bog'laydi, tashqi yuzasi esa virusli membrana yoki konvert bilan o'zaro ta'sir qiladi. Konvert ikki qatlamli lipid va ikkita glikoprotein E1 va E2 dan iborat. E1 va E2 oqsillari virusning biriktirilishi va xost hujayralariga kirishi uchun javobgardir.

1-rasm.



HCV ning tuzilishi. E: konvert glikoproteini; ssRNK: bir zanjirli RNK. <https://www.biorender.com/> saytida yaratilgan (2024-yil 8-sentabrda kirilgan).

HCV genomi

HCV genomi uzunligi taxminan 9600 nukleotid bo'lgan bir ipli, ijobiy ma'noli RNK molekulasidan iborat. Ushbu genom 3010 ta aminokislotadan iborat bitta ochiq o'qish ramkasini (ORF) kodlaydi, ular virusni ko'paytirish va tarjima qilish uchun zarur bo'lgan 5' va 3' tarjima qilinmagan hududlar (UTR) bilan qoplangan. 5' NTR ichki ribosoma kirish joyini (IRES) o'z ichiga oladi. HCV genomining tarjimasi bitta poliprotein ishlab chiqaradigan 5' UTR ichki ribosoma kirish joyidan (IRES) boshlanadi. Hujayra proteazlari bu poliproteinni parchalab, virus zarralarini hosil qiluvchi strukturaviy oqsillarni (yadro, E1 va E2) hosil qiladi. Virusli proteazlar strukturaviy bo'lmagan oqsillarni (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A va NS5B) ishlab chiqarish uchun poliproteinni yanada qayta ishlaydi [Le DHH].

HCV yuqishi

HCV yuqishi asosan kontaminatsiyalangan qon bilan bevosita aloqa qilish, jumladan xavfli inyeksiya usullari, jinsiy xulq-atvor va tomir ichiga giyohvand moddalarni iste'mol qilish orqali sodir bo'ladi. Transmissiya tarmoqlarining genetik tahlillari shuni ko'rsatdiki, bu kontaktga asoslangan yo'llar HCV epidemiyasining asosiy haydovchilari, ayniqsa Osiyoda. Tibbiy muolajalar paytida shpritslarni qayta ishlatish va yomon gigiena sharoitlari keng tarqalgan ko'plab kam ta'minlangan hududlarda xavfli in'ektsiya amaliyotlari asosiy tashvish bo'lib qolmoqda. Jinsiy yo'l, garchi kamroq tarqalgan bo'lsa-da, OIV bilan birgalikda yuqtirgan shaxslar orasida, ayniqsa gey va biseksual erkaklar populyatsiyalari orasida alohida tashvish uyg'otadi.

Bundan tashqari, giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchi odamlarda jinsiy yo'l bilan yuqtirish igna bilan almashish yoki boshqa yuqori xavfli xatti-harakatlar orqali sodir bo'lishi mumkin, bu HCV yuqish yo'llarini kuzatish va nazorat qilish harakatlarini murakkablashtiradi [Kaewdech A].

HCV davolash

O'tkir HCV infeksiyasi o'z-o'zidan cheklanadi yoki surunkali infeksiyaga olib kelishi mumkin. Surunkali HCV infeksiyasini davolash barqaror virusologik javob (SVR) orqali HCV RNKni yo'q qilish orqali amalga oshiriladi. SVR ga HCV RNK 12 haftalik terapiyadan so'ng qonda aniqlanmasa, antikor titrlarining pasayishi va jigar patologiyasining yaxshilanishi bilan erishiladi. To'liq og'iz orqali qabul qilinadigan DAAlar paydo bo'lgunga qadar, terapiyaning asosiy yo'nalishi in'eksion pegilatlangan interferon va ribavirin edi. Faqatgina 40% dan 60% gacha davolanishga qo'shimcha ravishda, ushbu davolash shakli ko'plab salbiy ta'sirlarga olib keldi, jumladan grippga o'xshash kasallik, neytropeniya, trombositopeniya, og'ir anemiya va neyrokognitiv ta'sir kabi gematologik ta'sirlar. DAAarning paydo bo'lishi bilan davolanish muddatini 48 haftadan 12 haftagacha qisqartirish, salbiy ta'sirlarni yaxshilash, davolanish tezligini 90% dan 97% gacha oshirish va in'ektsiya vositalariga bo'lgan ehtiyojni bartaraf etish bo'yicha katta yutuqlarga erishildi.

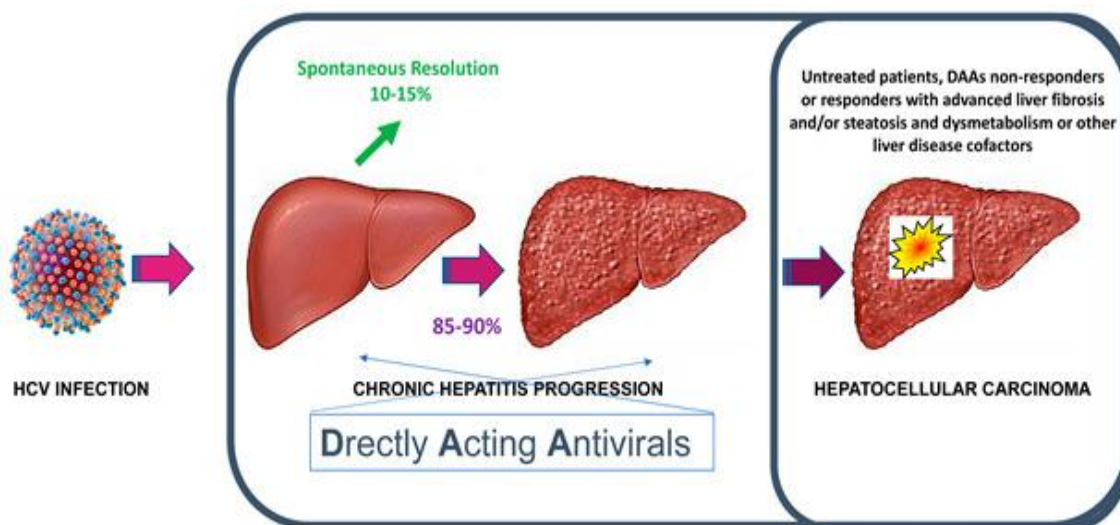
Hozirgi vaqtda DAA ning 3 klassi mavjud:

1. NS3/4 serin proteazalarini inhiye qiluvchi ikkinchi avlod proteaz inhibitörleri
2. Replikatsiya kompleksining shakllanishida hal qiluvchi element bo'lgan NS5A tarkibiy oqsiliga to'sqinlik qiluvchi NS5A inhibitörleri
3. NS5B polimeraza inhibitori bo'lajak virus nasl-nasabi uchun salbiy zanjirli oraliq mahsulotning transkripsiyasi uchun javob beradigan fermentni inhiye qiladi.

Ushbu 3 sinf HCV ning turli genotiplariga qarshi mustahkam davolash rejimini yaratish uchun turli kombinatsiyalarda qo'llaniladi.

Standart rejimlar genotip, davolash tajribasi va sirozning mavjudligi yoki yo'qligi asosida ribavirin bilan yoki ribavirinsiz 12 haftadan 24 haftagacha. Hozirgi DAA bilan, eng kam javob beradigan Genotip 3 infeksiyasi tez tezlashtirilgan fibroz rivojlanishi va gepatotsellyulyar karsinomaning yuqori chastotasi bilan bog'liq. Amerika Qo'shma Shtatlarida eng keng tarqalgan genotip bo'lgan 1-genotipda 4 ta davolash tasdiqlangan, ulardan 2 tasi kuniga faqat bitta tabletkani talab qiladi. Masalan, bitta tabletkada sofosbuvir va ledipasvirning kombinatsiyasi va bitta tabletkada sifatida grazoprevir va elbasvirning kombinatsiyasi. III va IV bosqichdagi klinik sinovlardagi ko'plab dorilar pan-genotipik potentsialga ega bo'lib, HCV genotipini tekshirish zaruriyatini yo'q qiladi. Har xil genotiplar uchun har bir rejimni belgilash ushbu mavzu doirasidan tashqarida [Basit H]. CD4+ va CD8+ T hujayralari patogen replikatsiyani inhiye qila oladigan sitokinlarni ishlab chiqarish va infeksiyalangan hujayralarni parchalash orqali patogenlardan himoya qilishda muhim rol o'ynaydi. HCV infeksiyasining tezkor nazorati periferik qonda CD4+ va CD8+ T hujayralarining kengayishi bilan belgilanadi. Birinchi olti oy davomida zaif T hujayralari javobi, ayniqsa CD4 + T hujayralari, doimiy infeksiyaning kuchli prognozidir. O'tkir bosqichda CD4 + T hujayralarining javobi juda keng bo'lib, asosan NS3 va NS4 tuzilmaviy bo'lmagan hududlarda joylashgan MHC II klassi cheklangan epitoplarning 10 sinfiga mo'ljallangan [Garbuglia AR].

Dastlabki DAA davolashdan keyin virusologik etishmovchiligi bo'lgan odamlarda RASning umumiy tarqalishi sofosbuvir/velpatasvir uchun 78,0% (95% ishonch oralig'i [CI]: 62,0-92,0), sofosbuvir/velpatasvir uchun 81,0% (95% CI: 67,0-93,0) va sofosbuvir/da (% CI09,% CI09:% 5:5) ni tashkil etdi. 70,0-87,0) glekaprevir/pibrentasvir uchun, NS5A inhibitörlerine nisbatan yuqori qarshilik bilan. Qayta davolash rejimlaridan so'ng virusologik nosozliklar bo'lganlar orasida RAS sofosbuvir/velpatasvir/voksilepravir uchun 93,0% (95% CI: 83,0-99,0) va glekaprevir/brentasvir / RAS5 virusiga chidamliligi uchun 100% (95% CI: 92,0-100) da mavjud edi. Surunkali HCV infeksiyasini davolash uchun tasdiqlangan bir nechta [Inzaule S]. DAA asosidagi rejimlar o'tkir/yaqinda orttirilgan HCV infeksiyasi bo'lgan bemorlarda baholangan. Masalan, REACT 6 haftalik sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) kursi 12 haftalik kursga nisbatan past emasligini ko'rsata olmagan ochiq yorliqli, randomizatsiyalangan, IV fazali sinov edi. HepNet 8 haftalik SOF/VEL kursi protokolga rioya qilgan bemorlar uchun samarali bo'lishini aniqlagan II bosqich, bir qo'lli tadqiqot edi. Bundan tashqari, ochiq yorliqli, bir qo'lli uchuvchi tadqiqot 6 haftalik glekaprevir/pibrentasvir (G/P) kursi samarali bo'lib qolganligini aniqladi, bu davolashdan keyingi 12-haftada (SVR12) 90% barqaror virusologik javobni ko'rsatdi. Nihoyat, surunkali HCV infeksiyasida bo'lgani kabi OIV bilan birgalikda infeksiyalangan bemorlarda bir nechta interferonsiz terapiyani o'rganish SVR12 ning 100% ni ko'rsatdi. Ushbu tadqiqotda umumiy aholi soni 38 kishini o'z ichiga oladi, bitta rejim bilan davolangan bemorlar soni 16 dan oshmaydi. Surunkali HCV infeksiyasi uchun tasdiqlangan DAA rejimlarining o'tkir/yaqinda orttirilgan sharoitda qo'llanilishiga oid dalillar mavjud bo'lsa-da, o'tkir HCV infeksiyasida qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi. Ushbu intervensional bo'lmagan, retrospektiv tadqiqot o'tkir HCV infeksiyasi tasdiqlangan kattalar va o'smirlarda interferonsiz, to'liq og'iz orqali DAA G/P ning 8 haftalik kursining samaradorligi va xavfsizligini baholash uchun mo'ljallangan [Pol S]. Jigar shikastlanishining asosiy etiologik omilini olib tashlashni o'z ichiga olgan DAA terapiyasining samaradorligi, hatto surunkali jigar kasalligi bilan og'rigan bemorlarda terapiya boshlanganda, odatda kasallikning bir tomonlama rivojlanishi kontseptsiyasida kontseptsiyalangan CHC ning tabiiy tarixini butunlay o'zgartirdi.



DAAlar davrida, antiviral terapiyaga barqaror javob berishning yuqori tezligini hisobga olgan holda, klinik-patologik natijaning eng keng tarqalgan traektoriyasiga jigar kasalliklarining regressiyasi va sirozning qayta kompensatsiyasiga aylandi, bu hatto transplantatsiyaga nomzodlar ro'yxatidan chiqarishga imkon beradi. Shunday qilib, jigar kasalliklari regressiyasi va sirozni qayta kompensatsiya qilishning yangi tushunchalarini belgilash bo'yicha konsensus yaratish uchun yangi harakatlar olib borilmoqda. Kelajakdagi tadqiqotlar jigar rekompensatsiyasining tabiiy tarixi va kasallikning regressiyasining molekulyar mexanizmlari, shu jumladan gistologiyada sirozli lezyonlarni qayta qurish, shuningdek modifikatsiya qiluvchi omillar va potentsial noinvaziv biomarkerlarni baholash uchun yangi yoritishni talab qiladi [Brunetto MR]. To'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi virusga qarshi vositalarning (DAA) paydo bo'lishi bir necha mamlakatlarda gepatit C virusi (HCV) infeksiyasiga yondashuvni tubdan o'zgartirdi, bu gepatotsellyulyar karsinomaning (HCC) asosiy sababidir. Shu nuqtai nazardan, interferon (IFN) asosidagi terapiya bilan, interferon (IFN) asosidagi terapiyalar bilan barqaror virusologik javob (SVR), ya'ni davolash tugaganidan keyin 12-24 xaftada aniqlanmaydigan HCV-RNKga erishish HCC bilan kasallanishni kamaytiradi. Biroq, so'nggi ma'lumotlar IFNsiz davolanishdan keyin (masalan, yuqorida aytib o'tilgan DAA rejimlari) so'ng HCC xavfini oshirdi. Ushbu tendentsiyani tushuntirish uchun taklif qilingan mexanizmlardan biri HCV virusi yukining keskin kamayishi natijasida o'smaga qarshi javobning deregulyatsiyasini o'z ichiga oladi, bu oldindan mavjud neoplastik klonlarning progressiv rivojlanishiga yordam beradi. Shu nuqtai nazardan, DAAlarning dastlabki davrida sifatli istiqbolli randomizatsiyalangan klinik sinovlarning va tegishli rejalashtirilgan klinik maqsadlarning yo'qligi dastlab ma'lumotlarning talqinini murakkablashtirdi. Shunga qaramay, asosiy dalillar DAAlarning o'z-o'zidan kanserogen ta'sirga ega emasligini ko'rsatadi. Buning o'rniga, ular antiviral davolanish vaqtida kam baholangan ilgari mavjud bo'lgan neoplastik jigar kasalliklarining erta paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin. Shuning uchun, HCV infeksiyasi bo'lgan bemorlar sirroz va keyingi HCC oldini olish uchun DAA terapiyasini boshlashlari kerak. Shu bilan birga, preparatni qo'llashdan oldin HCCni istisno qilish uchun keng qamrovli skrining tavsiya etiladi, ayniqsa siroz yoki boshqa jiddiy jigar kasalliklari bo'lgan bemorlarda. Bundan tashqari, virusni yo'q qilish davom etayotgan jigar kasalligi va HCC ehtimolini butunlay yo'q qilmagani uchun, hatto SVR ga erishgandan keyin ham, yuqori xavfli bemorlarga umrbod monitoring o'tkazish tavsiya etiladi [Smirne C]. DAA ning yuqori samaradorligi va xavfsizligi profiliga mos ravishda, davolanishning muvaffaqiyati darajasi 94% ni tashkil etdi va bu ishda DAA bilan bog'liq noxush hodisalar kuzatilmadi. Jigar fermentlari darajasi DAA dan keyin pasayib ketdi, bu HCV bilan bog'liq jigar yallig'lanishining hal qilinishini aks ettiradi. Oldingi tadqiqotlar SVR bilan DAA so'ng gemoglobin darajasi, umumiy leykotsitlar soni va trombositlar soni ortganini ko'rsatdi, ammo bu o'zgarishlar bu erda kuzatilmadi. Oldingi tadqiqotlarda tasvirlangan gematologik foydalar jigar fibrozi, portal gipertenziya va SVR dan keyin surunkali kasallik bilan bog'liq bo'lgan anemiyaning yaxshilanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Ushbu gematologik o'zgarishlar ushbu tadqiqotda kuzatilmadi, chunki bizning ishtirokchilarimiz nisbatan yosh MSM bo'lib, normal gematologik parametrlarga ega va DAA boshlanishidan oldin jiddiy jigar asoratlari yo'q edi.

Shunga qaramay, biz HCV-monoinfektsiyali va OIV / HCV bilan kasallangan ishtirokchilar bilan olib borilgan tadqiqotlarda qayd etilganidek, SVRdan keyin umumiy xolesterin, triglitserid va LDL darajasining oshishini kuzatdik. HCV infektsiyasi LDL retseptorlari ifodasini faollashtirish va jigar steatozida ishtirok etgan oqsillarni modulyatsiya qilish orqali umumiy xolesterin va LDL darajalarining pasayishi bilan bog'liq. Shunday qilib, HCV eradikatsiyasidan keyin bu jarayonlarning teskarisi sarum lipid darajasining paradoksal o'sishiga olib kelishi mumkin [Ocampo F]. HCV uchun to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi antiviral vositalarning (DAA) rivojlanishi davolashda inqilobga olib keldi, 90% dan yuqori davolash darajasi. Davolash rejimlarida har doim NS5A inhibitori [pibrentasvir (PIB), velpatasvir (VEL) yoki ledipasvir (LED)] va NS3/4A proteaz inhibitori glekaprevir (GLE) (nomi Maviret klinikasida qo'llaniladi) yoki nukleotid analogi sofosbuvir (SOF) yoki EH5 ni inhibe qiluvchi sofosbuvir (SOF) mavjud. Dorilarning barcha uch klassini o'z ichiga olgan uch karrali kombinatsiya ham mavjud [voxilaprevir (VOX), velpatasvir va sofosbuvir; klinikada ishlatiladigan nom Vosevi]. NS5A ingibitorlari tegishli kalamush gepasivirusi (RHV) va NS3/4A proteaz inhibitörleri uchun ta'siri sezilarli darajada pasaygan bo'lsa-da, sofosbuvir RHV replikatsiyasini bostirishi mumkin. Bundan tashqari, NS3 / 4A proteaz inhibitörleri HPgV-1 ning proteaz faolligiga hech qanday ta'sir ko'rsatmaganligi xabar qilingan. HPgV-1 HCV etuk oqsillari NS3/4A, NS5A va NS5B gomologlariga ega bo'lganligi sababli, virus HCVni davolash yoki HCV klirensi paytida immun tizimining faollashuvidan ta'sirlanishi mumkin. DAAlar kiritilishidan oldingi davrda interferon HCVni davolash uchun yakka o'zi yoki ribavirin (RBV) bilan birgalikda ishlatilgan. Shu munosabat bilan, HPgV-1 bilan koinfektsiyalash bo'yicha tadqiqotlar interferonning pegivirus koinfektsiyasini tozalash potentsialiga ega ekanligini aniqladi [Fahnøe U]. Dori-darmonlar bemorga farmakodinamik jihatdan nafaqat ijobiy, balki neytral yoki hatto salbiy ta'sir ko'rsatadi. To'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi virusga qarshi vositalar (DAA) paydo bo'lishidan oldin bemorlar interferon (pegilatlangan yoki yo'q) plyus yoki minus ribavirin terapiyasi bilan davolangan [Hartley C]. To'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi virusga qarshi vositalar (DAA) mavjudligi bemorlarning turli toifalarida, shu jumladan dekompensatsiyalangan sirozli bemorlarda (IFN kontrendikatsiyalangan) SVR tezligini sezilarli darajada oshirdi, shu bilan birga rivojlangan jigar kasalligi bo'lgan bemorlarda HCV infektsiyasining kursini o'zgartirdi. DAAlar oxirgi bosqichdagi jigar kasalliklarining yuqori chastotasi va o'limini kamaytirishi kutilmoqda. DAAlarning HCC va dekompensatsiyalangan sirozga ta'siri haqida ma'lumotlar paydo bo'la boshladi va bu natijalar sezilarli darajada kamayishi haqida dalillar mavjud. Biroq, ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, DAA asosidagi davolash rejimlari HCC xavfini kamaytirmaydi, aksincha, hatto xavfni oshirishi mumkin. Biroq, Xitoyda DAA davolashning uzoq muddatli kuzatuv yo'q. Nihoyat, surunkali HCV infektsiyasi va sirrozi bo'lgan yuqori xavfli populyatsiyada SVR ning foydali ta'siri ham barcha sabablarga ko'ra o'limni kamaytirishga olib keladimi yoki yo'qmi, aniq emas [Zhu X]. 1989 yilda qon mahsuloti skrining tahlillari va gemovigilansiya tizimlarining joriy etilishi bilan qon xavfsizligi keskin yaxshilandi, bu esa HCV uchun xavf omillarining sezilarli o'zgarishiga olib keldi. Hozirgi vaqtda HCV yuqishining asosiy yo'li in'eksion giyohvand moddalarni iste'mol qilish orqali, ayniqsa yoshlar orasida, o'tkir HCV holatlarining 53% va surunkali HCV holatlarining 64% ni tashkil qiladi.

Boshqa muhim yo'llar orasida nozokomial uzatish va jinsiy yo'l bilan yuqtirish, ayniqsa MSM orasida[Simão M]. 2024-yilda chop etilgan Evropa bolalar gastroenterologiyasi hepatologiyasi va ovqatlanish jamiyati (ESPGHAN) so'nggi tavsiyalari mumkin bo'lgan eng qisqa davolanish muddati (agar mavjud bo'lsa) bilan pan-genotipik, ribavirinsiz rejimlardan foydalanishni tavsiya qiladi. Bundan tashqari, davolanishni boshlashdan oldin bemorlar davolanishga mos kelmasligi sababli yutish qobiliyatini baholashdan o'tishlari kerak. Rejimlar qarshilikni oldini olish uchun ikki xil DAA sinflarining kombinatsiyasini o'z ichiga oladi[Goh L.

Birinchidan, tan olish kerakki, HCV qayta infeksiyasi DAA davolash ko'lemi kengaygan sari, ayniqsa, yuqish xavfi yuqori bo'lgan populyatsiyalar orasida sodir bo'ladi. Dastlabki o'sish bo'lishi mumkin bo'lsa-da, populyatsiya darajasida HCV RNK tarqalishining pasayishi bilan qayta infeksiyalanish darajasi kamayadi. Matematik modellash va empirik dalillar HCVni infektsiya qiluvchi odamlarda profilaktika sifatida HCV davolash muvaffaqiyatini, shu jumladan qayta infeksiyani kamaytirishni ko'rsatdi. Muvaffaqiyatli HCV yo'q qilish strategiyasi buni oldindan ko'rishi kerak va klinisyenlar ham, siyosatchilar ham tushkunlikka tushmasliklari kerak, lekin ularning yondashuviga kuzatuv, oldini olish va qayta infeksiyani boshqarishni kiritishga tayyor bo'lishlari kerak[Martinello M]. Jigar transplantatsiyasi va ribavirin va interferon bilan davolashdan so'ng virusli subpopulyatsiyalarning saqlanishi muhim kuzatuv bo'lib, transplantatsiya yoki davolanishdan oldin mavjud bo'lgan aniq subpopulyatsiyalar oylar yoki yillar o'tib qayta paydo bo'ladi. Ko'pgina HCV infeksiyalarini davolashda yuqori samarali bo'lgan DAAlarning tez va ommaviy ravishda tarqalishini hisobga olsak, asosiy savol shundaki, davolanish muvaffaqiyatsiz bo'lgan ozchilikda alohida subpopulyatsiyalar saqlanib qoladimi. Bu savolga javob berish uchun biz DAA davolashda muvaffaqiyatsizlikka uchragan bemorlardan uzunlamasına to'plangan namunalardan butun genomning chuqur ketma-ketligi ma'lumotlarini tahlil qildik. Ma'lumotlarning qisqa muddatli o'qilishi tufayli biz subpopulyatsiyalarni aniqlash va agar ular mavjud bo'lsa, ularning evolyutsiya tezligini aniqlash uchun turli xil tahliliy usullardan foydalandik. Topilmalar natijasida biz HCV virusli populyatsiyalarining xost ichidagi evolyutsion tahlillari standart sifatida nasldan xabardor bo'lishi kerakligini taklif qilamiz[Zhao L]. Krioglobulinemiya, teri toshmasi, glomerulonefrit va qalqonsimon bez anomaliyalarini o'z ichiga olgan HCV infeksiyasining ekstrahepatik belgilari bo'lgan bemorlar uzoq muddatli morbidlik va o'lim xavfini kamaytirish uchun erta DAA terapiyasini ko'rib chiqishlari kerak.

Xuddi shunday, rivojlangan jigar fibrozisi bo'lgan shaxslar kasallikning rivojlanishini oldini olish uchun DAA davolashni boshlashning afzalliklari haqida maslahat berishlari kerak[Ferreira J]. G'arb dunyosida keng tarqalgan yaxshi tavsiflangan epidemiya subtiplaridagi DAAlarga qarshilik bilan bog'liq bo'lgan pozitsiyalarda 3 ta yangi variantda aminokislota tarkibini o'rganib chiqdik. Pt1 va Pt2 ning NS3 genida biz 1a, 1b, 2b, 3a va 4d kichik turlarida qarshilik bilan bog'liq bo'lgan aminokislotalarni almashtirish - 36L, 80K va 168E -ni kuzatdik. Shunisi e'tiborga loyiqki, 1a dan tashqari barcha kichik tiplarda 36L yovvoyi tur, 80K esa hozirgi kunga qadar ma'lum qilingan 4 ta kichik tipdagi 8a turidagi yovvoyi tur va ularning barchasi DAA bilan muvaffaqiyatli davolangan. Xuddi shunday, NS5A genida 1a, 1b, 2b va 4d da qarshilik bilan bog'liq bo'lgan aminokislotalarning 28V, 30S, 92S va 93S almashtirishlari barcha 3 bemorda aniqlandi.

Shunisi e'tiborga loyiqki, 30S, 92S va 93S ham 8a kichik turida yirtqich tipdir. Bundan farqli o'laroq, Pt1da NS5B genida qarshilik bilan bog'liq bo'lgan bitta aminokislota o'rnini bosuvchi 159F kuzatilgan [Mbisa JL].

XULOSA

Gepatit C virusi inson salomatligi uchun jiddiy tahdid bo'lib, uning global darajadagi yuqori tarqalishi, surunkali shaklga o'tish ehtimoli va og'ir jigar asoratlariga olib kelishi uni jahon sog'liqni saqlash tizimi uchun dolzarb muammoga aylantiradi. Maqolada HCV infeksiyasining virologik asoslari, zamonaviy tashxis usullari va innovatsion davolash strategiyalari atroflicha yoritildi. Ayniqsa, to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi antiviral preparatlar (DAA) yordamida erishilayotgan yuqori samaradorlik, davolash protokollarining takomillashuvi va individual yondashuvlarning ahamiyati tahlil qilindi.

JSST tomonidan ilgari surilgan hepatit Cni yo'q qilish bo'yicha global strategiyalarni amalda qo'llash, aholining xabardorligini oshirish, skrining va erta diagnostika choralari kuchaytirish orqali virusning tarqalishini nazorat qilish imkoniyati mavjud. Shu boisdan, hepatit C ga qarshi kurashda sog'liqni saqlash tizimlari, ilmiy tadqiqotlar va ijtimoiy sog'lomlashtirish dasturlarining uzviy hamkorligi muhim ahamiyat kasb etadi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. Le DHH, Kanokudom S, Nguyen HM, Yorsaeng R, Honsawek S, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Hepatitis C Virus-Core Antigen: Implications in Diagnostic, Treatment Monitoring and Clinical Outcomes. *Viruses*. 2024 Nov 29;16(12):1863. doi: 10.3390/v16121863. PMID: 39772172; PMCID: PMC11680303.
2. Ratiu IA, Mihaescu A, Olariu N, Ratiu CA, Cristian BG, Ratiu A, Indries M, Fratila S, Dejeu D, Teusdea A, Ganea M, Moisa C, Marc L. Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients in the Era of Direct-Acting Antiviral Treatment: Observational Study and Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Dec 21;60(12):2093. doi: 10.3390/medicina60122093. PMID: 39768975; PMCID: PMC11678887.
3. Fahnøe U, Madsen LW, Christensen PB, Sølund CS, Møllerup S, Pinholt M, Weis N, Øvrehus A, Bukh J. Effect of direct-acting antivirals on the titers of human pegivirus 1 during treatment of chronic hepatitis C patients. *Microbiol Spectr*. 2024 Sep 3;12(9):e0064124. doi: 10.1128/spectrum.00641-24. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39051781; PMCID: PMC11370240.
4. Fasano M, Ieva F, Ciarallo M, Caccianotti B, Santantonio TA. Acute Hepatitis C: Current Status and Future Perspectives. *Viruses*. 2024 Nov 6;16(11):1739. doi: 10.3390/v16111739. PMID: 39599853; PMCID: PMC11599108.
5. Hartley C, Van T, Karnsakul W. Direct-Acting Antiviral Agents in Prevention of Maternal-Fetal Transmission of Hepatitis C Virus in Pregnancy. *Pathogens*. 2024 Jun 16;13(6):508. doi: 10.3390/pathogens13060508. PMID: 38921805; PMCID: PMC11206561.
6. Zhu X, Jia L, Yue M, Zhang A, Xia X, Yu R, Chen H, Huang P. DAA treatment for HCV reduce risk of hepatocellular carcinoma: a 10-years follow-up study based on Chinese patients with hepatitis C. *Sci Rep*. 2024 Oct 10;14(1):23760. doi: 10.1038/s41598-024-75280-w. PMID: 39390065; PMCID: PMC11467374.

7. Zhao L, Hall M, Giridhar P, Ghafari M, Kemp S, Chai H, Klenerman P, Barnes E, Ansari MA, Lythgoe K. Genetically distinct within-host subpopulations of hepatitis C virus persist after Direct-Acting Antiviral treatment failure. *PLoS Pathog.* 2025 Apr 1;21(4):e1012959. doi: 10.1371/journal.ppat.1012959. PMID: 40168433; PMCID: PMC11981120.
8. Smirne C, Crobu MG, Landi I, Vercellino N, Apostolo D, Pinato DJ, Vincenzi F, Minisini R, Tonello S, D'Onghia D, Ottobrelli A, Martini S, Bracco C, Fenoglio LM, Campanini M, Berton AM, Ciancio A, Pirisi M. Chronic Hepatitis C Infection Treated with Direct-Acting Antiviral Agents and Occurrence/Recurrence of Hepatocellular Carcinoma: Does It Still Matter? *Viruses.* 2024 Dec 10;16(12):1899. doi: 10.3390/v16121899. PMID: 39772206; PMCID: PMC11680226.
9. Mbisa JL, Lapp Z, Bibby DF, Phillips LT, Manso CF, Packer S, Simmons R, Harris K, Mohan J, Chinnappan L, Leitner T, Bradshaw D. Identification of 2 Novel Subtypes of Hepatitis C Virus Genotype 8 and a Potential New Genotype Successfully Treated With Direct Acting Antivirals. *J Infect Dis.* 2024 Dec 16;230(6):e1254-e1262. doi: 10.1093/infdis/jiae253. PMID: 38717937; PMCID: PMC11646602.
10. Brunetto MR, Bonino F. The Natural History of Hepatitis C Virus Infection and Disease in the Era of Curative Therapy with Direct-Acting Antivirals. *Viruses.* 2025 Feb 26;17(3):319. doi: 10.3390/v17030319. PMID: 40143248; PMCID: PMC11945315.
11. Basit H, Tyagi I, Koirala J. Hepatitis C. 2023 Mar 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 28613647.
12. Pol S, Thompson AJ, Collins M, Venier E, Cotte L, Laguno Centeno M, Mera J, Reiberger T, Burroughs M, Semizarov DG, Iacob AM, Welhaven A, Fredrick LM, Doyle JS. Effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in the treatment of patients with acute hepatitis C: A single-arm retrospective study. *Hepatology.* 2025 Mar 1;81(3):1006-1018. doi: 10.1097/HEP.0000000000000923. Epub 2024 May 20. PMID: 38768260; PMCID: PMC11825497.
13. Ocampo F, Sacdalan C, Pinyakorn S, Paudel M, Wansom T, Poltubtim N, Sriplienchan S, Phanuphak N, Paul R, Hsu D, Colby D, Trautmann L, Spudich S, Chan P; RV254/SEARCH 010 Study Team. Neuropsychiatric and laboratory outcomes of hepatitis C treatment in an early-treated HIV cohort in Thailand. *AIDS Res Ther.* 2025 Feb 19;22(1):20. doi: 10.1186/s12981-025-00707-x. PMID: 39972347; PMCID: PMC11841302., Sacdalan C, Pinyakorn S, Paudel M, Wansom T, Poltubtim N, Sriplienchan S, Phanuphak N, Paul R, Hsu D, Colby D, Trautmann L, Spudich S, Chan P; RV254/SEARCH 010 Study Team. Neuropsychiatric and laboratory outcomes of hepatitis C treatment in an early-treated HIV cohort in Thailand. *AIDS Res Ther.* 2025 Feb 19;22(1):20. doi: 10.1186/s12981-025-00707-x. PMID: 39972347; PMCID: PMC11841302.
14. Inzaule S, Easterbrook P, Latona A, Ford NP, Irving W, Matthews PC, Vitoria M, Duncombe C, Giron A, McCluskey S, Lesi O, Tchamgoue S, Halford R, Adda D, Thomson E, Dusheiko G, Jordan MR. Prevalence of Drug Resistance Associated Substitutions in Persons With Chronic Hepatitis C Infection and Virological Failure Following Initial or Re-treatment With Pan-genotypic Direct-Acting Antivirals: A Systematic Review and

- Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2024 Dec 17;79(6):1437-1446. doi: 10.1093/cid/ciae431. PMID: 39361017; PMCID: PMC11650865.
15. Martinello M, Matthews GV. Reinfection After Hepatitis C Virus Treatment-Keep Testing, Keep Treating. JAMA Netw Open. 2024 Aug 1;7(8):e2430290. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.30290. PMID: 39186277.
 16. Simão M, Gonçalves C. Hepatitis C Virus Infection in Europe. Pathogens. 2024 Sep 28;13(10):841. doi: 10.3390/pathogens13100841. PMID: 39452713; PMCID: PMC11510056.
 17. Goh L, Hardikar W. Hepatitis C in Children-An Asia-Pacific Concise Perspective. Pathogens. 2024 Oct 1;13(10):860. doi: 10.3390/pathogens13100860. PMID: 39452731; PMCID: PMC11510634.
 18. Garbuglia AR, Pauciullo S, Zulian V, Del Porto P. Update on Hepatitis C Vaccine: Results and Challenges. Viruses. 2024 Aug 21;16(8):1337. doi: 10.3390/v16081337. PMID: 39205311; PMCID: PMC11359353.
 19. Ferreira J, Sheflin-Findling S. Update on Pediatric Hepatitis C Infection. Curr Gastroenterol Rep. 2025 Feb 28;27(1):18. doi: 10.1007/s11894-024-00955-3. PMID: 40019674; PMCID: PMC11870864.
 20. Kaewdech A, Charatcharoenwitthaya P, Piratvisuth T. Asian Perspective on Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Elimination. Viruses. 2024 Dec 29;17(1):34. doi: 10.3390/v17010034. PMID: 39861823; PMCID: PMC11768638.