

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ

«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Белый Петр Александрович

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ
И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор Маев И.В.;
доктор медицинских наук
Дудина К.Р.

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	22
1.1. Проблема хронического гепатита С. Текущее состояние.....	22
1.2. Коморбидность как фактор прогрессирования хронического заболевания печени при HCV-инфекции.....	31
1.3. Генетические факторы, влияющие на прогрессирование хронического заболевания печени при HCV-инфекции.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	60
2.1. Дизайн исследования.....	60
2.2. Методы исследования.....	68
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	76
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	78
3.1. Анализ сопутствующей патологии больных хроническим гепатитом С.....	78
3.1.1. Сравнительная характеристика больных хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени.....	78
3.1.2. Сравнительный анализ сопутствующей патологии у больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием цирроза печени.....	84
3.1.3. Особенности «метаболического профиля» пациентов в сопоставлении со стадиями фиброза печени больных хроническим гепатитом С	89
3.1.4. Сравнительный анализ тяжести течения хронического заболевания печени в группах больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием клинически значимой коморбидности.....	95
3.2. Анализ эпидемиологических данных о распространенности сочетанной патологии, хронической HCV-инфекции и сахарного диабета 2 типа, в Российской Федерации.....	100
3.2.1. Распространенность хронической HCV-инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным четырех стационаров г. Москвы.....	100
3.2.2. Распространенность тяжелого поражения печени у больных сахарным диабетом 2 типа с маркерами HCV-инфекции.....	107

3.2.3. Сравнительный анализ результатов анкетирования больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа	109
3.3. Долгосрочное наблюдение пациентов с хронической HCV-инфекцией после успешно проведенной противовирусной терапии.....	113
3.3.1. Долгосрочный мониторинг фиброза и стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию.....	113
3.3.2. Роль клинически значимой коморбидности у больных хроническим гепатитом С после эффективно проведенной противовирусной терапии...	120
3.4. Генетические предикторы прогрессирующего течения хронического заболевания печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией.....	130
3.4.1. Разработка панели информативных однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием неблагоприятного течения хронического заболевания печени и метаболическими нарушениями у больных хроническим гепатитом С	130
3.4.2. Анализ распространенности SNP исследуемых генов в группе больных хроническим гепатитом С без учета клинически значимых факторов прогрессии хронического заболевания печени	132
3.4.3. Анализ распространенности SNP исследуемых генов в группе больных хроническим гепатитом С с наличием сахарного диабета 2 типа и стеатоза печени.....	145
3.5. Создание предиктивной модели оценки риска развития неблагоприятных исходов хронического гепатита С с учетом генетического профиля пациента и коморбидной патологии, ассоциированной с прогрессией хронического заболевания печени	164
3.6. Создание медицинской технологии, позволяющей проводить фармакоэкономически обоснованный выбор схемы терапии больных хроническим гепатитом С	171
3.7. Обсуждение	181
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	207
ВЫВОДЫ	213
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	216
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	220
ПРИЛОЖЕНИЯ	270

ВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В различных литературных источниках указывается, что распространённость вирусного гепатита С в мире в среднем составляет 3% и находится в диапазоне 130-210 млн. человек, такие пациенты подвергаются высокому риску прогрессирования заболевания, что приводит к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и нуждаются в ранней и эффективной противовирусной терапии.

В 2016 году ВОЗ приняла резолюцию о ликвидации вирусного гепатита как серьезной угрозы общественному здравоохранению, в том числе были созданы глобальные стратегии по достижению данных целей. По оценкам GBD в 2019 году в Европе было зарегистрировано 0,49 млн. случаев гепатита С и 11,87 млн. случаев ассоциированного с ним цирроза печени, который стал причиной смерти 36,89 тысяч пациентов. Смертность по причине рака печени на фоне гепатита С была выявлена в 23,07 тысячах случаев. В 2020 году среди населения Центральной Европы было выявлено 0,9 млн. людей с HCV, в Восточной Европе 6,1 млн., а в Западной Европе 1,4 млн. человек. Согласно прогнозам, глобальное ежегодное число случаев вирусного гепатита С среди всего населения существенно не снизится, ожидается, что исходы терминальной стадии (смерть на фоне гепатоцеллюлярной карциномы, декомпенсированный цирроз печени) среди взрослого населения увеличатся на 14-17%.

В своем глобальном докладе за 2021 год ВОЗ сообщили, что в европейском регионе 300,000 новых случаев заражения и 64,000 смертей связанных с HCV.

Становится очевидно, что амбициозная цель по элиминации данного заболевания к 2030 году далека от достижения. Хотя многие хорошо структурированные механизмы профилактики и контроля HCV доступны и продемонстрировали неплохие результаты в ряде стран. Однако планы действий или стратегий по профилактике и борьбе с гепатитом, а также финансирование их

реализации по-прежнему неадекватны или отсутствуют во многих странах. Ликвидация гепатита требует большой приверженности со стороны правительств, систем здравоохранения, гражданского сегмента. Инвестиции в профилактику, своевременное выявление и лечение будут способствовать снижению смертности, частоты развития тяжелых осложнений и связанных с этим затрат на лечение. Меры по ликвидации данной проблемы во всем мире требуют адекватного информационного поля вокруг сложившейся ситуации и усовершенствованные системы мониторинга и оценки.

Продолжая оставаться важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире, хронический гепатит С (ХГС) является причиной высоких расходов государства, большая часть которых лежит за пределами сферы здравоохранения и связана с социальными расходами и потерями в виде недополученного валового внутреннего продукта [49, 53]. По данным Роспотребнадзора, в 2021 г. общий объем прямых медицинских затрат на борьбу с ХГС в Российской Федерации (РФ) составил 16,5 млрд рублей [25].

Социально-экономическая значимость ХГС в РФ обусловлена высокой распространенностью и заболеваемостью среди лиц трудоспособного возраста [31]. Максимальные показатели зарегистрированных случаев ХГС в РФ выявлены в возрастной группе 20-49 лет [249]. Инфицирование хроническим гепатитом С способствует метаболическому перепрограммированию, ведущему к стеатозу печени, который провоцирует дальнейшее развитие гепатита и стимулирует развитие фиброза печени и постепенное прогрессирование в цирроз.

Независимо от этиологии ведущим фактором развития ГЦК является цирроз печени, примерно у трети всех пациентов с циррозом в течение жизни произойдет развитие ГЦК, по разным данным у пациентов с циррозом печени ассоциированным с ХГС у 3-8% развивается гепатоцеллюлярная карцинома.

Лечение, вызывающее устойчивый вирусный ответ, является надежным маркером эрадикации вирусного гепатита С и связано с замедлением прогрессирования заболевания печени и связанных с ним осложнений, включая

развитие ГЦК. Средний промежуток времени с момента инфицирования до развития отрицательной динамики с последующей картиной неблагоприятных исходов может составлять до 20 лет. Данное наблюдение позволяет выдвинуть предположение, что подавляющее количество больных ХГС в возрасте моложе 39 лет способствует формированию контингента пациентов с циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в еще трудоспособном возрасте. Стоит учитывать, что длительное бессимптомное течение ХГС диагностируется уже на стадии ЦП, когда трансплантация печени является единственной жизнесохраняющей альтернативой для пациента. Неблагоприятные исходы ХГС при отсутствии возможности профилактической вакцинации являют собой основное социальное бремя гепатита С (ГС), так как это приводит к последующей инвалидизации таких пациентов в трудоспособном возрасте и возрастанию риска преждевременной смертности [4, 50, 334].

В настоящее время показатели регистрируемой заболеваемости как в РФ, так и во всем мире не полностью отражают истинную распространенность вируса гепатита С (HCV) в популяции и значимо их превышают. Истинные показатели смертности от ГС в РФ также не соответствуют данным официальной статистики, что было ранее продемонстрировано [48]. На показатели общей смертности от хронической HCV-инфекции значимое влияние оказывают существующие правила статистического учета и кодировки диагнозов по международной классификации болезней 10 пересмотра, согласно которым ЦП и ГЦК в исходе ХГС шифруются под рубриками «Болезни органов пищеварения» и «Злокачественные новообразования», при этом, не учитывается этиологическая причина их развития, что ведет к недооценке распространенности тяжелых поражений печени вирусной этиологии.

Отсутствуют данные и о распространенности в популяции больных ХГС клинически значимой коморбидной патологии, влияющей на прогрессирование хронического заболевания печени (ХЗП). У большинства пациентов с ХГС помимо осложнений, связанных с печенью, течение заболевания может быть

ассоциировано с различными внепеченочными проявлениями, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, смешанную криоглобулинемию, лимфому. Помимо широко распространенной сопутствующей жировой инфильтрации печени, в популяции больных ХГС немалую долю составляют HCV-инфицированные пациенты с наличием сахарного диабета 2 типа (СД2), который также вызывает огромное медицинское и социально-экономическое бремя во всем мире [213].

Связь HCV-инфекции и СД2 подтверждают эпидемиологические исследования, которые стали появляться еще с начала 1990-х годов [58, 321]. Однако до настоящего времени доля больных СД2 с маркерами ГС, в том числе и в РФ, неизвестна, что не позволяет оценить бремя данной сочетанной патологии для государств. В связи с этим научный интерес представляет изучение распространенности и влияния сахарного диабета, серьезного метаболического расстройства, на течение ХЗП у больных ХГС.

Несмотря на значительные успехи современной противовирусной терапии (ПВТ) и возможность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) у подавляющего большинства больных ХГС, последствия от длительного инфицирования HCV продолжают сказываться на здоровье пациента и после подавления репликации HCV. Как демонстрируют научные исследования последнего десятилетия, не только до начала ПВТ, но и после достижения УВО, в популяции больных ХГС широко распространены различные метаболические расстройства и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вследствие изменения липидного обмена на фоне ГС, что достоверно увеличивает риск смерти от соматических заболеваний. Кроме того, у больных ЦП даже после достижения УВО сохраняется повышенный риск развития не только ГЦК [20, 73], но и внепеченочного рака [223].

Таким образом, сочетание ХГС с социально значимыми заболеваниями может существенно сокращать ожидаемую продолжительность жизни пациента. В эру высокоэффективной ПВТ в популяции пациентов, как инфицированных HCV, так и с достижением УВО, остается категория больных с широким спектром

сопутствующих заболеваний, у которых причиной повышенного риска преждевременной смерти является соматическая патология. Для увеличения средней продолжительности жизни пациентов с маркерами ГС необходим персонализированный подход к тактике ведения больных ХГС как до начала ПВТ, так и после достижения УВО, для разработки которого необходимо изучение вклада как уже фенотипически проявившейся коморбидной патологии, так и генетических рисков развития прогрессирующего течения ХЗП.

Степень разработанности темы исследования

В первую очередь для снижения бремени хронической HCV-инфекции необходимо активно выявлять источники инфекции и пациентов с тяжелым поражением печени, что позволит, соответственно, снизить появление новых случаев заболевания и определить категорию больных, которым требуется безотлагательное проведение ПВТ для предотвращения формирования неблагоприятных исходов заболевания.

В настоящее время существующие недостатки статистического учета и скрининга на наличие маркеров вирусных гепатитов (ВГ) не позволяют оценить реальное число больных с активной HCV-инфекцией, а также – долю среди них лиц с наличием клинически значимой патологии, отягощающей течение ХГС.

Различные регионы России демонстрируют разную информацию о кратности встречаемости маркеров HCV-инфекции [39, 40]. Исследование серопревалентности HCV у пациентов разных возрастов, проведенное в 2017 году подтвердило данный тезис, что лишь подчеркивает актуальность детального подхода при разработке скрининговых программ в различных регионах и субъектах Российской Федерации. По результатам исследования в ряде регионов (Свердловская, Ростовская, Московская области, Республики Тыва и Саха (Якутия)), маркеры ГС выявлены практически среди всех возрастных групп взрослого населения РФ: общая распространенность антител к HCV (анти-HCV) в крови – 2,6 % (126/4764) случаев, среди них доля пациентов с наличием РНК HCV (РНК - рибонуклеиновая кислота) в крови – 1,1 % (50/4764) случаев. В Московской области присутствие анти-HCV в крови выявлено у 1,7 % респондентов,

содержание антител в Республиках Тыва и Саха (Якутия) составило 3,3 % [40]. На территории Хабаровского края средняя распространенность антител к вирусу гепатита С в крови среди обследованных лиц составила 9,3 % (87 / 940), доля лиц с активной HCV-инфекцией среди них – 4,2 % (39 / 940) [39].

Анализ серопревалентности HCV-инфекции у пациентов с метаболическими нарушениями в разных странах показал, что распространенность маркеров ГС в группе пациентов с СД2 выше, чем в контрольной группе (КГ), а распространенность СД2 выше в группе больных ХГС при сравнении с группой HCV-негативных лиц [63, 135, 162, 251, 299, 388].

Средняя распространенность СД среди инфицированных вирусом гепатита С составляет 13-18%, в странах Восточной Азии достигает 22,9%, кроме того у пациентов с ХГС риск развития СД2 выше в 3 раза по сравнению со здоровыми пациентами или пациентами с другими заболеваниями печени (хронический гепатит В, цирроз печени) [58, 94, 317, 360, 369]. Развитие цирроза печени после ХГС также увеличивает риск развития СД2, т.к. связанная с этим печеночная недостаточность также подавляет метаболизм глюкозы, что может дополнительно усугубляться на фоне возраста старше 40 лет, семейного анамнеза СД и вида генотипа HCV [94, 132, 212, 236]. В свою очередь, среди пациентов с СД2 отмечена более высокая распространенность маркеров HCV-инфекции по сравнению с лицами без диабета [130, 321]. В РФ отсутствуют данные о серопревалентности HCV в группе больных СД2, что свидетельствует о необходимости проведения эпидемиологических исследований, направленных на оценку распространенности данной сочетанной патологии, и определение в этой популяции больных доли лиц с тяжелым поражением печени.

До настоящего времени в РФ неизвестна и истинная доля больных ХГС с сопутствующей жировой инфильтрацией печени, распространенность которой по данным разных эпидемиологических исследований варьирует в широких пределах [11, 64, 221]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и СД2 являются самостоятельными независимыми факторами риска прогрессии ХЗП до ЦП и ГЦК.

Глобальная распространенность этих метаболических заболеваний в общей популяции увеличивается, а ежегодное количество вновь выявленных случаев ХГС в РФ остается стабильно высоким. Очевидно, что число больных ХГС с сопутствующей жировой инфильтрацией печени и/или СД2 будет расти, что приведет к значительному утяжелению их бремени. В связи с этим необходимо проведение исследований, направленных на оценку распространенности и выраженности жировой инфильтрации печени у больных ХГС для определения доли лиц с максимально тяжелым поражением печени (сочетание фиброза печени (ФП) F3-F4 со стеатозом печени (СП) S2-S3), которое значительно увеличивает риски развития неблагоприятного исхода заболевания.

Современные возможности молекулярной генетики позволяют прогнозировать развитие различных состояний (восприимчивость к заболеванию, риск формирования неблагоприятных исходов), а также изучать вклад генетических маркеров в развитие многофакторных заболеваний. В частности, с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) были идентифицированы «кандидатные» гены риска прогрессирования ФП и формирования ГЦК у пациентов, инфицированных HCV [109, 269, 319, 344, 377], а также риска развития НАЖБП [198, 302, 329, 333] и СД2 [77, 81, 234, 359]. Учитывая наличие у определенной доли больных ХГС различных метаболических нарушений, интерес представляет изучение клинической значимости однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) «кандидатных» генов, ранее показавших свое влияние на риски развития НАЖБП и СД2, у больных ХГС с наличием метаболических нарушений. Подобные исследования ранее не проводились, так что выявление генетических маркеров, влияющих на риск развития социально значимых метаболических заболеваний, ассоциированных с прогрессией ХЗП, позволит персонализировать алгоритм тактики ведения пациентов с хронической HCV-инфекцией.

До настоящего времени охват ПВТ больных ХГС остается очень низким [16, 30]. Реальные финансовые затраты системы здравоохранения РФ и высокая социальная значимость гепатита С в контексте развития целого ряда осложнений,

актуализирует важность создания фармакоэкономически выверенной стратегии лечения, что позволит в условиях ограниченных ресурсов приводить к снижению уровня заболеваемости и смертности от ГС на территории Российской Федерации.

Таким образом, важным компонентом стратегии по снижению смертности от ГС в РФ будет применение в клинической практике персонифицированного алгоритма тактики ведения больных ХГС, учитывающего выявление факторов, отягощающих его течение, и фармакоэкономически оправданной тактики проведения ПВТ.

Цель исследования - разработать предиктивную модель оценки риска развития неблагоприятных исходов хронического заболевания печени у больных хроническим гепатитом С при наличии коморбидной патологии и фармакоэкономически оправданную стратегию выбора противовирусной терапии.

Задачи исследования

1. Проанализировать спектр коморбидной патологии у больных хроническим гепатитом С с различными стадиями фиброза печени.

2. Провести комплексную оценку метаболических нарушений и частоты выявления стеатоза печени различной степени выраженности у больных хроническим гепатитом С в сравнении с разными стадиями фиброза печени.

3. Провести сравнительный анализ тяжести течения хронического заболевания печени в группах больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием коморбидной патологии.

4. Оценить распространенность сочетанной патологии, хронического гепатита С и сахарного диабета 2 типа, а также долю в её структуре тяжелого поражения печени.

5. Выполнить анкетирование больных хроническим гепатитом С с наличием сахарного диабета 2 типа для оценки качества оказания медицинской помощи в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Хронический вирусный гепатит С у взрослых».

6. Выполнить комплексную оценку динамики фиброза и стеатоза печени по данным фиброэластометрии у больных хроническим гепатитом С,

инфицированных различными генотипами вируса гепатита С, до и после успешно проведенной противовирусной терапии.

7. Разработать панель информативных однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с развитием неблагоприятного течения хронического заболевания печени и метаболических нарушений у больных хроническим гепатитом С.

8. Проанализировать характер распределения генотипов и аллельных вариантов «кандидатных» генов в различных подгруппах больных хроническим гепатитом С.

9. Разработать предиктивную модель оценки риска развития неблагоприятных исходов хронического гепатита С с учетом генетического профиля пациента и коморбидной патологии, ассоциированной с прогрессией хронического заболевания печени.

10. Разработка медицинской технологии для выбора схемы медикаментозной терапии пациентов с ХГС с учетом анамнеза и индивидуальных особенностей пациента, эффективности предложенного варианта лечения определенным видом противовирусной терапии на основе фармакоэкономического расчета, эпидемиологической обстановки в регионе и имеющихся бюджетных средств.

Научная новизна исследования

Впервые в РФ проведено изучение спектра коморбидной патологии у больных хроническим гепатитом С с различными стадиями фиброза печени. Отмечена связь избыточной массы тела и ожирения, нарушении липидного и углеводного обмена с различными стадиями фиброза печени.

Подтверждена высокая распространенность (64%) сопутствующей патологии с преобладанием мультиморбидности в группе больных хроническим гепатитом С с формированием цирроза печени (52% против 38% при отсутствии цирроза печени, $p=0.0004$).

Впервые проведена комплексная оценка наиболее клинически значимых метаболических нарушений: избыточной массы тела и ожирения, атерогенной дислипидемии, нарушений углеводного обмена у больных хроническим

гепатитом С с различными стадиями фиброза печени в сопоставлении с выраженностью жировой инфильтрации печени.

Результаты собственных исследований

Впервые в РФ оценена распространенность сочетанной патологии - гепатита С и сахарного диабета 2 типа (до 4,2%), определена доля в структуре тяжелого поражения печени (47%).

Впервые выполнена комплексная оценка клинического течения фиброза и стеатоза печени с помощью методики фиброэластометрии у больных хроническим гепатитом С, инфицированных различными генотипами вируса гепатита С, как до начала противовирусной терапии, так и в отдаленном периоде после достижения УВО.

Впервые на основании сформированной панели генетических маркеров, состоящей из 10 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных, как с риском развития неблагоприятного течения фиброза печени при ХГС, так и с риском развития НЖБП и СД 2 типа, получены данные о частоте встречаемости аллелей риска метаболических нарушений в группе больных хроническим гепатитом С, а также в зависимости от наличия/отсутствия цирроза печени, стеатоза печени и сахарного диабета 2 типа.

Впервые разработана медицинская технология, позволяющая стратифицировать риски развития неблагоприятных исходов хронического гепатита С с учетом коморбидной патологии, ассоциированной с прогрессией хронического заболевания печени, и генетического профиля пациента. Компонентом данного инструмента является калькулятор риска развития неблагоприятного исхода хронического заболевания печени у анти-HCV-положительных пациентов.

Впервые разработана медицинская программа для выбора схемы медикаментозной терапии пациентов с ХГС с учетом анамнеза и индивидуальных особенностей пациента, эффективности предложенного варианта лечения определенным видом противовирусной терапии на основе фармакоэкономического расчета, эпидемиологической обстановки в регионе и имеющихся бюджетных

средств.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлена клинически значимая коморбидность у больных хроническим гепатитом С, влияющая на прогрессирование фиброза печени. Впервые получены данные о распространенности HCV-инфекции в сочетании с СД 2 типа на территории Российской Федерации. Благодаря проведению тотального скрининга на наличие анти-HCV в крови за определенный промежуток времени, установлена высокая серопревалентность вируса гепатита С в популяции больных сахарным диабетом 2 типа (3,7%). Полученные данные актуализируют создание новых скрининговых программ и методик для диагностики пациентов с СД 2, выраженным фиброзом печени для верификации диагноза ХГС с последующей своевременной и эффективной ПВТ, что снизит общее число неблагоприятных исходов и поможет улучшить качество жизни таких пациентов.

Средние значения показателей липидного профиля у больных ХГС при стратификации их в зависимости от наличия/отсутствия стеатоза печени, повышенного индекса массы тела и сахарного диабета 2 типа не превышали нормальных значений, за исключением средних значений липопротеинов низкой плотности, которые во всех подгруппах больных варьировали в диапазоне «выше оптимального уровня». В тоже время, у больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² достоверно чаще, чем у пациентов с нормальным весом регистрировалась гипертриглицеридемия. Несмотря на выявление ряда достоверных различий при сравнении липидного профиля больных, стратифицированных по наличию/отсутствию метаболических нарушений, сделать вывод о связи выраженности фиброза и стеатоза печени с каким-либо вариантом дислипидемии не представляется возможным.

Таким образом, возникает потребность в лонгитюдных исследованиях для оценки результативности ПВТ с гистологической верификацией патологических изменений в печени у пациентов с риском прогрессии хронических заболеваний печени, несмотря на достижение устойчивого вирусологического ответа ранее, что в значительной мере поможет оценить распространенность фиброза и стеатоза печени в динамике.

Стадирование патологических изменений в ткани печени имеет решающее значение для определения тактики ведения больных хроническим заболеванием печени и его прогноза, поэтому одновременная диагностика фиброза и стеатоза печени с помощью фиброэластометрии целесообразна в рутинной клинической практике.

Полученные данные о распределении генотипов однонуклеотидных полиморфизмов генов, влияющих на риск прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С (rs2596542 C>T гена MICA), а также - на риск развития сахарного диабета 2 типа (rs5219 T>C гена KCNJ11, rs10012946 T>C гена WFS1, rs9934336 G>A гена SLC5A2) и неалкогольной жировой болезни печени (rs738409 C>G гена PNPLA3; rs2854116 C>T, rs2854117 T>C и rs 2070666 T>A гена APOC3), свидетельствуют об их клинической значимости в популяции больных с хронической HCV-инфекцией, что создает возможность для оценки индивидуального генетического риска формирования метаболических заболеваний, усугубляющих течение инфекционного заболевания.

На основании проведенной работы разработаны две программы для электронно-вычислительной машины: калькулятор риска развития неблагоприятного исхода хронического заболевания печени у анти-HCV-позитивных пациентов; фармакоэкономический калькулятор.

Первая разработанная медицинская технология, предиктивная модель оценки риска неблагоприятных исходов хронического заболевания печени у больных хроническим гепатитом С с учетом коморбидности и определенного генетического профиля пациента, содержащая интерактивный калькулятор, позволяющий стратифицировать пациентов по риску формирования тяжелого поражения печени, может быть использована в центрах по лечению вирусных гепатитов в субъектах РФ, а также врачами разных специальностей (инфекционистами, терапевтами, врачами общего профиля и др.). Данный инструмент позволит оптимизировать диагностический процесс, направленный на выявление первоочередных кандидатов для проведения противовирусной терапии.

Вторая разработанная медицинская технология, фармакоэкономический

калькулятор, позволяет по соотношению эффективности и стоимости лечения в зависимости от актуальных на данный момент ценовых параметров терапии выбирать фармакоэкономически оправданные схемы лечения с возможностью наибольшего охвата противовирусной терапией пациентов определенного профиля. Данный инструмент позволит оптимизировать и наиболее рационально распределять имеющиеся бюджетные средства, выделенные для лечения больных хроническим гепатитом С.

Применение разработанных технологий будет способствовать снижению социально-экономического бремени гепатита С, в первую очередь, за счет снижения доли пациентов с тяжелым поражением печени.

Полученные результаты могут быть использованы в создании рекомендаций по лечению вирусных гепатитов в РФ, в процессе обучения организаторов здравоохранения, на додипломном и последипломном этапах образования врачей.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа относится к прикладным научным исследованиям, направлена на совершенствование оказания медицинской помощи больным хроническим гепатитом С с клинически значимой коморбидной патологией для оптимизации мер, направленных на снижение социально-экономического бремени вирусного гепатита С в РФ.

Дизайн научного исследования носит смешанный характер, что было необходимо для реализации поставленных задач: наблюдательное; по типу наблюдения – когортное, случай-контроль; по времени наблюдения – проспективное и ретроспективное; по цели – скрининговое и диагностическое; по длительности – одномоментное, лонгитюдное.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации с соблюдением этических норм. Письменное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе было получено у всех пациентов.

В диссертационной работе использовались современные лабораторные и инструментальные методы диагностики, рекомендуемые национальными

клиническими рекомендациями по тактике ведения больных хроническим гепатитом С.

Апробация результатов диссертационной работы

Апробация диссертационной работы состоялась 10 февраля 2024 года (протокол №10) на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, инфекционных болезней и эпидемиологии, фармакологии, пародонтологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Основные результаты работы были представлены на научно-практических конференциях в докладах:

– «Готова и Россия к программе по эрадикации гепатита С?» на III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (01 ноября 2016 г., Сочи);

– «Готова ли Россия к программе по элиминации вирусного гепатита С» на IV Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (16 мая 2017 г., Москва);

– «Вирусный гепатит С у больных с сахарным диабетом: двойная угроза, двойное бремя» на IV Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (16 мая 2017 г., Москва);

– «Социально-экономические предпосылки «раннего» лечения хронического гепатита С» на V Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (15 мая 2018 г., Москва);

– «Диабет 2 типа и хронический гепатит С – клиничко-патогенетические параллели» на V Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (15 мая 2018 г., Москва);

- «Мировое сообщество в процессе контроля над вирусными гепатитами: мнения, позиция, достижения» на научно-практической конференции «Инфекционные болезни: вызовы и угрозы практике здравоохранения» на выездном заседании УМК по инфекционным болезням Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (16 октября 2018 г., Рязань);
- «Клинико-лабораторная характеристика и исходы хронического гепатита С у больных сахарным диабетом 2 типа» на VI Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (14 мая 2019 г., Москва);
- «Смертность от вирусного гепатита С в РФ: насколько мы в неведении?» на XI Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (01 апреля 2019 г., Москва);
- «Гепатит С у больных СД 2-го типа» на XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы» (20 сентября 2019 г., Москва);
- «Персонафицированная и предиктивная медицина – инструмент снижения бремени социально значимых инфекционных заболеваний» на расширенном заседании УМК по инфекционным болезням в рамках научно-практической конференции «Инфекционные болезни: лучшие учебные и лечебные практики – основа электронного медицинского образования» (11 октября 2019 г., Москва);
- «Генетика человека и вирусный гепатит С – актуальные аспекты» на 46-й сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Генетика в гастроэнтерологии: возможности и перспективы» (27-28 февраля 2020 г., Москва);
- «Долгосрочное наблюдение за пациентами с хронической HCV-инфекцией после успешно проведенной противовирусной терапии» на XV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (29 марта 2023 г., Москва).

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. В популяции больных хроническим гепатитом С регистрируется высокая распространенность сопутствующей патологии, при этом мультиморбидность выше у пациентов с формированием цирроза печени. Факторами, влияющими на прогрессию HCV-индуцированного хронического заболевания печени, являются стеатоз печени, ожирение различной степени выраженности, сахарный диабет 2 типа и употребление алкоголя с превышением безопасных доз.

2. Истинную серопревалентность HCV среди больных сахарным диабетом 2 типа можно выявить только при проведении тотального скрининга, направленного на выявление серологического маркера гепатита С, что необходимо учитывать при разработке региональных скрининговых программ.

3. Хотя на фоне адекватной ПВТ отмечается снижение риска развития фиброза печени, высокая распространенность стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С, наличие сопутствующей жировой инфильтрации печени в случаях тяжелого поражения печени (F3-F4) указывают на актуальность динамического наблюдения за пациентами с применением фиброэластометрии даже при достижении УВО.

4. Предиктивная модель оценки риска развития неблагоприятных исходов хронического заболевания печени у больных хроническим гепатитом С при наличии коморбидной патологии, и фармакоэкономический калькулятор, позволяющий оптимизировать стратегию лечения, являются важными компонентами мероприятий, направленных на снижение бремени гепатита С.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты проведенного исследования внедрены в практическую работу Клинического медицинского центра «Кусково»

Результаты изучения особенностей течения ХГС у пациентов с коморбидной патологией внедрены в клинический процесс гастроэнтерологического отделения Университетской клиники - Клинического медицинского центра «Кусково» ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. А также внедрены в научный и учебный

процессы кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор диссертационной работы лично участвовал на всех этапах исследования: в разработке дизайна исследования; формулировании целей и задач исследования; проведении этапов исследования; анализе литературных данных по теме исследования; систематизации полученных данных, их статистической обработке и интерпретации; разработке двух медицинских технологий, направленных на совершенствование медицинской помощи больным ХГС; написании рукописи исследования.

Степень достоверности результатов работы

Исследование проведено на достаточном объёме когорты больных ХГС, состоящей из 833 взрослых пациентов ≥ 18 лет с различными стадиями ФП. Обследование больных, в том числе в рамках текущего исследования, проводилось согласно национальным рекомендациям по тактике ведения, обследованию и лечению больных ХГС с использованием современных методов диагностики, молекулярно-генетических технологий. Для определения серопревалентности HCV в популяции больных СД2 проведён ретроспективный анализ первичной медицинской документации 5298 пациентов, обращавшихся за медицинской помощью в Москве. Обработка и интерпретация результатов исследования проводилась с помощью методов статистического анализа и с привлечением научных публикаций, соответствующих тематике диссертационной работы. Выполнены все поставленные задачи, что отражают представленные результаты исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 16 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства

образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; две монографии; получено два свидетельства о государственной регистрации изобретений (программ для электронно-вычислительных машин (ЭВМ)).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 281 странице; состоит из введения, основной части с обзором литературы по теме исследования, глав с описанием материалов и методов, результатов собственных исследований с их обсуждением, выводов, практических рекомендаций, а также заключения, списка сокращений, 8 приложений. В списке литературы 401 источник, из них 346 зарубежных. Результаты исследования представлены в 44 таблицах и на 14 рисунках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема хронического гепатита С. Текущее состояние

Гепатит С продолжает оставаться одной из актуальнейших проблем мирового здравоохранения. Бессимптомная клиника течения с высоким риском перехода в хроническую форму, а также отсутствие вакцинации приводит к ПРИВОДИТ к поражению печени, развитию ГЦК и повышенному риску смерти на фоне повреждения органов-мишеней и развития внепеченочных поражений. Развитие ЦП часто протекает клинически бессимптомно, и некоторые пациенты могут длительное время не подозревать об инфицировании. Бессимптомное течение цирроза печени может в конечном счете привести к декомпенсированной стадии цирроза с риском перехода в ГЦК. Все это в совокупности в значительной мере снижает качество жизни пациентов и превращается в экономическую и медико-социальную проблему для всего мира [42, 85, 152, 295, 296, 334].

Глобальная распространенность HCV-инфекции колеблется в пределах 1-3 % с преобладанием циркуляции генотипов 1 и 3 HCV [79, 276, 282, 309]. На территории РФ, как и в мире, регистрируется циркуляция разных генотипов HCV, среди них наиболее распространенными являются 1b (от 57 % до 84 %) и 3a (от 16 % до 30 %) HCV [46, 249]. В целом, распространенность и генетическое разнообразие HCV варьируют в разных регионах мира. Согласно представленным данным, в Европейском регионе зарегистрирована самая высокая распространенность HCV-инфекции [152], которая чаще регистрируется среди мужчин (соотношение мужчин и женщин 2,2:1). Наиболее пораженная возрастная группа у мужчин 35-44 года, у женщин 25-44 года [163].

Согласно данным ВОЗ, в 2019 г. умерло около 290 тыс. человек с ХГС, в основном от ЦП и ГЦК [164]. До настоящего времени риски заболеваемости и смертности от ГС недооцениваются, т.к. помимо формирования ЦП и ГЦК не учитываются серьезные последствия многочисленных внепеченочных проявлений

хронической HCV-инфекции, что позволяет ее рассматривать как системное заболевание. В крупных проспективных когортных исследованиях показано, что почти у 75 % пациентов с HCV-инфекцией регистрируются внепеченочные проявления [90, 197, 233], большинство из которых – аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания.

Для достижения целей глобальной стратегии сектора здравоохранения (Всемирной организации здравоохранения, ВОЗ) по ВГ, направленной на его элиминацию как угрозы здоровью населения к 2030 г. (за счет сокращения новых случаев инфицирования на 90 % и смертности на 65 %), требуется разработка национальных программ по борьбе с ГС [152]. По рекомендации ВОЗ, для разработки эффективной государственной программы по борьбе с заболеванием требуется оценка социально-экономического бремени, а для выполнения этой задачи необходимо знать максимально точные данные о бремени этого заболевания в РФ.

В настоящее время социально-экономическое бремя ГС можно рассчитать только с учетом определенных допущений и экспертных оценок в связи с несовершенством системы учета больных с хронической формой заболевания и неблагоприятными исходами ХГС во всем мире. Исследования, посвященные оценке социально-экономического бремени ГС в РФ и проведенные на основании имеющихся эпидемиологических данных 2010 и 2013 гг. [24, 50], показали, что существенная доля расходов приходила на не прямые расходы государства (временная и стойкая потеря трудоспособности), что привело к недополучению внутреннего валового продукта вследствие инвалидизации и преждевременной смерти пациентов трудоспособного возраста.

К сожалению, до сих пор истинная распространенность ХГС остается неизвестной. Существующая статистическая система учета не позволяет составить точное представление о структуре кумулятивно накопившейся в стране популяции лиц, инфицированных HCV (выздоровевшие, больные ХГС, ХГС с ЦП и т.д.), в том числе умерших от неблагоприятных исходов заболевания. По данным годового эпидемиологического отчета Европейского центра профилактики и контроля

заболеваний (ECDC), в 28 государствах – членах Европейского союза в 2020 г. зарегистрировано 13 914 новых случаев ГС, из них:

– 6 % (0,3 на 100 тыс. населения) были расценены как острые (сероконверсия к HCV при наличии предыдущего отрицательного теста на анти-HCV в крови за последние 12 месяцев или обнаружение РНК HCV/HCV-core (рибонуклеиновая кислота или ядерный антиген HCV) в сыворотке/плазме при отсутствии анти-HCV);

– 35 % (1,8 на 100 тыс. населения) были расценены как хронические (обнаружение РНК HCV или HCV-core в сыворотке/плазме в 2-х пробах, взятых с интервалом не менее 12 месяцев, в случае если уведомление первично);

– 53 % (2,4 на 100 тыс. населения) были расценены как «неизвестные» (любой впервые диагностированный случай, который не может быть классифицирован в соответствии с приведенным выше описанием острого или хронического заболевания).

Остальные случаи не удалось классифицировать, т.к. в связи с отсутствием единого формата предоставления данных о случаях ГС в разных странах представленные данные не удалось корректно трактовать [163]. Следует отметить, что существуют и объективные трудности трактовки впервые выявленных случаев ГС, т.к. в большинстве случаев первичная диагностика ГС базируется на обнаружении специфических антител к HCV в крови, что не отражает наличие инфекционного заболевания, а также его стадию.

В РФ регистрируются две клинические формы ГС: «острый гепатит С» (с 1994 г. – даты начала официальной регистрации HCV-инфицированных больных) и «хронический гепатит С» (с 1999 г.) [31]. С 2001 г. отмечена стойкая тенденция к снижению заболеваемости острым гепатитом С: 2000 г. – 21,1 случая; 2010 г. – 2,24; 2020 г. – 0,66 на 100 тыс. населения. Иная тенденция прослеживается в отношении ХГС: с 2000 по 2010 г. постепенный рост заболеваемости (с 22,2 до 40,2 на 100 тыс. населения соответственно), а далее постепенное снижение к 2019 г. (до 30,9 на 100 тыс. населения), в 2020 г. уже 16,7 на 100 тыс. населения, в 2021 г. – 16,3 случая на 100 тыс. населения [14, 25].

С 1995 по 2008 г. регистрировалась третья клиническая форма при наличии анти-НСV в крови без клинико-лабораторных признаков гепатита – «носительство НСV», которое в большинстве случаев диагностировалась без проведения дополнительного обследования. В связи с этим создавалось впечатление, что «носителей НСV» существенно больше, чем больных ХГС. Так, показатель «носительства НСV» с 1995 по 2001 г. неуклонно возрастал (с 30 до 127 случаев на 100 тыс. населения), а к 2008 г. постепенно снизился до 87,5 на 100 тыс. населения [31]. Это, безусловно, не соответствовало действительности, поскольку у большинства лиц с наличием специфических антител в крови выявляется основной маркер репликации вируса – РНК НСV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Таким образом, выявление антител к НСV диктует необходимость дополнительного динамического обследования пациентов для исключения или подтверждения ХГС.

Следует также отметить, что отсутствие регистрации реконвалесцентов ГС (в исходе острого гепатита С или обусловленное лечением выздоровление от ГС) вела к завышению официального показателя заболеваемости ХГС в России. С вступлением в силу в 2014 г. санитарно-эпидемиологических правил 3.1.3112-13 [33] (недействующий документ с 2021 г. в связи с утверждением санитарных правил 3.3686-21 [35]), где регламентировались правила постановки такого диагноза (при отсутствии РНК НСV в крови у лиц с наличием анти-НСV по данным динамического обследования не реже 1 раза в 6 мес. в течение 2-х лет), появилась возможность данный вариант перенесенной НСV-инфекции регистрировать отдельной рубрикой, однако она не была реализована.

Снижение за год (с 2019 по 2020 г.) почти в 2 раза заболеваемости ХГС, вероятно, обусловлено увеличением охвата высокоэффективной ПВТ больных ХГС, т.к. согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ХГС [42], пациент, после проведенной ПВТ с наличием анти-НСV и отсутствием РНК НСV в крови в течение 12 недель, считается излечившимся и подлежит снятию с диспансерного наблюдения. Отсутствие регистрации реконвалесцентов ХГС в исходе ПВТ не позволяет сделать безусловные выводы относительно динамики

эпидемиологических данных.

Особое значение приобретает достоверность информации по смертности от ХГС, т.к. для оценки социально-экономического бремени необходим динамический учет лиц, умирающих от ЦП и ГЦК. К сожалению, в настоящее время оценить этот показатель невозможно, т.к. только хронический гепатит вирусной этиологии кодируются, согласно международной классификации болезней 10 пересмотра, под рубрикой «некоторые инфекционные и паразитарные заболевания». При формировании ЦП и ГЦК эти нозологические формы кодируются в других рубриках, что не отражает этиологию ЦП и ГЦК, а также не позволяет их учитывать в случае летального исхода при оценке показателя смертности от ХГС.

В РФ информация о смертности от ВГ ограничена официальными данными Росстата, находящимися в открытом доступе. По данным Росстата о смертности населения по причинам смерти за 2017 г., от острого ГС и ХГС умерло 1735 человек [38]. При том, что численность населения РФ на 01.01.2018 составляла 146 880 432 человек [44], рассчитанная смертность от ГС на 100 тыс. населения была равна 1,18. Этот показатель, безусловно, занижен вследствие монокаузального анализа первоначальных причин смерти от ВГ, а также в результате их учета в большинстве случаев в соответствии с кодами международной классификации болезней 10 пересмотра С-22 и К72-К75.

В большинстве стран мира статистика смертности обычно основана на существующем международном алгоритме, который определяет первоначальную (основную) причину смерти UCOD (Underlying Cause Of Death), указанную в свидетельстве (сертификате) о смерти. В США, которые являются родоначальником множественного учета причин смерти MCOD (Multiple Causes of Death), существует база данных (MCOD-data), представленная на сайте Национального центра статистики здоровья США (National Center for Health Statistics, NCHS). При анализе причин смертности населения с использованием мультикаузального подхода MCOD учитываются записи не только в I, но и во II частях свидетельств о смерти, что позволяет, кроме первоначальных причин

смерти, учитывать коморбидные заболевания, сыгравшие роль в наступлении летального исхода. Однако даже при таком подходе невозможно учесть ВГ, расцененные как сопутствующие заболевания и «бессимптомное носительство», т.к. этой информации нет в свидетельстве о смерти. Принимая во внимание вышеизложенное, весь спектр и частоту поражений печени, вызванных ВГ, независимо от их роли в танатогенезе, можно выяснить только при анализе первичной медицинской документации, что легло в основу впервые проведенного в РФ ретроспективного исследования 2018 г., посвященного оценке смертности от ВГ с учетом всех причин летальных исходов больных, у которых при жизни были выявлены маркеры ВГ. В проведенном исследовании оценка бремени ВГ в РФ проведена на основе анализа расчетных показателей смертности больных, прижизненно имевших маркеры ВГ с применением методологии UCOD и MСOD, также учитывались пациенты, у которых ВГ расценивался как сопутствующее заболевание или «бессимптомное носительство» за 2015-2017 гг. в Москве [48]. Проведенное исследование показало, что наиболее полная оценка бремени смертности от ВГ возможна только при условии учета всех вариантов течения инфекции, указанных, в том числе, как коморбидные и сопутствующие заболевания, а также как «бессимптомное носительство вирусов гепатитов». Изучение репрезентативной выборки первичной медицинской документации летальных исходов с корректной оценкой данных по UCOD и последующей математической экстраполяцией полученных данных на число всех умерших позволило получить показатели смертности от ВГ, которые превышают данные официальной статистики. Применение методологии MСOD продемонстрировало многократное увеличение оценочных показателей смертности от ВГ по сравнению с официальными данными, что вносит значительный вклад в понимание роли ВГ в танатогенезе в сочетании с внепеченочной патологией.

Таким образом, все вышеперечисленные факторы, а также отсутствие учета неблагоприятных исходов внепеченочных проявлений при хронической HCV-инфекции, ведут к недооценке социально-экономического бремени ГС в РФ. Решение существующих проблем регистрации и учета ХГС возможно только с

повсеместным внедрением федерального регистра больных ХВГ и изменением форм учета как впервые выявленных пациентов, так и умерших от неблагоприятных исходов заболевания.

Инфицирование HCV является основным фактором риска развития ХЗП. Известно, что в отсутствие ПВТ длительное течение ХГС может привести к формированию ЦП и ГЦК. По оценкам, до четверти случаев ЦП и ГЦК индуцированы HCV. Этот процесс постепенный и зависит от продолжительности заболевания (от 20 до 40 лет). При прогрессирующем ФП риск развития ЦП составляет 10-25 %, ГЦК – 1-5 % [65, 170, 332, 357, 363].

В настоящее время ХГС является излечимым заболеванием, а достижения в фармакотерапии привели к максимальным показателям эффективности лечения. Излечение от ХГС трактуется как достижение УВО на ПВТ, сводя к минимуму риск развития ЦП, снижая смертность в популяции больных с наличием маркеров ГС в целом, а также риск развития ГЦК на всех стадиях ФП более чем на 75 % [20, 67, 95, 247, 283].

На протяжении длительного времени для лечения больных ХГС применялись ИФН-содержащие режимы ПВТ, однако недостаточная эффективность, наличие противопоказаний, побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений ограничивало их применение у некоторых пациентов. За последние 10 лет значительно увеличилась эффективность ПВТ благодаря появлению препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД). В 2011 г. были одобрены первые ингибиторы протеазы (телапревир и боцепревир) для применения у больных ХГС в комбинации с пегилированным интерфероном (ПЕГ-ИФН) и рибавирином. По данным мета-анализа (n = 4421, 10 статей), показатели УВО при тройной терапии стали значительно выше по сравнению с двойной терапией, но в то же время значительно увеличилось количество пациентов, которым пришлось прекращать ПВТ в связи с развитием побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений [265]. С 2013 г. стали появляться высокоэффективные и хорошо переносимые ПППД с частотой достижения УВО более 90%, в том числе и у ранее

трудноизлечимых пациентов (с декомпенсированным ЦП и ГЦК). В 2014 г. последовало одобрение первых безинтерфероновых схем лечения ХГС при инфицировании 1-м генотипом HCV, а в 2016 г. – первого пангенотипного препарата софосбувир-велпатасвир [136, 150, 283, 287].

Современные схемы лечения ПППД имеют ряд преимуществ по сравнению с предыдущими режимами ПВТ: препараты принимаются внутрь 1 раз в день, меньше продолжительность лечения (8, 12 или 24 недели), хороший профиль безопасности и высокая эффективность (95-97%), что позволяет достигнуть УВО даже у «неответчиков» на ПВТ при назначении ИФН-содержащих схем. Назначение пангенотипных ПППД имеет дополнительное преимущество, поскольку перед их назначением отсутствует необходимость в определении генотипа HCV, что уменьшает расходы при ведении пациента.

В настоящее время УВО определяется как неопределяемый уровень РНК HCV в крови при проведении высокочувствительного анализа с нижним пределом обнаружения ≤ 15 МЕ/мл на 12-й или 24-й неделе после окончания лечения (что зависит от продолжительности ПВТ). Это суррогатный маркер, позволяющий рассматривать пациента реконвалесцентом ХГС на фоне ПВТ [42, 150, 174, 296]. При существующих режимах ПППД показатели УВО превышают 90 % для большинства групп пациентов [237, 284], тогда как при применении двойной терапии этот показатель в среднем составляет около 50 % (30-40 % при инфицировании генотипом 1 HCV, 70-90 % при инфицировании генотипами 2 и 3 HCV).

Значительное улучшение показателей УВО с помощью ПППД привело к снижению заболеваемости и смертности в популяции больных ХГС. Проведенные исследования, а также опубликованный в 2017 г. мета-анализ подтвердили долгосрочную эффективность ПВТ у пациентов с ХГС в снижении риска развития ГЦК и смертности, обусловленную ХЗП, и от всех причин, особенно при достижении УВО [73, 259, 322]. Эффективная ПВТ с помощью ПППД улучшает функцию печени даже у пациентов с ЦП класса С по шкале Чайлд – Пью. Динамику и частоту регресса ЦП, наблюдаемого более чем у 50 % пациентов, достигших УВО

при применении ИФН-содержащих схем ПВТ, еще предстоит оценить по мере накопления данных об исходах лечения ПППД больных с терминальной стадией заболевания [60, 355]. Эффективное лечение ХГС оказывает существенное влияние на течение и внепеченочных проявлений, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией [233, 243].

Однако, в ряде случаев даже после излечения от вирусного гепатита С все равно остается риск рецидива ГЦК, что может быть связано с различными генотипами, подтипами и генными мутациями HCV.

Исследования показали, что ГЦК, ассоциированная с HCV демонстрирует более высокую мультифокальную природу опухоли и развитое кровоснабжение за счет большого количества сосудистых элементов, что приводит к увеличению частоты рецидивов даже после ранее проведенной резекции. Методика функционального и геномного скрининга помогла обнаружить, что инфекция вирусного гепатита С может активировать передачу сигналов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), что способствует образованию и функционированию инвадоподий. Благодаря этому механизму инфекция HCV приводит к более высокой агрессивности опухолей ГЦК и высокой частоте рецидивов.

Помимо формирования смертельных осложнений, ХГС снижает качество жизни пациента [76]. Достижение УВО значительно улучшает самочувствие пациентов, что было продемонстрировано при анализе результатов анкетирования пациентов с помощью опросника SF-36 (Short Form-36), завершивших лечение в ходе клинических исследований с 2016 по 2017 г. в 17 странах Северной Америки, Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона (n = 4234 с УВО, n = 242 без УВО; средний возраст 54 ± 10 ; 63 % мужчин; 17 % с ЦП; 12 % с сопутствующей HIV-инфекцией (HIV – вирус иммунодефицита человека)) [387].

Учитывая глобальную стратегию ВОЗ, направленную на ликвидацию ВГ, а также накопленные данные об исходах лечения ПППД, в настоящее время рекомендуется противовирусное лечение ПППД всем пациентам с ХГС, независимо от стадии ХГС [42, 150, 155, 164, 297].

Именно поэтому перед сотрудниками систем здравоохранения все еще стоит огромная задача по снижению бремени гепатита С. Считается, что во всем мире ХГС диагностирован только у 20 % людей, инфицированных HCV, и примерно 5-15 % (по оценкам на 2020–2021 гг.) из них проведена ПВТ [231, 303, 332]. В настоящее время трудно определить глобальное истинное число больных ХГС, в том числе больных с неблагоприятными исходами заболевания и внепеченочными проявлениями, что не позволяет оценить реальное число пациентов, нуждающихся в проведении ПВТ, ввиду имеющихся недостатков в статистических формах учета инфекционных заболеваний и отсутствия их единого формата. Использование новых режимов ПВТ позволяет повысить ее эффективность до 95-97 %. Однако высокие цены на ПППД для лечения гепатита С ограничивают их широкий доступ, в том числе и в РФ, в отсутствие государственных программ по лечению больных ХГС с целью предотвращения развития неблагоприятных исходов заболевания. При широкой доступности ПППД во всем мире ликвидация ХГС станет достижимой целью. Все вышеизложенное подчеркивает социально-экономическую значимость ХГС и необходимость разработки мероприятий, направленных на значимое снижение бремени в обозримом будущем.

1.2. Коморбидность как фактор прогрессирования хронического заболевания печени при HCV-инфекции

Заболеваемость и смертность при ХГС связаны с прогрессированием ФП, на развитие которого оказывают влияние особенности иммунного реагирования на HCV, возраст на момент инфицирования (старше 40 лет), пол (чаще у мужчин), генетические факторы пациента, а также давность инфицирования, злоупотребление алкоголем, СД, ожирение, нарушение обмена железа и коинфекция другими вирусами (вирус гепатита В – HBV; вирус иммунодефицита человека – HIV) [42, 150, 241, 295, 296]. Понимание патогенетических механизмов формирования ФП при HCV-инфекции позволило разработать ряд неинвазивных методов оценки выраженности ФП (сывороточные тесты, транзитная

фиброэластометрия – ТФ) [42, 150, 286, 296].

Внепеченочные проявления HCV могут затрагивать практически все системы органов человеческого организма и включать метаболические синдромы (СД, заболевания ССС, цереброваскулярные заболевания), аутоиммунные заболевания (синдром Шегрена, тиреоидит, артрит), иммуноопосредованные нарушения (смешанная криоглобулинемия), злокачественные новообразования (лимфома), дерматологические заболевания (красный плоский лишай, поздняя кожная порфирия) и заболевания почек. Эти внепеченочные проявления могут увеличить смертность среди пациентов инфицированные ХГС и увеличить риск развития фиброза печени, ГЦК, а также в значительной мере снижают качество жизни пациентов.

Последние годы активно изучается коморбидность у пациентов разного профиля, которая представляет собой сочетание 2-х и более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой вне зависимости от активности каждого из них [8, 27]. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой распространенности коморбидности и мультиморбидности (состояния, включающего наличие 2-х и более хронических заболеваний, этиопатогенетически не связанных между собой) среди больных ХГС [6, 11, 47] по сравнению с общей популяцией, что было продемонстрировано в масштабном исследовании, выполненном в Канаде (n = 1209 ХГС, из них 33 % ЦП; n = 6045 общая популяция). Среди сопутствующей патологии у больных ХГС наиболее часто встречались расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, СД, астма, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, хроническая обструктивная болезнь легких, печеночная недостаточность [108].

Многочисленные исследования демонстрируют связь хронической HCV-инфекции с сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями почек, ЦНС и метаболическими расстройствами. Существенная часть бремени ГС обусловлена основными последствиями метаболического синдрома, таких как СП, СД2 и атеросклероз, в патогенезе которых HCV играет определенную роль [87, 101, 129, 254, 342]. Имеются наблюдения, что на фоне терапии ПППД, применяемой при

лечении вирусного гепатита С может улучшаться гликометаболический гомеостаз у пациентов с диабетом, что положительно сказывается на работе их сердечно-сосудистой и мочеполовой систем.

Метаболические нарушения при сочетании с другими факторами (системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, нарушениями в метаболизме липидов) значительно повышают риск развития ССЗ [217, 372]. В польском исследовании, где была проанализирована сердечно-сосудистая патология в популяции 2898 HCV-инфицированных пациентов, частота ССЗ составила 4,5 %. Наиболее распространенной (39 %) патологией была артериальная гипертензия, которая чаще встречалась у лиц старческого возраста, преимущественно женского пола, и при выраженном ФП (48 % при F4; 42 % при F3 и 25 % при F1). Среди прочей сердечно-сосудистой патологии ишемическая болезнь сердца встречалась у 3,95 % (n = 104), атеросклероз – у 0,72 %, аневризма – у 0,14 %, инсульт – 0,07 %. Связи ССЗ с полом пациента и генотипом HCV не обнаружено [292].

В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге (n = 700), распространенность коморбидности (63 %) и мультиморбидности (50 %) у пациентов с хронической HCV-инфекцией была достаточно высокой, причем при ФП F3-F4 коморбидность составила 85 %. Наиболее часто регистрировались болезни желчевыводящих путей и поджелудочной железы (30 %), а также – ССЗ (15 %). Ожирение выявлено у 5,9 %, СД2 – у 4,6 %. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), СД, ожирение, ССЗ были факторами риска формирования ФП при ХГС [47].

В другом российском исследовании доля сопутствующей патологии у пациентов, пролеченных ПППД (n = 288), составила 73 %, причем мультиморбидность чаще выявлялась у пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) (при нормальном ИМТ – 22 %, предожирении – 36 %, ожирении – 42 %). Наиболее часто регистрировались поражение ЖКТ (34 %), болезни эндокринной системы (24% – метаболический синдром, поражения щитовидной железы) и ССЗ (21 %) [36].

Интерес представляет влияние коморбидности на прогрессию HCV-

индуцированного ХЗП. Наиболее часто встречающейся клинически значимой коморбидной патологией является СП [273]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность СП в популяции больных ХГС выше (в среднем 55 %, от 34 % до 86 %), чем в общей популяции. Жировая инфильтрация печени является частой находкой при обследовании пациентов с ХГС, при этом у большинства (78 %) из них регистрируется поражение < 30 % гепатоцитов [64, 221]. При ХГС формированию СП способствуют факторы как со стороны вируса (преимущественно при инфицировании 3 генотипом HCV), так и со стороны пациента (ожирение, злоупотребление алкоголем, СД2 и гиперлипидемия) [54, 55].

СП (жировая дистрофия печени) – наиболее часто встречающаяся морфологическая форма НАЖБП, представляющая собой избыточное накопление жира в печени (≥ 5 %). НАЖБП имеет широкий спектр проявлений – от жировой инфильтрации печени, которая при присоединении воспалительного процесса трансформируется в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ, вторую морфологическую форму НАЖБП), до формирования ФП с дальнейшей прогрессией до ЦП и ГЦК. При отсутствии воспаления СП имеет благоприятный прогноз, однако в случае его наличия возможно прогрессирование заболевания вплоть до формирования неблагоприятных исходов ХЗП [13, 99, 106, 253]. Независимыми предикторами развития НАСГ являются различные метаболические нарушения [71, 106, 317].

Глобальная распространенность НАЖБП продолжает расти быстрыми темпами и уже составляет > 30 % в общей популяции, при этом наиболее часто она регистрируется в Северной Африке и на Ближнем Востоке (43 %), в Латинской Америке (34 %) и Азии (31 %) [162, 299, 388]. По данным эпидемиологических исследований, данная патология преимущественно регистрируется у лиц старше 40 лет. Общая ее распространенность в мире выше у мужчин, при этом в некоторых регионах чаще регистрируется у женщин [13, 19, 104, 106, 383]. По данным российского клинико-эпидемиологического исследования-наблюдения DIREG 2 [12], выявляемость НАЖБП у амбулаторных пациентов вне зависимости от причины их обращения в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) с 2007 по

2015 г. увеличилась и составила 37 %. Максимальная распространенность СП зарегистрирована в возрастной группе 70-80 лет (34 %), НАСГ – 50-59 лет (11 %). По прогнозам, в ближайшие 10 лет заболеваемость НАСГ увеличится до 56 % [169].

В настоящее время НАЖБП является одной из наиболее частых причин ХЗП в мире (помимо ВГ и алкогольной болезни печени), распространенность которой продолжает расти одновременно с ростом эпидемии ожирения и СД2 [13, 19, 99, 106]. ЦП, ассоциированный с НАСГ, является вторым ведущим показанием для трансплантации печени, после терминальной стадии заболевания ХЗП, ассоциированной с HCV [43, 61, 106, 152, 371]. Развитие цирроза печени на фоне ХГС еще больше увеличивает риск развития СД2 (от 19,6% до 50%) поскольку связанная с ним печеночная недостаточность также подавляет метаболизм глюкозы. Исследования, проведенные в Европе, Южной Корее и Юго-Восточной Азии, продемонстрировали быстрое увеличение за последние два десятилетия доли пациентов с ГЦК, обусловленной НАЖБП. По последним данным, ГЦК является четвертой по значимости причиной смерти от рака в мире [161]. Ежегодная частота ГЦК среди пациентов с ЦП в исходе НАСГ колеблется от 0,5 % до 2,6 %, что ниже доли пациентов с HCV-индуцированной ГЦК [169]. В виду роста глобальной распространенности ожирения и СД2, а также появления высокоэффективной ПВТ, позволяющей у подавляющей части больных ХГС достичь УВО, в ближайшей перспективе НАЖБП может стать ведущей этиологической причиной неблагоприятных исходов ХЗП.

Ведущими причинами формирования НАЖБП считаются ожирение, метаболический синдром, СД2 и дислипидемия [19, 99, 106, 113, 200, 285]. Так, в исследовании Younossi Z.M. et al., 2016 [385], у пациентов с НАЖБП частота встречаемости гиперлипидемии составила 69 %, ожирения – 51 %, метаболического синдрома – 42,5 %, артериальной гипертензии – 39 % и СД2 – 23 %.

Так как печень играет ключевую роль в глюконеогенезе, при усугублении клинической картины ХЗП постепенно будут развиваться нарушения метаболизма глюкозы. Продолжительные клинические исследования демонстрируют связь

НАЖБП с СД2 и метаболическим синдромом, которая предшествует развитию обоих состояний и является факторами риска их развития [219, 220, 380]. Проведенный мета-анализ (n = 117020, 20 исследований) показал, что НАЖБП почти в 2 раза увеличивает риск развития СД2 и метаболического синдрома в среднем в течение 5 лет [72]. При прогрессировании тяжелой жировой дистрофии печени наблюдается заметное увеличение риска развития СД, а обратное развитие НАЖБП ассоциируется, наоборот, со снижением риска развития СД2, что продемонстрировано в двух крупных ретроспективных исследованиях (n = 13 218, n = 4604) [337, 375]. В свою очередь, СД2 тоже увеличивает риск развития НАЖБП [5]. При сочетании НАЖБП с СД2 значительно чаще выявляется НАСГ с последующим прогрессированием ФП до ЦП, особенно у мужчин [253, 263, 264, 317].

СД, как и HCV-инфекция, является распространенным хроническим заболеванием, с высокой степенью встречаемости и смертности, что является большой медицинской и социально-экономической проблемой для всех систем здравоохранения мира [213, 334]. Механизм, лежащий в основе развития СД у пациентов, инфицированных гепатитом С тщательно изучен. Наиболее важные факторы включают влияние вируса на резистентность к инсулину (как внутри, так и внепеченочную) и изменение метаболизма глюкозы, связанное с циррозом печени или фиброзом, вторичным по отношению к инфекции, другие механизмы включают активность провоспалительных цитокинов, хемокинов и другие иммуноопосредованные механизмы. Резистентность к инсулину увеличивает выработку глюкозы в печени и снижает ее поглощение мышечными клетками, снижается синтез гликогена и повышается уровень глюкозы в крови. Вирус-индуцированная инсулинорезистентность в первую очередь поражает внепеченочные органы. [Hammerstad S.S., Grock S.F., Lee H.J., Hasham A., Sundaram N., Tomer Y. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. *Front. Endocrinol.* 2015;6:134. doi: 10.3389/fendo.2015.00134] Вирусные белки также увеличивают выработку факторов некроза опухоли (TNF- α), усиливают окислительный стресс, способствуют накоплению липидов и образованию активных форм кислорода.

Нарушается метаболизм ЛПНП и ЛПОНП, что приводит к накоплению липидов и в совокупности с гипергликемией приводит к стеатозу, который по разным подсчётам встречается у 40-80% пациентов с хроническим гепатитом С.

Одной из основных причин роста СД является увеличение численности пациентов с диагностированным СД2, который выявляется в > 90 % всех случаев. Согласно данным Федерального регистра больных СД на 01.01.2021 [9], в РФ общая численность пациентов с СД2 составила 92 % (4,50 млн), среди них преобладает доля женщин (70%) и лиц от 50 до 74 лет. В возрастной группе ≥ 18 лет в период с 2017 по 2021 г. увеличились как заболеваемость СД2 (3506,1 \rightarrow 3903,1/100 тыс. населения), так и смертность от него (93,6 \rightarrow 114,1/100 тыс. населения).

По данным клинико-статистического анализа регистра СД в РФ на 01.01.2021 выявлено снижение смертности по причинам прямо связанным с диабетом за последние 5 лет. За 2020 г. при СД2 в анамнезе зафиксировано увеличение смертности от других установленных причин (до 15 %), что часто происходило на фоне заболеваемости COVID-19 (новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV2). В периоды до пандемии (2016 г.) отмечался рост смертности при СД2 в анамнезе по причинам, которые преимущественно фиксировались, как «заболевания печени, поджелудочной железы, органов ЖКТ» с 0,88 % до 2,89 % и «инфекции, сепсис» с 0,37 % до 0,86 % [9]. Полученные результаты демонстрируют, как сочетанные формы СД2 и ХГС в значительной степени увеличивают риск неблагоприятных, в том числе летальных исходов. Очевидно, что определенный вклад в динамику структуры смертности вносит сочетание СД2 с ХГС, т.к. их взаимное влияние на организм увеличивает риск формирования неблагоприятных исходов ХГС, включая снижение частоты достижения УВО [21, 30].

Результаты исследований свидетельствуют, что СД является независимым фактором смертности при сочетании с ХЗП. Данное эндокринное заболевание повышает риск развития заболеваний печени разного спектра, от НАЖБП до формирования ЦП и ГЦК, а в ряде случаев является следствием ЦП [22, 66]. В двух

крупных исследованиях (2014 г. – n = 16 7621; 2017 г. – n = 16 413) было продемонстрировано, что при СД в 2-3 раза повышается риск смерти от ХЗП, в большей степени обусловленного НАЖБП (при сравнении с ХВГ и алкогольной болезнью печени - АБП) [335, 398]. При оценке смертности, связанной с ХЗП среди лиц с СД до и во время пандемии COVID-19, выявлено ее резкое увеличение от НАЖБП и АБП, при этом смертность от хронической HCV-инфекции, которая снизилась до пандемии, во время пандемии не изменилась [188].

Имея в виду клиническое значение СД и НАЖБП, особый интерес представляет изучение взаимного их влияния на ХГС. В настоящее время известно, что как «вирусный», так и «метаболический» СП у больных ХГС стимулирует прогрессирование ФП. Еще в исследовании 2001 г. при изучении роли СП в прогнозировании HCV-индуцированного поражения печени (n = 180, ХГС, подтвержденный результатами пункционной биопсии печени (ПБП)), было показано, что жировая инфильтрация печени являлась важным триггером некро-воспалительной активности и прогрессирования ФП. СП диагностирован у 48 % больных и достоверно чаще регистрировался при инфицировании генотипом 3а HCV. Выявлена значимая корреляция выраженного СП с ФП ($p < 0,001$), висцеральным ожирением ($p < 0,001$), при этом связи СП с возрастом, полом и уровнем РНК HCV в крови не обнаружено. У пациентов с известной датой инфицирования, помимо выраженного СП, на быстрое прогрессирование ФП оказывало влияние злоупотребление алкоголем ($p < 0,05$) [54].

Хроническая HCV-инфекция вовлечена и в развитие НАСГ, распространенность которого в популяции больных ХГС колеблется от 4 % до 10 % [55]. Наличие НАСГ является дополнительным фактором прогрессии ФП и формирования ГЦК, а также – влияет на исходы ПВТ [268].

Предполагается, что СД2, ассоциированный с HCV, – это следствие сложного процесса, обусловленного инсулинрезистентностью (ИР), СП и хроническим воспалительным процессом в ткани печени. В последние годы все больше признаётся ключевая роль СП в развитии ИР и СД2 при ХГС [70]. И наоборот, наличие ИР и СД2 могут оказывать негативное влияние на течение ХГС и

приводить к СП, НАСГ и прогрессированию ФП. У больных ХГС повышена частота выявления ИР [240], часто недиагностируемого патологического состояния, которое обычно сочетается с ожирением и метаболическим синдромом, и при длительном течении увеличивает риск развития СД2. Российскими исследователями выявлена высокая распространенность ИР и СД2 в группе 211 больных ХГС: ИР без СД – 38 % (диагностирована как у лиц с ожирением, так и у пациентов с ИМТ < 25 кг/м²), СД – у 21 %, отсутствие ИР – 41 % [41].

Обобщенные данные научных публикаций свидетельствуют о высокой распространенности нарушений углеводного обмена при хронической HCV-инфекции, что оказывает негативное влияние на основные исходы ХЗП [116]. Распространенность сочетанной патологии, ГС и СД2 варьирует в широком диапазоне. Так, в исследовании, проведенном в Юго-Восточной Азии в 2013 г., распространенность СД2 у HCV-инфицированных пациентов (n = 361) составила 31,5 %, при этом пожилой возраст, повышенный ИМТ и инфицирование 3 генотипом HCV являлись независимыми предикторами развития СД2 у HCV-серопозитивных пациентов [236]. В ретроспективном исследовании 2017 г., где были проанализированы данные 6278 больных ХГС (70,5 % белая раса; средний возраст 52 года), находящихся под наблюдением в Великобритании, доля больных с сопутствующим СД составила 18 % [171]. По данным мета-анализа (2019 г.), посвященного оценке глобальной распространенности СД2 среди HCV-инфицированных пациентов (n = 14 765; 40 статей), общий показатель составил 20 %, при этом в Африке – 8 %, в Азии – 21 %, в Северной Америке – 17 % и 15 % в Европе [59].

HCV-инфекция ассоциируется с повышенным риском развития СД2 независимо от тяжести сопутствующего ХЗП, при этом он выше у пациентов с ЦП, чем у пациентов с F0-F3 [130, 206, 245], а также у лиц с признанными факторами риска развития диабета (ИМТ, возраст, злоупотребление алкоголем) [123, 235, 360]. При наличии СД2 у больных ХГС в несколько раз повышается риск развития ЦП и его декомпенсации [148, 170, 212], формирования ГЦК [125, 157, 201, 256, 354], а также – ниже частота достижения УВО [116, 157]. На риск формирования ГЦК при

хронической HCV-инфекцией, помимо СД2, также могут оказывать влияние ИМТ ≥ 30 кг/м² и СП [120].

В наблюдательном исследовании во Франции была проведена оценка влияния таких факторов, как возраст, пол, СД, злоупотребление алкоголем и коинфекция H1V или HBV, на исход ЦП HCV-этиологии, а именно на его декомпенсацию и смерть. Под наблюдением находилось 348 больных HCV-индуцированного ЦП: 68 % мужчин; средний возраст 59 лет; средний показатель MELD – 10; 40 % с СД, 29 % злоупотребляли алкоголем; 6 % с коинфекцией H1V или HBV. СД являлся фактором риска развития осложненного течения ЦП в исходе ХГС: его декомпенсации и развития ГЦК. Независимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов без трансплантации печени, были исходные значения MELD ≥ 10 ($p < 0,001$), наличие СД ($p = 0,027$) и коинфекции HBV ($p = 0,001$) [124].

В когортном исследовании в Тайване [170] продемонстрирована независимая от многих факторов роль СД2 в развитии ЦП и его декомпенсации. Проанализированы данные 424 больных ХГС, у которых СД2 диагностирован до формирования ЦП, и 1708 пациентов с ХГС без СД2. У больных ХГС с сопутствующим СД2 достоверно чаще развивался ЦП и его декомпенсация ($p < 0,001$). При исключении возраста, пола, наличия ГЦК, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, ожирения, лечения ХГС и СД2 результаты статистического анализа по-прежнему свидетельствовали о том, что СД2 являлся независимым предиктором развития неблагоприятных исходов заболевания.

В масштабном исследовании, опубликованном в 2022 г. ($n = 960$, средний возраст 58 лет, 66 % мужчин, 79 % чернокожие, 26 % с ожирением, 24 % с СД, 27 % – употребление алкоголя; ФП – 52 % F0-F1, 22 % – F2, 8 % – F3, 17 % – F4; СП – 65 % S0, 12 % – S1, 12 % – S2, 11 % – S3), изучалась связь ожирения, СД и употребления алкоголя с ФП у больных ХГС. Независимыми факторами, влияющими на тяжесть ФП и СП, были СД и употребление алкоголя. ЦП чаще диагностировался в группе пациентов с СД как без ожирения (26 %), так и с ожирением (19,5 %). При отсутствии СД ЦП при ожирении был выявлен у 17 %, без ожирения – у 15 % пациентов. Выраженный СП (S3, стеатоз 3 степени) значимо

чаще диагностировался пациентам с ожирением (22 %) и с сочетанной патологией, ожирением и СД (34 %), по сравнению с пациентами без ожирения, как с наличием СД (9 %), так и без СД (6 %), $p < 0,001$ [239].

Таким образом, больные ХГС имеют высокую распространенность коморбидности по сравнению с общей популяцией, что оказывает влияние на течение ХГС. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи ХГС с НАЖБП и СД2. Длительное воспаление в печени является важным фактором прогрессирования ХЗП как при ХГС, так и при НАСГ. Взаимное влияние основных метаболических заболеваний у больных ХГС значительно увеличивает риск формирования неблагоприятных исходов заболевания. Выявление и коррекция модифицируемых факторов прогрессии ХГС является важной задачей при ведении пациентов с хронической HCV-инфекцией, что позволит улучшить и персонализировать подходы к их лечению. В РФ проблема сочетанной патологии у больных с хронической HCV-инфекцией мало изучена, а ее актуальность возрастает в связи со стратегией, принятой на Ассамблее ВОЗ, направленной на глобальную ликвидацию ВГ как проблемы общественного здравоохранения к 2030 году [7, 32].

1.3. Генетические факторы, влияющие на прогрессирование хронического заболевания печени при HCV-инфекции

Вариант взаимодействия HCV и иммунной системы человека (невосприимчивость к HCV, спонтанный клиренс HCV, ХГС, ХГС с исходом в ЦП и/или ГЦК) зависит от многих факторов, включая межиндивидуальные различия. В ряде случаев определенные генетические вариации препятствуют проникновению возбудителя в организм (например, при отсутствии рецептора, необходимого для проникновения в клетку). С другой стороны, совокупность генетических маркеров в сочетании с установленными факторами риска прогрессии того или иного заболевания увеличивают вероятный риск его формирования.

Как известно, у большинства пациентов тяжелый фиброз не формируется; только у части пациентов развивается ЦП, и в ряде случаев менее чем за 20 лет. ЦП – многофакторное заболевание, развитие которого, в том числе и при хронической HCV-инфекции, зависит от действия комплекса факторов, обусловленных как вирусом, так и человеком [241]. Уже доказано, что индивидуальный учет модифицируемых и немодифицируемых факторов прогрессии ХЗП не позволяет определить вероятность развития неблагоприятного исхода заболевания. Даже при наличии генетического профиля, влияющего на неблагоприятные исходы заболевания, необходимо дополнительное воздействие ряда факторов, реализующее предрасположенность к определенному варианту течения болезни. Данное обстоятельство усложняет поиск генетических детерминант, оказывающих влияние на вариант течения болезни.

За последние десятилетия накапливаются данные, подтверждающие клиническую значимость однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), влияющих как на восприимчивость к заболеванию, так и на формирование неблагоприятных его исходов, но они по-прежнему в значительной степени неизвестны. SNP – наиболее распространенный тип вариаций гена, представляющий собой замену одного нуклеотида в ДНК. Подход, основанный на исследовании генов-кандидатов, фокусируется на отдельных индивидуумах, а не на родственниках. Поиск потенциальных SNP генов-кандидатов, влияющих на развитие неблагоприятных исходов ХЗП у пациентов, инфицированных HCV, продолжается до настоящего времени, т.к. большинство из соответствующих исследований продемонстрировали результаты, которые не всегда последовательно воспроизводятся в последующих работах. В отличие от моногенных заболеваний, изучение сложных полигенных болезней, к которым относятся ЦП, НАЖБП, СД2, осложняется многочисленными подводными камнями, влияющих на исход заболевания.

При учете влияния коморбидности на прогрессию HCV-индуцированного ХЗП, интерес представляет анализ SNP, которые ранее показали свою клиническую значимость в риске развития НАЖБП и СД2. Для определения клинической

значимости генов-кандидатов в прогрессии HCV-индуцированном ХЗП и метаболических нарушениях (НАЖБП, СД2) был проведен расширенный поиск клинических исследований, опубликованных и индексируемых в Medline (дополнительный поиск в сети Интернет с использованием сервисов Яндекс-поиск, Google-search, Pubmed). Преимущество отдавалось исследованиям за последние 10 лет, систематическим обзорам, мета-анализам, большим когортным исследованиям. На основании проведенного анализа были отобраны 10 SNP, изучение которых целесообразно было изучить на популяции больных, включенных в настоящее исследование.

Как известно, ключевую роль в инициации фиброгенеза при НАСГ и других ХЗП играют клетки Купфера, индуцирующие активацию звездчатых клеток печени, которые превращаются из клеток, хранящих ретиноловый эфир жирных кислот, в миофибробласты, продуцирующие коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса (гликопротеины, протегликаны и гиалуроновую кислоту). В первом полногеномном ассоциативном исследовании (GWAS) (2012 г.) [269], посвященном изучению прогрессирования ФП у 2342 HCV-инфицированных пациентов (европейцев), имевших результаты морфологического исследования печени до начала ПВТ, выявлено несколько локусов восприимчивости к ФП, индуцированному HCV. Они были связаны с генами, регулирующими апоптоз. Среди них обращает на себя внимание ассоциация rs4374383 гена MERTK (миелоидно-эпителиально-репродуктивная тирозинкиназа) с прогрессированием ФП при ХГС. Этот ген кодирует фактор, участвующий в фагоцитозе апоптотических клеток макрофагами. Считается, что MERTK, являющаяся членом семейства TAM (Tyro3, Axl, Mer)-рецепторов, участвует в развитии ФП. Описано несколько сигнальных функций TAM-рецепторов помимо эффероцитоза: стимуляция роста и пролиферации клеток, ингибирование апоптоза, стимуляция гемостаза и модуляция воспаления [350]. Активация MERTK в макрофагах значимо индуцирует пролиферацию звездчатых клеток [267].

Понимая функциональную роль MERTK, в последние годы активное внимание исследователей уделяется влиянию SNP гена MERTK на развитие и

тяжесть ХЗП у больных ХГС и НАЖБП. Так, в работе 2015 г. [304], в которой проанализированы данные 1461 больного ХГС с предполагаемой датой инфицирования и данными ПБП, показано, что помимо известных факторов, таких как возраст на момент инфицирования, пол, генотип HCV, на риск прогрессирующего течения ХГС оказывали влияние два SNP: rs4374383 гена MERTK и rs738409 гена PNPLA3 (пататин-подобная фосфолипаза 3), распространенного генетического маркера, влияющего на риск формирования НАСГ с дальнейшим развитием ЦП. В 2018 г. показано на популяции 208 испанских больных ХГС, что у носителей аллели А rs4374383 гена MERTK был более низкий риск прогрессирования ФП при хронической HCV-инфекции по сравнению с носителями аллели G [180].

В работе Petta S. et al. (2016) [277], в двух итальянских когортах проанализировано распределение генотипов rs4374383 гена MERTK у 533 пациентов с НАЖБП без тяжелого ожирения и имевших результаты морфологического исследования печени. Клинически значимый ФП (F2-F4) наблюдался у 19 % пациентов с генотипом AA rs4374383 гена MERTK и у 30 % с генотипами GA/GG. Показана экспрессия MERTK в звездчатых клетках печени, что индуцирует их профиброгенные свойства. Так, более низкая экспрессия MERTK в печени была у носителей защитного генотипа AA rs4374383, тогда как ее избыточная экспрессия в печени выявлена у пациентов с ФП F2-F4 и на мышинных моделях фиброгенеза *in vivo*. Таким образом, генотип AA rs4374383 гена MERTK ассоциируется с меньшей распространенностью клинически значимого ФП у пациентов с НАЖБП, что может быть опосредовано снижением экспрессии MERTK [91, 277]. Аналогичные данные были получены в 2017 г. в другом итальянском исследовании при анализе взаимосвязи данного SNP с развитием НАЖБП и СД2 (n = 305). При 9-летнем наблюдении формирование НАЖБП достоверно чаще регистрировалось у носителей генотипов GG rs4374383 гена MERTK (p = 0,0009) и GG rs738409 (p = 0,023) гена PNPLA3. Возникновение СД2 в конце наблюдения достоверно чаще также регистрировалось у носителей генотипа GG rs4374383 гена MERTK и у лиц с прибавкой в весе [250].

Основным итогом исследований, опубликованных в 2020 г., является обнаружение пути перекрестного взаимодействия макрофагов и звездчатых клеток печени при прогрессировании СП в ФП при НАСГ, который запускается активацией рецептора MERTK на резидентных макрофагах печени. Эти данные подчеркивают роль MERTK как генетического фактора в развитии ФП при НАСГ [91, 368]. Помимо влияния SNP гена MERTK на тяжесть вирусных и метаболических ХЗП, результаты исследования подтверждают их роль в гепатокарциногенезе у больных ХГС [279].

Таким образом, rs4374383 гена MERTK может влиять на прогрессирование ХЗП у пациентов, инфицированных HCV, а также при наличии метаболических расстройств. Важно отметить, что пациенты, несущие мутантный вариант данного SNP, по-видимому, более устойчивы к развитию ФП по сравнению с носителями доминантной аллели G rs4374383 гена MERTK.

От скоординированной и эффективной работы врожденных и адаптивных иммунных реакций в дебюте инфекционного процесса зависит вариант течения HCV-инфекции. При формировании хронической HCV-инфекции прогрессия ХГС обусловлена неконтролируемым воспалением в ткани печени, характеризующимся экспрессией высоких уровней цитокинов и хемокинов, а также рекрутированием в печень различных субпопуляций лейкоцитов [133]. Хемокины участвуют не только в активации клеток, участвующих в воспалительном процессе в печени (клетки Купфера, звездчатые клетки печени и др.), но и играют определенную роль в гепатоканцерогенезе [230]. В связи с этим представляет интерес исследование SNP в генах хемокинов и рецепторов хемокинов, влияющих на воспаление и исход ФП при HCV-инфекции. В частности, роль полиморфизма rs12075 (G>A; Gly42Asp) гена DARC (антиген Даффи для хемокинов) на формирование ЦП, поскольку SNP данного гена является основным фактором, определяющим концентрацию хемокина

MCP-1/CCL2 (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1) в сыворотке крови, влияющего на формирование ФП.

Ген рецептора атипичного хемокина 1 (ACKR1), более известный как DARC,

играет важную роль в регулировании циркулирующих уровней провоспалительных хемокинов. DARC относятся к системе групп крови, представляют собой гликопротеины, которые являются рецепторами для различных провоспалительных хемокинов и экспрессируются главным образом в эритроцитах, а также в эндотелиальных и других клетках [112].

Выделяют два основных антигена системы Даффи, FY*A и FY*B, которые образуют три фенотипа: FY*A+B+, FY*A+B- и FY*A-B+. Полиморфизм rs12075 обуславливает их различие: аллель G кодирует Gly42 (антиген FY*A), аллель A кодирует 42Asp (антиген FY*B). Аллель риска A присутствует у большинства африканцев (~95 %), у 58 % нефинских европейцев и редко (0,05 %) встречается у жителей Восточной Азии [127, 149, 326].

Клинически значимая роль rs12075 гена DARC показана при малярии, HIV-инфекции и раке молочной железы. В единственной работе (2017, Китай), посвященной изучению влияния rs12075 гена DARC на инфицирование HCV (n = 231 ХГС, n = 239 доноры), ассоциации данного SNP с восприимчивостью к HCV не выявлено [393], что вероятно обусловлено преимущественной экспрессией DARC в эритроцитах.

Небольшая часть исследований посвящена и роли rs12075 гена DARC при хронической HCV-инфекции, однако данные о его влиянии на прогрессию ХГС противоречивы. Так, в 2011 г. в исследовании (n = 880 ХГС, n = 108 КГ) было показано, что вариации rs12075 гена DARC, определяющие уровни хемокина MPC-1/CCL2 в сыворотке крови, не ассоциировались с тяжестью заболевания печени у больных ХГС [209]. В 2019 г. в ретроспективном когортном исследовании, напротив, анализ связи между rs12075 гена DARC и прогрессированием ФП, диагностированного 208 испанским больным ХГС с помощью ТФ (два обследования с интервалом > 12 месяцев), позволил выявить более низкий риск формирования ЦП у пациентов с генотипами AG/GG rs12075 гена DARC [181]. Последняя публикация (2020 г.), посвященная изучению связи между rs12075 гена DARC и течением ХГС у 245 китайцев, показала, что аллель FY*A (G) можно рассматривать в качестве защитного фактора, препятствующего повреждению

гепатоцитов у больных ХГС. У лиц с гетерозиготным генотипом FY*A/FY*B (14 % пациентов) выявлены более высокие уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) в крови по сравнению с носителями гомозиготного генотипа FY*A/FY*A (86 % пациентов) [313].

Непосредственное участие в инициации иммунного ответа при любом инфекционном процессе принимают молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС, HLA). В 2011 г. в японском исследовании GWAS, посвященном генетической восприимчивости к HCV-индуцированной ГЦК, выявлен ранее неидентифицированный локус rs2596542 гена MICA (ген локуса MIC, MHC class I chain-related genes, относящихся к молекулам HLA I класса). Частота минорного аллеля T rs2596542 в европейской и азиатской популяциях сопоставима. Известно, что в здоровых тканях экспрессия MICA низкая, в то время как данный мембранный белок высоко экспрессируется опухолевыми и инфицированными вирусом клетками. Взаимодействие MICA с рецептором NKG2D (интегральный мембранный белок II типа, CD314) приводит к активации естественных киллеров (НК-клетки) и CD8⁺ Т-клетки. При изучении роли rs2596542 гена MICA при HCV-инфекции в одном из исследований (Япония, n = 721 HCV-индуцированная ГЦК, n = 2890 КГ) не выявлено связи данного SNP с восприимчивостью к HCV, однако значимая ассоциация носительства аллели T rs2596542 была с формированием ГЦК при ХГС ($p = 3,13 \times 10^{-8}$). Также у носителей аллели риска T rs2596542 гена MICA были выявлены более низкие уровни растворимого белка MICA (sMICA) [196].

Противоречивые данные были получены в 2013 г. в швейцарском исследовании (n = 1924 ХГС), где обнаружена обратная связь по сравнению с той, которая наблюдалась в японской популяции. Минорный аллель T rs2596542 MICA не ассоциировался с развитием ГЦК у европейцев [202]. Однако проведенный мета-анализ, опубликованный в 2019 г. (14 исследований «случай-контроль», n = 4900 ГЦК, n = 19 519 КГ), все-таки подтвердил ассоциацию аллели T rs2596542 гена MICA с гепатоканцерогенезом в разных этнических группах [194]. По данным другого мета-анализа 2019 г. (11 статей, n = 4528 ГЦК,

n = 16 625 КГ), связь с ГЦК выявлена у гетерозигот rs2596542 гена MICA, представителей азиатской, кавказской и африканской национальностей, а также у лиц, инфицированных HCV, при этом ассоциации данного SNP с HBV-индуцированной ГЦК не выявлено [362]. Влияние rs2596542 гена MICA на восприимчивость к HCV-индуцированной ГЦК выявлено и в бразильском исследовании (2020 г.) [229].

Интерес представляют исследования, в которых анализировали связь rs2596542 гена MICA с прогрессированием ФП при ХГС. В нескольких работах показано, что rs2596542 С>Т гена MICA и сывороточные уровни sMICA могут быть потенциальными маркерами и прогрессирующего течения ХЗП: выявлена ассоциация аллели риска Т rs2596542 с развитием не только ГЦК, но и с ЦП при ХГС, а также – с высокими сывороточными уровнями sMICA на их фоне, при этом сывороточный уровень sMICA у больных ГЦК значимо коррелировал с размером опухоли [210, 211, 242].

В тайваньском исследовании (n = 319 ХГС, подтвержденный результатами ПБП) независимыми факторами, коррелирующими с уровнем sMICA, были α -фетопротеин (АФП) и генотип СС rs2596542 гена MICA. В то же время прогрессирующий ФП (F3-F4) был единственным фактором, независимо коррелирующим с уровнем sMICA среди носителей аллеля риска Т данного SNP. У носителей аллели С rs2596542 уровни sMICA были выше, чем у носителей аллели Т, и их уровни статистически не различались в зависимости от стадии ФП (F0-F1, F2, F3-F4), в то время как у носителей аллели Т уровни sMICA различались в зависимости от стадии ФП и были достоверно выше при F3-F4 по сравнению с F0-F2 ($p = 0,00009$). Таким образом, у носителей аллели риска Т уровни sMICA высоко коррелировали с тяжестью ФП при ХГС, причем высокая вероятность прогрессии ФП наблюдалась при экспрессии более высоких уровней sMICA [167].

В крупном исследовании (кавказионы: n = 1501 ХГС, подтвержденный ПБП; n = 188 с ГЦК-HCV) также была выявлена связь аллели Т rs2596542 MICA с прогрессией ФП ($p = 0,02$) и ее скоростью ($p = 0,02$), при этом не выявлено ассоциации с выраженностью воспалительной реакции. Частота минорной аллели

(Т) была аналогична частоте, наблюдаемой в здоровой европейской популяции из проекта «1000 genome». При анализе экспрессии МІСА в 4-х клетках печени у больных ХГС самая высокая экспрессия МІСА выявлена в звездчатых клетках, далее – в клетках Купфера, синусоидальных клетках, и самая низкая – в гепатоцитах. Более низкие уровни МІСА экспрессировали носители минорного генотипа ТТ rs2596542. Интересным является незначительное снижение уровней sMІСА у пациентов с ФП F2-F4 по сравнению с группой пациентов с F0-F1. Не выявлено корреляции экспрессии МІСА с уровнями трансаминаз, РНК HCV в крови, генотипом HCV, возрастом и полом [315].

Вероятно, генетическое разнообразие гена МІСА может видоизменять иммунный ответ хозяина при хронической HCV-инфекции, что оказывает влияние на формирование неблагоприятных исходов ХГС. Неоднозначность представленных результатов исследований не позволяет сделать окончательных выводов о влиянии варианта МІСА rs2596542 на риск формирования ЦП при хронической HCV-инфекции.

При анализе генетических факторов, оказывающих влияние на формирование ХЗП у больных ХГС, было уделено внимание и генетическим предикторам развития НАЖБП и СД2, часто встречающейся важной сопутствующей патологии у больных ХГС. Как и ХГС, НАЖБП и СД2 являются многофакторными заболеваниями, что безусловно влияет на результаты ранее проведенных генетических исследований.

Исследования (GWAS) идентифицировали разные локусы генов, участвующих в патофизиологических процессах при СД2 (секреция инсулина, ИР и др.), объясняя его сложную полигенную природу [141, 192, 390]. Полиморфизмы в генах-кандидатах оказывают влияние на функциональную активность β -клеток поджелудочной железы, прогрессирующее ухудшение которой занимает центральное место в патофизиологии СД2 [15, 74]. Одним из первоначальных генов-кандидатов, ассоциированных с СД2, является ген KCNJ11, кодирующий белок Kir6.2, который экспрессируется в островках Лангерганса и участвует в регуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Этот белок

входит в состав АТФ-зависимого канала, регулирующего поток ионов калия через клеточную мембрану β -клеток поджелудочной железы. Открытие АТФ-зависимого калиевого канала ингибирует секрецию инсулина, его закрытие инициирует высвобождение инсулина из

β -клеток поджелудочной железы при повышении уровня глюкозы. Мутации в гене KCNJ11 приводят к изменениям в структуре белка Kir6.2 и к повышенной функциональной активности АТФ-зависимых калиевых каналов, способствуя развитию инсулинорезистентности. Еще в 1998 г. было установлено, что миссенс-мутация E23K в гене KCNJ11 связана с СД2 у кавказионов [159], что было подтверждено разными исследованиями, включая GWAS [77, 81, 234, 353, 359]. У носителей генотипа TT и аллели T rs5219 гена KCNJ11 выше риск развития СД. По данным мета-анализа (48 статей, n = 56349 СД2; n = 81800 КГ) влияние аллеля 23K полиморфизма rs5219 на восприимчивость к СД2 выявлено в гетерозиготных, гомозиготных, доминантных и рецессивных генетических моделях. Однако при стратификации пациентов по этнической принадлежности риск развития СД2, обусловленный rs5219 гена KCNJ11, был выявлен у европейцев и жителей Восточной Азии, а среди индийцев и других этнических групп этой ассоциации не обнаружено [289].

Известно, что при длительном злоупотреблении алкоголем формирование СД2 обусловлено развитием дисфункции β -клеток и ИР. В 2021 г. опубликованы результаты 12-летнего северокорейского исследования (когорты Ansong-Ansan: исходно n = 3120; в конце исследования n = 433), которые показали, что длительное потребление алкоголя при наличии аллели риска rs5219 гена KCNJ11 снижает индуцированную глюкозой секрецию инсулина, вероятно, за счет повышения функциональной активности АТФ-зависимых калиевых каналов, увеличивая риск развития СД2 [389].

Принимая в расчет важную роль работы β -клеток поджелудочной железы в формировании СД2, помимо SNP гена KCNJ11, влияющего на восприимчивость к СД2, проводилось генотипирование SNP многих генов, регулирующих их функциональную активность. Результаты проведенного в 2007 г. исследования

показали, что изменения в гене WFS1 не только приводят к редкому синдрому, но также ассоциируются с восприимчивостью к СД2. Ген WFS1 кодирует вольфрамин, трансмембранный белок эндоплазматического ретикулума, который экспрессируется β -клетками поджелудочной железы и регулирует потоки Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме. Мутации в WFS1 вызывают синдром Вольфрама – редкую генетическую патологию, приводящую к развитию несахарного и сахарного диабета, атрофии зрительного нерва и глухоте [264]. Дефицит вольфрамина приводит к усиленному стресс-опосредованному апоптозу β -клеток.

Генотипировав 1536 SNP в 84 генах, регулирующих работу β -клеток поджелудочной железы, у жителей Великобритании ($n = 9533$ СД2, $n = 11389$ КГ) была выявлена ассоциация между вариациями в гене WFS1 (rs10010131 и rs6446482, находились в сильном неравновесном сцеплении; rs752854, rs734312) и риском развития СД2. Наиболее статистически значимая ассоциация с СД2 была у SNP rs10010131 гена WFS1 [310]. В другой работе (США; $n = 3548$, все с избыточным весом, повышенным уровнем глюкозы натощак и нарушением толерантности к глюкозе; $n = 1674$ белая раса) ни один из трех ранее представленных SNP (rs10010131, rs752854 и rs734312) гена WFS1 не показал статистически значимого влияния на заболеваемость диабетом как в общей когорте, так и в группе пациентов белой расы [142].

Анализ общегеномных ассоциаций в рамках Diabetes Genetics Initiative [311] показал, что rs10012946, который находится в сильном неравновесном сцеплении с тремя вышеуказанными SNP гена WFS1 ($r^2 = 0,88-1,0$), ассоциировался с СД2. Позже ряд исследований также продемонстрировали связь SNP гена WFS1 с риском развития СД2 [145, 222, 345].

Исследование, посвященное поиску возможной ассоциации СД 1 типа с 10-ю локусами, ассоциированными с развитием СД2 (в том числе rs10010131 (rs10012946) WFS1), не обнаружило их связи с СД 1 типа, что подчеркивает разные молекулярные механизмы формирования этих двух заболеваний [290].

В 2018 г. в нидерландском исследовании ($n = 6544$, из них $n = 601$ СД2, средний возраст 68 лет, 44% мужчин) оценили прогностическую ценность 18 SNP

риска развития СД2, показавших ранее клиническую значимость в GWAS для прогнозирования СД2. Среди 9 SNP, показавших ассоциацию с СД2, был и SNP rs10012946 гена WFS1, в то время как, в отличие от предыдущих исследований, rs5219 гена KCNJ11 не продемонстрировал эту связь [351]. Как видно из представленных данных, клиническое значение представленных SNP до сих пор неоднозначно.

Почки играют важную роль в снижении уровня глюкозы в крови. Одним из факторов, влияющих на экскрецию глюкозы, является активность транспортеров глюкозы в почках. Существует два класса переносчиков глюкозы, GLUT (унипортеры) и SLC (симпортеры), обеспечивающие трансмембранное перемещение глюкозы. Среди нейтраль-глюкозных котранспортеров SGLT, принадлежащих к семейству переносчиков растворенных веществ 5 (SLC5), наиболее изучены SGLT1 и SGLT2. Они играют важную роль в реабсорбции глюкозы в почках. Из почечного ультрафильтрата примерно 90 % глюкозы реабсорбируется в инсулиннезависимом режиме с помощью SGLT2 (SLC5A2) в сегменте S1 проксимального канальца, в то время как 10 % реабсорбируется с помощью SGLT1 (SLC5A1) в сегментах S2-S3 проксимального канальца. Избыток глюкозы, который не может быть реабсорбирован, выводится с мочой, что приводит к глюкозурии [244, 261].

Повышенная способность почек к реабсорбции глюкозы является результатом повышенной экспрессии SGLT2 у пациентов с СД2, что способствует поддержанию гипергликемии. В целом, глюкозурия является характерным проявлением плохо контролируемого СД2, а также результатом применения ингибиторов SGLT2, нового класса гипогликемических препаратов. В настоящее время ингибирование SGLT2 является безопасным подходом к снижению высоких уровней глюкозы при СД2, без риска развития гипогликемии [111, 374].

SGLT2 кодируется геном SLC5A2 и экспрессируется исключительно в проксимальных канальцах почек. Роль генетической изменчивости SLC5A2 в регуляции гомеостаза глюкозы активно изучается в последние годы. Мутации в гене SLC5A2, а также лечение ингибиторами SGLT2 приводят к снижению уровней

глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Ряд исследователей не подтверждают влияния распространенных вариаций в локусе гена SLC5A2 на метаболические проявления, связанные с СД2 [397].

Другие исследования, напротив, свидетельствуют о влиянии распространенных SNP гена SLC5A2, в частности rs9934336, на метаболические процессы, связанные с СД2. Так, в исследовании 2011 г. показано, что среди 907 пациентов без СД у носителей аллели G rs9934336 выявлена ассоциация с повышением уровня глюкозы в плазме через 30 мин, концентраций инсулина через 120 мин при проведении глюкозотолерантного теста [126]. В крупном австрийском проекте 2019 г. (n = 1684, из них 25 % с СД2) была подтверждена связь rs9934336 (с.127-121G>A) гена SLC5A2 с развитием СД2. У носителей генотипа GG rs9934336 достоверно выше были уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы натощак и концентрации глюкозы через 120 мин при проведении глюкозотолерантного теста [119].

В японском исследовании 2021 г. (n = 476, из них n = 266 СД2, n = 210 КГ; анализ rs9934336, rs3813007, rs3813008 и rs118162329 гена SLC5A2) у носителей аллеля A (A/A или G/A) rs9934336 гена SLC5A2, преимущественно мужчин, был значимо выше уровень экскреции глюкозы с мочой при низких средних уровнях глюкозы в крови [244]. В 2020 г. при анализе влияния rs9934336 гена SLC5A2 на уровни глюкозы в крови (Словения, n = 181) наиболее высокие уровни гипергликемии были выявлены, наоборот, у пациентов с генотипом AA, а самые низкие – у носителей генотипа GG rs9934336 гена SLC5A2 (в аддитивной и доминантной генетических моделях) [189]. Как видно, результаты проведенных исследований неоднозначны.

НАЖБП, которой страдает более четверти населения планеты, возникает вследствие системной метаболической дисфункции, которая увеличивает риск развития СД2 и ССЗ. Эти взаимосвязанные состояния имеют общую генетическую основу, что служит поводом для проведения многочисленных исследований, направленных на выявление общих генетических рисков их развития.

Существующие две морфологические формы НАЖБП значительно

отличаются по прогнозу. Как известно, жировая ткань служит резервуаром для триглицеридов (ТГ), что ограничивает их накопление в печени. Избыточное накопление ТГ в печени приводит к СП, который у подавляющего большинства протекает доброкачественно и не влияет на продолжительность жизни. У небольшой части пациентов (от 2 % до 6 %) на фоне СП развивается НАСГ, который может прогрессировать до ЦП и ГЦК. ФП при НАЖБП развивается примерно у 7 % пациентов (от 21 % до 50 % среди пациентов с НАСГ) [162]. Безусловно, генетическая предрасположенность, помимо модифицируемых факторов, модулирует фенотипические проявления НАЖБП. Исследования GWAS позволили идентифицировать многочисленные SNP, влияющие на восприимчивость к заболеванию, вариант течения, скорость его прогрессирования [114, 183, 396]. Также показано, что определенные этнические группы более защищены от НАЖБП, чем другие [158, 300].

Одним из распространенных генетических факторов риска развития и прогрессирования НАЖБП является полиморфизм rs738409 C>G гена PNPLA3 [333]. Первое исследование GWAS, посвященное генетике НАЖБП, было опубликовано в 2008 году [302]. В этой работе для выявления вариаций последовательностей ДНК, способствующих межиндивидуальным различиям при НАЖБП, был проведен анализ несинонимичных мутаций ($n = 9229$) в многонациональной популяции (1032 афроамериканцев, 696 европейцев и 383 испаноязычных участников). Единственный SNP, который ассоциировался с повышенным накоплением жира в печени, был rs738409 гена PNPLA3 (пататин-подобной фосфолипазы-3/адипонутрина), продуцирующий триацилглицерин липазу (адипонутрин), ответственную за гидролиз триацилглицерина в адипоцитах. Наличие варианта P148M (замена цитозина на гуанин, которая изменяет в 148-м кодоне изолейцин на метионин) снижает активность этого фермента и способствует развитию СП [280]. Связь между PNPLA3-P148M и СП оставалась значимой и после корректировки на ИМТ, статус СД, употребление этанола и этническую принадлежность. Частоты аллеля G rs738409 гена PNPLA3 соответствовали относительной распространенности НАЖБП в трех этнических

группах: самая высокая у испаноязычных участников (0,49), более низкие частоты – у европейцев (0,23) и афроамериканцев (0,17). Кроме того, у латиноамериканских носителей PNPLA3-148M было обнаружено значительное повышение сывороточных уровней АлАТ и АсАТ (аспартатаминотрансферазы) в крови, что свидетельствовало о сочетании СП с воспалительным процессом в ткани печени. По данным мета-анализа 2021 г., вероятность развития НАЖБП выше на 105 % у гомозигот GG и на 19 % у гетерозигот CG rs738409 гена PNPLA3, при этом у носителей генотипа CC этот риск на 52 % ниже [308].

Примечательно, что хотя у носителей аллеля G rs738409 более высокий уровень накопления жира в печени ($p < 0,0001$), в немецкой популяции не выявлено различий в уровнях липидов и ИР в зависимости от носительства генотипов данного SNP [184]. У корейских гомозигот GG были более низкие уровни ТГ, реже регистрировались ИР и ожирение по сравнению с носителями генотипа CC rs738409 гена PNPLA3 [266].

Известно, что распространенность НАЖБП выше в определенных подгруппах населения, а именно среди лиц с ожирением и метаболическим синдромом. По оценкам, до 40 % пациентов с НАЖБП в мире не страдают ожирением, а в 11-20 % случаев НАЖБП диагностируется у худых. НАЖБП у худых людей (с ИМТ < 25 кг/м²) изучалась среди представителей разных этнических групп. Так, данная патология при ожирении чаще встречается у кавказионов, в то время как частота формирования НАЖБП у лиц с ИМТ < 25 кг/м² выше в азиатской популяции [158, 162]. В исследовании, проведенном в Гонконге, отмечено, что при НАЖБП аллель G rs738409 чаще встречалась у худых пациентов по сравнению с пациентами, страдающими ожирением [366].

По данным мета-анализа, посвященного эпидемиологии НАЖБП у лиц без ожирения (46 исследований, $n = 155\ 846$ участников, не страдающих ожирением; НАЖБП – 14,5 %), ее распространенность варьировала в зависимости от географического положения, и выше была у жителей Южной Америки (26 %). Полиморфизм rs738409 гена PNPLA3 чаще наблюдался у пациентов с НАЖБП, не страдающих ожирением, чем у лиц с ожирением с НАЖБП и лиц КГ без ожирения,

при этом метаболические профили пациентов с НАЖБП, не страдающих ожирением, были менее тяжелыми, чем в группе пациентов с ожирением. У пациентов с НАЖБП, не страдающих ожирением, риск развития СД и метаболического синдрома был выше в 4,8 раза и в 5,4 раза соответственно, чем у лиц КГ, не страдающих ожирением [399].

Помимо влияния на накопление жира в ткани печени, многочисленные исследования демонстрируют ассоциацию rs738409 C>G гена PNPLA3 с разными вариантами течения ХЗП (НАСГ, ФП, ЦП, ГЦК) [154, 216, 314]. По данным двух мета-анализов, риск возникновения более агрессивного течения НАЖБП (развитие воспаления и ФП) у гомозигот GG выше по сравнению с гомозиготами CC rs738409 гена PNPLA3 [307, 331]. Israelsen M. et al. (2022), показали, что лица с вариантом риска PNPLA3 rs738409-G или rs58542926-T гена TM6SF2 имели более выраженный ФП, независимыми предикторами которого, помимо указанных SNP, были индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) $\geq 2,5$ и возраст старше 50 лет. Независимыми предикторами воспалительной активности в печени были НОМА-IR, возраст, PNPLA3 rs738409-G, а также активное употребление алкоголя. Ассоциацию с формированием СП продемонстрировали повышенный уровень ТГ, rs738409-G гена PNPLA3 и злоупотребление алкоголем [175].

Показано влияние rs738409 гена PNPLA3 на прогрессирование ХЗП до ЦП [227, 316]. Риск ЦП при НАЖБП выше у носителей как одного аллеля G, так и гомозиготного генотипа GG по сравнению с гомозиготами CC [358]. Влияние rs738409 гена PNPLA3 возможно и на формирование алкогольного ЦП: в российской популяции у сильно пьющих людей, носителей генотипов CG/CG и аллеля G значительно выше был риск развития тяжелой формы АБП по сравнению с носителями генотипа CC и аллеля C [271]. Риск алкогольного ЦП увеличивается более чем в 10 раз при наличии двух факторов – СД и комбинации аллелей риска трех SNP (PNPLA3: rs738409, SUGP1-TM6SF2: rs10401969, HSD17B13: rs6834314) [370].

Носительство полиморфизма PNPLA3 rs738409 C>G ассоциируется и с риском возникновения ГЦК: у гомозигот GG в 5 раз выше риск по сравнению с

гомозиготами СС [214, 327]. В исследовании были изучены SNP в кандидатных генах (MICA rs2596542; CD44 rs187115; PDCD1 rs7421861 и rs10204525; PNPLA3 rs738409; TM6SF2 rs58542926) у 594 пациентов с НАЖБП и 391 пациента с НАЖБП-ГЦК. Полиморфизмы PNPLA3 и TM6SF2 ассоциировались как с прогрессированием ЦП, так и с развитием НАЖБП-ГЦК, в то время как два SNP PDCD1 были связаны с риском развития НАЖБП-ГЦК независимо от наличия ЦП [122].

Роль молекулярной изменчивости PNPLA3 (rs738409), а также абдоминальное ожирение являются наиболее значимыми факторами формирования СП у больных СД2 [238]. Результаты корейского исследования демонстрируют различия между пациентами с наличием и отсутствием НАЖБП в ассоциации rs738409 гена PNPLA3 с риском развития СД2. У носителей аллели G более низкий риск развития СД при наличии НАЖБП, и наоборот, выше риск диабета при отсутствии НАЖБП, что свидетельствует о низком метаболическом риске при генетической предрасположенности к НАЖБП [246]. Анализ Тайваньского биобанка (n = 17985) в 2022 г. показал, что взрослые тайваньцы с СД2 при наличии генотипа GG rs738409 гена PNPLA3 более подвержены риску развития ЦП [165].

Учитывая результаты, полученные в ходе многочисленных исследований, rs738409 гена PNPLA3 является компонентом различных прогностических моделей для диагностики тяжести и прогрессирования заболевания НАЖБП [172, 191, 395].

В последние годы также активно изучается роль rs738409 гена PNPLA3 в прогрессировании ФП у пациентов, инфицированных HCV. Показана корреляция между rs738409-G гена PNPLA3 и HCV-индуцированным СП/ФП [110, 341]. Наличие аллеля G, наряду с тяжелым СП и ИР, является значимым предиктором прогрессирования ФП [110]. В 2018 г. опубликованы результаты испанского ретроспективного когортного исследования, которые показали, что за время наблюдения (в среднем 48 месяцев) увеличение показателей жесткости печени по данным динамического обследования с помощью ТФ было выше у носителей аллеля G rs738409 в когорте 187 больных ХГС, исходно без признаков

прогрессирующего ФП/ЦП [182].

Есть и противоречивые данные относительно роли данного SNP при ХГС. В бразильском исследовании 2021 г. ($n = 365$) rs738409 гена PNPLA3 не ассоциировался с ФП и СП у больных ХГС [260]. Понимая выявленные противоречия и немногочисленность исследований, посвященных изучению роли rs738409 гена PNPLA3 в течение HCV-индуцированного ХЗП, необходимо проведение дальнейших исследований.

Как известно, АРОС3 (аполипопротеин С-3) – гликопротеин, являющийся основным компонентом липопротеинов, богатых ТГ, ухудшает липолиз путем ингибирования липопротеинлипазы. Ген АРОС3, кодирующий белок АРОС3, является членом кластера генов APOA1/C3/A4 /A5 и расположен на хромосоме 11q23, в области, тесно связанной с метаболизмом липидов [82], что объясняет научный интерес исследователей к изучению роли SNP гена АРОС3 в предрасположенности к НАЖБП. Показано, что SNP rs2070666, rs2854116 и rs2854117 гена АРОС3 способствует риску развития НАЖБП [177, 275, 392].

Наиболее часто исследовались два SNP: rs2854116 (Т455С) и rs2854117 (С482Т). Однако результаты достаточно противоречивы. Ряд исследований демонстрируют связь SNP Т-455С и С-482Т в гене АРОС3 с НАЖБП и ИР [177, 275, 288, 361, 376]. Другие исследования не подтверждают влияния SNP гена АРОС3 на формирование НАЖБП и накопление жира в печени [173, 329, 346, 356].

По данным мета-анализа 2020 г. (12 статей, $n > 3000$ НАЖБП), у азиатов rs2854116 (генотипы СТ/СС), но не rs2854117 гена АРОС3, может быть фактором риска развития НАЖБП [361]. Результаты другого мета-анализа (8 исследований, $n = 1511$ НАЖБП) свидетельствуют о том, что полиморфизм Т-455С АРОС3 может быть связан с риском НАЖБП, наоборот, у неазиатов [103].

Единственная работа посвящена оценке связи между НАЖБП и SNP rs2070666 гена АРОС3 у китайских пациентов. Было показано, что аллель А rs2070666 гена АРОС3 является фактором риска НАЖБП независимо от ожирения, дислипидемии и rs738409 гена PNPLA3, т.к. способствует увеличению содержания жира в печени у ханьцев [392].

Таким образом, генетические полиморфизмы значительно влияют на риск развития и прогрессирования ХГС, НАЖБП и СД2, однако их клиническое значение различается в разных этнических группах. Проведенный анализ литературы свидетельствует о необходимости продолжения клинических исследований для уточнения роли анализируемых SNP в формировании ХЗП вирусной и невирусной этиологии, т.к. представленные данные неоднозначны. При учете тесной взаимосвязи этих заболеваний, научный интерес представляет изучение роли SNP при ХГС, показавшие свою значимость в развитии НАЖБП и СД2. Выявление клинически значимых SNP в будущем будет способствовать разработке персонализированных подходов в стратификации рисков неблагоприятных исходов заболевания, что позволит определить и своевременно назначить необходимый объем профилактических и терапевтических мероприятий.

В целом, разработка мероприятий, направленных на активный скрининг, раннюю диагностику стадии ХГС, учет клинически значимой коморбидности и своевременное лечение ПППД позволят снизить распространенность HCV-ассоциированных ХЗП и связанную с ними смертность [379].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа проводилась в ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ в рамках НИР. Исследование выполнялось с 2012 по 2023 г., основные работы проводились на нескольких клинических базах:

- ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗМ» (ГБУЗ ИКБ № 1, главный врач – к.м.н. Тюрин И.Н.);
- ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗМ» (ГБУЗ ИКБ № 2, главный врач – к.м.н. Краснова С.В.);
- ГБУЗ «Московский Клинический Научный центр имени А. С. Логинова» ДЗ г. Москвы (ГБУЗ МКНЦ им. Логинова ДЗМ, главный врач – академик РАН, д.м.н., профессор Хатьков И.Е.);
- ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗ г. Москвы (ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, главный врач – Лысенко М.А.);
- Клинический медицинский центр Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова (главный врач – д.м.н., Солодов А.А.).

Работа выполнялась при активном сотрудничестве с врачами-инфекционистами амбулаторно-поликлинического звена инфекционной службы Москвы (включая сотрудников Центра по лечению хронических вирусных гепатитов при ИКБ № 1 - ГЦ ИКБ №1; руководитель – д.м.н., профессор Н.П. Блохина) и других регионов России, а также – с врачами-эндокринологами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ (ФГБУ «НМИЦЭ» Минздрава России, президент Центра – академик РАН, д.м.н., профессор Дедов И.И.), ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» ДЗ г. Москвы (ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, главный врач – Парфенов И.П.).

Исследование состояло из нескольких этапов. Цели и объем выполненных работ на каждом этапе исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика этапов исследования

Этапы исследования и их цели		Объём работ
1-й этап	<p><i>Ретроспективное исследование</i></p> <p>Изучение особенностей течения ХГС у больных с наличием клинически значимой сопутствующей патологии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - разработка амбулаторных карт больных ХГС, анализ результатов клинического осмотра и комплексного лабораторно-инструментального обследования - анкетирование пациентов - лабораторное обследование (по разработанному протоколу в рамках НИР) 	<p>n = 833</p> <p>n = 298</p> <p>n = 545</p>
2-й этап	<p><i>Обсервационное (одномоментное) исследование</i></p> <p>Серозидемиологическое исследование: ретроспективный анализ медицинской документации больных с СД с маркерами ВГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - стационарные карты пациентов с СД - амбулаторные карты пациентов с СД - стационарные карты пациентов с ВГ - тотальный скрининг на маркеры ВГ больных СД2 	<p>n = 2628</p> <p>n = 1500</p> <p>n = 1170</p> <p>n = 432</p>
3-й этап	<p><i>Проспективное исследование</i></p> <p>Долгосрочный мониторинг динамики патологических изменений в ткани печени после достижения УВО:</p> <ul style="list-style-type: none"> - анализ динамики ФП после достижения УВО - анализ динамики СП после достижения УВО 	<p>n = 278</p> <p>n = 278</p>
4-й этап	<p><i>Исследование «случай-контроль»</i></p> <p>Изучение взаимосвязи генетически детерминированных факторов человека, ассоциированных с развитием неблагоприятного исхода ХЗП и формированием метаболических расстройств:</p> <ul style="list-style-type: none"> - генотипирование SNP больных ХГС без СД - генотипирование SNP больных ХГС с наличием СД - генотипирование SNP лиц контрольной группы (КГ – без маркеров HCV-инфекции и СД) - генотипирование SNP лиц КГ СД2 (наличие СД2 и без маркеров HCV-инфекции) - лабораторное обследование лиц КГ (по разработанному протоколу в рамках НИР) 	<p>n = 324</p> <p>n = 112</p> <p>n = 53</p> <p>n = 52</p> <p>n = 105</p>
5-й этап	Создание предиктивной модели оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС с учетом генетического профиля пациента и коморбидной патологии,	Компьютерная программ

	ассоциированной с прогрессией ХЗП	а для ЭВМ
6-й этап	Создание медицинской технологии, позволяющей проводить фармакоэкономически обоснованный выбор схемы терапии больных ХГС, инфицированных генотипом 1b HCV, с учетом «портрета» пациента и эффективности его лечения определенным вариантом ПВТ, эпидемиологической обстановки в регионе и имеющихся бюджетных средств	Компьютерная программа для ЭВМ

В основное исследование включены больные ХГС, наблюдавшиеся на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова начиная с 2000 года. Пациенты обращались за консультативно-диагностической помощью по направлению врачей-инфекционистов.

Проведение исследования одобрено на заседании Межвузовского Комитета по этике от 19.05.2022 (протокол № 05-22).

1-й этап исследования

Исходно проанализированы данные амбулаторных карт 833 больных ХГС, инфицированных разными генотипами HCV.

Сформирована электронная база данных больных ХГС, включающая клиничко-эпидемиологические данные, результаты лабораторно-инструментальных исследований, данные анамнеза жизни, информацию о сопутствующей патологии. При динамическом наблюдении данные пациентов обновлялись, дополнительно в электронную базу вносилась вновь поступившая медицинская информация о пациенте.

При первичном консультировании пациента после подписания информированного согласия проводилось комплексное обследование в рамках разработанного диагностического алгоритма.

Критерии включения: взрослые пациенты женского и мужского полов старше 18 лет; подтвержденный ХГС; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: лица моложе 18 лет; беременность; наличие HBV-инфекции; наличие HIV-инфекции.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании.

Диагностика хронической HCV-инфекции базировалась на выявлении специфических маркеров (антител к HCV методом ИФА и РНК HCV методом ПЦР в течение 6 месяцев и более перед включением в исследование). Стадию заболевания устанавливали на основании комплексного анализа результатов обследования, включающего данные лабораторного и инструментального обследования (ультразвуковое исследование – УЗИ; компьютерная томография/магнитно-резонансная томография - КТ/МРТ органов брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопия - ЭГДС), а также данных ТФ и/или морфологического исследования пунктата печени, полученного с помощью чрескожной ПБП.

Диагноз ЦП устанавливали на основании общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также результатов ТФ.

2-й этап – сероэпидемиологическое исследование

Основная цель – оценка распространенности СД у контингента пациентов с ВГ и маркеров HCV-инфекции в группе больных СД, определение числа больных с тяжелым поражением печени среди пациентов с СД2 и сопутствующим ХГС.

Группа формировалась на основе критерий включения/исключения в данное исследование.

Критерии включения: взрослые пациенты обоих полов, старше 18 лет с наличием маркеров ВГ в крови, СД 1 и 2 типа.

Критерии исключения: наличие HIV-инфекции.

Был проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 5 298 пациентов, которые обращались в четыре ЛПУ г. Москвы.

Для определения числа больных СД2 среди пациентов с ХГС было проанализировано 1170 историй болезни больных ВГ в ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ за период с 01.01.2014 по 31.12.2014.

В инфекционном стационаре проведен анализ всех историй болезни пациентов, обратившихся в указанный период по поводу обследования и лечения ХВГ с разными стадиями ФП (F0-F4). Проанализированы истории болезни с

последующим изучением амбулаторных карт пациентов с выявленной сочетанной патологией (ХВГ+СД), состоявших на учете в ГЦ ИКБ № 1.

Для оценки частоты выявления маркеров HCV-инфекции среди пациентов с СД2 был проведен ретроспективный анализ 2628 историй болезней пациентов с СД2, поступавших в течение 2014–2016 гг. в два отделения эндокринологии ЛПУ г. Москвы:

- ГКБ № 52 – с 01.01.2014 по 31.08.2016;
- МКНЦ им. А.С. Логинова – с 15.12.2016 по 24.03.2017.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ проанализированы 1500 амбулаторных карт больных с СД2, обратившихся за медицинской помощью с 01.07. 2014 по 31.08.2015.

В медицинских учреждениях эндокринологического профиля изучалась медицинская документация пациентов, у которых поводом для обращения за медицинской помощью явился СД 1 и 2 типа. Параллельно в группе пациентов с сочетанной патологией, СД2 и хронической HCV-инфекцией оценивалась тяжесть поражения печени (стадия ФП).

Проанализировав первичную медицинскую документацию ГКБ № 52 и НМИЦЭ, было принято решение в отделении эндокринологии МКНЦ им. А.С. Логинова параллельно с анализом историй болезни провести тотальное скрининговое обследование на наличие анти-HCV в крови всех пациентов с СД, поступавших в анализируемый период (с 15.12.2016 по 24.03.2017).

Для определения доли больных с тяжелым поражением печени пациентам с СД2 и сопутствующей HCV-инфекцией, госпитализированным в отделения эндокринологии в МКНЦ им. А.С. Логинова и ГКБ № 52 в 2017-2018 гг., рекомендовано было явиться на консультацию к сотрудникам кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Критерии исключения пациентов на этом этапе исследования: возраст < 18 лет, наличие HBV- и HIV-инфекции.

Для определения доли больных с тяжелым поражением печени при сочетании СД2 с ХГС, в случае отсутствия необходимых результатов исследований

в первичной медицинской документации, позволяющих диагностировать активную HCV-инфекцию и стадию заболевания, проводилось дообследование в соответствии со стандартами диагностики ГС (выявление РНК HCV в крови, а при её наличии - определение генотипа HCV с помощью ПЦР; неинвазивная диагностика стадии ФП методом ТФ).

После анализа медицинской документации при отсутствии результатов исследований, позволяющих диагностировать активную HCV-инфекцию, для установления точного диагноза проводилось дообследование в соответствии со стандартами диагностики ГС (выявление РНК HCV в крови, при её наличии – определение генотипа HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР); неинвазивная диагностика стадии ФП с помощью ТФ).

Пациенты с СД2, у которых были выявлены маркеры HCV-инфекции при подтверждении ХГС, были включены в основное исследование согласно критериям включения и исключения.

3-й этап исследования

Основная задача следующего этапа исследования – оценка динамики ФП и СП с помощью ТФ до и после проведения ПВТ.

Критерии включения в исследование на данном этапе: возраст ≥ 18 лет; подтвержденный ХГС (наличие анти-HCV и обнаружение РНК HCV в крови > 6 мес.); полный курс ПВТ с достижением УВО; диагностированная стадия ФП (\pm СП) до курса ПВТ, динамическое наблюдение через ≥ 6 мес. после достижения УВО.

Критерии исключения: коинфекция с HBV, HIV; рак печени; трансплантация печени до начала ПВТ.

В связи с этим далее часть пациентов поэтапно была выведена из исследования (см. рисунок 1) [51].

Информация о наличии/отсутствии жировой инфильтрации печени до начала ПВТ была известна у 58 % (366/628) участников, у части пациентов ($n = 39$) СП был диагностирован на основании комплексного инструментального обследования (УЗИ \pm ПБП или КТ) без уточнения степени его выраженности: после достижения УВО этим пациентам степень СП определена методом ТФ.

Всего 76 % (477/628) пациентов, инфицированных различными генотипами HCV прошли курс ПВТ. На фоне достижения УВО, полным отсутствием или минимально выраженным ФП до начала ПВТ, 37 % (177/477) пациентов отказались от дальнейшего обследования в рамках данной диссертационной работы. В 0,5 % (n = 3) случаев произведена трансплантация печени пациентам, не получавшим ПВТ.

В анализ также были добавлены 297 пациентов, из них ИФН-содержащие режимы ПВТ были назначены 33 % (n = 99); остальные лечились толькоППД (глекапревир/пибрентасвир; гразопревир/эльбасвир; дасабувир/омбитасвир/паритапревир/ритонавир ± рибавирин; софосбувир + даклатасвир; софосбувир/велпатасвир и др.).

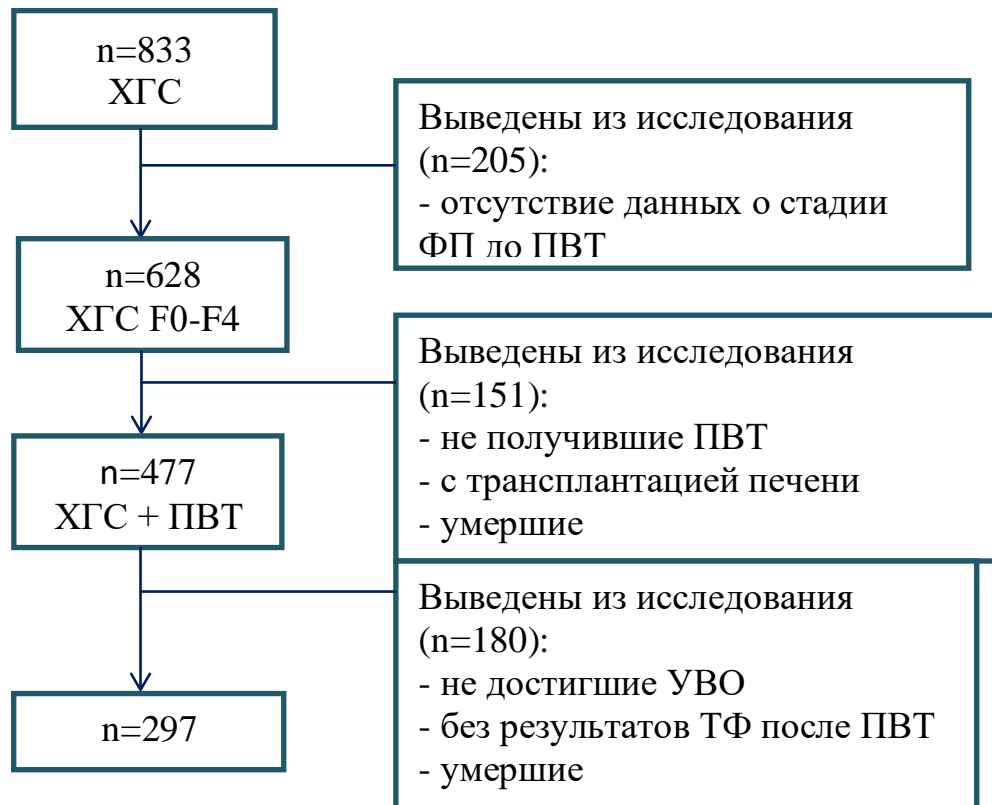


Рисунок 1 – Блок-схема поэтапного выведения пациентов из исследования

Летальный исход зарегистрирован в 1,3 % (n = 8) случаев: декомпенсация ЦП в исходе ХГС, ПВТ не проводилась (62 %, n = 5); смерть, не связанная с ХЗП HCV-этиологии, в анамнезе ПВТ с достижением УВО (38 %, n = 3).

В лонгитюдное исследование включено 278 больных ХГС, у которых

имелись данные ТФ о выраженности ФП и СП до начала ПВТ и зарегистрировано достижение УВО после окончания лечения (через 12 недель – при назначении безинтерфероновых режимов ПВТ, через 24 недели при применении схем, содержащих ИФН).

Выраженность ФП и СП методом ТФ оценивались через ≥ 6 месяцев от момента подтверждения УВО (через 12 недель при лечении только ПППД и 24 недели при применении ИФН-содержащих режимов). Интервал между повторными исследованиями с помощью ТФ составлял 6-12-24 месяца. Длительность наблюдения после подтверждения УВО: 1-2 года – у 37 % (n = 103), 3-5 лет – у 35 % (n = 96), от > 5 лет – у 28 % (n = 79) пациентов. Медиана наблюдения от момента подтверждения УВО – 3 года [2, 6].

Динамика выраженности патологических изменений в ткани печени оценивалась по результатам ТФ, полученных до начала ПВТ и при обследованиях в рамках протокола исследования после достижения УВО. До лечения стадии ФП определены в 100 % случаев, диагностика СП проведена 59 % (n = 164) пациентам (из них у 10 %/n = 17 не определялась степень его выраженности). В период динамического наблюдения оценить выраженность СП в сочетании с ФП удалось у 94 % (278/297) пациентов, т.к. по техническим причинам определение САРTM в течение короткого промежутка времени не проводилось.

Для оценки текущего клинического статуса пациента анализировались представленные результаты обследований, проводимых в амбулаторно-поликлинических учреждениях в соответствии с национальными стандартами специализированной медицинской помощи больным ХГС.

4-й этап исследования

Цель этапа – поиск ассоциативных связей клинически значимых SNP генов больных ХГС, связанных с формированием неблагоприятного исхода ХЗП и метаболических расстройств. В этот этап было включено 436 больных ХГС, из них 112 пациентов с сопутствующим СД2. Дополнительно был осуществлен набор лиц в контрольные группы: КГ - без маркеров ВГ и СД2 (n = 53); КГ СД2 – больные СД2 без маркеров ВГ (n = 52).

5-й этап исследования

Цель этапа – на основании полученных результатов разработать предиктивную модель оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС с учетом генетического профиля пациента и коморбидной патологии, ассоциированной с прогрессией ХЗП.

6-й этап исследования

Цель заключительного этапа – создание фармаэкономического калькулятора для расчета риска развития неблагоприятных исходов хронического заболевания печени у анти-HCV позитивных пациентов

2.2. Методы исследования

Клинико-эпидемиологическое обследование

Протокол исследования в день обращения пациента включал: сбор анамнеза заболевания и жизни, а также - информации о сопутствующей патологии; физикальный осмотр (включая антропометрию); анкетирование пациента; проведение оценки клинического статуса с учетом представленных результатов лабораторно-инструментального обследования; назначение неинвазивной диагностики ФП и СП с помощью ТФ.

Для оценки давности инфицирования подробно собирался эпидемиологический анамнез.

Выраженность избыточности массы тела устанавливалась в соответствии с рекомендациями ВОЗ – при помощи ИМТ, который рассчитывался по формуле: вес в килограммах (кг) / рост в метрах (м), возведенный в квадрат. Интерпретация ИМТ (кг/м²): < 5 – нормальный вес, ≥ 25 – < 30 – избыточный вес (предожирение), ≥ 30 – < 35 – ожирение I степени, ≥ 35 – < 40 – ожирение II степени, ≥ 40 – ожирение III степени [257].

Изменением веса на момент окончания наблюдения считалось увеличение или уменьшение ИМТ, выходящее за верхние или нижние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории веса, определенной до начала ПВТ.

Анкетирование больных ХГС проводилось с помощью разработанного в рамках данной НИР опросника, который включал 17 вопросов, позволяющих выявлять факторы риска прогрессирования ХГС (см. Прилож. А).

Один из вопросов опросника касался употребления алкоголя. Форма приема алкоголя оценивалась по наиболее разработанной классификации донозологического употребления алкоголя Э.И. Бехтеля (1986), согласно которой до появления алкогольной зависимости выделяют следующие градации:

1) *абстиненты*: не употреблявшие спиртные напитки по крайней мере в течение года или употреблявшие их столь редко и в столь небольших количествах, что этим можно пренебречь (до 100 г вина 2-3 раза в год);

2) *случайно пьющие*: употребляющие обычно 50-150 мл (максимум 250 мл) водки от нескольких раз в году до нескольких раз в месяц;

3) *умеренно пьющие*: употребляющие по 100-150 мл (максимально 300-400 мл) водки 1-4 раза в месяц;

4) *систематически пьющие*: употребляющие 200-300 мл водки (максимум 500 мл) 1-2 раза в неделю;

5) *привычно пьющие*: употребляющие 300-500 мл водки (максимум 500 мл и более) 2-3 раза в неделю.

Лабораторное обследование

В большинстве случаев при первичном обращении пациенты представляли результаты стандартного обследования (биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ), общий анализ крови, общий анализ мочи, анти-НСV, HBsAg, анти-НIV, УЗИ органов брюшной полости), которое проводилось больным ХГС в рамках полиса обязательного медицинского страхования (ОМС) в ЛПУ во время диспансерного наблюдения по месту жительства или в ГЦ ИКБ № 1.

В течение 2018-2019 гг. в медицинской лаборатории «ЛИТЕХ» по разработанному в рамках НИР протоколу проводилось дополнительное лабораторное исследование крови большинства пациентов, направленное на выявление метаболических нарушений при ХГС, а в ряде случаев – на уточнение варианта течения НCV-инфекции. Обследование включало определение:

- протеинограммы (белок общий – 64,0-83,0 г/л; альбумин – 40,0-51,0 г/л; альфа1-глобулины – 2,0-5,0 г/л; альфа2-глобулины – 4,0-7,0 г/л; бета-глобулины – 5,0-9,0 г/л; гамма-глобулины - 8,0-17,0 г/л);
- α -фетопротеина (норма 0,5-5,5 МЕ/мл);
- липидного профиля (холестерин (Хс) общий – 0,0-5,2 ммоль/л; ТГ – < 1,7 оптимальный уровень, 1,7-2,25 пограничный уровень, 2,26-5,64 повышенный уровень; липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) – 0,26-1,04 ммол/л; липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 1,03-1,55 ммоль/л; липопротеины низкой плотности (ЛПНП) < 2,6 ммоль/л оптимальный уровень, 2,6-3,3 ммоль/л выше оптимального уровня, 3,4-4,1 ммоль/л пограничный уровень, 4,1-4,9 ммоль/л повышенный уровень; индекс атерогенности (ИА) – мужчины 20-30 лет – < 2,5; 30-60 лет – < 3,5; женщины 20-30 лет – < 2,2; 30-60 лет – < 3,5);
- гликированного гемоглобина (норма 4,0-6,2 %);
- маркеров ВГ: анти-НСV, HBsAg и анти-HBc IgG методом ИФА, РНК НСV и генотипирование НСV методом ПЦР.

Больным СД2 и выявленными маркерами НСV-инфекции расширенное биохимическое исследование крови по утвержденному в данной НИР протоколу проводилось во время проведения стационарного лечения в эндокринологических отделениях.

В большинстве случаев исследование крови по разработанному протоколу проводилось однократно, однако при необходимости лабораторное обследование повторяли для корректной оценки выявленных отклонений.

В рамках сероэпидемиологического исследования проведено скрининговое исследование наличия маркеров ВГ (анти-НСV и HBsAg в крови) всех пациентов с СД для выявления НСV-моноинфекции.

Инструментальное обследование

Стадия ФП у части больных ХГС диагностировалась на основании комплексной оценки клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, которые проводились в период динамического наблюдения пациентов. Начиная с 2007 г. на кафедре инфекционных болезней МГМСУ им. А.И.

Евдокимова дополнительно больным осуществлялась неинвазивная диагностика ФП методом ТФ, который до 2006 был недоступен на территории России. Результаты эластографии учитывались в комплексной диагностике ФП. Стадия ФП определялась аппаратом FfibroScan-502 Touch (Echosens, Франция) с помощью ультразвуковых датчиков («M+ probe» применялся при окружности грудной клетки от 75 см до 110 см; «XL+ probe» – при окружности грудной клетки >110 см).

Возможность определять выраженность жировой инфильтрации печени с помощью дополнительной технологии CAPTM (Controlled Attenuation Parameter – параметр контролируемого затухания ультразвуковой волны) появилась в 2014 г., благодаря чему стало возможным определять СП до и после курса ПВТ.

Исследования с помощью аппарата Fibroscan FS-502, проводились Сафиуллиной Н.Х. - доцентом кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Результаты ТФ оценивались с учетом референсных значений показателя эластичности печени и параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны, предложенных разработчиками данной методики и рекомендованных в исследованиях V. Wong и T. Karlas [186, 187, 373].

Для определения ФП ориентировались на пороговые значения показателя эластичности печени, выраженного в килоПаскалях (кПа), в соответствии с системой оценки стадии ФП (F) по шкале METAVIR [75]:

- F0 (отсутствие фиброза): $\leq 5,8$ кПа;
- F1: 5,9-7,2 кПа;
- F2: 7,3-9,5 кПа;
- F3: 9,6-12,5 кПа;
- F4: $> 12,5$ кПа.

Для определения степени СП (S) диапазоны измерений CAPTM, выраженных в децибелах на метр (дБ/м), были следующими:

- S0 (отсутствие стеатоза): $< 229,9$ дБ/м;
- S1 (5-33 %, легкая): 230-249,9 дБ/м;
- S2 (33-66 %, умеренная): 250-276,9 дБ/м;

- S3 (> 66 %, тяжелая): ≥ 277 дБ/м.

При комплексном анализе результатов обследования для корректной интерпретации стадии заболевания у больных ХГС результаты ТФ сопоставлялись с данными УЗИ, КТ/МРТ органов брюшной полости, ПБП и ЭГДС, которые назначали по показаниям для исключения ЦП и ГЦК.

Молекулярно-генетическое обследование

Для оценки индивидуальной предрасположенности к прогрессированию ХГС у больных с коморбидностью был проведен генетический анализ ДНК больных, проживающих в Москве.

Для проведения молекулярно-генетического обследования был создан банк ДНК 436 пациентов (биологический материал – кровь пациентов). У пациентов, включенных в данный этап исследования, было получено письменное информированное согласие.

Образцы периферической венозной крови каждого пациента собирали в пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), для последующего выделения ДНК человека. Образцы крови до проведения генетического анализа хранили при температуре -70 °С. Анализ SNP осуществлялся с помощью ПЦР.

Созданная панель включала 10 SNP генов человека, кодирующих белки: KCNJ11 (rs5219 T>C), WFS1 (rs10012946 T>C), SLC5A2 (rs9934336 G>A), PNPLA3 (rs738409 C>G), APOC3 (rs2854116 C>T), APOC3 (rs2854117 T>C), APOC3 (rs2070666 T>A), MICA (rs2596542 C>T), DARC (rs12075 G>A), MERTK (rs4374383, A>G). При выборе SNP принимались во внимание как результаты популяционной генетики, найденные в геномных базах данных [127, 149, 326], так и результаты научных публикаций.

Во всех образцах ДНК человека проведено генотипирование 9 SNP, включенных в созданную панель. Генотипирование SNP rs9934336 гена SLC5A2 удалось провести в 431 образце ДНК.

При генотипировании SNP были использованы наборы реагентов производства ЗАО «НПФ ДНК-технология». В рамках данной работы созданы

лабораторные варианты трех тест-систем, предназначенных для определения SNP в генах DARC (rs12075), MICA (rs2596542) и APOC3 (rs2070666). При создании тест-систем был использован наиболее распространенный вариант генотипирования – метод «примыкающих проб» [28].

Молекулярно-генетическое исследование крови проводилось в специализированной лаборатории ЗАО «НПФ ДНК-технология».

Программы для ЭВМ

Калькулятор риска развития неблагоприятного исхода ХЗП у анти-HCV-позитивных пациентов

После достижения УВО у большинства пациентов отмечается улучшение гистологической картины печени, в том числе и у пациентов с ЦП, однако отсутствие РНК HCV в крови не всегда свидетельствует о выздоровлении от ХЗП [291]. Результаты проведенного исследования и данные многочисленных мета-анализов позволили выделить ряд факторов, которые показали клиническую и статистическую значимость в формировании неблагоприятного исхода ХЗП у больных ХГС, в том числе и после достижения УВО. На основании выявленных факторов прогрессии ХЗП у HCV-инфицированных пациентов, а также принимая к сведению утвержденные российские клинические рекомендации по тактике ведения пациентов с ХГС [42], а также с другими наиболее распространенными ХЗП (НАЖБП, АБП) [3, 13], была разработана компьютерная программа для ЭВМ – калькулятор риска развития неблагоприятного исхода ХЗП у анти-HCV-позитивных пациентов (см. Приложение Б).

Изобретение относится к области медицины, а именно к инфектологии и гепатологии, и предназначено для стратификации риска развития неблагоприятного исхода ХЗП у больных ХГС в крови в зависимости от факта проведения ПВТ. Предназначено для врачей-инфекционистов, терапевтов, врачей общей практики, узких специалистов (гастроэнтеролог, эндокринолог и др.).

Фармакоэкономический калькулятор

В нынешнюю эпоху ПППД УВО достигается у ≥ 90 % больных ХГС. Современные схемы ПВТ обеспечивают столь необходимые, безопасные и

высокоэффективные варианты лечения больных ХГС, включая лиц с ЦП HCV-этиологии и тех, кто ранее не имел явного отклика на лечение [226] Однако высокая стоимость ПППД ограничивает их широкое применение. В связи с этим, основная цель создания в 2016 году фармакоэкономического калькулятора – выбор оптимальной с точки зрения стоимости достижения УВО терапии для 12 категорий больных ХГС, на примере инфицированных генотипом 1b HCV, являющимся самым распространенным в РФ [249]. Для разработки данного инструмента проведен анализ фармакоэкономических исследований по лечению ГС за 10 лет до начала данного этапа работы.

Каждая категория являет собой определенный профиль болезни в зависимости от опыта лечения: пациенты, не имеющие опыта лечения и пациенты с неудачным опытом лечения, которые далее разделены на пациентов с рецидивом, частичным ответом и без ответа на применявшуюся двойную терапию. Каждая из описанных четырех групп больных делится на три группы в зависимости от стадии ФП – F2, F3, F4.

Вариабельные параметры, заложенные в работу калькулятора:

1) стоимость лекарственной терапии, которая должна соответствовать ценам, информационно-аналитической системы мониторинга и контроля в сфере закупок лекарственных препаратов для обеспечения государственных и муниципальных нужд;

2) количество пациентов с конкретным профилем болезни;

3) общий бюджет на лекарственное обеспечение ПВТ.

При значении изменяемого параметра равном нулю, он исключается из дальнейших расчетов всех связанных с ним показателей. Клиническая эффективность каждой из схем определяется на основании литературных данных о результатах клинических исследований и изменению не подлежат. Если для конкретной категории больных не имеется данных по эффективности, приводимые в литературных источниках, для такой категории больных расчеты показателей не производятся независимо от наличия ненулевых значений «изменяемых параметров».

На основании имеющихся данных инструмент рассчитывает:

- 1) стоимость курса терапии каждой схемой;
- 2) стоимость достижения УВО;
- 3) ожидаемое число пациентов, достигших УВО;
- 4) ожидаемое число пациентов, не достигших УВО;
- 5) стоимость терапии группы пациентов;
- 6) возможное число пролеченных пациентов в рамках доступного бюджета;
- 7) ожидаемое число вылеченных пациентов в рамках доступного бюджета.

Инструмент позволяет в режиме реального времени получать результат, соответствующий актуальным ценам на медикаментозную терапию данной патологии.

Под оптимальной схемой лечения ХГС подразумевается схема, способная обеспечить оптимальный баланс между эффективностью и стоимостью выбранной терапии для данного профиля пациентов, а именно минимальное значение стоимости достижения УВО. Стоимость достижения УВО рассчитывается как отношение затрат к эффективности, т.е. отношение курсовой стоимости терапии для одного больного данного профиля к доле больных данного профиля, достигших УВО по итогам ПВТ, среди всех больных данного профиля, начавших лечение.

Представленная для расчетов эффективность схем терапии определялась по данным опубликованных проведенных регистрационных клинических исследований и крупномасштабных исследований реальной клинической практики, стоимость рассчитывается на основании актуальных цен препаратов и способа их применения. При расчете затрат рассматривается только стоимость курса ПВТ без учета других видов прямых медицинских затрат (на введение препаратов и коррекцию побочных явлений).

Для определения объема финансовой потребности для проведения ПВТ пациентам разных профилей могут быть использованы данные регистра пациентов субъекта РФ.

Результаты работы калькулятора представлены по двум параметрам:

- а) минимальной стоимости достижения УВО;

б) максимальному количеству вылеченных пациентов.

Программа позволяет проводить расчет, отталкиваясь от имеющегося бюджета, давая возможность распределять его наиболее рационально.

В предлагаемом инструменте не анализировалась двойная терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином ввиду её недостаточной эффективности при ФП F3-F4 и большой длительности.

Полученный калькулятор даёт возможность выбрать обоснованную схему терапии больных ХГС с точки зрения более корректного фармакоэкономического подхода в условиях ограниченности финансовых ресурсов.

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программных пакетов Microsoft Excel и Statistica. Для проведения статистического анализа с помощью программы Microsoft Excel создана электронная база, содержащая анализируемые параметры лиц, включенных в исследование.

Для описания и сравнения результатов исследования у разных групп пациентов использовались следующие статистические показатели: абсолютные значения, средние значения, процентное распределение.

Метод статистического анализа определялся типом признака. При анализе количественных параметров проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (т.к. $n > 50$). При нормальном распределении количественные переменные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD); при ненормальном распределении – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (в виде 25-го и 75-го перцентилей; 25 %; 75 %). Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении двух групп пациентов по количественному признаку, в том числе в динамике при двухэтапном измерении («до и после»), использовали

t-критерий Стьюдента для несвязанных и связанных совокупностей. Оценку различий частот между группами проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 (с поправкой Йетса при $n < 30$) [2, 29]. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона (r).

Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора рассчитывали отношения шансов (odds ratio, OR) с 95 % доверительным интервалом (95 % CI, 95 % confidence interval). Расчет OR при нулевом значении показателя не осуществлялся.

Статистическая обработка результатов генотипирования SNP начинали с проверки распределения генотипов по каждому локусу на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью онлайн-калькулятора Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator for 2 Alleles (<https://www.had2know.org/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>). Дополнительно для анализа распространенности 10 исследуемых SNP генов был использован онлайн-ресурс SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPStats>).

Для каждого SNP проведен статистический анализ по разным моделям наследования: аддитивной, доминантной, рецессивной, мультипликативной.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов 10 исследуемых SNP генов проводился в группах больных ХГС (в том числе с учетом клинически значимой коморбидности) с КГ, КГ СД2 и популяционным контролем (ПК; европейская популяция (European non-Finish) [149]).

Различия между сравниваемыми показателями считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ сопутствующей патологии больных хроническим гепатитом С

3.1.1. Сравнительная характеристика больных хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени

В итоговый анализ было включено 833 больных ХГС. Общая половозрастная характеристика на момент окончания исследования и результаты лабораторного обследования представлены в таблице 2 [51].

Таблица 2 – Половозрастная характеристика и результаты лабораторного обследования больных ХГС

Параметр	Показатель
Возраст, годы (M ± SD)	47 ± 13
Стратификация по возрасту, n/%:	
< 30 лет	66/7
30-39 лет	180/22
40-49 лет	246/30
50-59 лет	168/20
≥ 60 лет	173/21
Пол, n/%:	
мужчины	469/56
женщины	364/44
АлАТ, Ед/л (M ± SD)	87 ± 18
АсАТ, Ед/л (M ± SD)	63 ± 16
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (M ± SD)	210 ± 126
Общий белок, г/л (M ± SD)	78 ± 4,6
Альбумин, г/л (M ± SD)	44 ± 3,9
α1-глобулин, г/л (M ± SD)	3,7 ± 0,9
α2-глобулин, г/л (M ± SD)	6,5 ± 0,6
β-глобулин, г/л (M ± SD)	7,7 ± 1,2
γ-глобулин, г/л (M ± SD)	15,8 ± 1,4
Гликированный гемоглобин, % (M ± SD)	5,8 ± 0,2
Общий холестерин, ммоль/л (M ± SD)	4,9 ± 1,0
Холестерол ЛПОНП, ммоль/л (M ± SD)	0,6 ± 0,1
Холестерол ЛПНП, ммоль/л (M ± SD)	3,3 ± 0,6
Холестерол ЛПВП, ммоль/л (M ± SD)	1,3 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л (M ± SD)	1,3 ± 0,2
Индекс атерогенности	2,9 ± 0,5
α-фетопротеин, МЕ/мл (M ± SD)	4,5 ± 2,1

В исследуемой когорте больных ХГС зарегистрировано преобладание мужчин ($p < 0,001$) и лиц старше 40 лет (70 %, $n = 587$).

Стадия ФП диагностирована у 90 % ($n = 752$) случаев, среди них у 40 % ($n = 302$) пациентов выявлено тяжелое поражение печени (см. рисунок 2).

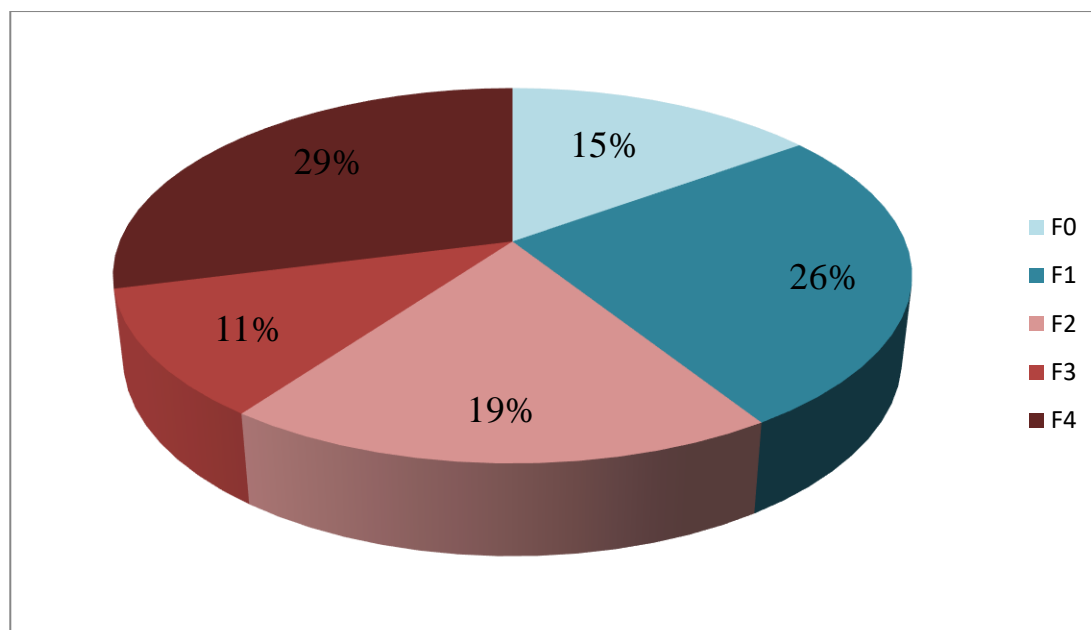


Рисунок 2 – Распределение пациентов с разными стадиями ФП

В таблице 3 представлена стратификация больных ХГС по полу и среднему возрасту в зависимости от стадии фиброза печени ($n = 752$) [51].

Таблица 3 – Стратификация больных ХГС по полу и среднему возрасту в зависимости от стадии ФП

Стадии ФП, количество пациентов	Пол пациента, n/% в подгруппе		Средний возраст, лет $M \pm m$ (диапазон)
	Мужчины, n = 421 (56%)	Женщины, n = 331 (44%)	
F0, n = 116	54/47	62/53	44 ± 1,1 (от 23 до 76)
F1, n = 197	116/59	81/41	45 ± 0,9 (от 20 до 77)
F2, n = 137	80/58	57/42	47 ± 1,08 (от 20 до 75)
F3, n = 81	49/60	32/40	51 ± 1,5 (от 21 до 79)
F4, n = 221	122/55	99/45	53 ± 0,7 (от 21 до 94)

Средний минимальный возраст зарегистрирован в группе пациентов без ФП, максимальный – в группе больных ЦП ($p < 0,001$). Средний возраст пациентов со стадиями ФП F3-F4 составил старше 50 лет. В группе пациентов с наличием фиброза печени (F1-F4, $n = 636$) достоверно выше доля мужчин (58 %, $n = 367$ против 43 %, $n = 269$ женщин, $p < 0,001$, $r = 0,152$). Отсутствие ФП чаще диагностировалось женщинам ($p = 0,2935$).

Генотип HCV определен у 95 % ($n = 794$) больных. Стратификация пациентов, инфицированных разными генотипами HCV, в зависимости от стадии ФП представлена в таблице 4. В целом, зарегистрировано инфицирование преимущественно генотипами 1 и 3 HCV. Рекомбинантный вариант 2k/1b HCV среди пациентов, инфицированных генотипом 2 (с учетом микст-генотипов), обнаружен в 16 % ($n = 97$) случаев.

В группе пациентов, у которых определен генотип HCV, стадия ФП не диагностирована в 10 % ($n = 79$) случаев. Частота выявления разных генотипов HCV статистически не различалась в подгруппах больных с разными стадиями ФП ($p > 0,05$).

За время наблюдения определение анти-HBV core IgG в крови, свидетельствующих в отсутствие HBsAg в крови о ранее перенесенной HBV-инфекции, выполнено 45 % ($n = 376$) больным, из них у 5 % ($n = 17$) стадия ФП была неизвестна. Наличие анти-HBcore IgG в крови у больных ХГС выявлено у трети пациентов (32 %, $n = 122$). Результаты частоты выявления данного маркера HBV-инфекции у пациентов с разными стадиями ФП представлены в таблице 5.

Таблица 4 – Стратификация пациентов, инфицированных разными генотипами HCV, в зависимости от стадии ФП ($n = 794$)

Генотип HCV, n/%	ВСЕГО, n/% от 794	Стадия фиброза печени, n/% от n в подгруппе					
		F0	F1	F2	F3	F4	Н/д
Генотип 1							
Всего	450/57	64/14	111/24	84/19	49/11	103/23	39/9
1	43/5	4/9	2/5	4/9	2/5	28/65	3/7
1a	18/3	4/22	5/28	4/22	1/6	2/11	2/11
1b	383/48	56/15	101/26	75/20	46/12	72/18	33/9

1a/1b	6/1	-	3/50	1/16	-	1/17	1/17
Генотип 2							
Всего	80/10	14/18	22/27	15/19	8/10	13/16	8/10
2	26/3,2	6/23	7/27	7/27	1/4	4/15	1/4
2a	50/6,3	7/14	14/28	7/14	7/14	9/18	6/12
2в	1/0,1	-	-	1/100	-	-	-
2с	2/0,3	1/50	-	-	-	-	1/50
2k	1/0,1	-	1/100	-	-	-	-
Генотип 3							
Всего	240/30	33/14	53/22	33/14	21/9	71/29	29/12
3	54/7	7/13	9/17	4/7	2/4	29/54	3/5
3a	155/19	23/15	38/25	24/15	16/10	36/23	18/12
3a\3b	31/4	3/10	6/19	5/16	3/10	6/19	8/26
Генотип 4							
Всего	1/0,1	-	1/100	-	-	-	-
Микст-генотипы							
Всего	23/2,9	5/22	4/17	5/22	2/9	4/17	3/13
1b+3a	5/0,7	1/20	-	1/20	-	-	3/60
2k/1b	16/2	4/25	4/25	4/25	1/6	3/19	-
1b/4	1/0,1	-	-	-	1/100	-	-
1-2	1/0,1	-	-	-	-	1/100	-

Примечание: статистически значимых различий при сравнительном анализе не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 5 – Стратификация больных ХГС с различными стадиями ФП в зависимости от наличия или отсутствия анти-НВcore IgG в крови

Стадия ФП (F)	Анти-НВV core IgG в крови «+», n = 122	Анти-НВV core IgG в крови «-», n = 254	p-value
F0, n/%	21/17	51/20	0,5085
F1, n/%	31/26	58/23	0,5823
F2, n/%	23/19	43/17	0,6463
F3, n/%	11/9	31/12	0,3582
F4, n/%	31/25	59/23	0,6426
Н/д, n/%	5/4	12/5	-

В подгруппах пациентов с наличием и отсутствием анти-НВcore IgG в крови с одинаковой частотой встречались пациенты с тяжелым поражением печени F3-F4 (34 %, 42/122 и 35 %, 90/254 соответственно, $p > 0,05$).

Определение скринингового маркера ГЦК, АФП выполнено у 60 % ($n = 498$) больных, из них у 4 % ($n = 20$) стадия ФП была неизвестна. Данные о частоте

выявления повышенного и нормального уровня АФП в крови у пациентов с разными стадиями ФП представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Частота выявления разных уровней α -фетопротеина в крови у больных ХГС с различными стадиями ФП

Стадии ФП (F)	АФП в крови, М \pm SD (диапазон)	АФП в крови \leq 5,5 МЕ/мл*, n/% от 379	АФП в крови $>$ 5,5 МЕ/мл**, n/% от 119	p-value *._**, r
F0	2,5 \pm 1,2 (от до 8,7)	74/20	1/1	< 0,001 r = 0,217
F1	2,9 \pm 2,6 (от 0,9 до 25,8)	99/26	5/4	< 0,001 r = 0,224
F2	3,5 \pm 3,6 (от 0,3 до 31)	69/18	10/8	0,0107 r = 0,114
F3	4 \pm 2,4 (от 1,1 до 13,1)	40/11	10/8	0,4958
F4	15,7 \pm 32,7 (от 1 до 225,6)	80/21	90/76	< 0,001 r = 0,440
Н/д	-	17/4	3/3	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$); r - коэффициент корреляции указан при $p < 0,05$.

В группе больных с известной стадией ФП нормальный уровень АФП (до 5,5 МЕ/мл) регистрировался в 76 % (362/478) случаев и достоверно чаще в группе больных ХГС с F0-F2 (67 %, 242/362 против 33 %, 120/362 при F3-F4, $p < 0,001$). Напротив, повышенные уровни скринингового маркера ГЦК достоверно чаще регистрировались в группе пациентов с ЦП (78 %, 90/116 против 22 %, 26/116 при F0-F3, $p < 0,001$).

Результаты общего анализа крови представили 305 пациентов с известной стадией ФП, у которых в большинстве случаев (85 %, $n = 258$) количество тромбоцитов было в пределах нормальных значений; в диапазоне $100 - < 150 \times 10^9/\text{л}$ выявлено у 9 % ($n = 29$), в диапазоне $50 - < 100 \times 10^9/\text{л}$ – у 6 % ($n = 18$) пациентов. Данные о частоте выявления разных диапазонов количественного содержания тромбоцитов в крови у больных ХГС с разными стадиями ФП представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Частота выявления разных диапазонов количественного содержания тромбоцитов в крови у больных ХГС в зависимости от стадии ФП

Стадия ФП (F)	Диапазоны количества тромбоцитов крови			p-value, r
	$> 150 \times 10^9/\text{л}$, n = 258	$100 - < 150 \times 10^9/\text{л}$, n = 29	$50 - < 100 \times 10^9/\text{л}$, n = 18	
F0, n/%	107/42	3/10	1/5	< 0,001 r = 0,240
F1, n/%	63/24	2/7	0/0	0,002 r = 0,175
F2, n/%	39/15	4/14	2/11	0,677
F3, n/%	26/10	3/10	3/17	0,581
F4, n/%	23/9	17/59	12/67	< 0,001 r = 0,344

Примечание: сравнение двух групп $> 150 \times 10^9/\text{л}$ и $< 150 \times 10^9/\text{л}$; жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$); r - коэффициент корреляции указан при $p < 0,05$.

Было выявлено, что нормальные показатели количества тромбоцитов регистрируются, в том числе, у пациентов с выраженным ФП/ЦП (19 %), и наоборот, тромбоцитопения встречается у пациентов со стадиями $F \leq 2$ (24 %). В группе больных ХГС со стадиями F0-F1 достоверно чаще регистрировалось нормальное количество тромбоцитов (97 %/n = 170 против 3 %/n = 6 при тромбоцитах $< 150 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$), а в группе пациентов с ФП F3-F4 – количество тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ (42 %/n = 35 против 58 %/n = 49 при тромбоцитах $> 150 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$).

Таким образом, исследуемую когорту больных ХГС можно охарактеризовать следующим образом:

- это пациенты трудоспособного возраста, средний возраст которых старше 40 лет, с преобладанием лиц мужского пола;
- инфицирование преимущественно 1 и 3 генотипами HCV;
- высокая доля больных с ФП F3-F4, в которой чаще встречаются мужчины;
- у одной трети пациентов в анамнезе перенесенная HBV-инфекция;
- тромбоцитопения и повышенные уровни АФП значимо чаще

регистрируется при выраженном ФП/ФП, однако встречаются и у больных ХГС с неотяжелым поражением печени.

3.1.2. Сравнительный анализ сопутствующей патологии у больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием цирроза печени

Анализ представленной медицинской документации, данные сбора анамнеза жизни пациентов и результатов лабораторно-инструментального обследования, полученных при динамическом наблюдении, позволили выявить сопутствующие заболевания у большинства больных ХГС (64 %, n = 529), из них ≥ 2 патологии зарегистрированы в 65 % (n = 346) случаев. Сопутствующая патология с одинаковой частотой встречалась в подгруппах больных с наличием и отсутствием ЦП, в то же время мультиморбидность достоверно чаще выявлялась в группе пациентов с F4 (см. таблицу 8).

Таблица 8 – Частота встречаемости сопутствующей патологии у больных ХГС с отсутствием и наличием ЦП

	ХГС F0-F3, n = 612	ХГС F4, n = 221	p-value
Наличие сопутствующей патологии, n/%	388/63%	141/64%	0,9152
Мультиморбидность, n/%	232/38%	114/52%	0,0004

Наиболее часто регистрировались болезни эндокринной системы и расстройства питания (59 %, n = 492), патология органов пищеварения (36 %, n = 302), кровообращения (33 %, n = 279) и мочеполовой системы (20 %, n = 163). Болезни органов дыхания (n = 42) и злокачественные новообразования (n = 37) встречались в 5 % случаев.

Среди прочих заболеваний (9 %, n = 73) у больных ХГС были диагностированы болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (4 %, n = 32), болезни нервной системы (2 %, n = 20), патология кожи (1 %, n = 12) и ряд других заболеваний (0,7 %, n = 6: синдром Жильбера, болезнь

Верльгофа, болезнь Виллебранда, хронический гайморит, киста надпочечника, тугоухость).

Спектр и доля нозологических форм в структуре сопутствующей патологии больных ХГС с разными стадиями ФП представлена на рисунке 3.



Примечание - сокращения: ЖКБ – желчнокаменная болезнь; 12ПК – 12-перстная кишка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких)

Рисунок 3 – Частота выявления сопутствующих заболеваний больных ХГС

Сравнительная частота выявления сопутствующих заболеваний у больных ХГС с наличием и отсутствием ЦП представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная частота выявления сопутствующих заболеваний у больных ХГС с наличием и отсутствием ЦП

НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ	ХГС F0-F3 (n = 612)		ХГС F4 (n = 221)		p-value
	n	%	n	%	
Болезни эндокринной системы и расстройства питания	362	59	130	59	0,9662
Ожирение и другие виды избыточности питания	333	69 (n=483)	119	82 (n=145)	0,0020
Нарушение углеводного обмена	85	14	65	29	< 0,0001
Заболевания щитовидной железы	48	8	16	7	0,7728
Прочие	8	1	1	0,5	0,2921
Болезни органов пищеварения	213	35	89	40	0,1473
ЖКБ с хр. холециститом, хр. бескаменный холецистит	98	16	54	24	0,0055
Хронический гастрит	100	16	36	16	0,9862
Хронический панкреатит	54	9	26	12	0,2034
Язвенная болезнь желудка и 12ПК, хронический дуоденит	62	10	28	13	0,2973
Прочие	26	4	6	3	0,3093
Болезни системы кровообращения	188	31	91	41	0,0048
Артериальная гипертензия	171	28	84	38	0,0054
Ишемическая болезнь сердца	35	6	20	9	0,0874
Варикозное расширение вен нижних конечностей	26	4	17	8	0,0473
Прочие	4	0,7	1	0,5	0,7401
Болезни мочеполовой системы	128	21	35	16	0,1029
Мочекаменная болезнь	46	7	9	4	0,0772
Хронический пиелонефрит	41	7	9	4	0,1588
Миома матки	25	9 (n = 265)	8	8 (n = 99)	0,6891
Хронический простатит	19	6 (n = 347)	6	5 (n = 122)	0,8136
Прочие	15	2	6	3	0,8301
Болезни органов дыхания	28	5	14	6	0,3055
Бронхиальная астма	20	3	8	4	0,8035
Хронический бронхит, ХОБЛ	10	2	7	3	0,1670
Злокачественные новообразования	18	3	19	9	0,0005

Примечание: жирным цветом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

На основании проведенного статистического анализа спектра сопутствующей патологии в группе больных ХГС можно отметить:

- *болезни эндокринной системы и расстройства питания* занимают первое место в структуре сопутствующей патологии:

- в подгруппе пациентов с известной стадией ФП у лиц с повышенным ИМТ в 45 % (188/421) случаев диагностировано ожирение 1-3 ст. (ХГС F0-F3 – 25 % (120/483); ХГС F4 – 47 % (68/145), $p < 0,001$);

- нарушения жирового и углеводного обмена достоверно чаще регистрируются у больных ХГС с исходом в ЦП;

- наиболее часто встречающейся патологией щитовидной железы являются аутоиммунный тиреоидит (42 %, $n = 27$) и узловой зоб (34 %, $n = 22$);

- сочетанная патология в данной нозологической группе выявлена у 19 % (161/833), причем достоверно чаще она регистрировалась у пациентов с ЦП (29 %, 64/221 против 16 %, 97/612 при ХГС F0-F3, $p = 0,0043$);

- *болезни органов пищеварения* занимают второе место в структуре сопутствующей патологии:

- наиболее распространенная патология ЖКТ чаще регистрировалась в группе больных ХГС F4, статистически значимые различия зарегистрированы только по доле выявления патологии желчного пузыря;

- сочетанная патология органов пищеварения выявлена у 13 % (107/833), причем чаще она регистрировалась у пациентов с ЦП (16 %, 36/221 против 12 %, 71/612 при ХГС F0-F3, $p = 0,0742$);

- в большинстве случаев регистрировались два заболевания органов ЖКТ (ХГС F0-F3 – 73 %, 52/71; ХГС F4 – 86 %, 31/36);

- *болезни системы кровообращения* выявлены у трети пациентов исследуемой группы:

- наиболее распространенная патология сердечно-сосудистой системы чаще выявлялась у больных ХГС с исходом в ЦП, при этом достоверно чаще регистрировались артериальная гипертензия и варикозное расширение вен нижних конечностей;

– сочетанная патология системы кровообращения выявлена у 9 % (73/833); также значимо чаще она выявлялась у пациентов с ЦП (14 %, 30/221 против 7 %, 43/612 при ХГС F0-F3, $p = 0,0032$);

– в большинстве случаев как у больных ХГС F0-F3 (72 %, 31/43), так и при ХГС F4 (60 %, 18/30) регистрировалось сочетание артериальной гипертензии с ишемической болезнью сердца;

- *болезни мочеполовой системы* занимают 4-е место в структуре сопутствующей патологии больных ХГС:

– в отличие от болезней органов ЖКТ и системы кровообращения, наиболее распространенная патология мочеполовой системы регистрировалась чаще в группе больных ХГС с отсутствием ЦП ($p > 0,05$);

– сочетанная патология мочеполовой системы зарегистрирована у 3 % (29/833) пациентов, достоверно чаще она выявлялась также у пациентов с ХГС F0-F3 (4 %, 24/612 против 2 %, 5/221 при ЦП при, $p = 0,2488$);

– сочетанная патология мочевыделительной и половой систем диагностирована у 38 % (11/29) пациентов;

- *злокачественные новообразования* достоверно чаще выявлялись при ЦП; ниже представлена выявленная патология:

– новообразования органов половой системы – у 38 % ($n = 14$: $n = 7$ – рак молочной железы; $n = 5$ – рак матки; $n = 1$ – рак простаты, $n = 1$ – рак яичника);

– рак печени – у 22 % (в общей группе – у 1 % (8/833), из них у 2-х пациентов в сочетании со злокачественными новообразованиями других органов (матка, почка);

– гемобластозы – у 16 % ($n = 6$: $n = 3$ – лимфома; $n = 2$ – лейкоз; $n = 1$ – лимфосаркома);

– среди прочих локализаций – злокачественные новообразования щитовидной железы ($n = 4$); органов мочевого выделения ($n = 3$), головного мозга ($n = 2$), толстого кишечника ($n = 2$).

Проведенный анализ позволил также выявить существенную долю пациентов с дополнительными факторами, оказывающими влияние на прогрессию ХЗП. СП

был диагностирован в 68 % (253/372) случаев. Клинико-лабораторные данные, свидетельствующие об употреблении алкоголя, превышающего безопасные дозы (УАПБД), выявлены у 39 % (n = 321) пациентов. В группе пациентов с сопутствующей неврологической патологией указания на факт злоупотребления алкоголем были у 45 % (9/20) больных.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно выделить ряд значимых результатов:

- в когорте больных ХГС высокая распространенность сопутствующей патологии, причем достоверно выше мультиморбидность регистрируется у пациентов с ЦП;
- наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией в группе больных ХГС с разными стадиями ФП были болезни эндокринной системы, заболевания органов ЖКТ, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем;
- большинство нозологических форм чаще регистрируется в группе больных ХГС с исходом в ЦП (достоверно чаще выявлялись повышенный ИМТ, нарушения углеводного обмена, ЖКБ/хронический холецистит, артериальная гипертензия, онкологические заболевания);
- выявлена высокая доля лиц с коморбидной патологией, оказывающей влияние на прогрессию ХЗП (СП, ожирение, СД, а также употребление алкоголя, превышающее безопасные дозы).

3.1.3. Особенности «метаболического профиля» пациентов в сопоставлении со стадиями фиброза печени больных хроническим гепатитом С

С учетом выявления высокой доли лиц с жировой инфильтрацией печени далее проведено сопоставление степени выраженности СП со стадиями ФП 327 больных ХГС, которым проводилась одновременная диагностика ФП и СП методом ТФ (исключены n = 45 – наличие СП без указания степени его выраженности) и проанализированы их результаты расширенного биохимического исследования крови, включающее определение липидного профиля.

Основные данные пациентов с наличием (S1-S3) и отсутствием СП (S0), включая результаты дополнительного обследования в лаборатории «ЛИТЕХ», проводимого в рамках данной работы, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Основные данные пациентов с наличием и отсутствием СП по данным фиброэластометрии

Параметр	Общая группа, n = 327	Отсутствие СП*, n = 128	Наличие СП** n = 199	p-value *_**
Возраст, годы (M ± SD)	51 ± 12	47 ± 13	52 ± 13	0,0006
Пол, n/%:				
мужчины	176/54	65/51	111/56	0,377
женщины	151/46	63/49	88/44	
F0-F1	151/46	74/49	77/51	0,7299
F2-F4	176/54	45/26	131/74	< 0,0001
Стеатоз печени (S)	327	119/36	208/64	< 0,0001
АлАТ, Ед/л (M ± SD)	89 ± 91	83 ± 83	92 ± 110	0,4602
АсАТ, Ед/л (M ± SD)	65 ± 51	58 ± 40	70 ± 61	0,0619
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (M ± SD)	209 ± 82	223 ± 102	202 ± 66	-
Общий белок, г/л (M ± SD)	78 ± 7	76 ± 6,4	78 ± 6,5	-
Альбумин, г/л (M ± SD)	44 ± 5,4	44 ± 4,6	43 ± 6,3	-
Гликированный гемоглобин, % (M ± SD)	5,9 ± 1,3	5,6 ± 1,2	6,1 ± 1,5	-
Общий холестерин, ммоль/л (M ± SD)	4,7 ± 1,1	4,8 ± 1,1	4,6 ± 1,1	-
Холестерол ЛПОНП, ммоль/л (M ± SD)	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,3	-
Холестерол ЛПНП, ммоль/л (M ± SD)	3,1 ± 0,9	3,1 ± 0,9	3,1 ± 0,9	-
Холестерол ЛПВП, ммоль/л (M ± SD)	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,3	-
Триглицериды, ммоль/л (M ± SD)	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,6	1,3 ± 0,7	-
Индекс атерогенности	2,8 ± 1,1	2,5 ± 1,1	3 ± 1,1	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия (p < 0,05).

В исследуемой группе доля больных с минимальными (F0-F1) и выраженными изменениями в ткани печени (F2-F4) была сопоставима (p = 0,0506), а доля больных с наличием СП была достоверно выше, чем лиц с S0,

и преимущественно за счет лиц с ФП F2-F4 (74 % против 51% при F0-F1, $p < 0,001$, $r = 0,236$). Существенную долю как при ФП F0-F1, так и при F2-F4 составили пациенты со СП S2-S3 (77 %, $n = 59$ и 85 %, $n = 111$ соответственно). В целом, у трети (34 %, 111/327) больных выявлено сочетание F2-F4 с S2-S3. При наличии СП достоверно были выше средний возраст пациентов и доля лиц мужского пола (54 % и 46 %, $p = 0,051$, $r = 0,076$).

Доля больных с тяжелым поражением печени (F3-F4) составила 36 % (118/327), из них у большинства (66%) выявлена выраженная жировая инфильтрация печени (S0 - 22%/n=26, S1 - 12%/n=14, S2 - 12%/n=14, S3 - 54%/n=64). У четверти (25%/n=81) пациентов диагностирован ЦП (S0 - 22%/n=18, S1 - 10%/n=8, S2 - 12%/n=10, S3 - 56%/n=45). Только у 10% ($n=34$) пациентов отсутствовали ФП (F0) и СП (S0) по данным ТФ.

При анализе распределения генотипов HCV ($n = 319$) в зависимости от наличия/отсутствия СП доля больных с жировой инфильтрацией печени оказалась выше при инфицировании генотипами 2 (17%/n=35 против 13%/n=15 при S0, $p=0.2860$) и 3 HCV (28%/n=56 против 22%/n=26 при S0, $p=0.2786$), в то время как, доля пациентов без СП была выше при инфицировании генотипом 1 HCV (65%/n=76 против 55%/n=111 при наличии СП, $p=0.0803$). Однако в данном случае можно говорить лишь о наблюдаемых тенденциях, поскольку выявленные различия не были статистически значимы.

У больных ХГС вне зависимости от факта наличия/отсутствия СП средние уровни АлАТ и АсАТ в крови превышают референсные значения, причем несколько выше их уровень активности при наличии СП ($p>0,05$). Доля больных с нормальными значениями АлАТ и АсАТ в крови при наличии СП составила 23 % и 35 %, при его отсутствии - 36 % и 26 %, соответственно. Средние значения показателей липидного профиля, гликированного гемоглобина, общего белка, альбумина и тромбоцитов в обеих подгруппах не превышали референсные значения, в связи с чем сравнительный анализ не проводился.

Средние значения исследуемых показателей липидного профиля в подгруппах больных ХГС в зависимости от ИМТ соответствовали нормальным

значениям за исключением показателя ЛПНП, значения которого у большинства больных ХГС варьировали в диапазоне «выше оптимального уровня» (в т.ч. и в группе пациентов с нормальным ИМТ). Значимо чаще у лиц с избыточной массой тела и ожирением различной степени тяжести по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес, регистрировалось повышение уровня ТГ ($p = 0,0084$ и $p = 0,0253$ соответственно) и ИА ($p = 0,0057$, $p = 0,0009$ соответственно), а также снижение уровня ЛПВП ($p < 0,0001$).

Анализ результатов проведенного обследования больных ХГС в лаборатории «ЛИТЕХ», а также данные представленной медицинской документации позволили выявить у значимой части пациентов одно из нарушений углеводного обмена – СД2. В связи с этим для последующих статистических расчетов пациенты были разделены на следующие подгруппы:

- *ХГС со СП*: ХГС + СП с наличием СД2, ХГС + СП без СД2;
- *ХГС без СП*: ХГС без СП с наличием СД2, ХГС без СП и СД2.

Показатели уровня гликированного гемоглобина в группе пациентов с СД2 колебались в диапазоне от 4,6 % до 13,1 % (средний уровень $7,2 \pm 1,8$ % (SD)).

В подгруппах больных ХГС с наличием и отсутствием СД2 средние значения показателей липидного профиля соответствовали норме вне зависимости от стадии ФП, а также – вне зависимости от степени СП за исключением ЛПНП, значения которых у большинства пациентов варьировали в диапазоне «выше оптимального уровня».

Повышение уровня большинства исследуемых показателей липидного профиля регистрировалось чаще в подгруппе больных ХГС с наличием СП (Хс: 30 %, $n = 57$ против 26 %, $n = 26$ без СП, $p = 0,4439$; ТГ: 22 %, $n = 42$ против 7 %, $n = 7$ без СП, $p = 0,0010$; ЛПНОП: 7 %, $n = 14$ против 3 %, $n = 3$ без СП, $p = 0,1278$; ИА: 25 %, $n = 48$ против 14 %, $n = 14$ без СП, $p = 0,0237$). В то же время доля лиц с повышенными уровнями ЛПНП в крови была незначительно выше в подгруппе больных ХГС без СП (73 %, $n = 74$ против 68 %, $n = 130$ при наличии СП, $p = 0,3900$), а доля пациентов с повышением содержания ЛПВП в крови достоверно выше (37 %, $n = 37$ против 16 %, $n = 30$ при наличии СП, $p = 0,0001$). Доля лиц со

сниженным уровнем так называемого «хорошего» холестерина (ЛПВП) достоверно чаще регистрировалась у пациентов с ФП F2-F4 (32 %, 51/158 против 14 %, 18/133 при ФП F0-F1, $p = 0,0002$) и при наличии СП без учета наличия/отсутствия СД2 (30 %, 57/190 против 11 %, 12/101 ХГС без СП, $p = 0,0005$). В тоже время, в группе пациентов с СД2 доля лиц со сниженным уровнем ЛПВП была сопоставима у лиц с наличием и отсутствием СП (39%,27/70 и 35%, 6/17, соответственно, $p=0.8027$).

Частота выявления повышенных уровней показателей Хс, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, ИА, а также - сниженного уровня ЛПВП в подгруппах больных ХГС в зависимости от стадии ФП и наличия/отсутствия СД2 представлена в таблице 11 [12].

Таблица 11 – Частота выявления клинически значимых изменений показателей липидного профиля в подгруппах больных ХГС в зависимости от стадии ФП и наличия/отсутствия СД2 ($n = 291$)

Группы больных ХГС	Хс n/%	ТГ n/%	ЛПОНП n/%	ЛПВП n/%	ЛПНП n/%	ИА n/%
S+ СД- 120 n =	41/34	22/18	9/8	29/24	87/73	24/20
F0-F1 58/48%	24/41	11/19	4/7	20/34	44/76	6/10
F2-F4 62/52%	17/27	11/8	5/8	9/15	43/69	18/29
p*	0,1071	0,8626	0,8082	0,0107	0,4250	0,0105
S- СД- 84 n =	24/29	2/2	1/1	32/38	63/75	9/11
F0-F1 56/67%	20/36	1/2	1/2	25/45	44/80	5/9
F2-F4 28/33%	4/14	1/4	0/0	7/25	19/68	4/14
p*	0,0404	0,6128	-	0,0805	0,2850	0,4543
S+ СД+ 70 n =	16/23	20/29	5/7	1/1	43/61	24/34
F0-F1 13/19%	6/46	4/31	2/15	0/0	10/77	8/62
F2-F4 57/81%	10/18	16/28	3/5	1/2	33/58	16/28
p*	0,0266	0,8459	0,2010	-	0,2034	0,0218
S- СД+ n =	2/12	5/29	2/12	5/29	11/65	5/29

17						
F0-F1 6/35%	1/17	2/33	1/17	2/33	4/67	1/17
F2-F4 11/65%	1/9	3/27	1/9	3/27	7/64	4/36
p*	0,6431	0,7933	0,4228	0,7933	0,9006	0,3943

Примечание: p – сравнение F0-1 и F2-4; жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ не выявил достоверных различий между группами пациентов со СП S1 и СП S2-S3 в частоте выявления повышенных уровней показателей холестерина, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, ИА, а также - сниженного уровня ЛПВП в подгруппах больных ХГС с наличием и отсутствием СД2. Доля пациентов с гиперхолестеринемией выше в подгруппах пациентов с ФП F0-F1 вне зависимости от факта наличия СД2 ($p > 0,05$). Аналогичные данные получены и при анализе гипертриглицеридемии.

Таким образом, можно выделить ряд аспектов:

- по данным ТФ у значимой части больных ХГС выявлен СП той или иной степени выраженности, причем достоверно чаще у больных с ФП F2-F4; у одной трети пациентов выявлено сочетание F2-F 4/S2-S3;
- несмотря на наличие СП и ожирения разной степени, средние значения показателей липидного профиля в исследуемых подгруппах преимущественно не превышали нормальных значений;
- выявленный при статистическом анализе ряд достоверных различий в липидном профиле больных ХГС с различными метаболическими проявлениями не позволяет сделать вывод о наличии связи выраженности фиброза и стеатоза печени с каким-либо вариантом дислипидемии.

3.1.4. Сравнительный анализ тяжести течения хронического заболевания печени в группах больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием клинически значимой коморбидности

Основной целью данного исследования являлось изучение факторов риска развития неблагоприятных исходов ХГС, в связи с чем было необходимо выявить ведущую коморбидную патологию, способную влиять на формирование ФП/ЦП как у пациентов с диагностированным СП, так и без него.

Высокий уровень ИМТ обычно связывают с перспективой развития СП, первоочередно проводилась оценка распределения больных ХГС с разным показателями ИМТ в зависимости от выраженности степени фиброза и стеатоза печени (см. рисунок 4).

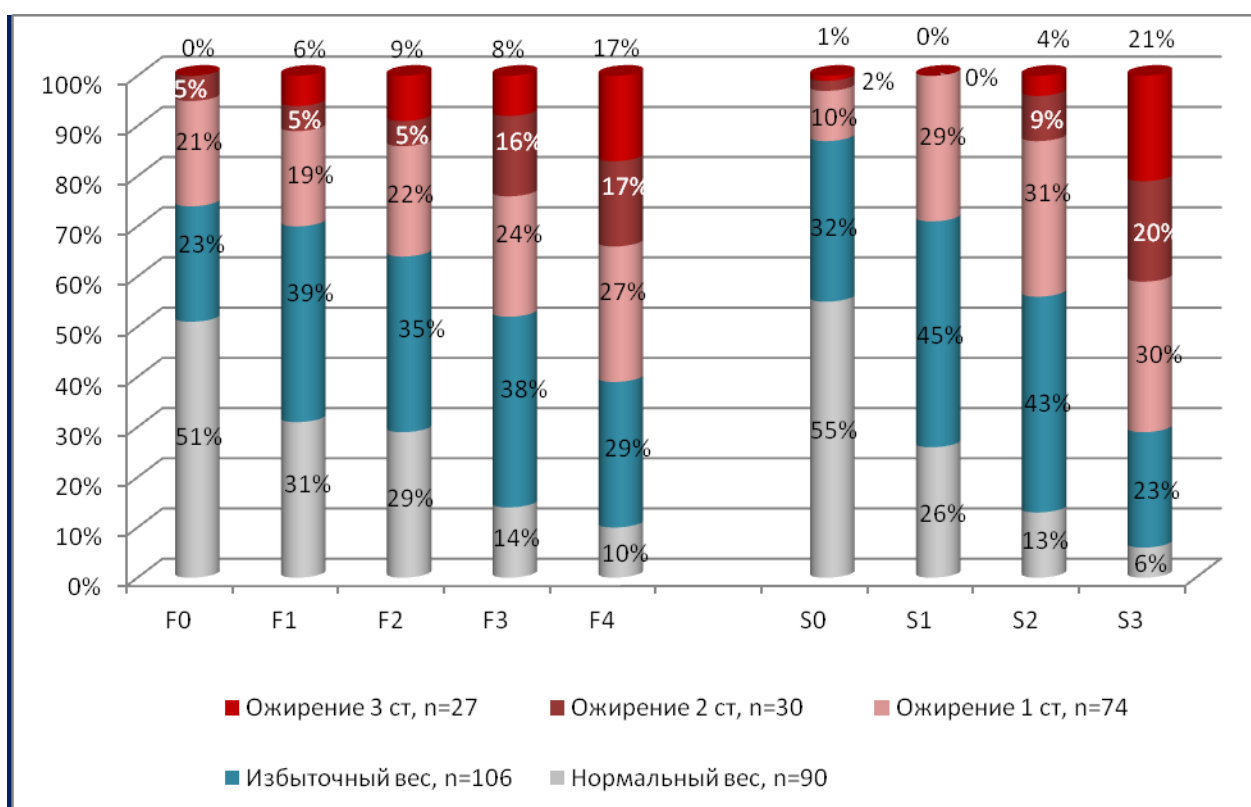


Рисунок 4 – Распределение больных ХГС с разным ИМТ в зависимости от выраженности фиброза и стеатоза печени

По мере увеличения стадии ФП и степени СП уменьшается доля лиц с нормальным ИМТ. В группе пациентов с отсутствием ФП и СП зарегистрирована

максимальная доля лиц с нормальным ИМТ. В группе пациентов с повышенным ИМТ и без СП достоверно выше доля больных с избыточным весом (32%, n=38 и 13%, n=15 при ожирении, $p=0.0003$), при этом аналогичной зависимости при отсутствии ФП не выявлено (избыточный вес - 23%, ожирение 1-3 ст. – 26%, $p>0.05$). В группе пациентов с повышенным весом по мере увеличения ИМТ доля пациентов с ФП F3-F4 возрастает (35 % (37/106) при предожирении; 42 % (31/74) при 1-й ст. ожирения, 67 %, (20/30) при 2-й ст. ожирения, 63 % (17/27) при 3-й ст. ожирения). Доля пациентов с тяжелым поражением печени (F3-F4) была достоверно ниже при нормальном ИМТ (14 %, 13/90 против 52 %, 68/131 при ожирении 1-3 ст., $p < 0,0001$, $r = 0,357$). В группе пациентов с наличием СП выявлена аналогичная зависимость: доля лиц со СП S2-S3 возрастала по мере выраженности ожирения – 82 % (51/62) при 1-й степени, 100 % (28/28) при 2-й степени и 100 % (26/26) при 3-й степени. Доля пациентов с выраженным СП (S2-S3) была достоверно ниже в группе пациентов с нормальным ИМТ (16 %, 14/90 против 80 %, 105/131 при ожирении 1-3 ст., $p < 0,0001$, $r = 0,537$).

Среди больных ХГС с нарушениями углеводного обмена в 94 % (141/150) случаев диагностирован СД, из них СД2 – 95 % (n = 134), который достоверно чаще встречался при ЦП (27 %, 60/221 против 13 %, 81/612 при ФП F0-F3, $p < 0,0001$). У остальных пациентов диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе. Доля СД2, независимого фактора формирования СП, в исследуемой группе составила 16 % (134/833). Сочетание повышенного ИМТ с нарушениями углеводного обмена выявлено у 19 % (120/628) пациентов, причем достоверно чаще оно регистрировалось у больных с ЦП (38 %, 55/145 против 13 %, 65/483 при ФП F0-F3, $p < 0,0001$, $r = 0,254$).

Анализ полученных результатов обследования больных ХГС в зависимости от факта наличия нарушения углеводного обмена показал доминирование ЦП в группе пациентов с СД2 (41 % (39/96) против 18 % (42/231) при отсутствии СД2, $p < 0,001$, $r = 0,230$). Аналогичные данные получены и при анализе степени выраженности СП: выраженный СП S3 чаще встречался у пациентов с диабетом (56 % (54/96) против 26 % (61/231) без СД 2 типа, $p < 0,001$, $r = 0,274$). В группе

больных ХГС с СД2 жировая инфильтрация печени регистрировалась достоверно чаще, чем в группе пациентов без СД2 (81 % (78/96) и 56 % (130/231) соответственно, $p < 0,001$, $r = 0,230$). Стоит обратить внимание на то, что в группе пациентов со СП, как при наличии, так и при отсутствии СД2, преобладали лица с S2-S3 (87% и 78%, соответственно, $p > 0,05$).

Стратификация больных с различной выраженностью фиброза и стеатоза печени в подгруппах больных ХГС в зависимости от наличия СД2 представлена в таблице 12. В структуре тяжелого поражения печени (F3-F4) доля больных ХГС с сопутствующим СД2 типа составила 47% (56/118).

Таблица 12 – Доля больных ХГС с разными стадиями ФП и степенью СП в зависимости от наличия СД 2 типа (n = 327)

Параметр	ХГС без СП		p-value, r*	ХГС со СП		p-value, r*
	СД2+, n = 18	СД2-, n = 101		СД2+, n = 78	СД2-, n = 130	
Стадии фиброза печени						
F0, n/%	2/11	32/31	0,135	3/4	28/21	0,002 , r = 0,234
F1, n/%	5/28	35/35	0,766	12/15	34/26	0,102
F2, n/%	2/11	17/17	0,542	16/21	23/18	0,749
F3, n/%	2/11	6/6	0,768	15/19	14/11	0,134
F4, n/%	7/39	11/11	0,007 r = 0,270	32/41	31/24	0,015 , r = 0,178
Степени стеатоза печени						
S0, n/%	18/100	101/100	-	-	-	-
S1, n/%	-	-	-	10/13	28/22	0,165
S2, n/%	-	-	-	14/18	41/31	0,047 , r = 0,148
S3, n/%	-	-	-	54/69	61/47	0,003 , r = 0,212

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$);
* - коэффициент корреляции указан при $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, достоверно чаще в группе больных с СД2 как с наличием жировой инфильтрации печени, так и с её отсутствием диагностируется ЦП. Напротив, отсутствие ФП преимущественно регистрировалось при отсутствии

СД2, и доля таких пациентов была выше у больных без сопутствующего СП.

По данным комплексного обследования выделена особая группа пациентов с максимально тяжелым поражением печени (ЦП в сочетании со СП S2-S3), которая составила 68 % (55/81). Эта группа в 64 % (n = 35) случаев была представлена лицами мужского пола (p = 0,084, r = 0,135). Повышенный ИМТ регистрировался у 95% (n = 52) (избыточный вес – 21 %/n = 11, ожирение 1 ст. – 27 %/n = 14, ожирение 2 ст. – 27 %/n = 14, ожирение 3 ст. – 25 %/n = 13), СД – у 51 % (n = 28).

В группе пациентов, у которых проведена одновременная диагностика фиброза и стеатоза печени, клинико-лабораторные данные, свидетельствующие об УАПБД, выявлены у 52 % (n = 171) пациентов, из них у 37 % (n = 64) в сочетании с СД2. В таблице 13 представлена частота выявления двух факторов риска развития прогрессирующего течения ХЗП у больных ХГС в зависимости от наличия/отсутствия ЦП.

Таблица 13 – Сопряженность клинически значимых факторов риска развития неблагоприятного исхода ХЗП с выраженностью ФП

Группы больных ХГС	ХГС F0-F3 n = 246, n/%	ХГС F4 n = 81, n/%	p-value, r	OR, CI 95 %
Без СД2 и УАПБД	105/43	19/23	< 0,001 r = 0,197	0,412 (0,232-0,730)
СД2	57/23	39/48	< 0,001 r = 0,190	3,079 (1,818-5,215)
УАПБД	121/49	50/62	0,348 r = 0,051	1,666 (0,997-2,783)
СД2 + УАПБД	37/15	27/33	0,003 r = 0,163	2,824 (1,582-5,041)

Обращает на себя внимание высокая доля лиц УАПБД в группах больных с наличием и отсутствием ЦП. Статистический анализ позволил выявить связь тяжелого поражения печени с 2-мя исследуемыми факторами, при этом в группе больных без тяжелого поражения печени достоверно выше была доля пациентов с отсутствием СД2 и УАПБД. Полученные результаты свидетельствуют о том, что

вероятность формирования ЦП выше у больных с наличием СД2 и УАПБД, как при сочетанном их воздействии, так и в отдельности, при этом больший вклад оказывает наличие диабета. Следует также отметить, что в группе пациентов с ГЦК (n = 7: у одной пациентки новообразование выявлено на стадии F2, у остальных – при F4) в 62,5 % случаев отсутствовали указания на СД2 и УАПБД, несмотря на формирование ЦП.

По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами, ассоциированными с прогрессией ХЗП у больных ХГС, являются ожирение, СД2 и УАПБД.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно выделить ряд аспектов:

- повышенный ИМТ ассоциируется с выраженностью фиброза и стеатоза печени; у пациентов с нормальным ИМТ достоверно ниже риск формирования тяжелого ФП и выраженного СП;
- ожирение существенно в большей степени, чем избыточный вес, ассоциировано с развитием СП;
- ожирение, СД2 и УАПБД являются значимыми факторами, ассоциированными с тяжелым поражением печени.

3.2. Анализ эпидемиологических данных о распространенности сочетанной патологии, хронической HCV-инфекции и сахарного диабета 2 типа, в Российской Федерации

3.2.1. Распространенность хронической HCV-инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным четырех стационаров г. Москвы

Анализ сопутствующей патологии у больных ХГС показал, что наиболее часто встречаются метаболические нарушения, роль которых в риске формирования неблагоприятных исходов НАЖБП доказана. В соответствии с ранее опубликованными данными, свидетельствующими о клинически значимой роли СД2 в развитии ЦП, была проведена оценка распространенности сочетанной патологии, HCV-инфекции и СД2, а также ее роль в механизме поражения печени на основании ретроспективного анализа медицинской документации четырех лечебно-профилактических учреждений г. Москвы.

Проводилось полное обследование на присутствие анти-HCV в крови всех пациентов с СД, поступавших в профильное эндокринологическое отделение специализированного стационара. Чтобы выявить число больных с ЦП проводилось дополнительное обследование пациентов с данной сочетанной патологией в соответствии со стандартами медицинских мероприятий для диагностики вирусного гепатита С.

Результаты проведенного ретроспективного анализа представлены в таблице 14 [22]. Число коморбидных пациентов (вирусный гепатит + СД) оказалась выше (4,4 %, 52/1170) в когорте больных, поступавших в инфекционный стационар для обследования и лечения вирус-индуцированного ХЗП, и в основном обусловлена HCV-инфекцией (94 %, 49/52; HBV-инфекция – 6 %, 3/52, $p < 0,001$).

Таблица 14 – Результаты анализа первичной медицинской документации четырех стационаров г. Москвы

Показатель	Медицинские учреждения г. Москвы			
	ИКБ № 1	МКНЦ	ГКБ № 52	НМИЦЭ
Количество ИБ/АК, n	1170	432	2196	1500
ХГВ, n/%	242/20,7	-	-	-
ХГС, n/%	928/79,3	-	-	-
СД без ВГ, n/%	-	419/97	2162/98,5	1470/98
СД+ВГ, n/%:	52/4,4	13/3	34/1,5	30/2
СД 1 типа	1/2	3/23	12/35,3	16/53,3
СД 2 типа	51/98	10/77	22 (64,7)	14/46,7
ГВ + СД 1 и 2 типа, n/%	3/0,2	2/0,5	3/0,1	2/0,1
ГС + СД 1 и 2 типа, n/%	49/4,2	11/2,5	31/1,4	28/1,9
ХГС + СД 2 типа, n/%:	49/4,2	8/1,9	20/0,9	28/1,9
мужчины, n/%	21/43	3/37,5	13/65	17/61
женщины, n/%	28/57	5/62,5	7/35	11/39
средний возраст, М ± m	58,9 ± 1,3	60,3 ± 3,1	59,4 ± 3,1	50,1 ± 2,2
(диапазон от и до)	38-83	40-76	35-83	25-70

Примечание. Сокращения: ИБ – история болезни; АК – амбулаторная карта; ХГВ – хронический гепатит В, ГВ – гепатит В (HBsAg в крови – положительно), ГС – гепатит С (анти-НСV в крови – положительно).

В ходе ретроспективного анализа выявлено 2% (105/5298) больных СД2 с наличием только анти-НСV в крови. Соотношение по половому признаку было сопоставимо (мужчины: женщины 54 (51 %):51 (49 %), $p > 0,05$). Более низкий средний возраст зарегистрирован у пациентов в НМИЦЭ, куда чаще (53 %) обращались больные СД 1 типа, минимальный возраст которых был ниже по сравнению с группой пациентов с СД2.

Для стратификации пациентов по возрасту был выбран интервал 10 лет. Когорта пациентов с сочетанной патологией, СД2 + НCV-инфекция, в основном состояла (70 %) из пациентов в возрасте 50-59 (37 %, 39/105) и 60-69 лет (33 %, 35/105) (см. рисунок 5) [22].

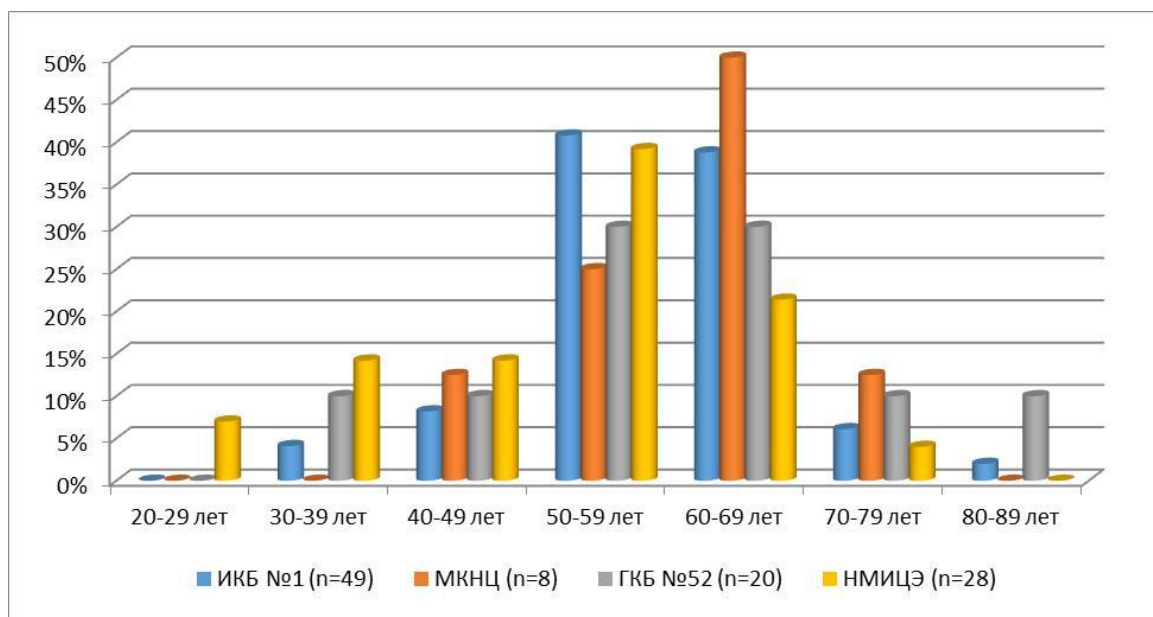


Рисунок 5 – Распределение по возрастным группам доли пациентов с наличием анти-НСV в крови и сопутствующим СД2

Результаты анализа историй болезни пациентов с ХГС с сопутствующим СД2, поступавших в инфекционный стационар, продемонстрировал:

1) давность обнаружения анти-НСV в крови отмечена в 92 % (n = 45) случаев, из них на учете в ГЦ ИКБ № 1 состояли 35 (71 %) человек:

- анти-НСV в крови у основной массы пациентов выявлялись случайно (96 %, 47/49), преимущественно перед плановой госпитализацией или во время беременности; в меньшей степени во время госпитализации по поводу гепатита невыясненной этиологии (2 %, n = 1) или при обследовании на фоне повышения показателей АЛАТ/АсАТ в крови (2 %, n = 1); предварительное парентеральное вмешательство или переливания крови зафиксировано у 5 (10 %) человек;

- Антитела к НCV выявлялись в промежутке от 2 до 22 лет; в течение ≥ 10 лет – у 26 (53 %) человек;

2) генотип НCV указан только у 8 (16 %) человек;

3) анализ лабораторных показателей крови:

- средние значения активности АЛАТ – 122 Ед/л, АсАТ – 98 Ед/л, протромбинового индекса – 90 %;

- тромбоцитопения, характерная для ЦП, выявлена у 57 % (28/49) пациентов

(из них в 7 % (2/28) случаев количество тромбоцитов было $< 50 \times 10^9/\text{л}$);

- уровень α -фетопротеина определен у 61 % (30/49) пациентов, среди них в 33 % (10/30) случаев его уровень был выше 10 МЕ/мл (максимальный уровень – 3000 МЕ/мл; при дополнительном обследовании у одного пациента диагностирована ГЦК, еще у одного – подозрение на ГЦК);

4) результаты инструментального обследования:

- УЗИ органов брюшной полости выполнено в 94 % (46/49) случаев, по результатам которого у 74 % (34/46) пациентов диагностирован жировой гепатоз;

- по данным ЭГДС, которое провели у 71% (35/49) пациентов, в 51 % (18/35) случаев зафиксировано варикозное расширение вен пищевода разной степени, что является одним из проявлений синдрома портальной гипертензии (из них у 55 % (10/18) – варикозное расширение вен пищевода 3-й степени);

- стадия ФП указана у 49% (24/49) пациентов, по данным ЭГДС и УЗИ органов брюшной полости цирроз печени диагностирован у 75 % (18/24) пациентов.

В ходе анализа медицинской документации пациентов с сочетанной патологией были выявлены дополнительные особенности клинического течения HCV-индуцированного ХЗП у пациентов с сопутствующим СД2. Генотип HCV определен у 63 % (31/49) таких пациентов. Установлено доминирование инфицирования генотипами 1 и 3 HCV, достоверно выше доля пациентов (55 %, 17/31), инфицированных генотипом 1 (нетипированный генотип 1 – 3%/1; генотип 1a – 3%/1; генотип 1b – 49%/15) чем доля пациентов, инфицированных генотипом 3 – 19%/6 (нетипированный генотип 3 – 6%/2; генотип 3a – 13%/4), генотипом 2 – 10%/3 (нетипированный генотип 2 – 7%/2; генотип 2a – 3%/1) и микст-генотипами – 16%/5 (генотип 1a/1b – 10%/3; генотип 3a/1b 3%/1; генотип 3a/3b – 3%/1);

$p = 0,0038$, $p = 0001$, $p = 0,0014$ соответственно.

Результаты обследования больных ХГС, также имеющих в анамнезе СД2, позволил в 65 % (32/49) случаев диагностировать ЦП (стандартное лабораторно-инструментальное обследование – 56 % (18/32); ТФ – 22 % (7/32); ПБП – 22 %

(7/32)). Распределение стадий ЦП по шкале Чайлда – Пью среди диагностированных случаев: класс А – 53 % (n = 17), класс В – 28 % (n = 9), класс С – 19 % (n = 6).

В ходе изучения медицинской документации были выявлены недостатки допущенные при ее оформлении. Только комплексный анализ историй болезни и амбулаторных карт позволил выявить реальное количество пациентов с циррозом печени среди контингента больных с вирус-индуцированным HCV и сопутствующим СД2 типа. При проведении ТФ и пункционной биопсии печени, до дебюта клинических и лабораторно-инструментальных проявлений ЦП, данная патология была обнаружена у (43 %; 14/32) больных.

Далее были проанализированы истории болезни пациентов с СД2 и наличием анти-HCV в крови, поступавших с клинической картиной субкомпенсации или декомпенсации СД2 в разные периоды в эндокринологические отделения двух многопрофильных стационаров г. Москвы (ГКБ № 52 (n = 20) и МКНЦ им А.С. Логинова (n = 8)). Проведенный анализ показал:

1) анти-HCV в крови большей части пациентов выявлены впервые на момент текущей госпитализации (75 %, 15/20 и 62,5 %, 5/8), у остальных ранее в различных ЛПУ г. Москвы, у одного пациента по данным анамнеза известно о наблюдении в ГЦ ИКБ № 1;

2) данные эпидемиологического анамнеза пациентов с наличием антител к HCV в крови в медицинской документации двух стационаров эндокринологического профиля не отражены;

3) из 8 пациентов с наличием анти-HCV в крови, выявленных ранее в других ЛПУ, генотип HCV (3a/3b) указан только у одного пациента, который был определен во время обследования в ГЦ ИКБ № 1 в 2011 г.; проводилось ли определение РНК HCV в крови у остальных 7 пациентов, неизвестно;

4) результаты анализируемых лабораторных показателей крови по данным ГКБ № 52 и МКНЦ им А.С. Логинова:

- средние значения активности АлАТ – 76 Ед/л и 72 Ед/л, АсАТ – 70 Ед/л и 49 Ед/л; протромбинового индекса – 91 % и 84 % соответственно;

- тромбоцитопения выявлена в 60 % (12/20) случаев (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ не зарегистрировано) и в 25 % (2/8) случаев (количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ не зарегистрировано) соответственно;

5) результаты инструментального обследования:

- в (80 % (16/20) и 87,5 % (7/8)) случаев выполнено УЗИ органов брюшной полости, в результатах которого указание на наличие жирового гепатоза было у 31 % (5/16) и 43 % (3/7) пациентов соответственно;

- ЦП был диагностирован у 10 % (2/20) пациентов: у одного пациента – по данным УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС при обследовании во время текущей госпитализации; у второго пациента – по данным ТФ (F4 – 26 кПа) во время обследования в ГЦ ИКБ № 1 и объемное образование печени по данным УЗИ во время текущей госпитализации; у остальных пациентов стадии фиброза печени неизвестны;

б) консультация специалиста узкого профиля в связи с ВГ в истории болезни – у гастроэнтеролога 15 % (3/20), у гепатолога 37,5 % (3/8) человек.

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с СД2, которые целенаправленно посещали НМИЦЭ по поводу профильного заболевания, выявил группу пациентов с указаниями на сопутствующий ВГС в амбулаторной карте. При этом истинный статус HCV-инфекции (реконвалесценция в исходе острого гепатита С или формирование ХГС) не был определен в виду отсутствия информации по особенностям клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментальных исследований.

Проведенный анализ медицинской документации трех ЛПУ эндокринологического профиля указывает на факт обнаружения антител к HCV лишь на этапе госпитализации. При этом на первичном этапе госпитализации, при оформлении документации нет четких указаний на эпидемиологический анамнез пациентов, если антитела к HCV в крови были впервые выявлены при обследовании во время текущей госпитализации (информация о факте переливания крови в анамнезе, раннем выявлении маркеров ВГ и др.). У пациентов с ранее выявленными анти-HCV в крови отсутствовали данные о наблюдении и

обследовании в каком-либо специализированном учреждении по поводу вирус-индуцированного ХЗП. Нередко в карте пациента могли полностью отсутствовать результаты исследования крови на наличие/отсутствие маркеров ВГ (ни по данным анамнеза жизни, ни как результат исследования крови во время текущей госпитализации).

Вне всяких сомнений, часть больных с сопутствующим ХГС в популяции пациентов с СД2 остается не полностью обследованной. Для корректной оценки доли больных СД2, инфицированных HCV, необходим тотальный скрининг всех пациентов, поступающих в стационар за конкретно взятый промежуток времени. В этой связи было проведено определение анти-HCV в крови у всех пациентов, которые поступали в отделение эндокринологии МКНЦ им. А.С. Логинова на протяжении 4 месяцев. Тотальное скрининговое исследование выявило долю больных СД2 с маркерами HCV-инфекции в размере 3,7 % (16/432), что вдвое больше доли (1,9 %, 8/432) анти-HCV-позитивных пациентов, которая была выявлена при анализе первичной документации больных СД, поступавших в отделение эндокринологии МКНЦ им. А.С. Логинова за этот промежуток времени.

Таким образом, лишь тотальный скрининг на наличие маркеров HCV-инфекции позволяет выявить истинное число анти-HCV-позитивных пациентов, что необходимо учитывать при разработке скрининговых программ в рамках мероприятий, направленных на снижение бремени ГС.

3.2.2. Распространенность тяжелого поражения печени у больных сахарным диабетом 2 типа с маркерами HCV-инфекции

Для определения доли пациентов с тяжелым поражением печени проанализирована медицинская документация 71 больного СД2 с наличием анти-HCV в крови. Соотношение мужчины/женщины составило 40 (56 %) / 31 (44 %), средний возраст - $55,5 \pm 1,6$ года (от 31 до 83 лет). Поводом для госпитализации больных в большинстве случаев являлась декомпенсация СД. Инсулинотерапию получали треть (31 %, 22/71) пациентов.

Анализируя клиничко-лабораторные данные пациентов с СД2 и анти-HCV в крови, внимание было обращено на наличие тромбоцитопении у значительного числа больных с различными изменениями в печени по данным УЗИ органов брюшной полости и в ряде случаев без указаний на формирование ЦП. Следует отметить, для диагностики ХЗП, ассоциированного с активной HCV-инфекцией, недостаточно иметь данные только о наличии антител к HCV в крови. Совершенно очевидно, что эта категория пациентов нуждается в дообследовании для уточнения диагноза, поэтому на заключительном этапе исследования пациентам с СД2 и наличием анти-HCV в крови, проходившим стационарное обследование и лечение в эндокринологических отделениях двух лечебных учреждений ДЗ г. Москвы в 2017-2018 гг., было рекомендовано обратиться на кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова для дообследования в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Хронический вирусный гепатит С у взрослых». Проводилось определение РНК HCV в крови методом ПЦР (при ее наличии – генотип HCV) и стадии ФП с помощью ТФ.

Для углубленного обследования всего обратились 45% (32/71) больных. В первую очередь был проведен сбор эпидемиологического анамнеза. Факторы риска инфицирования HCV выявлены у 75 % (24/32) пациентов за ≥ 12 месяцев до момента обнаружения анти-HCV в крови, у остальных они отсутствовали. В подавляющем большинстве (94 %, 30/32) случаев определение РНК HCV и генотипа вируса выполнено впервые в рамках данного исследования. Чаще

выявлялся генотип 1 HCV – в 60 % (18/30) случаев, реже генотип 3 (27%/8) и генотип 2 (13%/4), $p = 0,0069$. РНК HCV в крови не выявлена только у двух (6 %) пациентов. Повышение уровня АФП зафиксировано у 12 % (4/32, от 0,5 до 130 МЕ/мл) пациентов.

Анализ выписных эпикризов позволил выявить, что ЦП был диагностирован стандартными лабораторно-диагностическими методами исследования (ОАК, Б/Х, коагулограмма, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС) в 11 % (8/71) случаев, у 39 пациентов, которые не стали участвовать в дополнительном обследовании, а также у 8 (21 %) пациентов имелась тромбоцитопения без других выраженных клинико-лабораторных признаков ЦП. Стадия фиброза печени F4 диагностирована у 16% (5/32) больных после проведения ТФ, у 1 пациента в сочетании с тромбоцитопенией. В целом ЦП выявлен в 18 % (13/71) случаев.

После диагностики всем пациентам были даны рекомендации по обращению в специализированные профильные учреждения для терапии ХГС и динамического наблюдения.

Подробная диагностика и обследование пациентов СД2 с наличием анти-HCV в крови в 94 % случаев позволила выявить активную HCV-инфекцию, с преобладанием 1 и 3 генотипов HCV. Комплексное обследование, включающее проведение ТФ, позволило у значимой доли пациентов с сочетанной патологией, СД2 и ГС, диагностировать ЦП.

3.2.3. Сравнительный анализ результатов анкетирования больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа

В целом, изучение историй болезни профильных пациентов в трех учреждениях эндокринологического профиля в случае обнаружения записей о ранее выявленном сопутствующем ВГ в 90 % случаев не имеет информации о следующих фактах:

- ✓ когда и при каких обстоятельствах были выявлены антитела к HCV;
- ✓ проводилось ли определение РНК HCV в крови и стадии ФП (как инвазивными, так и неинвазивными методами диагностики);
- ✓ состоит ли пациент на учете у врача-инфекциониста по месту жительства;
- ✓ был ли ранее пациент консультирован по поводу выявленного вирусного поражения печени;
- ✓ проводилась ли ранее ПВТ?

Выявленные дефекты оказания медицинской помощи пациентам с СД2 и наличием анти-HCV в крови свидетельствуют о низкой настороженности врачей, вероятно, вследствие отсутствия осведомленности о влиянии СД2 на течение HCV-индуцированного ХЗП.

С учетом полученных данных о распространенности выраженного поражения печени у пациентов с сопутствующим СД2 и маркерами активной ХГС инфекции, выполнено анкетирование больных ХГС с наличием и отсутствием СД2 для оценки качества оказания медицинской помощи в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и доли сопутствующей патологии у этой категории пациентов.

По результатам анкетирования необходимо было оценить: давность выявления ХГС и СД2; объем выполненных в прошлом диагностических процедур, позволяющих уточнить стадию ХГС (УЗИ печени, ПБП, ТФ); данные о проведенной ПВТ в анамнезе (а также о приёме других лекарственных препаратов, назначаемых больным ХГС); наличие иных хронических заболеваний; данные о

постоянном приеме лекарственных препаратов для лечения имеющейся сопутствующей патологии (эта информация была необходима для более полного представления о ее течении и тяжести). Следует отметить, что некоторые пациенты опросник заполнили не полностью, поскольку не понимали, как корректно дать ответ на поставленный вопрос. Результаты анкетирования представлены в таблицах 15 и 16 [22].

Таблица 15 – Основные результаты анкетирования больных ХГС с наличием и отсутствием СД2

Анализируемый параметр	Ответ «Нет», n/%	Ответ «Да», n/%	p
<i>Состоит ли на диспансерном учете в поликлинике?</i>			
ХГС + СД 2 типа, n = 79	17/22	62/78	0,036
ХГС без СД 2 типа, n = 177	63/36	114/64	
<i>Состоит ли на учете в Центре по лечению ХВГ при ИКБ № 1</i>			
ХГС + СД 2 типа, n = 80	26/33	54/67	0,058
ХГС без СД 2 типа, n = 169	78/46	91/54	
<i>Проводилось ли УЗИ органов брюшной полости?</i>			
ХГС + СД 2 типа, n = 88	15/17	73/83	0,352
ХГС без СД 2 типа, n = 198	45/23	153/77	
<i>Назначалось ли ТФ?</i>			
ХГС + СД 2 типа, n = 88	69/78	19/22	0,148
ХГС без СД 2 типа, n = 195	135/69	60/31	
<i>Назначалось ли ПБП?</i>			
ХГС + СД 2 типа, n = 87	80/92	7/8	0,342
ХГС без СД 2 типа, n = 196	171/87	25/13	
<i>Проводилось ли определение α-фетопротеина?</i>			
ХГС + СД 2 типа, n = 87	75/86	12/14	0,015
ХГС без СД 2 типа, n = 197	142/72	55/28	
<i>Обсуждался ли когда-либо вопрос о ПВТ?</i>			
ХГС+ СД 2 типа, n = 87	48/55	39/45	0,102
ХГС без СД 2 типа, n = 205	90/44	115/56	
<i>Наличие инвалидности</i>			
ХГС+ СД 2 типа, n = 85	54/64	31/36	< 0,001
ХГС без СД 2 типа, n = 192	175/91	17/9	

Результаты анкетирования показали, что большинство больных ХГС, как с наличием, так и с отсутствием СД2, состоят на диспансерном учете у врача-инфекциониста по месту жительства (69 %, 176/256, $p < 0,001$) и в Центре по

лечению ХВГ при ИКБ № 1 ДЗМ (58 %, 145/249, $p < 0,001$).

Не всем пациентам было выполнено УЗИ органов брюшной полости (79 %, 226/286), которое, согласно российским клиническим рекомендациям по тактике ведения больных ХГС, должно выполняться всем пациентам вне зависимости от выраженности ФП.

Диагностика стадии ФП до включения в исследование была проведена 28 % (79/283) с помощью ТФ и 11 % (32/283) пациентам с помощью ПБП.

При включении в исследование доля пациентов с впервые выявленным ЦП в исходе ХГС была выше в группе пациентов с наличием СД2 (11 %, $n = 9$ против 6 %, $n = 12$ при отсутствии СД2, $p = 0,244$).

Определение уровня АФП в сыворотке крови, которое рекомендуется проводить больным ХГС с тяжелым поражением печени (F3-F4 по шкале METAVIR) для своевременной диагностики ГЦК, выполнено в 24 % (67/284) случаев, причем достоверно чаще это исследование выполнялось пациентам без сопутствующего СД2 ($p < 0,05$).

Таблица 16 – Доля больных ХГС с разной давностью выявления антител к HCV в зависимости от наличия или отсутствия СД2

Давность выявления антител к HCV	ХГС + СД 2 n = 93	ХГС без СД 2 n = 205	p
До 1 года, n/%	10/11	33/16	0,299
1-5 лет, n/%	23/25	23/11	0,005
5-10 лет, n/%	26/28	28/14	0,006
> 10 лет, n/%	34/36	121/59	< 0,001

Результаты анкетирования показали, что давность выявления анти-HCV в крови > 10 лет достоверно выше в группе больных ХГС без СД2, в то время как в группе больных с наличием СД2 значимо выше была доля лиц с длительностью обнаружения специфических антител к HCV от 1 года до 5 лет.

Проведение ПВТ обсуждалось только с 53 % (154/292) больных.

Наличие инвалидности достоверно чаще регистрировалось у больных ХГС с наличием СД2.

Таким образом, анкетирование больных ХГС, как с наличием СД2, так и с его отсутствием, позволило выявить дефекты в оказании специализированной медицинской помощи. Пациентам были даны персональные рекомендации по дальнейшей тактике лечения, на которую оказывают влияние стадия заболевания, генотип HCV, опыт предыдущей ПВТ (если проводилась), наличие клинически значимой сопутствующей патологии и постоянный прием лекарственных средств.

Результаты данного этапа исследования позволяют отметить ряд аспектов:

- В 0,9 % до 1,9 % случаев в крови пациентов с СД2 были выявлены анти-HCV, что является ключевым маркером ХГС-инфекции;
- Практически в 2 раза (3,7 %) было увеличено число пациентов СД2 с диагностированным серологическим маркером HCV-инфекции после тотального скрининга на наличие антител к ХГС в крови;
- По результатам масштабного скрининга число пациентов СД2 с выявленными антителами ХГС в крови стало сопоставимо с количеством пациентов с сопутствующим СД2+ХГС, которые изначально поступали в инфекционный стационар для дополнительной диагностики и лечения HCV обусловленного поражения печени;
- Почти у половины пациентов с СД2+ХГС ведущим поводом для госпитализации была декомпенсированная форма цирроза печени, что в очередной раз подчеркивает о влиянии на качество жизни и уровне финансового бремени HCV-инфекции;
- На амбулаторно-поликлиническом уровне пациенты с СД2+ХГС не получают необходимого уровня компетентной медицинской помощи и всех необходимых диагностических мероприятий в соответствии с утвержденными стандартами специальной медицинской помощи и обследования больных гепатитом С;
- Неадекватная диагностика пациентов с СД2 инфицированных ВГС является основной причиной для развития декомпенсированного поражения печени и ЦП из-за отсутствия своевременной ПВТ

3.3. Долгосрочное наблюдение пациентов с хронической HCV-инфекцией после успешно проведенной противовирусной терапии

3.3.1. Долгосрочный мониторинг фиброза и стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию

Во время многолетнего динамического наблюдения большей части пациентов была проведена ПВТ, по данным ТФ у больных ХГС через ≥ 6 мес. после достижения УВО на ПВТ оценивалась динамика фиброза и стеатоза печени.

Основные демографические и лабораторные данные больных ХГС европеоидной расы с известной стадией фиброза печени до начала ПВТ ($n = 628$) и после достижения УВО на момент окончания участия в исследовании ($n = 297$) представлены в таблице 17 [51].

Таблица 17 – Основные данные пациентов до начала ПВТ и после достижения УВО на момент окончания участия в исследовании

Параметр	До начала ПВТ	После достижения УВО	p-value
Возраст, годы (M \pm SD)	48 \pm 12	49 \pm 12	0,2453
Пол, n/%:			
мужчины	345/55	158/53	< 0,001
женщины	283/45	139/47	
Генотипы HCV, n/%:			
1 генотип	354/56,4	-	-
2 генотип	66/11		
3 генотип	170/27		
4 генотип	2/0,3		
Микст-генотипы	21/3,3		
Неидентифицированный генотип	15/2		
АлАТ, Ед/л (M \pm SD)	83 \pm 72	25 \pm 8	< 0,001
АсАТ, Ед/л (M \pm SD)	60 \pm 43	26 \pm 10	< 0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (M \pm SD)	209 \pm 80	228 \pm 51	0,6526
Альбумин, г/л (M \pm SD)	44 \pm 5,5	45 \pm 4,9	0,05
Гликиров. гемоглобин, % (M \pm SD)	5,8 \pm 1,2	5,6 \pm 0,9	0,1579
Общий холестерин, ммоль/л (M \pm SD)	4,8 \pm 1,2	5 \pm 1,1	0,1578

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Исследуемая когорта – лица трудоспособного возраста с преобладанием мужчин и преимущественным инфицированием генотипами 1 и 3 HCV.

Выраженность фиброза (F) и стеатоза (S) печени в группах больных ХГС до начала ПВТ и через ≥ 6 мес. после достижения УВО представлено в таблицах 18 и 19 [51].

Таблица 18 – Распределение пациентов по выраженности ФП в группах больных ХГС до начала ПВТ и через ≥ 6 мес. после достижения УВО

Стадии ФП	До ПВТ	После ПВТ	p-value
F0, n/%	112/18	175/59	< 0,001
F1, n/%	166/26	53/18	< 0,001
F2, n/%	128/21	24/8	< 0,001
F3, n/%	77/12	13/4	< 0,001
F4, n/%	145/23	32/11	< 0,001
ИТОГО, n/%	628/100	297/100	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Таблица 19 – Распределение пациентов по выраженности СП в группах больных ХГС до начала ПВТ и через ≥ 6 мес. после достижения УВО

Степени СП	Результаты комплексного обследования			Результаты фиброэластометрии, n = 146		
	До ПВТ, n = 366	После ПВТ, n = 278	p-value	До ПВТ	После ПВТ	p-value
S0, n/%	119/33	108/39	0,466	53/36	53/36	1,000
S1, n/%	38/10	39/14	0,910	19/13	21/15	0,733
S2, n/%	55/15	33/12	0,022	27/19	16/11	0,069
S3, n/%	115/31	98/35	0,245	47/32	56/38	0,270
S (без уточнения степени), n/%	39/11	-	-	-	-	-

При динамическом наблюдении спустя ≥ 6 мес. после достижения УВО регистрируется значимое уменьшение количества больных с наличием фиброза печени F1-F4, что соответственно увеличило долю пациентов с его отсутствием

($p < 0,001$). Аналогичной закономерности при анализе динамики СП не выявлено. В группе пациентов, у которых диагностика жировой инфильтрации печени проводилась до начала ПВТ не только на основании ТФ (в связи с чем у части пациентов степень ее выраженности была неизвестна), через ≥ 6 мес. после достижения УВО выявлено незначительное увеличение доли больных, как с отсутствием СП, так и со СП S3 ($p > 0,05$). Метод ТФ позволил оценить динамику СП до и после ПВТ, т.о. после достижения УВО доля пациентов с тяжелым стеатозом (S3) печени стала еще выше ($p > 0,05$), а доля лиц с отсутствием жировой инфильтрации печени осталась неизменной. Практически в 50 % случаев у больных ХГС до и после проведенной ПВТ отмечался выраженный СП (S2-S3).

Не выявлено ассоциации между уровнем СП и фиброза печени после достижения УВО с инфицированием конкретным видом генотипа HCV ($p > 0,05$).

У пациентов с генотипом 3 HCV и результатами ТФ до и после ПВТ ($n = 33$) после достижения УВО, при динамическом наблюдении доля пациентов с отсутствием СП (27 %, $n = 9$) не изменилась, а доля пациентов с выраженной жировой инфильтрацией печени S2-S3 уменьшилась (до ПВТ – 64 %/ $n = 21$; после ПВТ – 55 %/ $n = 18$; $p = 0,631$). Пяти (15 %) пациентам ПВТ проводилась с использованием ИФН-содержащих схем: из них у 4-х больных степень СП после достижения УВО не изменилась ($n = 1 - S2$, $n = 3 - S3$); у одного – до и после ПВТ S0).

Результаты неинвазивной диагностики ФП спустя ≥ 6 мес. после достижения УВО по сравнению с исходными данными до начала ПВТ представлены на рисунке 6 [51].

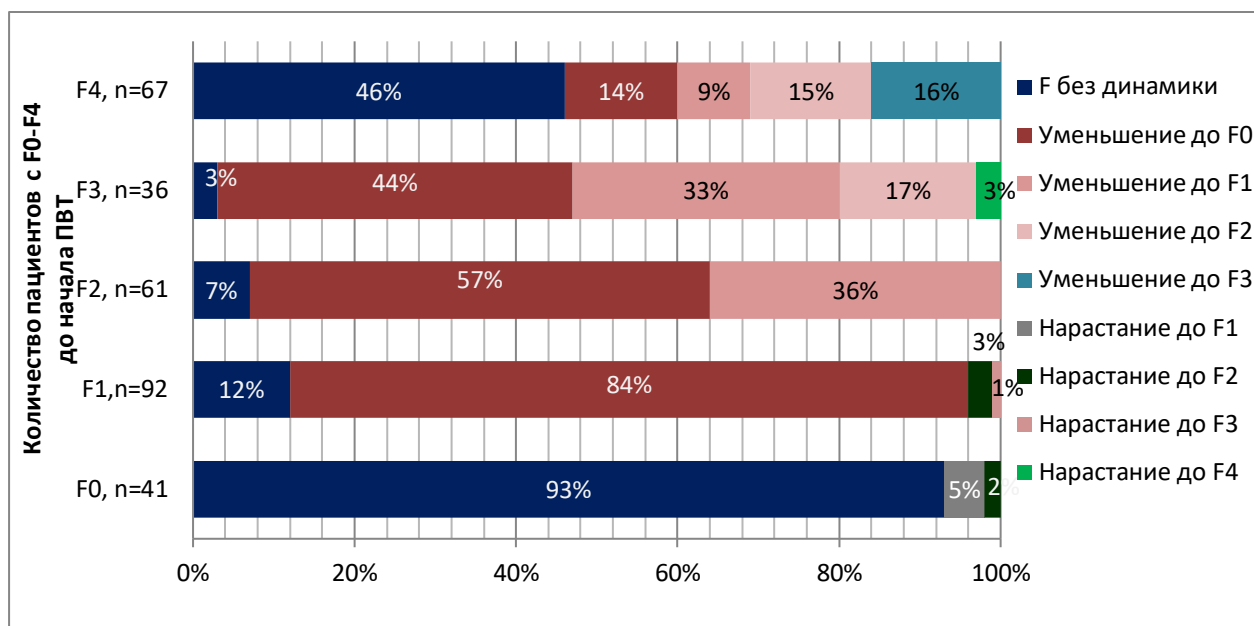


Рисунок 6 – Динамика ФП у больных ХГС по данным ТФ через ≥ 6 мес. после достижения УВО

Анализ динамики результатов неинвазивной диагностики ФП 297 пациентов спустя ≥ 6 мес. после достижения УВО по сравнению с исходными данными до начала ПВТ позволил выявить:

- в 80 % (204/256) случаев уменьшение показателей эластичности печени, выходящее за пределы пороговых значений, соответствующих стадии ФП до начала ПВТ; также отмечался регресс ФП до F0 у части (24 %, 25/103) пациентов с тяжелым (F3-F4) поражением печени (длительность наблюдения после достижения УВО – от 2 до 17 лет);
- в 18 % (47/256) случаев отсутствие динамики выраженности ФП, в то же время из них у 59 % (n = 28) выявлено уменьшение показателя эластичности печени в пределах пороговых значений, соответствующих стадии ФП до начала ПВТ: при стадии F1 – у 36 % (4/11), F2 – у 25 % (1/4), F3 – n = 1, F4 – у 71 % (22/31)); у одной пациентки с F4 через 2 года после достижения УВО зарегистрировано повышение показателя эластичности печени с 26,7 до 66,4 кПа;
- в 3 % (8/297) случаев повышение показателя эластичности печени, что соответствовало нарастанию ФП на 1-2 стадии; в 87,5 % (n = 7) это лица мужского пола.

При отслеживании динамики до начала ПВТ и после, наличие СП диагностировано у 164 пациентов. Среди 10 % (n = 17) пациентов с неустановленной выраженностью жировой инфильтрации печени до начала ПВТ в 76 % (13/17) случаев при динамическом наблюдении после достижения УВО диагностированы S2 и S3 (длительность наблюдения 5-10 лет), в 18 % (3/17) – отсутствие СП (длительность наблюдения 8-16 лет). Динамика СП спустя ≥ 6 мес. после достижения УВО по сравнению с исходными данными, полученными методом ТФ до начала ПВТ, представлена на рисунке 7 [51].

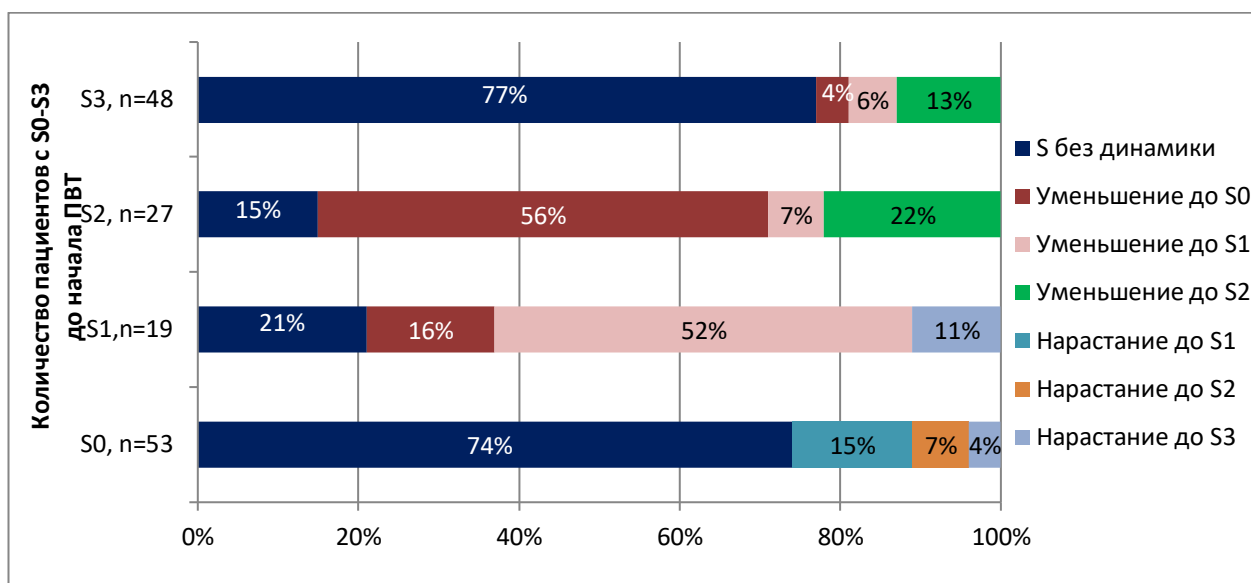


Рисунок 7 – Динамика СП у больных ХГС через ≥ 6 мес. после достижения УВО по данным ТФ

При анализе динамики жировой инфильтрации печени у 147 пациентов спустя ≥ 6 мес. после достижения УВО по сравнению с исходными данными, полученными методом ТФ до начала ПВТ, в отличие от динамики ФП, зарегистрировано:

- только в 31 % (29/94) случаев уменьшение CAP^{TM} , выходящее за пределы пороговых значений, соответствующих степени СП до начала ПВТ;
- в 48 % (45/94) случаев отсутствие динамики выраженности СП, из них у 56 % выявлено изменение параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны в пределах пороговых значений, соответствующих степени СП до начала ПВТ: у 20 % (n = 9) снижение CAP^{TM} (при S2 – у 50 % (2/4), S3 – у 19 % (7/37)), а у

36 % (n = 16), наоборот, увеличение САР™ (при S1 – у 25 % (1/4), S3 – у 41 % (15/37));

- в 23 % (34/147) случаев ухудшение результатов ТФ, из них у 76 % (n = 26) нарастание САР™, соответствующее S2-S3; обращает на себя внимание появление СП у 26 % (14/53) лиц с отсутствием жировой инфильтрации печени до начала ПВТ, из них у 43 % (n = 6) – выраженный СП S2-S3 (длительность наблюдения 2-4 года).

Распределение пациентов по полу в группах пациентов с наличием и отсутствием СП до начала ПВТ (n = 366) и в динамике после достижения УВО (n = 278) представлено на рисунке 8 [51].

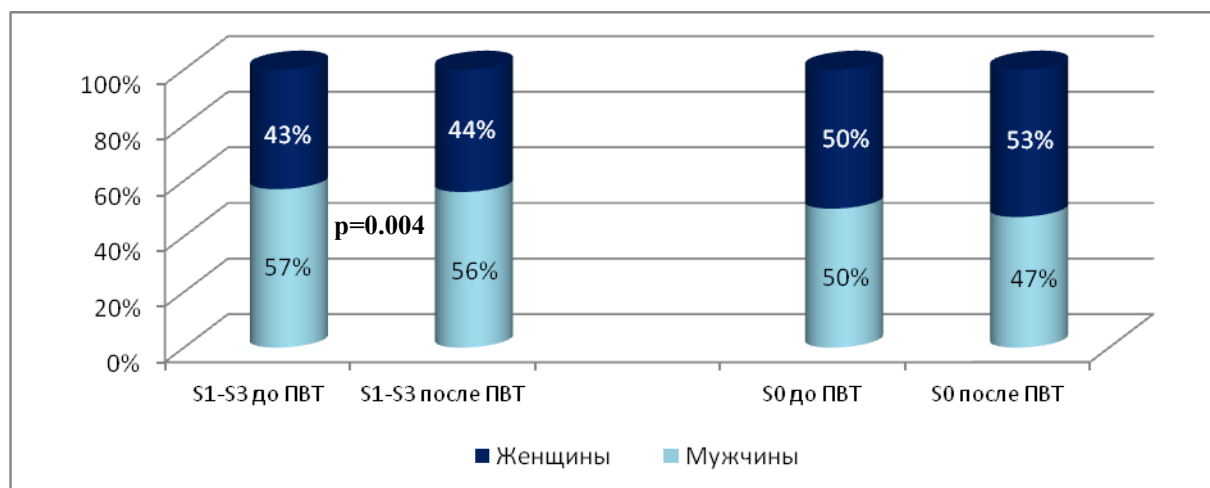
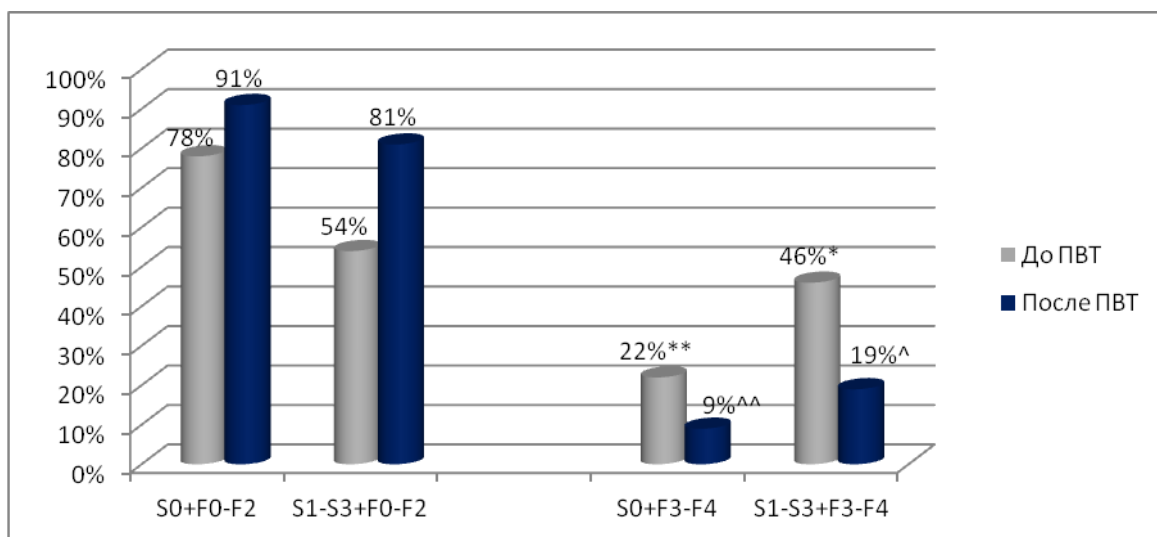


Рисунок 8 – Распределение пациентов по полу в зависимости от наличия/отсутствия СП до ПВТ и после достижения УВО

Среди пациентов имеющих СП до ПВТ и на момент достижения УВО, пациентов мужского пола достоверно выше ($p = 0,004$), в подгруппе без СП различий по полу не наблюдалось ($p = 0,446$).

У пациентов с тяжелым ФП (F3-F4) проанализирована распространенность СП до ПВТ и спустя ≥ 6 мес. после достижения УВО (см. рисунок 9) [51].

У пациентов со стеатозом печени по результатам ТФ были получены результаты эластичности печени характерные ФП F3-F4 как до начала ПВТ (46 %, 114/247 (S1-S3) и 22 %, 26/119 (S0), $p < 0,001$), так и спустя ≥ 6 мес. после достижения УВО (19 %, 33/170 (S1-S3) и 9 %, 10/108 (S0), $p = 0,023$).



*-** – $p < 0,001$; ^-^^ – $p = 0,023$

Рисунок 9 – Распространенность СП у больных ХГС с тяжелым ФП до ПВТ и после достижения УВО

Таким образом, анализ результатов динамического обследования с помощью ТФ в отдаленном периоде после достижения УВО позволил установить:

- высокую долю больных со СП (61%) и увеличением его выраженности (77% - S2/S3) при значительном регрессе ФП у больных ХГС в отдаленном периоде после достижения УВО на ПВТ, что свидетельствует о сохранении риска прогрессии ХЗП, обусловленном жировой инфильтрацией печени;
- высокая распространенность СП у больных ХГС спустя годы после достижения УВО и преобладание при тяжелом поражении печени (F3-F4) доли лиц с сопутствующей жировой инфильтрацией печени подчеркивают важность сочетанного длительного мониторинга ФП и СП с помощью ТФ.

3.3.2. Роль клинически значимой коморбидности у больных хроническим гепатитом С после эффективно проведенной противовирусной терапии

Исходя из высокой распространенности и выраженности СП у больных ХГС в отдаленном периоде после достижения УВО, далее была проведена оценка взаимосвязи выявленной в рамках данной работы клинически значимой коморбидности у больных ХГС с разной выраженностью фиброза и стеатоза печени после эффективно проведенной ПВТ.

На момент окончания исследования:

- средний возраст пациентов 49 ± 11 лет, преобладание мужчин (53 %, $n = 146$);
- доля лиц с ожирением 34 % ($n = 94$): средний возраст 53 ± 10 лет, преобладание женщин (57 %, $n = 54$).

Как до начала терапии ($27,8 \pm 5,7$ кг/м²), так и на конец исследования ($28,4 \pm 5,8$ кг/м²) средний ИМТ соответствовал референсным значениям предожирения ($p = 0,9412$). При анализе динамики веса спустя годы после достижения УВО выявлено:

- отсутствие изменений ИМТ, выходящих за пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории веса, определенной до начала ПВТ, – у 76 % ($n = 210$);
- уменьшение ИМТ, выходящее за нижние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории веса, определенной до начала ПВТ, – у 7 % ($n = 20$);
- увеличение ИМТ, выходящее за верхние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории веса, определенной до начала ПВТ, – у 17 % ($n = 48$), из них у 42 % ($n = 20$) впервые диагностировано ожирение 1-2 степени.

Распределение пациентов с разным ИМТ до начала ПВТ и спустя годы после достижения УВО в группах больных с известной выраженностью фиброза и стеатоза печени представлено в таблице 20 [46].

Таблица 20 – Распределение пациентов с разным ИМТ у пациентов с известными стадиями ФП до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО

Индекс массы тела	До ПВТ, n/%		После достижения УВО***	p-value *_***	p-value **_***
	F0-F4*	S0-S3**			
Нормальный вес	93/33	40/27	77/28	0,1408	0,9149
Предожирение	108/39	54/37	107/38	0,9306	0,7228
Ожирение 1 ст.	46/17	30/20	58/21	0,1919	0,9123
Ожирение 2 ст.	16/6	11/8	26/9	0,1085	0,5155
Ожирение 3 ст.	15/5	12/8	10/4	0,3062	0,0433
ИТОГО, n/100%	278	147	278	-	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

При динамическом наблюдении в группе больных ХГС с известной стадией ФП преимущественно регистрируется повышенный ИМТ (67%/n=185 - до начала ПВТ; 72%/n=201 - после достижения УВО), при этом доля лиц с ожирением спустя годы после лечения стала выше (34%/n=94 против 28% /n=77 до начала ПВТ, $p=0.1182$). В группе пациентов с известной степенью СП ещё до лечения у 73% был выявлен повышенный ИМТ (у 36% - ожирение); при этом после достижения УВО, несмотря на значимое уменьшение больных с ожирением 3 ст. ($p=0.0433$), доля пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² существенно не изменилась (34%, $p=0.0753$).

Длительное наблюдение после достижения УВО в исходе ПВТ, проведенной преимущественно ПППД, позволило выявить значимое уменьшение доли пациентов с ФП (F1-F4: до ПВТ – 85 % (n = 238), после ПВТ – 41 % (n = 113), $p < 0,001$), при этом частота выявления СП существенно не изменилась (S1-S3: до ПВТ – 64 % (n = 94), после ПВТ – 61 % (n = 170), $p = 0,5721$). Результаты, отражающие сочетанную динамику фиброза и стеатоза печени спустя годы после проведенной ПВТ с достижением УВО, представлены на рисунке 10 [46].

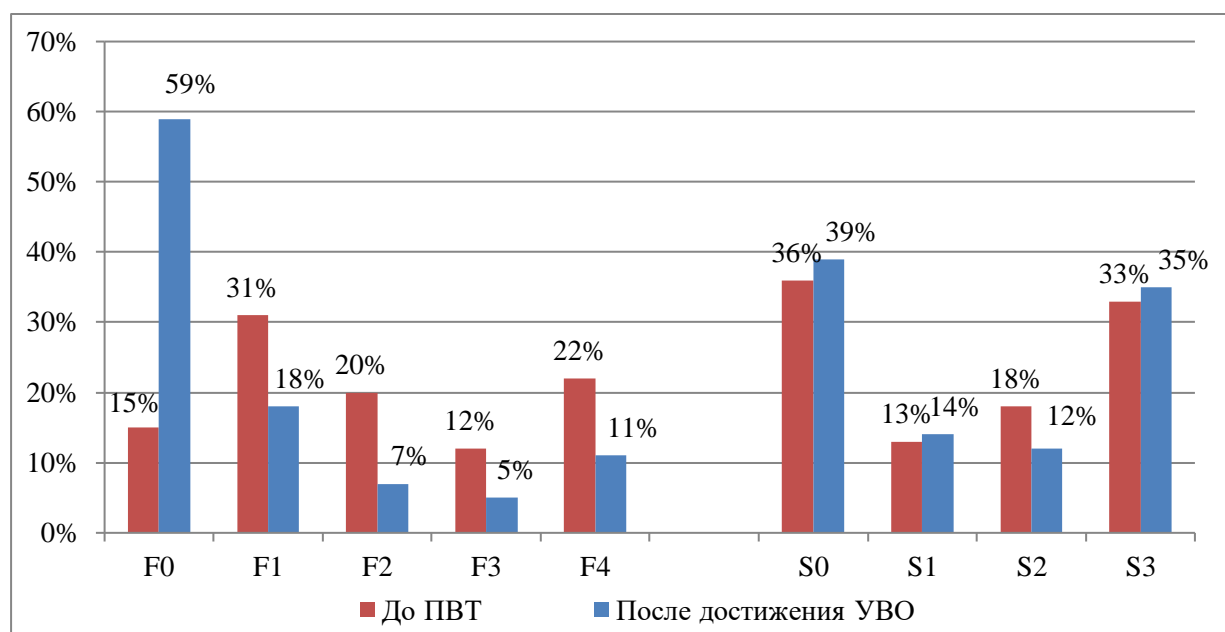


Рисунок 10 – Динамика ФП и СП в отдаленном периоде после проведенной ПВТ с достижением УВО

Примечание: при сравнении частоты выявления стадий ФП с F0 по F4 до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО – $p < 0,01$; при сравнении частоты выявления СП с S0 по S3 до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО – $p > 0,05$.

Распределение 278 больных ХГС с разными стадиями ФП в зависимости от ИМТ до начала ПВТ и при долгосрочном мониторинге после достижения УВО представлено в таблицах 21 и 22 [46].

Таблица 21 – Распределение больных ХГС с разными стадиями ФП в зависимости от ИМТ до начала ПВТ

Индекс массы тела	Стадии фиброза печени, n/%					p-value
	F0	F1	F2	F3	F4	
Нормальный вес	22/55	33/38	19/34	9/27	10/16	0,0012
Предожирение	9/22	42/49	20/36	12/37	25/40	0,0870
Ожирение 1 ст.	8/20	9/10	8/14	8/24	13/21	0,2608
Ожирение 2 ст.	1/3	2/2	6/11	1/3	6/10	0,1141
Ожирение 3 ст.	0/0	1/1	3/5	3/9	8/13	0,0292
ИТОГО, n/100%	40	87	56	33	62	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Таблица 22 – Распределение больных ХГС с разными стадиями ФП в зависимости от ИМТ в отдаленном периоде после достижения УВО

Индекс массы тела	Стадии фиброза печени, n/%					p-value
	F0	F1	F2	F3	F4	
Нормальный вес	60/36	11/23	2/10	3/23	1/3	0,0007
Предожирение	66/40	20/41	10/48	6/46	5/17	0,1177
Ожирение 1 ст.	31/19	10/20	6/28	2/15	9/30	0,5670
Ожирение 2 ст.	5/3	7/14	2/10	1/8	11/37	< 0,0001
Ожирение 3 ст.	3/2	1/2	1/4	1/8	4/13	0,0286
ИТОГО, n/100%	165	49	21	13	30	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

При динамическом наблюдении пациентов после достижения УВО уменьшилась доля лиц с нормальным ИМТ во всех подгруппах, при этом статистически значимое снижение выявлено в группе пациентов с F0 ($p = 0,0309$) и F2 ($p = 0,0322$). Стадии ФП $< F2$ достоверно чаще регистрировались у лиц с нормальным ИМТ как до начала ПВТ (59 %, 55/93 против 39 %, 72/185 при ИМТ ≥ 25 кг/м², $p = 0,0014$), так и в отдаленном периоде после ее успешного завершения (92 %, 71/77 против 71 %, 143/201 при ИМТ ≥ 25 кг/м², $p = 0,0002$). Напротив, тяжелый ФП F3-F4 значимо чаще диагностировали пациентам с повышенным ИМТ (до ПВТ: 41 %, 76/185 против 20 %, 19/93 при ИМТ < 25 кг/м², $p = 0,0006$; после достижения УВО: 19 %, 39/201 против 5 %, 4/77 при ИМТ < 25 кг/м², $p = 0,0034$).

Благодаря проведенной ПВТ существенно уменьшилось количество пациентов с тяжелым ФП (15 %/n = 43 против 34 % / n = 95 до ПВТ, $p < 0,0001$), при этом доля пациентов с ожирением 1-3 ст. среди них увеличилась (65 % / n = 28 против 41 % / n = 39 до ПВТ, $p = 0,0088$).

При анализе динамики веса в группе пациентов с ЦП, у которых, несмотря на эффективность ПВТ, по данным ТФ не было замечено положительной динамики эластичности печени ниже порогового значения, соответствующего стадии F4, выявлено:

- отсутствие изменений ИМТ у 57 % (n = 17, у всех повышенный ИМТ до начала ПВТ);

- уменьшение ИМТ, выходящее за нижние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории веса, определенной до начала ПВТ, – у 13 % (n = 4);
- увеличение ИМТ, выходящее за верхние пределы диапазона ИМТ, соответствующего категории веса, определенной до начала ПВТ, – у 30 % (n = 9, из них до лечения у 5 пациентов предожирение, у 3-х – ожирение, у 1-го – нормальный вес).

В целом, существенную долю составили пациенты с ожирением (см. рисунок 11) [46].

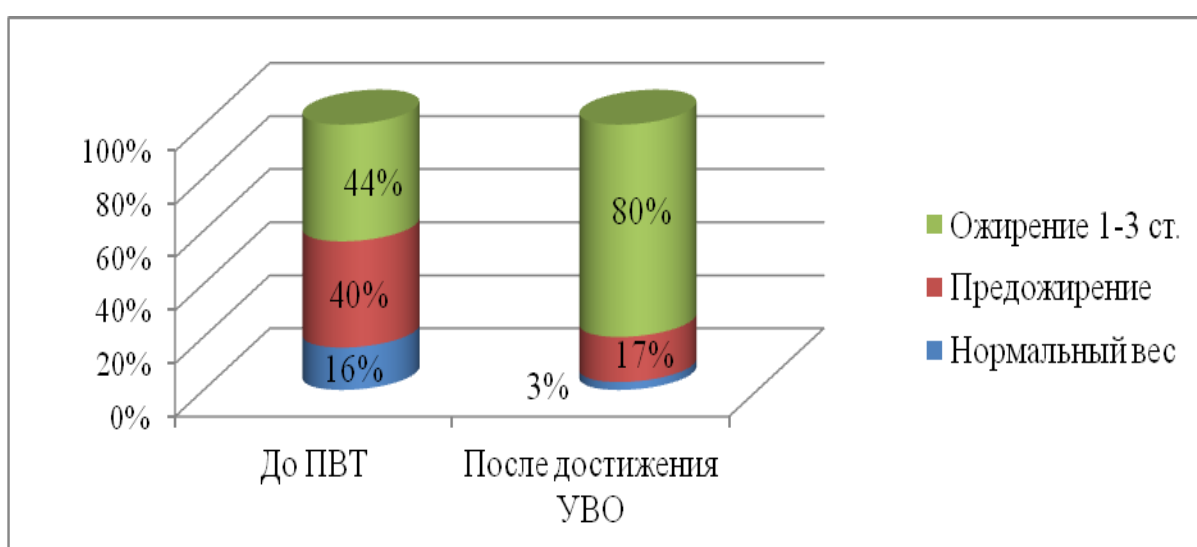


Рисунок 11 – Распределение пациентов с разным ИМТ в группе пациентов с ЦП до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО

Примечание: сравнение частоты выявления категории ИМТ до начала ПВТ и в отдаленном периоде после достижения УВО – при ожирении $p = 0,0010$; предожирении $p = 0,0233$, нормальном весе $p = 0,0762$.

Далее проанализировано распределение больных ХГС со СП в зависимости от ИМТ до начала ПВТ и при долгосрочном мониторинге после достижения УВО (см. таблицы 23 и 24) [46].

Таблица 23 – Распределение пациентов со СП в зависимости от ИМТ до начала ПВТ (n = 147)

Индекс массы тела	Степень стеатоза печени, n/%				p-value
	S0,	S1	S2	S3	
Нормальный вес	28/53	6/32	4/15	2/4	0,0013
Предожирение	18/34	8/42	14/52	14/29	0,0832
Ожирение 1 ст.	5/9	5/26	7/26	13/27	0,1041
Ожирение 2 ст.	1/2	0/0	0/0	10/21	0,0018
Ожирение 3 ст.	1/2	0/0	2/7	9/19	0,0116
ИТОГО, n/100%	53	19	27	48	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Таблица 24 – Распределение пациентов со СП в зависимости от ИМТ в отдаленном периоде после достижения УВО (n = 278)

Индекс массы тела	Степень стеатоза печени, n/%				p-value
	S0	S1	S2	S3	
Нормальный вес	64/59	5/13	6/18	2/2	< 0,001
Предожирение	36/33	22/56	16/49	33/34	0,0313
Ожирение 1 ст.	6/6	10/26	8/24	34/35	< 0,001
Ожирение 2 ст.	1/1	2/5	2/6	21/21	< 0,001
Ожирение 3 ст.	1/1	-	1/3	8/8	0,0327
ИТОГО, n/%	108	39	33	98	-

При обследовании СП достоверно чаще выявляли у пациентов с повышенным ИМТ, как до начала ПВТ (77 %, 82/107 против 30 %, 12/40 при ИМТ < 25 кг/м², $p < 0,0001$), так и после достижения УВО (78 %, 157/201 против 17 %, 13/77 при ИМТ < 25 кг/м², $p < 0,001$). Напротив, отсутствие СП (S0) значимо чаще регистрировалось при нормальном ИМТ. При анализе выраженности жировой инфильтрации печени в группе пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² выявлено преобладание доли лиц с клинически значимым СП S2-S3, как до начала ПВТ (64%/n=69 против

12%/n = 13 при S1, $p < 0,0001$), так и в отдаленном периоде после достижения УВО (61 % (n = 123) против 17 % (n = 34) при S1, $p < 0,0001$). В свою очередь, выраженный СП S2-S3 в группе пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² статистически достоверно чаще встречался у лиц с ожирением 1-3 ст. (до ПВТ – 77 % против 52 % при предождении, $p = 0,0058$; после достижения УВО – 79 % против 46 % при предождении, $p < 0,0001$).

При учете 17-ти пациентов (из них у 82 % повышенный ИМТ) с диагностированным СП без уточнения степени его выраженности до начала ПВТ получились сопоставимые данные (см. таблицу 25) [46].

Таблица 25 – Распределение больных ХГС с наличием и отсутствием стеатоза печени в зависимости от ИМТ до и после проведения ПВТ

ИМТ	До начала ПВТ			
	S1-S3, n = 111 n/%	S0, n = 53 n/%	p-value	OR, CI 95 %
Повышенный ИМТ	96/86	25/47	< 0,001	7,168 (3,332-15,422)
Нормальный ИМТ	15/14	28/53		
После достижения УВО				
	S1-S3, n = 170 n/%	S0, n=108 n/%	p-value	OR, CI 95%
Повышенный ИМТ	157/92	44/41	< 0,001	17,566 (8,867-34,799)
Нормальный ИМТ	13/8	64/59		

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Сравнительные данные больных ХГС в зависимости от ИМТ после достижения УВО на момент окончания исследования представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Сравнительные данные больных ХГС с достижением УВО в зависимости от ИМТ на момент окончания исследования

Параметр	Индекс массы тела (кг/м ²)		p-value, r*	OR, CI 95%
	< 25, n = 77, n/%	≥ 25, n = 201, n/%		
Пол мужской	28/36	118/59%	0,002 , r = 0,196	2,488 (1,446-4,281)
Возраст, лет				
< 50	46/60	92/46	0,038	0,569 (0,334-0,970)
50-59	14/18	60/30	0,070	1,915 (0,996-3,680)
60-69	14/18	36/18	0,904	0,982 (0,496-1,942)
> 69	3/4	13/6	0,592	1,706 (0,472-6,159)
СП	13/17	157/78	< 0,001 , r = 0,490	17,566 (8,867-34,799)
СД2	4/5	37/18	0,010 , r = 0,164	4,117 (1,415-11,978)
УАПБД	23/30	129/64	< 0,0001 , r = 0,295	4,207 (2,386-7,415)
СД2 + УАПБД	4/5	25/12	0,122	2,592 (0,871-7,712)

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия (p < 0,05).

* - коэффициент корреляции указан при p < 0,05.

Исходя из полученных данных, в отдаленном периоде после достижения УВО пациентов можно охарактеризовать следующим образом: в большинстве (72 %) случаев это лица с повышенным ИМТ, при наличии которого достоверно выше доля мужчин старше 50 лет, лиц со СП, СД2 и лиц, употребляющих алкоголь в количествах, соответствующих категориям «умеренно пьющие», «систематически пьющие» и «привычно пьющие» согласно классификации донозологического употребления алкоголя по Э.И. Бехтелю.

Сравнительные данные больных ХГС с повышенным ИМТ на момент окончания исследования представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительные данные больных ХГС с предожирением и ожирением на момент окончания исследования

Параметр	Индекс массы тела (кг/м ²)		p-value, r*	OR, CI 95 %
	≥25 – <30, n = 107, n/%	≥ 30, n = 94, n/%		
Пол мужской	78/73	40/43	< 0,0001 , r = 0,334	0,275 (0,153-0,497)
Возраст < 50	56/52	36/38	0,047 , r = 0,139	0,565 (0,322-0,992)
50-59	30/28	30/32	0,549	1,203 (0,657-2,203)
60-69	12/11	24/26	0,015 , r = 0,183	2,714 (1,271-5,796)
> 69	9/8	4/4	0,364	0,484 (0,144-1,626)
СП	71/66	86/91	< 0,001 , r = 0,290	5,451 (2,381-12,476)
СД2	13/12	24/24	0,024 , r = 0,170	2,479 (1,180-5,209)
УАПБД	62/58	67/71	0,050	1,801 (0,999-3,246)
СД2 + УАПБД	7/7	18/16	0,013 , r = 0,187	3,383 (1,345-8,512)

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия (p < 0,05).

* - коэффициент корреляции указан при p < 0,05

В подгруппе пациентов с ожирением 1-3 ст. доля больных со СП, СД2 и употреблением алкоголя, превышающим безопасные дозы, была значимо выше, чем в подгруппе лиц с предожирением.

Для определения вклада клинически значимых факторов риска развития прогрессии ХЗП после успешной ПВТ проведен сравнительный анализ данных в группе пациентов с результатами ТФ, свидетельствующими о наличии/отсутствии СП, до проведения терапии и при динамическом наблюдении после достижения УВО (см. таблицу 28). Уменьшение СП после достижения УВО достоверно чаще регистрируется при наличии нормального ИМТ, отсутствии СД и употребления алкоголя, превышающего условно-безопасные дозы.

Таблица 28 – Сравнительный анализ клинически значимых факторов у пациентов в зависимости от динамики СП по данным ТФ, полученных до начала ПВТ и при динамическом наблюдении после достижения УВО

Параметр	Динамика стеатоза печени после достижения УВО			
	Нарастание СП, n = 52	Уменьшение СП, n = 99	p	OR, CI 95 %
Нормальный ИМТ, n/%	2/4	34/34	< 0,001, r = 0,322	13,077 (2,998-57,045)
Повышенный ИМТ, n/%	50/96	65/66		
Предожирение, n/%	22/42	33/33	0,363	1,467 (0,735-2,927)
Ожирение 1 ст., n/%	17/33	18/18	0,072	2,186 (1,010-4,732)
Ожирение 2 ст., n/%	9/17	9/9	0,224	2,093 (0,776-5,649)
Ожирение 3 ст., n/%	2/4	5/5	0,942	0,752 (0,141-4,016)
Ожирение 1-3 ст., n/%	28/54	32/32	0,017, r = 0,205	2,443 (1,226-4,865)
ХГС без СД2 и УАПБД, n/%	10/19	47/48	0,002, r = 0,267	0,263 (0,119-0,583)
СД2, n/%	17/33	21/21	0,178	1,804 (0,849-3,833)
СД2 без УАПБД, n/%	6/12	5/5	0,260	2,452 (0,711-8,458)
СД2 + УАПБД, n/%	11/21	16/16	0,592	1,392 (0,592-3,269)
УАПБД, n/%	36/69	47/48	0,018, r = 0,203	2,489 (1,225-5,057)
УАПБД без СД2, n/%	25/48	31/31	0,065	2,031 (1,019-4,050)

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия (p < 0,05).

Сравнительный анализ демонстрирует, что своевременная и грамотно подобранная терапия ХГС позволяет снизить риск развития неблагоприятных исходов и уровень смертности, обусловленной HCV-инфекцией, однако недооценка существующих факторов риска дальнейшей прогрессии ХЗП будет нивелировать преимущества, полученные от достижения УВО. Несмотря на успешно проведенную терапию ХГС, у больных с повышенным ИМТ, и в первую

очередь с ожирением, СД2 и УАПБД, сохраняется риск прогрессии ХЗП.

3.4. Генетические предикторы прогрессирующего течения хронического заболевания печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией

Для оценки вклада генетически детерминированных факторов человека, ассоциированных с прогрессией ФП и развитием метаболических расстройств при ХЗП HCV-этиологии, были поставлены следующие задачи:

- определить панель информативных SNP, ассоциированных с развитием неблагоприятного течения ХЗП при наличии метаболических нарушений у больных ХГС;
- проанализировать характер распределения генотипов и аллельных вариантов «кандидатных» генов в разных подгруппах больных ХГС.

3.4.1. Разработка панели информативных однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием неблагоприятного течения хронического заболевания печени и метаболическими нарушениями у больных хроническим гепатитом С

Опираясь на результаты ранее проведенных исследований, свидетельствующих о возможности формирования сопутствующих метаболических расстройств у больных ХГС, для выявления генетически детерминированных факторов риска их развития необходимо было определить SNP генов человека, ассоциированных с развитием НАЖБП и СД2. Анализ научных публикаций позволил определить набор «кандидатных» генов, показавших клиническое значение при оценке рисков развития СД2, НАЖБП, а также – ЦП в исходе ХГС. В итоговую панель включено 10 SNP для проведения генетического анализа крови больных ХГС, включенных в исследование (см. таблицу 29).

Таблица 29 – Клиническое значение полиморфизмов генов, включенных в генетический анализ [127, 149, 326]

№	Ген, SNP/rs	Кодируемый белок	Клиническое значение
1	KCNJ11, rs5219 T>C	Kir6.2 – одна из двух субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов (Kir – каналы) β -клеток поджелудочной железы	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с СД2 • Аллель риска T
2	WFS1, rs10012946 T>C	Вольфрамин, гидрофобный гликопротеин, трансмембранный белок эндоплазматического ретикулума	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с СД2 • Аллель риска C
3	SLC5A2, rs9934336, G>A	Натрий-глюкозный котранспортер, относящийся к семейству переносчиков растворенных веществ 5 (SLC5)	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с СД2 • Аллель риска G
4	PNPLA3, rs738409 C>G	Адипонутрин (экспрессия в адипоцитах и гепатоцитах), ретинолэстеразная активность	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с НАСГ, ЦП, ГЦК • Аллель риска – G
5	APOC3 rs2854116 C>T	Аполипопротеин C3	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с НАЖБП • Аллель риска – T
6	APOC3, rs2854117 T>C	Аполипопротеин C3	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с НАЖБП • Аллель риска – C
7	APOC3 rs 2070666 T>A	Аполипопротеин C3	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с НАЖБП • Аллель риска – A
8	MICA, rs2596542 C>T	MICA – мембранный белок, гомолог МНС I класса	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с ЦП и ГЦК при ХГС • Аллель риска T
9	DARC, rs12075 G>A	Антиген Даффи для хемокинов (система антигенов группы крови Даффи)	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с ЦП при ХГС • Аллель риска A
10	MERTK, rs4374383 A>G	Миелоидно-эпителиально-репродуктивная тирозинкиназа	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с ФП, ЦП при ХГС, СП • Аллель риска – G

Анализ распределения частот генотипов 10 исследуемых SNP генов не выявил отклонений от равновесия Харди – Вайнберга ($p > 0,05$) (см. Приложение Г, таблица 44). При проведении расчетов оценка статистических различий

проводилась при сравнении с частотами встречаемости доминантного аллеля (refer.) и доминантного генотипа (refer.) всех исследуемых SNP.

3.4.2. Анализ распространенности SNP исследуемых генов в группе больных хроническим гепатитом С без учета клинически значимых факторов прогрессии хронического заболевания печени

На первом этапе проанализирована частота встречаемости 10 исследуемых SNP генов больных ХГС, лиц КГ (без СД и ХГС), а также – в популяционном контроле (см. таблицу 30).

У больных ХГС по сравнению с ПК достоверно чаще встречались аллели риска следующих SNP:

- Т (и генотип ТТ) rs5219 гена KCNJ11, А (и генотип АА) rs2070666 и Т (и генотипы ТТ, ТС) rs2854117 гена APOC3, в том числе в доминантной и рецессивной моделях;
- G rs9934336 гена SLC5A2, G (и гетерозиготный генотип CG) rs738409 гена PNPLA3 и С (и генотипы СС, ТС) rs2854116 гена APOC3, в том числе в доминантной модели;
- Т (и генотип ТТ) rs2596542 гена MICA, в том числе в рецессивной модели.

Не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных ХГС при сравнении с КГ, а также – rs10012946 гена WFS1 у больных ХГС при сравнении с ПК.

Защитные аллели исследуемых SNP: G rs12075 гена DARC и А rs4374383 гена MERTK чаще фиксировались у пациентов с HCV, чем в ПК.

Таблица 30 - Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллей 10 исследуемых SNP генов у больных ХГС, КГ И ПК.

Параметр	Переменные	ХГС*	КГ*	ПК*	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)
		n%	n%	n%	*_**	*_**	*_**	*_**
KCNJ11, rs5219 T>C		n=436	n=53	n=7690				
<i>Генотипы</i>	CC	149 (34)	18 (34)	3104 (40)	Refer.	-	-	-
	TC	213 (49)	24 (45)	3587 (47)	0,833	1,072 (0,562-2,046)	0,052	1,237 (0,998-1,533)
	TT	74 (17)	11 (21)	999 (13)	0,611	0,813 (0,365-1,809)	0,003	1,543 (1,157-2,058)
<i>Аллели</i>	C	511 (59)	60 (57)	9795 (64)	Refer.	-	-	-
	T	361 (41)	46 (43)	5585 (36)	0,694	0,921 (0,613-1,384)	0,003	1,239 (1,079-1,423)
<i>Доминантная модель</i>	CC	149 (34)	18 (34)	3104 (40)	Refer.	-	-	-
	TC+TT	287 (66)	35 (66)	4586 (60)	0,976	0,991 (0,543-1,809)	0,011	1,304 (1,064-1,597)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	74 (17)	11 (21)	999 (13)	0,493	0,781 (0,384-1,587)	0,017	1,369 (1,057-1,773)
	TC+CC	362 (83)	42 (79)	6691 (87)	Refer.	-	-	-
WFS1, rs10012946 T>C		n=436	n=53	n=7683				
<i>Генотипы</i>	CC	175 (40)	24 (45)	2745 (36)	Refer.	-	-	-

	TC	200 (46)	26 (49)	3738 (49)	0,979	1,055 (0,584-1,905)	0,100	0,839 (0,681-1,034)
	TT	61 (14)	3 (6)	1200 (15)	0,147	2,789 (0,811-9,589)	0,138	0,797 (0,591-1,075)
<i>Алели</i>	C	550 (63)	74 (70)	9228 (60)	Refer.	-	-	-
	T	322 (37)	32 (30)	6138 (40)	0,173	1,354 (0,875-2,096)	0,077	0,880 (0,764-1,014)
<i>Доминантная модель</i>	CC	175 (40)	24 (45)	2745 (36)	Refer.	-	-	-
	TC+TT	261 (60)	29 (55)	4938 (64)	0,568	1,234 (0,695-2,191)	0,062	0,829 (0,681-1,010)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	61 (14)	3 (6)	1200 (15)	0,139	2,711 (0,820-8,966)	0,362	0,879 (0,666-1,160)
	TC+CC	375 (86)	50 (94)	6483 (84)	Refer.	-	-	-
SLC5A2 rs9934336 G>A		n=431	n=53	n=7668				
<i>Генотипы</i>	GG	254 (59)	34 (64)	4102 (53)	Refer.	-	-	-
	GA	155 (36)	16 (30)	2980 (39)	0,416	1,297 (0,693-2,427)	0,096	0,840 (0,684-1,031)
	AA	22 (5)	3 (6)	586 (8)	0,769	0,982 (0,642-3,455)	0,026	0,606 (0,389-0,945)
<i>Алели</i>	G	663 (77)	84 (79)	11184 (73)	Refer.	-	-	-
	A	199 (23)	22 (21)	4152 (27)	0,590	1,146 (0,693-2,427)	0,011	0,808 (0,687-0,951)
<i>Доминантная модель</i>	GG	254 (59)	34 (64)	4102 (54)	Refer.	-	-	-
	GA+AA	177 (41)	19 (36)	3566 (46)	0,466	1,247 (0,689-2,2570)	0,028	
	AA	22 (5)	3 (6)	586 (8)	0,876	0,896 (0,259-3,1030)	0,052	0,650(0,420-1,007)

<i>Рецессивная модель</i>	GA+GG	409 (95)	50 (94)	7082 (92)	Refer.	-	-	-
PNPLA3 rs738409 C>G		n = 436	n = 53	n = 7662				
<i>Генотипы</i>	CC	230 (53)	33 (62)	4620 (60)	Refer.	-	-	-
	CG	183 (42)	18 (34)	2647 (35)	0,221	1,459 (0,796-2,675)	0,002	1,389 (1,137-1,696)
	GG	23 (5)	2 (4)	395 (5)	0,731	1,650 (0,372-7,323)	0,486	1,170 (0,753-1,817)
<i>Алели</i>	C	643 (74)	84 (79)	11887 (78)	Refer.	-	-	-
	G	229 (26)	22 (21)	3437 (22)	0,221	1,360 (0,831-2,226)	0,009	1,232 (1,054-1,439)
<i>Доминантная модель</i>	CC	230 (53)	33 (62)	4620 (60)	Refer.	-	-	-
	CG+GG	206 (47)	20 (38)	3042 (40)	0,190	1,478 (0,822-2,656)	0,002	1,360 (1,121-1,651)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	23 (5)	2 (4)	395 (5)	0,640	1,420 (0,325-6,201)	0,913	1,025 (0,665-1,578)
	CG+CC	413 (95)	51 (96)	7267 (95)	Refer.	-	-	-
APOC3, rs2070666 T>A		n=436	n=53	n=6405				
<i>Генотипы</i>	TT	264 (60)	36 (58)	4220 (66)	Refer.	-	-	-
	TA	147 (34)	15 (28)	2000(31)	0,370	1,336 (0,708-2,522)	0,130	1,175 (0,954-1,447)
	AA	25 (6)	2 (4)	185 (3)	0,690	1,705 (0,387-7,501)	<0,001	2,160 (1,397-3,340)
<i>Алели</i>	T	657 (77)	87 (82)	10440 (81)	Refer.	-	-	-

	A	197 (23)	19 (18)	2370 (19)	0,275	1,336 (0,794-2,250)	0,003	1,286 (1,090-1,516)
<i>Доминантная модель</i>	TT	264 (60)	36 (68)	4220 (66)	Refer.	-	-	-
	TA+AA	172 (40)	17 (32)	2185 (34)	0,298	1,380 (0,751-2,534)	0,024	1,258 (1,031-1,535)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	25 (6)	2 (4)	185 (3)	0,556	1,551 (0,357-6,742)	<0,001	2,045 (1,331-3.142)
	TA+TT	411 (94)	51 (96)	6220 (97)	Refer.	-	-	-
АРОС3, rs2854116 C>T		n=436	n=52	n=7668				
<i>Генотипы</i>	TT AA	135 (31)	15 (29)	2869 (38)	Refer.	-	-	-
	TC	221 (51)	26 (50)	3620 (47)	0,988	0,944 (0,483-1,847)	0,020	1,297 (1,042-1,616)
	CC GG	80 (18)	11 (21)	1179 (15)	0,771	0,808 (0,354-1,845)	0,012	1,442 (1,085-1,917)
<i>Алели</i>	T	491 (56)	56 (54)	9358 (61)	Refer.	-	-	-
	C	381 (44)	48 (46)	5978 (39)	0,633	0,905 (0,602-1,362)	0,006	1,215 (1,058-1,394)
<i>Доминантная модель</i>	TT AA	135 (31)	15 (29)	2869 (37)	Refer.	-	-	-
	TC+CC	301 (69)	37 (71)	4799 (63)	0,878	0,904 (0,480-1,703)	0,007	1,333 (1,082-1,624)
<i>Рецессивная модель</i>	CC GG	80 (18)	11 (21)	1179 (15)	0,763	0,838 (0,412-1,701)	0,096	1,237 (0,963-1,589)
	TC+TT	356 (82)	41 (79)	6489 (85)	Refer.	-	-	-
АРОС3, rs2854117 T>C		n=436	n=52	n=7684				
<i>Генотипы</i>	CCGG	180 (41)	26 (49)	3932 (51)	Refer.	-	-	-

	TC	203 (47)	24 (45)	3070 (40)	0,607	1,222 (0,677-2,204)	<0,001	1,444 (1,175-1,775)
	TTAA	53 (12)	3 (6)	682 (9)	0,195	2,552 (0,743-8,763)	<0,001	1,698 (1,237-2,331)
<i>Алели</i>	C	563 (65)	76 (72)	10934 (71)	Refer.	-	-	-
	T	309 (35)	30 (28)	4434 (29)	0,146	1,390 (0,891-2,169)	<0,001	1,353 (1,173-1,562)
<i>Доминантная модель</i>	CCGG	180 (41)	26 (49)	3932 (51)	Refer.	-	-	-
	CT+TT	256 (59)	27 (51)	3752 (49)	0,350	1,370 (0,774-2,425)	<0,001	1,490 (1,225-1,813)
<i>Рецессивная модель</i>	TTAA	53 (12)	3 (6)	682 (9)	0,241	2,306 (0,695-7,657)	0,021	1,421 (1,055-1,914)
	CT+CC	383 (88)	50 (94)	7002 (91)	Refer.	-	-	-
МСА, rs2596542 C>T		n=436	n=53	n=7694				
<i>Генотипы</i>	CC	191 (44)	22 (41)	3612 (47)	Refer.	-	-	-
	CT	183 (42)	28 (53)	3293 (43)	0,431	0,753 (0,416-1,336)	0,640	1,051 (0,853-1,294)
	TT	62 (14)	3 (6)	789 (10)	0,246	2,380 (0,689-8,225)	0,009	1,486 (1,105-1,999)
<i>Алели</i>	C	565 (65)	72 (68)	10517 (68)	Refer.	-	-	-
	T	307 (35)	34 (32)	4871 (32)	0,524	1,151 (0,748-1,770)	0,029	1,173 (1,017-1,354)
<i>Доминантная модель</i>	CC	191 (44)	22 (41)	3612 (47)	Refer.	-	-	-
	CT+TT	245(56)	31 (59)	4082 (53)	0,751	0,910 (0,511-1,623)	0,202	1,135 (0,934-1,379)
	TT	62 (14)	3 (6)	789 (10)	0,129	2,763 (0,836-9,133)	0,009	1,451 (1,098-1,917)

<i>Рецессивная модель</i>	CT+TT	374 (86)	50 (94)	6905 (90)	Refer.	-	-	-
DARC, rs12075 G>A		n=436	n=53	n=7694				
<i>Генотипы</i>	AA	125 (29)	17 (32)	2560 (33)	Refer.	-	-	-
	AG	223 (51)	25 (47)	3777 (49)	0,682	1,213 (0,631-2,333)	0,098	1,209 (0,966-1,514)
	GG	88 (20)	11 (21)	1357 (18)	1,000	1,088 (0,486-2,436)	0,047	1,328 (1,003-1,758)
<i>Алели</i>	A	473 (54)	59 (56)	8897 (58)	Refer.	-	-	-
	G	399 (46)	47 (44)	6491 (42)	0,783	1,059 (0,706-1,589)	0,038	1,156 (1,008-1,326)
<i>Доминантная модель</i>	AA	125 (29)	17 (32)	2560 (33)	Refer.	-	-	-
	AG+GG	311 (71)	36 (68)	5134 (67)	0,723	1,175 (0,636-2,169)	0,047	1,241 (1,003-1,535)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	88 (20)	11 (21)	1357 (18)	0,934	0,966 (0,478-1,952)	0,177	1,181 (0,928-1,503)
	AG+AA	348 (80)	42 (79)	6337 (82)	Refer.	-	-	-
MERTK, rs4374383 A>G		n=436	n=53	n=7684				
<i>Генотипы</i>	GG	143 (33)	17 (32)	3004 (39)	Refer.	-	-	-
	GA	208 (48)	31 (59)	3612 (47)	0,481	0,798 (0,425-1,496)	0,088	1,210 (0,972-1,505)
	AA	85 (19)	5 (9)	1068 (14)	0,261	2,021 (0,720-5,676)	<0,001	1,672 (1,267-2,206)
<i>Алели</i>	G	494 (57)	65 (61)	9620 (63)	Refer.	-	-	-

	A	378 (43)	41 (39)	5748 (37)	0,359	1,213 (0,802-1,834)	<0,001	1,281 (1,116-1,470)
<i>Доминантная модель</i>	GG	143 (33)	17 (32)	3004 (39)	Refer.	-	-	-
	GA+AA	293 (67)	36 (68)	4680 (61)	0,961	0,968 (0,525-1,782)	0,009	1,315 (1,071-1,615)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	85 (19)	5 (9)	1068 (14)	0,111	2,325 (0,898-6,018)	0,002	1,500 (1,173-1,918)
	GA+GG	351 (81)	48 (91)	6616 (86)	Refer.	-	-	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей SNP генов у больных HCV при их стратификации в зависимости от пола представлен в таблице 31.

Таблица 31 – Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных HCV в зависимости от пола

Параметр	Переменная	Мужчины n = 241 n/%	Женщины n = 195 n/%	p-value	OR (95 % CI)
KCNJ11, rs5219					
<i>Генотипы</i>	CC	84 (35)	65 (33)	Refer.	-
	TC	121 (50)	92 (47)	0,935	1,018 (0,667-1,553)
	TT	36 (15)	38 (20)	0,276	0,733 (0,419-1,282)
<i>Аллели</i>	C	289 (60)	222 (57)	Refer.	-
	T	193 (40)	168 (43)	0,366	0,882 (0,673-1,157)
<i>Доминантная модель</i>	CC	84 (35)	65 (33)	Refer.	-
	TC+TT	157 (65)	130 (67)	0,740	0,935 (0,627-1,392)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	36 (15)	38 (20)	0,209	0,726 (0,440-1,197)
	TC+CC	205 (85)	157 (80)	Refer.	-
WFS1, rs10012946					
<i>Генотипы</i>	CC	95 (39)	80 (41)	Refer.	-
	TC	113 (47)	87 (45)	0,667	1,094 (0,727-1,645)
	TT	33 (14)	28 (14)	0,980	0,992 (0,553-1,781)
<i>Аллели</i>	C	303 (63)	247 (63)	Refer.	-
	T	179 (37)	143 (37)	0,887	1,020 (0,774-1,346)
<i>Доминантная модель</i>	CC	95 (39)	80 (41)	Refer.	-
	TC+TT	146 (61)	115 (59)	0,734	1,069 (0,728-1,571)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	33 (14)	28 (14)	0,952	0,946 (0,550-1,629)
	TC+CC	208 (86)	167 (86)	Refer.	-
SLC5A2, rs9934336					
<i>Генотипы</i>	GG	140 (59)	114 (59)	Refer.	-
	GA	84 (35)	71 (37)	0,856	0,963 (0,645-1,439)
	AA	15 (6)	7 (4)	0,337	1,745 (0,688-4,425)
<i>Аллели</i>	G	364 (76)	299 (78)	Refer.	-
	A	114 (24)	85 (22)	0,553	1,102 (0,800-1,517)
<i>Доминантная модель</i>	GG	140 (59)	114 (59)	Refer.	-
	GA+AA	99 (41)	78 (41)	0,868	1,034 (0,702-1,521)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	15 (6)	7 (4)	0,218	1,770 (0,707-4,432)
	GA+GG	224 (93)	185 (96)	Refer.	-
PNPLA3, rs738409					
<i>Генотипы</i>	CC	131 (55)	99 (51)	Refer.	-
	CG	95 (39)	88 (45)	0,307	0,816 (0,552-1,205)
	GG	15 (6)	8 (4)	0,587	1,417 (0,458-3,474)
<i>Аллели</i>	C	357 (74)	286 (73)	Refer.	-
	G	125 (26)	104 (27)	0,807	0,963 (0,711-1,304)

<i>Доминантная модель</i>	CC	131 (55)	99 (51)	Refer.	-
	CG+GG	110 (45)	96 (49)	0,456	0,866 (0,593-1,264)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	15 (6)	8 (4)	0,442	1,551 (0,449-3,739)
	CG+CC	226 (94)	187 (96)	Refer.	-
АРОС3, rs2070666					
<i>Генотипы</i>	TT	149 (62)	115 (59)	Refer.	-
	TA	78 (32)	69 (35)	0,510	0,872 (0,582-1,308)
	AA	14 (6)	11 (6)	0,867	0,982 (0,430-2,244)
<i>Алели</i>	T	376 (78)	299 (77)	Refer.	-
	A	106 (22)	91 (23)	0,638	0,926 (0,674-1,274)
<i>Доминантная модель</i>	TT	149 (62)	115 (59)	Refer.	-
	TA+AA	92 (38)	80 (41)	0,545	0,888 (0,603-1,306)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	14 (6)	11 (6)	0,895	1,032 (0,457-2,327)
	TA+TT	227 (94)	184 (94)	Refer.	-
АРОС3, rs2854116					
<i>Генотипы</i>	TT AA	80 (33)	55 (28)	Refer.	-
	CT	119 (49)	102 (52)	0,319	0,802 (0,520-1,237)
	CCGG	42 (18)	38 (20)	0,334	0,760 (0,435-1,327)
<i>Алели</i>	T	279 (58)	212 (54)	Refer.	-
	C	203 (42)	178 (46)	0,297	0,867 (0,662-1,134)
<i>Доминантная модель</i>	TT AA	80 (33)	55 (28)	Refer.	-
	TC+CC	161 (67)	140 (72)	0,263	0,791 (0,524-1,193)
<i>Рецессивная модель</i>	CC GG	42 (18)	38 (20)	0,581	0,872 (0,536-1,418)
	TC+TT	199 (82)	157 (80)	Refer.	-
АРОС3, rs2854117					
<i>Генотипы</i>	CCGG	109 (45)	71 (36)	Refer.	-
	TC	102 (42)	101 (52)	0,043	0,658 (0,438-0,988)
	TTAA	30 (13)	23 (12)	0,722	0,850 (0,457-1,579)
<i>Алели</i>	C	320 (66)	243 (62)	Refer.	-
	T	162 (34)	147 (38)	0,211	0,837 (0,633-1,106)
<i>Доминантная модель</i>	CCGG	109 (45)	71 (36)	Refer.	-
	CT+TT	132 (55)	124 (64)	0,063	0,693 (0,471-1,021)
<i>Рецессивная модель</i>	TTAA	30 (13)	23 (12)	0,953	1,063 (0,596-1,898)
	TC+CC	211 (87)	172 (88)	Refer.	-
МІСА, rs2596542					
<i>Генотипы</i>	CC	104 (43)	87 (45)	Refer.	-
	CT	113 (47)	70 (36)	0,153	1,350 (0,894-2,039)
	TT	24 (10)	38 (19)	0,045	0,528 (0,294-0,948)
<i>Алели</i>	C	321 (67)	244 (63)	Refer.	-
	T	161 (33)	146 (37)	0,216	0,838 (0,634-1,108)
<i>Доминантная модель</i>	CC	104 (43)	87 (45)	Refer.	-
	CT+TT	137 (57)	108 (55)	0,760	1,061 (0,725-1,552)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	24 (10)	38 (19)	0,008	0,457 (0,263-0,793)
	CT+TT	217 (90)	157 (81)	Refer.	-
DARC, rs12075					
<i>Генотипы</i>	AA	63 (26)	62 (32)	Refer.	-
	AG	125 (52)	98 (50)	0,310	1,255 (0,809-1,947)
	GG	53 (22)	35 (18)	0,157	1,490 (0,858-2,589)
<i>Алели</i>	A	251 (52)	222 (57)	Refer.	-
	G	231 (48)	168 (43)	0,154	1,216 (0,930-1,591)

Доминантная модель	AA	63 (26)	62 (32)	Refer.	-
	AG+GG	178 (74)	133 (68)	0,195	1,317 (0,869-1,997)
Рецессивная модель	GG	53 (22)	35 (18)	0,296	1,289 (0,801-2,075)
	AG+AA	188 (78)	160 (82)	Refer.	-
MERTK, rs4374383					
Генотипы	GG	69 (29)	74 (38)	Refer.	-
	GA	126 (52)	82 (42)	0,023	1,648 (1,072-2,533)
	AA	46 (19)	39 (20)	0,392	1,265 (0,739-2,167)
Аллели	G	264 (55)	230 (59)	Refer.	-
	A	218 (45)	160 (41)	0,214	1,187 (0,906-1,555)
Доминантная модель	GG	69 (29)	74 (38)	Refer.	-
	GA+AA	172 (71)	121 (62)	0,046	1,524 (1,020-2,279)
Рецессивная модель	AA	46 (19)	39 (20)	0,811	0,944 (0,586-1,518)
	GA+GG	195 (81)	156 (80)	Refer.	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

TC rs2854117 гена APOC3, минорный генотип риска TT rs2596542 гена MICA (в том числе в рецессивной модели), реже встречаются гетерозиготы GA rs4374383 гена MERTK (в т.ч. в доминантной модели) гораздо чаще встречались у женщин, чем у пациентов мужского пола. Иных статистически достоверных различий не выявлено.

Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей исследуемых SNP генов у больных ХГС при их стратификации в зависимости от наличия/отсутствия ЦП представлен в таблице 32.

Таблица 32 – Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных ХГС в зависимости от наличия/отсутствия ЦП

Параметр	Переменная	ХГС без ЦП n = 337 n/%	ЦП n = 99 n/%	p-value	OR (95 % CI)
KCNJ11, rs5219					
Генотипы	CC	121 (36)	28 (28)	Refer.	-
	TC	158 (47)	55 (56)	0,118	0,655 (0,398-1,110)
	TT	58 (17)	16 (16)	0,618	0,839 (0,421-1,671)
Аллели	C	400 (59)	111 (56)	Refer.	-
	T	274 (41)	87 (44)	0,410	0,874 (0,635-1,204)
Доминантная модель	CC	121 (36)	28 (28)	Refer.	-
	TC+TT	216 (64)	71 (72)	0,160	0,704 (0,431-1,150)
Рецессивная модель	TT	58 (17)	16 (16)	0,927	1,078 (0,589-1,975)
	TC+CC	279 (83)	83 (84)	Refer.	-

WFS1, rs10012946					
<i>Генотипы</i>	CC	131 (39)	44 (44,5)	Refer.	-
	TC	156 (46)	44 (44,5)	0,474	1,191 (0,738-1,921)
	TT	50 (15)	11 (11)	0,259	1,527 (0,731-3,189)
<i>Алели</i>	C	418 (62)	132 (67)	Refer.	-
	T	256 (38)	66 (33)	0,234	1,225 (0,877-1,710)
<i>Доминантная модель</i>	CC	131 (39)	44 (44,5)	Refer.	-
	TC+TT	206 (61)	55 (55,5)	0,321	1,258 (0,800-1,979)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	50 (15)	11 (11)	0,348	1,394 (0,696-2,793)
	TC+CC	287 (85)	88 (89)	Refer.	-
SLC5A2, rs9934336, n = 431					
<i>Генотипы</i>	GG	197 (59)	57 (58)	Refer.	-
	GA	119 (36)	36 (37)	0,855	0,956 (0,595-1,538)
	AA	17 (5)	5 (5)	0,814	0,984 (0,348-2,783)
<i>Алели</i>	G	513 (77)	150 (77)	Refer.	-
	A	153 (23)	46 (23)	0,885	0,973 (0,667-1,417)
<i>Доминантная модель</i>	GG	197 (59)	57 (58)	Refer.	-
	GA+AA	136 (41)	41 (42)	0,861	0,960 (0,608-1,516)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	17 (5)	5 (5)	0,795	1,001 (0,360-2,785)
	GA+GG	316 (95)	93 (95)	Refer.	-
PNPLA3, rs738409					
<i>Генотипы</i>	CC	185 (55)	45 (45)	Refer.	-
	CG	137 (41)	46 (47)	0,175	0,724 (0,454-1,155)
	GG	15 (4)	8 (8)	<0,001	0,456 (0,182-1,142)
<i>Алели</i>	C	507 (75)	136 (69)	Refer.	-
	G	167 (25)	62 (31)	0,067	0,723 (0,510-1,023)
<i>Доминантная модель</i>	CC	185 (55)	45 (45)	Refer.	-
	CG+GG	152 (45)	54 (55)	0,099	0,685 (0,437-1,074)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	15 (4)	8 (8)	0,245	0,530 (0,218-1,289)
	CG+CC	322 (96)	91 (92)	Refer.	-
APOC3, rs2070666					
<i>Генотипы</i>	TT	211 (63)	53 (54)	Refer.	-
	TA	104 (31)	43 (43)	0,036	0,608 (0,381-0,968)
	AA	22 (6)	3 (3)	0,329	1,842 (0,531-6,386)
<i>Алели</i>	T	526 (78)	149 (75)	Refer.	-
	A	148 (22)	49 (25)	0,410	0,856 (0,591-1,240)
<i>Доминантная модель</i>	TT	211 (63)	53 (54)	Refer.	-
	TA+AA	126 (37)	46 (46)	0,105	0,688 (0,438-1,082)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	22 (6)	3 (3)	0,285	2,235 (0,655-7,629)
	TA+TT	315 (94)	96 (97)	Refer.	-
APOC3, rs2854116					
<i>Генотипы</i>	TT AA	100 (30)	35 (36)	Refer.	-
	CT	170 (50)	51 (51)	0,543	1,167 (0,710-1,916)
	CCGG	67 (20)	13 (13)	0,140	1,804 (0,889-3,661)
<i>Алели</i>	T	370 (55)	121 (61)	Refer.	-
	C	304 (45)	77 (39)	0,122	1,291 (0,934-1,784)
<i>Доминантная модель</i>	TT AA	100 (30)	35 (36)	Refer.	-
	TC+CC	237 (70)	64 (64)	0,283	1,296 (0,807-2,081)
<i>Рецессивная модель</i>	CC GG	67 (20)	13 (13)	0,169	1,642 (0,864-3,118)
	TC+TT	270 (80)	86 (87)	Refer.	-

АРОС3, rs2854117					
<i>Генотипы</i>	CCGG	140 (42)	40 (40)	Refer.	-
	TC	152 (45)	51 (52)	0,506	0,852 (0,530-1,367)
	TAA	45 (13)	8 (8)	0,351	1,607 (0,701-3,686)
<i>Аллели</i>	C	432 (64)	131 (66)	Refer.	-
	T	242 (36)	67 (34)	0,593	1,095 (0,784-1,529)
<i>Доминантная модель</i>	CCGG	140 (42)	40 (40)	Refer.	-
	CT+TT	197 (58)	59 (60)	0,840	0,954 (0,605-1,505)
<i>Рецессивная модель</i>	TAA	45 (13)	8 (8)	0,217	1,753 (0,797-3,855)
	CT+CC	292 (87)	91 (92)	Refer.	-
МІСА, rs2596542					
<i>Генотипы</i>	CC	144 (43)	47 (48)	Refer.	-
	CT	143 (42)	40 (40)	0,530	1,167 (0,721-1,888)
	TT	50 (15)	12 (12)	0,499	1,360 (0,668-2,769)
<i>Аллели</i>	C	431 (64)	134 (68)	Refer.	-
	T	243 (36)	64 (32)	0,334	1,180 (0,843-1,653)
<i>Доминантная модель</i>	CC	144 (43)	47 (48)	Refer.	-
	CT+TT	193 (57)	52 (52)	0,403	1,211 (0,773-1,899)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	50 (15)	12 (12)	0,606	1,263 (0,644-2,479)
	CT+TT	287 (85)	87 (88)	Refer.	-
DARC, rs12075					
<i>Генотипы</i>	AA	105 (31)	20 (20)	Refer.	-
	AG	166 (49)	57 (58)	0,055	0,555 (0,315-0,976)
	GG	66 (20)	22 (22)	0,147	0,571 (0,290-1,127)
<i>Аллели</i>	A	376 (56)	97 (49)	Refer.	-
	G	298 (44)	101 (51)	0,092	0,761 (0,554-1,046)
<i>Доминантная модель</i>	AA	105 (31)	20 (20)	Refer.	-
	AG+GG	232 (69)	79 (80)	0,047	0,559 (0,325-0,962)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	66 (20)	22 (22)	0,666	0,852 (0,494-1,470)
	AG+AA	271 (80)	77 (78)	Refer.	-
MERTK, rs4374383					
<i>Генотипы</i>	GG	112 (33)	31 (31)	Refer.	-
	GA	162 (48)	46 (57)	0,923	0,975 (0,582-1,632)
	AA	63 (19)	22 (22)	0,573	0,793 (0,423-1,485)
<i>Аллели</i>	G	386 (57)	108 (55)	Refer.	-
	A	288 (43)	90 (45)	0,497	0,895 (0,651-1,231)
<i>Доминантная модель</i>	GG	112 (33)	31 (31)	Refer.	-
	GA+AA	225 (67)	68 (69)	0,721	0,916 (0,566-1,482)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	63 (19)	22 (22)	0,526	0,805 (0,466-1,391)
	GA+GG	274 (81)	77 (78)	Refer.	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Минорный генотип риска GG rs738409 гена PNPLA3, гетерозиготный генотип TA rs2070666 гена АРОС3 чаще встречались у пациентов с осложнением в виде ЦП. Иных значимых различий не выявлено.

Были обнаружены ассоциативные связи с аллелями риска предрасположенности к прогрессии ФП у пациентов с HCV, без особенностей течения: (rs2596542 гена МІСА, преимущественно у женщин), СД2 (rs5219 гена

KCNJ11, rs9934336 гена SLC5A2) и НАЖБП (rs 2070666, rs2854116 и rs2854117 гена APOC3, rs738409 гена PNPLA3).

3.4.3. Анализ распространенности SNP исследуемых генов в группе больных хроническим гепатитом С с наличием сахарного диабета 2 типа и стеатоза печени

Распределение аллелей и генотипов исследуемых SNP генов у больных HCV при их стратификации в зависимости от наличия/отсутствия СД2 представлено в таблице 33.

Таблица 33 – Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных HCV в зависимости от наличия/отсутствия СД2

Параметр	Переменная	ХГС СД2 (n = 112), n (%)	ХГС без СД2 (n = 324), n (%)	p	OR (95% CI)
KCNJ11, rs5219					
<i>Генотипы</i>	CC	38 (34)	111 (34)	Refer.	-
	TC	61 (54)	152 (47)	0,510	1,172 (0,726-1,869)
	TT	13 (12)	61 (19)	0,184	0,623 (0,308-1,257)
<i>Аллели</i>	C	137 (61)	374 (58)	Refer.	-
	T	87 (39)	274 (42)	0,367	0,867 (0,635-1,183)
<i>Доминантная модель</i>	CC	38 (34)	111 (34)	Refer.	-
	TC+TT	74 (66)	213 (66)	0,949	1,015 (0,645-1,597)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	13 (12)	61 (19)	0,079	0,566 (0,298-1,076)
	TC+CC	99 (88)	263 (81)	Refer.	-
WFS1, rs10012946					
<i>Генотипы</i>	CC	54 (48)	121 (37)	Refer.	-
	TC	46 (41)	154 (48)	0,087	0,699 (0,423-1,060)
	TT	12 (11)	49 (15)	0,131	0,549 (0,270-1,114)
<i>Аллели</i>	C	154 (69)	396 (61)	Refer.	-
	T	70 (31)	252 (39)	0,042	0,714 (0,517-0,987)
<i>Доминантная модель</i>	CC	54 (48)	121 (37)	Refer.	-
	TC+TT	58 (52)	203 (63)	0,044	0,640 (0,415-0,988)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	12 (11)	49 (15)	0,317	0,673 (0,344-1,318)
	TC+CC	100 (89)	275 (85)	Refer.	-

SLC5A2, rs9934336					
<i>Генотипы</i>	GG	63 (57)	191 (60)	Refer.	-
	GA	44 (40)	111 (34)	0,424	1,202 (0,766-1,886)
	AA	3 (3)	19 (6)	0,359	0,479 (0,137-1,672)
<i>Аллели</i>	G	170 (77)	493 (77)	Refer.	-
	A	50 (23)	149 (23)	0,884	0,973 (0,676-1,401)
<i>Доминантная модель</i>	GG	63 (63)	191 (60)	Refer.	-
	GA+AA	47 (37)	130 (40)	0,682	1,096 (0,707-1,700)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	3 (3)	19 (6)	0,289	0,446 (0,129-1,536)
	GA+GG	107 (97)	302 (94)	Refer.	-
PNPLA3, rs738409					
<i>Генотипы</i>	CC	57 (51)	173 (53)	Refer.	-
	CG	51 (46)	132 (41)	0,479	1,173 (0,755-1,822)
	GG	4 (3)	19 (6)	0,594	0,639 (0,209-1,956)
<i>Аллели</i>	C	165 (74)	478 (74)	Refer.	-
	G	59 (26)	170 (26)	0,976	1,005 (0,712-1,420)
<i>Доминантная модель</i>	CC	57 (51)	173 (53)	Refer.	-
	CG+GG	55 (49)	151 (47)	0,648	1,105 (0,719-1,699)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	4 (3)	19 (6)	0,350	0,595 (0,198-1,787)
	CG+CC	108 (97)	305 (94)	Refer.	-
APOC3, rs2070666					
<i>Генотипы</i>	TT	70 (62)	194 (60)	Refer.	-
	TA	40 (36)	107 (33)	0,879	1,036 (0,658-1,632)
	AA	2 (2)	23 (7)	0,072	0,241 (0,055-1,049)
<i>Аллели</i>	T	180 (80)	495 (76)	Refer.	-
	A	44 (20)	153 (24)	0,221	0,791 (0,543-1,152)
<i>Доминантная модель</i>	TT	70 (62)	194 (60)	Refer.	-
	TA+AA	42 (38)	130 (40)	0,625	0,895 (0,575-1,394)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	2 (2)	23 (7)	0,065	0,238 (0,055-1,026)
	TA+TT	110 (98)	301 (93)	Refer.	-
APOC3, rs2854116					
<i>Генотипы</i>	TT AA	34 (30)	101 (31)	Refer.	-
	CT	59 (53)	162 (50)	0,753	1,082 (0,663-1,766)
	CCGG	19 (17)	61 (19)	0,814	0,925 (0,485-1,764)
<i>Аллели</i>	T	127 (57)	364 (56)	Refer.	-
	C	97 (43)	284 (44)	0,892	0,979 (0,721-1,330)
<i>Доминантная модель</i>	TT AA	34 (30)	101 (31)	Refer.	-
	TC+CC	78 (70)	223 (69)	0,873	1,039 (0,652-1,656)
<i>Рецессивная модель</i>	CC GG	19 (17)	61 (19)	0,767	0,881 (0,500-1,552)
	TC+TT	93 (83)	263 (81)	Refer.	-
APOC3, rs2854117					
<i>Генотипы</i>	CCGG	47 (42)	133 (41)	Refer.	-
	TC	55 (49)	148 (46)	0,829	1,052 (0,668-1,656)
	TAA	10 (9)	43 (13)	0,371	0,658 (0,306-1,413)
<i>Аллели</i>	C	149 (67)	414 (64)	Refer.	-
	T	75 (33)	234 (36)	0,479	0,891 (0,646-1,227)
<i>Доминантная модель</i>	CCGG	47 (42)	133 (41)	Refer.	-
	CT+TT	65 (58)	191 (59)	0,866	0,963 (0,623-1,489)

<i>Рецессивная модель</i>	TTAA	10 (9)	43 (13)	0,297	0,641 (0,310-1,322)
	CT+CC	102 (91)	281 (87)	Refer.	-
MICA, rs2596542					
<i>Генотипы</i>	CC	49 (44)	142 (44)	Refer.	-
	CT	46 (41)	137 (42)	0,909	0,973 (0,611-1,550)
	TT	17 (15)	45 (14)	0,914	1,095 (0,574-2,088)
<i>Аллели</i>	C	144 (64)	421 (65)	Refer.	-
	T	80 (36)	227 (35)	0,854	1,030 (0,750-1,415)
<i>Доминантная модель</i>	CC	49 (44)	142 (44)	Refer.	-
	CT+TT	63 (56)	182 (56)	0,989	1,003 (0,651-1,547)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	17 (15)	45 (14)	0,858	1,109 (0,606-2,031)
	CT+TT	95 (85)	279 (86)	Refer.	-
DARC, rs12075					
<i>Генотипы</i>	AA	31 (28)	94 (29)	Refer.	-
	AG	55 (49)	168 (52)	0,920	0,993 (0,598-1,649)
	GG	26 (23)	62 (19)	0,540	1,272 (0,690-2,345)
<i>Аллели</i>	A	117 (52)	356 (55)	Refer.	-
	G	107 (48)	292 (45)	0,484	1,115 (0,822-1,512)
<i>Доминантная модель</i>	AA	31 (28)	94 (29)	Refer.	-
	AG+GG	81 (72)	230 (71)	0,788	1,068 (0,662-1,723)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	26 (23)	62 (19)	0,430	1,278 (0,761-2,146)
	AG+AA	86 (77)	262 (81)	Refer.	-
MERTK, rs4374383					
<i>Генотипы</i>	GG	31 (28)	112 (35)	Refer.	-
	GA	55 (49)	153 (47)	0,308	1,299 (0,785-2,148)
	AA	26 (23)	59 (18)	0,179	1,592 (0,866-2,928)
<i>Аллели</i>	G	117 (52)	377 (58)	Refer.	-
	A	107 (48)	271 (42)	0,122	1,272 (0,938-1,726)
<i>Доминантная модель</i>	GG	31 (28)	112 (35)	Refer.	-
	GA+AA	81 (72)	212 (65)	0,181	1,380 (0,860-2,215)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	26 (23)	59 (18)	0,311	1,358 (0,806-2,288)
	GA+GG	86 (77)	265 (82)	Refer.	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

На фоне сопутствующего СД2 возростала частота встречаемости только доминантного аллеля C rs10012946 гена WFS1 (в том числе в доминантной модели). Других значимых различий не выявлено.

Встречаемость генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных HCV+СД2, а также – у пациентов страдающих HCV+СД2 более 10 лет при сравнении с КГ (без HCV и СД2), КГ СД2 (без HCV, но с СД2) и ПК представлен в таблицах 34 и 35, соответственно.

Таблица 34 – Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных ХГС с наличием СД2, в КГ, ПК, КГ СД2

Параметр	Переменные	ХГС СД2*	КГ**	ПК***	КГ СД2^	р * _{***}	OR (95% CI) * _{***}	р * _{***}	OR (95% CI) * _{***}	р * _^	OR (95% CI) * _^
KCNJ11, rs5219		n = 112	n = 53	n = 7690	n = 52						
Генотипы	CC	38 (34)	18 (34)	3104 (40)	22 (42)	Refer.	-	-	-	Refer.	-
	TC	61 (54)	24 (45)	3587 (47)	21 (40)	0,620	1,204 (0,578-2,506)	0,113	1,389 (0,924-2,089)	0,157	1,628 (0,817-3,463)
	TT	13 (12)	11 (21)	999 (13)	9 (18)	0,244	0,506 (0,210-1,491)	0,851	1,063 (0,564-2,003)	0,726	0,836 (0,308-2,271)
Аллели	C	137 (61)	60 (57)	9795 (64)	65 (63)	Refer.	-	-	-	Refer.	-
	T	87 (39)	46 (43)	5585 (36)	39 (37)	0,431	0,828 (0,518-1,324)	0,435	1,114 (0,850-1,460)	0,817	1,058 (0,655-1,709)
Доминантная модель	CC	38 (34)	18 (34)	3104 (40)	22 (42)	Refer.	-	-	-	Refer.	-
	TC+TT	74 (66)	35 (66)	4586 (60)	30 (58)	0,997	1,002 (0,502-1,997)	0,168	1,318 (0,869-1,954)	0,300	1,428 (0,727-2,805)
Рецессивная модель	TT	13 (12)	11 (21)	999 (13)	9 (17)	0,120	0,501 (0,208-1,209)	0,666	0,879 (0,491-1,574)	0,319	0,627 (0,249-1,578)
	TC+CC	99 (88)	42 (79)	6691 (87)	43 (83)	Refer.	-	-	-	Refer.	-
WFS1, rs10012946		n = 112	n = 53	n = 7683	n = 52						
Генотипы	CC	54 (48)	24 (45)	2745 (36)	22 (42)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC	46 (41)	26 (49)	3738 (49)	23 (44)	0,604	0,815 (0,403-1,648)	0,020	0,626 (0,421-0,930)	0,697	0,815 (0,403-1,648)
	TT	12 (11)	3 (6)	1200 (15)	7 (14)	0,401	0,786 (0,398-1,552)	0,045	0,508 (0,271-0,954)	0,504	0,698 (0,243-2,007)
Аллели	C	154 (69)	74 (70)	9228 (60)	67 (64)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	T	70 (31)	32 (30)	6138 (40)	37 (36)	0,846	0,376 (0,204-,0692)	0,009	0,683 (0,514-0,908)	0,515	0,823 (0,504-1,345)
Доминантная модель	CC	54 (48)	24 (45)	2745 (36)	22 (42)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC+TT	58 (52)	29 (55)	4938 (64)	30 (58)	0,854	1,051 (0,636-1,736)	0,007	0,597 (0,411-0,867)	0,591	0,788 (0,406-1,529)
Рецессивная модель	TT	12 (11)	3 (6)	1200 (15)	7 (14)	0,445	2,000 (0,540-1,714)	0,197	0,648 (0,307-1,184)	0,804	0,771 (0,285-2,089)
	TC+CC	100 (89)	50 (94)	6483 (84)	45 (86)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
SLC5A2 rs9934336		n = 110	n = 53	n = 7668	n = 52						
Генотипы	GG	63 (57)	34 (64)	4102 (53)	31 (60)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	GA	44 (40)	16 (30)	2980 (39)	16 (31)	0,358	1,484 (0,731-3,013)	0,843	0,961 (0,652-1,417)	0,516	1,353 (0,661-2,768)
	AA	3 (3)	3 (6)	586 (8)	5 (9)	0,763	0,540 (0,103-2,821)	0,052	0,333 (0,104-1,065)	0,197	0,295 (0,066-1,316)
Аллели	G	170 (77)	84 (79)	11184 (73)	78 (75)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	A	50 (23)	22 (21)	4152 (27)	26 (25)	0,796	1,123 (0,638-1,977)	0,150	0,792 (0,577-1,088)	0,757	0,882 (0,512-1,521)
Доминантная модель	GG	63 (63)	34 (64)	4102 (54)	31 (60)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	GA+AA	47 (37)	19 (36)	3566 (46)	21 (40)	0,505	1,335 (0,679-2,626)	0,431	0,858 (0,587-1,255)	0,912	1,101 (0,563-2,153)
Рецессивная модель	AA	3 (3)	3 (6)	586 (8)	5 (9)	0,626	0,467 (0,091-2,397)	0,054	0,339 (0,107-1,071)	0,134	0,264 (0,060-1,148)
	GA+GG	107 (97)	50 (94)	7082 (92)	47 (91)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-

PNPLA3 rs738409		n = 112	n = 53	n = 7662	n = 52						
<i>Генотипы</i>	CC	57 (51)	33 (62)	4620 (60)	29 (56)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CG	51 (46)	18 (34)	2647 (35)	19 (36)	0,214	1,640 (0,825-3,262)	0,021	1,562 (1,067-2,285)	0,478	1,366 (0,684-2,725)
	GG	4 (3)	2 (4)	395 (5)	4 (8)	0,785	1,158 (0,201-6,668)	0,888	0,821 (0,296-2,274)	0,593	0,509 (0,119-2,183)
<i>Аллели</i>	C	165 (74)	84 (79)	11887 (78)	77 (74)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	G	59 (26)	22 (21)	3437 (22)	27 (26)	0,336	1,365 (0,783-2,380)	0,321	1,237 (0,916-1,669)	0,951	1,020 (0,600-1,732)
<i>Доминантная модель</i>	CC	57 (51)	33 (62)	4620 (60)	29 (56)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CG+GG	55 (49)	20 (38)	3042 (40)	23 (44)	0,230	1,592 (0,817-3,104)	0,044	1,465 (1,009-2,129)	0,679	1,217 (0,628-2,356)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	4 (3)	2 (4)	395 (5)	4 (8)	0,704	0,944 (0,167-5,326)	0,591	0,681 (0,250-1,858)	0,453	0,444 (0,107-1,852)
	CG+CC	108 (97)	51 (96)	7267 (95)	48 (92)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
АРОС3, rs2070666		n = 112	n = 53	n = 6405	n = 52						
<i>Генотипы</i>	TT	70 (62)	36 (68)	4220 (66)	35 (67)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TA	40 (36)	15 (28)	2000 (31)	14 (27)	0,493	1,371 (0,670-2,808)	0,350	1,206 (0,200-1,785)	0,438	1,429 (0,687-2,969)
	AA	2 (2)	2 (4)	185 (3)	3 (6)	0,900	0,514 (0,070-3,803)	0,764	0,652 (0,159-2,678)	0,457	0,333 (0,053-2,088)
<i>Аллели</i>	T	180 (80)	87 (82)	10440 (81)	84 (81)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	A	44 (20)	19 (18)	2370 (19)	20 (19)	0,826	1,119 (0,617-2,031)	0,663	1,077 (0,772-1,502)	0,951	1,027 (0,570-1,850)
<i>Доминантная модель</i>	TT	70 (62)	36 (68)	4220 (66)	35 (67)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TA+AA	42 (38)	17 (32)	2185 (34)	17 (33)	0,614	1,271 (0,636-2,539)	0,454	1,159 (0,788-1,705)	0,673	1,235 (0,617-2,473)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	2 (2)	2 (4)	185 (3)	3 (6)	0,816	0,464 (0,064-3,385)	0,684	0,611 (0,150-2,494)	0,373	0,297 (0,048-1,834)
	TA+TT	110 (98)	51 (96)	6220 (97)	49 (94)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
АРОС3, rs2854116		n = 112	n = 52	n = 7668	n = 51						
<i>Генотипы</i>	TT AA	34 (30)	15 (29)	2869 (38)	19 (37)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC	59 (53)	26 (50)	3620 (47)	25 (49)	0,848	1,001 (0,467-2,147)	0,140	1,375 (0,899-2,103)	0,579	1,319 (0,635-2,739)
	CC GG	19 (17)	11 (21)	1179 (15)	7 (14)	0,758	0,762 (0,292-1,989)	0,359	1,360 (0,773-2,394)	0,591	1,517 (0,540-4,260)
<i>Аллели</i>	T	127 (57)	56 (54)	9358 (61)	63 (62)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	C	97 (43)	48 (46)	5978 (39)	39 (38)	0,629	0,891 (0,558-1,422)	0,188	1,196 (0,916-1,560)	0,390	1,234 (0,764-1,992)
<i>Доминантная модель</i>	TT AA	34 (30)	15 (29)	2869 (37)	19 (37)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC+CC	78 (70)	37 (71)	4799 (63)	32 (63)	0,990	0,930 (0,452-1,916)	0,126	1,371 (0,914-2,057)	0,490	1,362 (0,679-2,732)
<i>Рецессивная модель</i>	CC GG	19 (17)	11 (21)	1179 (15)	7 (14)	0,669	0,761 (0,423-1,744)	0,741	1,124 (0,684-1,849)	0,770	1,284 (0,503-3,280)
	TC+TT	93 (83)	41 (79)	6489 (85)	44 (86)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
АРОС3, rs2854117		n = 112	n = 53	n = 7684	n = 52						
<i>Генотипы</i>	CCGG	47 (42)	26 (49)	3932 (51)	25 (48)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC	55 (49)	24 (45)	3070 (40)	22 (42)	0,608	1,268 (0,644-2,497)	0,042	1,499 (1,013-2,219)	0,529	1,330 (0,665-2,658)
	TTAA	10 (9)	3 (6)	682 (9)	5 (10)	0,574	1,844 (0,466-7,302)	0,693	1,227 (0,617-2,439)	0,845	1,064 (0,328-3,455)
<i>Аллели</i>	C	149 (67)	76 (72)	10934 (71)	72 (69)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	T	75 (33)	30 (28)	4434 (29)	32 (31)	0,346	1,275 (0,258-2,114)	0,130	1,241 (0,938-1,642)	0,626	1,133 (0,687-1,868)

Доминантная модель	CCGG	47 (42)	26 (49)	3932 (51)	25 (48)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CT+TT	65 (58)	27 (51)	3752 (49)	27 (52)	0,392	1,332 (0,691-2,567)	0,053	1,449 (0,993-2,115)	0,573	1,281 (0,661-2,480)
Рецессивная модель	TTAA	10 (9)	3 (6)	682 (9)	5 (10)	0,676	1,634 (0,430-6,202)	0,883	1,007 (0,523-1,936)	0,882	0,922 (0,298-2,847)
	CT+CC	102 (91)	50 (94)	7002 (91)	47 (90)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
MICA, rs2596542		n = 112	n = 53	n = 7694	n = 52						
Генотипы	CC	49 (44)	22 (41)	3612 (47)	16 (31)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CT	46 (41)	28 (53)	3293 (43)	26 (50)	0,489	0,738 (0,371-1,468)	0,888	1,030 (0,687-1,544)	0,204	0,578 (0,275-1,213)
	TT	17 (15)	3 (6)	789 (10)	10 (19)	0,259	2,544 (0,675-9,586)	0,139	1,588 (0,910-2,772)	0,342	0,555 (0,212-1,455)
Алели	C	144 (64)	72 (68)	10517 (68)	58 (56)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	T	80 (36)	34 (32)	4871 (32)	46 (44)	0,517	1,176 (0,720-1,922)	0,195	1,200 (0,911-1,580)	0,141	0,700 (0,436-1,125)
Доминантная модель	CC	49 (44)	22 (41)	3612 (47)	16 (31)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CT+TT	63 (56)	31 (59)	4082 (53)	36 (69)	0,918	0,912 (0,471-1,768)	0,502	1,138 (0,781-1,657)	0,159	0,571 (0,285-1,148)
Рецессивная модель	TT	17 (15)	3 (6)	789 (10)	10 (19)	0,136	2,982 (0,834-10,666)	0,123	1,566 (0,930-2,638)	0,671	0,752 (0,318-1,779)
	CT+TT	95 (85)	50 (94)	6905 (90)	42 (81)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
DARC, rs12075		n = 112	n = 53	n = 7694	n = 52						
Генотипы	AA	31 (28)	17 (32)	2560 (33)	10 (19)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	AG	55 (49)	25 (47)	3777 (49)	24 (46)	0,771	2,982 (0,834-10,666)	0,414	1,203 (0,772-1,873)	0,634	0,739 (0,313-1,745)
	GG	26 (23)	11 (21)	1357 (18)	18 (35)	0,749	1,206 (0,566-2,573)	0,113	1,582 (0,936-2,676)	0,166	0,466 (0,183-1,184)
Алели	A	117 (52)	59 (56)	8897 (58)	44 (42)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	G	107 (48)	47 (44)	6491 (42)	60 (58)	0,560	1,148 (0,722-1,826)	0,093	1,254 (0,963-1,632)	0,095	0,671 (0,420-1,072)
Доминантная модель	AA	31 (28)	17 (32)	2560 (33)	10 (19)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	AG+GG	81 (72)	36 (68)	5134 (67)	42 (81)	0,692	1,234 (0,607-2,510)	0,212	1,303 (0,859-1,976)	0,333	0,622 (0,278-1,391)
Рецессивная модель	GG	26 (23)	11 (21)	1357 (18)	18 (35)	0,878	1,154 (0,521-2,558)	0,159	1,412 (0,907-2,198)	0,179	0,571 (0,278-1,174)
	AG+AA	86 (77)	42 (79)	6337 (82)	34 (65)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
MERTK, rs4374383		n = 112	n = 53	n = 7684	n = 52						
Генотипы	GG	31 (28)	17 (32)	3004 (39)	18 (35)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	GA	55 (49)	31 (59)	3612 (47)	25 (48)	0,909	0,973 (0,465-2,034)	0,084	1,476 (0,948-2,298)	0,654	1,277 (0,604-2,701)
	AA	26 (23)	5 (9)	1068 (14)	9 (17)	0,108	2,852 (0,926-8,785)	0,002	2,359 (1,394-3,991)	0,407	1,677 (0,646-4,359)
Алели	G	117 (52)	65 (61)	9620 (63)	61 (59)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	A	107 (48)	41 (39)	5748 (37)	43 (41)	0,122	1,450 (0,906-2,321)	0,002	1,531 (1,175-1,993)	0,278	1,297 (0,811-2,076)
Доминантная модель	GG	31 (28)	17 (32)	3004 (39)	18 (35)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	GA+AA	81 (72)	36 (68)	4680 (61)	34 (65)	0,692	1,234 (0,607-2,510)	0,019	1,677 (1,106-2,544)	0,472	1,383 (0,683-2,801)
Рецессивная модель	AA	26 (23)	5 (9)	1068 (14)	9 (17)	0,058	2,902 (1,046-8,050)	0,008	1,873 (1,202-2,918)	0,513	1,444 (0,622-3,352)
	GA+GG	86 (77)	48 (91)	6616 (86)	43 (83)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Таблица 35 – Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных ХГС с давностью заболевания > 10 лет и сопутствующим СД2, в КГ, ПК, КГ СД2

Параметр	Переменные	ХГС СД2*	КГ**	ПК***	КГ СД2^	p *_{***}	OR (95 % CI) *_{***}	p *_{****}	OR (95 % CI) *_{****}	p *_{^}	OR (95 % CI) *_{^}
KCNJ11, rs5219		n = 65	n = 53	n = 7690	n = 52						
<i>Генотипы</i>	CC	22 (34)	18 (34)	3104 (40)	22 (42)	Refer.	-	-	-	Refer.	-
	TC	35 (54)	24 (45)	3587 (47)	21 (40)	0,620	1,204 (0,578-2,506)	0,113	1,389 (0,924-2,089)	0,157	1,628 (0,817-3,463)
	TT	8 (12)	11 (21)	999 (13)	9 (18)	0,244	0,506 (0,210-1,491)	0,851	1,063 (0,564-2,003)	0,726	0,836 (0,308-2,271)
<i>Аллели</i>	C	79 (61)	60 (57)	9795 (64)	65 (63)	Refer.	-	-	-	Refer.	-
	T	51 (39)	46 (43)	5585 (36)	39 (37)	0,431	0,828 (0,518-1,324)	0,435	1,114 (0,850-1,460)	0,817	1,058 (0,655-1,709)
<i>Доминантная модель</i>	CC	22 (34)	18 (34)	3104 (40)	22 (42)	Refer.	-	-	-	Refer.	-
	TC+TT	43 (66)	35 (66)	4586 (60)	30 (58)	0,997	1,002 (0,502-1,997)	0,168	1,318 (0,869-1,954)	0,300	1,428 (0,727-2,805)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	8 (12)	11 (21)	999 (13)	9 (17)	0,120	0,501 (0,208-1,209)	0,666	0,879 (0,491-1,574)	0,319	0,627 (0,249-1,578)
	TC+CC	57 (88)	42 (79)	6691 (87)	43 (83)	Refer.	-	-	-	Refer.	-
WFS1, rs10012946		n = 65	n = 53	n = 7683	n = 52						
<i>Генотипы</i>	CC	33 (51)	24 (45)	2745 (36)	22 (42)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC	24 (37)	26 (49)	3738 (49)	23 (44)	0,407	0,671 (0,313-1,442)	0,026	0,534 (0,315-0,906)	0,481	0,696 (0,317-1,537)
	TT	8 (12)	3 (6)	1200 (15)	7 (14)	0,560	1,939 (0,465-8,082)	0,180	0,555 (0,255-1,204)	0,866	0,762 (0,242-2,404)
<i>Аллели</i>	C	90 (69)	74 (70)	9228 (60)	67 (64)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	T	40 (31)	32 (30)	6138 (40)	37 (36)	0,924	1,028 (0,589-1,795)	0,034	0,668 (0,460-0,971)	0,524	0,805 (0,465-1,392)
<i>Доминантная модель</i>	CC	33 (51)	24 (45)	2745 (36)	22 (42)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC+TT	32 (49)	29 (55)	4938 (64)	30 (58)	0,684	0,803 (0,388-1,661)	0,012	0,539 (0,331-0,879)	0,469	0,711 (0,341-1,482)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	8 (12)	3 (6)	1200 (15)	7 (14)	0,360	2,339 (0,588-9,300)	0,575	0,758 (0,361-1,593)	0,927	0,902 (0,304-2,676)
	TC+CC	57 (88)	50 (94)	6483 (84)	45 (86)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
SLC5A2 rs9934336		n = 64	n = 53	n = 7668	n = 52						
<i>Генотипы</i>	GG	33 (52)	34 (64)	4102 (53)	31 (60)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	GA	29 (45)	16 (30)	2980 (39)	16 (31)	0,165	1,867 (0,860-4,057)	0,538	1,210 (0,733-1,997)	0,255	1,703 (0,778-3,725)
	AA	2 (3)	3 (6)	586 (8)	5 (9)	0,949	0,687 (0,108-4,378)	0,340	0,424 (0,102-1,773)	0,450	0,376 (0,068-2,081)
<i>Аллели</i>	G	95 (74)	84 (79)	11184 (73)	78 (75)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	A	33 (26)	22 (21)	4152 (27)	26 (25)	0,455	1,326 (0,718-2,451)	0,744	0,936 (0,629-1,393)	0,988	1,042 (0,575-1,889)
<i>Доминантная модель</i>	GG	33 (52)	34 (64)	4102 (54)	31 (60)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	GA+AA	31 (48)	19 (36)	3566 (46)	21 (40)	0,238	1,681 (0,798-3,542)	0,758	1,081 (0,660-1,768)	0,497	1,387 (0,662-2,906)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	2 (3)	3 (6)	586 (8)	5 (9)	0,830	0,538 (0,086-3,344)	0,263	0,390 (0,095-1,598)	0,286	0,303 (0,056-1,632)
	GA+GG	62 (97)	50 (94)	7082 (92)	47 (91)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-

PNPLA3 rs738409		n = 65	n = 53	n = 7662	n = 52						
<i>Генотипы</i>	CC	29 (45)	33 (62)	4620 (60)	29 (56)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CG	35 (54)	18 (34)	2647 (35)	19 (36)	0,060	2,213 (1,039-4,714)	0,004	0,573 (1,285-3,454)	0,164	1,842 (0,862-3,937)
	GG	1 (1)	2 (4)	395 (5)	4 (8)	0,892	0,589 (0,049-6,605)	0,561	0,403 (0,055-2,969)	0,411	0,250 (0,026-2,374)
<i>Аллели</i>	C	93 (72)	84 (79)	11887 (78)	77 (74)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	G	37 (28)	22 (21)	3437 (22)	27 (26)	0,227	1,519 (0,830-2,781)	0,101	1,376 (0,938-2,018)	0,781	1,135 (0,635-2,028)
<i>Доминантная модель</i>	CC	29 (45)	33 (62)	4620 (60)	29 (56)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CG+GG	36 (55)	20 (38)	3042 (40)	23 (44)	0,085	2,048 (0,977-4,293)	0,015	1,885 (1,154-3,081)	0,312	1,565 (0,751-3,261)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	1 (1)	2 (4)	395 (5)	4 (8)	0,858	0,398 (0,035-4,519)	0,301	0,287 (0,040-2,078)	0,240	0,188 (0,020-1,732)
	CG+CC	64 (99)	51 (96)	7267 (95)	48 (92)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
АРОС3, rs2070666		n = 65	n = 53	n = 6405	n = 52						
<i>Генотипы</i>	TT	38 (59)	36 (68)	4220 (66)	35 (67)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TA	26 (40)	15 (28)	2000 (31)	14 (27)	0,294	1,642 (0,751-3,590)	0,191	1,444 (0,874-2,384)	0,259	1,711 (0,772-3,790)
	AA	1 (1)	2 (4)	185 (3)	3 (6)	0,982	0,474 (0,041-5,453)	0,916	0,600 (0,082-4,396)	0,590	0,307 (0,030-3,091)
<i>Аллели</i>	T	102(78)	87 (82)	10440 (81)	84 (81)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	A	28 (22)	19 (18)	2370 (19)	20 (19)	0,598	1,257 (0,657-2,405)	0,376	1,209 (0,794-1,841)	0,787	1,153 (0,606-2,192)
<i>Доминантная модель</i>	TT	38 (59)	36 (68)	4220 (66)	35 (67)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TA+AA	27 (41)	17 (32)	2185 (34)	17 (33)	0,387	1,505 (0,704-3,214)	0,261	1,372 (0,836-2,254)	0,430	1,463 (0,683-3,131)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	1 (1)	2 (4)	185 (3)	3 (6)	0,858	0,398 (0,035-4,519)	0,784	0,525 (0,072-3,807)	0,460	1,170 (0,026-2,529)
	TA+TT	64 (99)	51 (96)	6220 (97)	49 (94)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
АРОС3, rs2854116		n = 65	n = 52	n = 7668	n = 51						
<i>Генотипы</i>	TT AA	14 (21)	15 (29)	2869 (38)	19 (37)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC	31 (48)	26 (50)	3620 (47)	25 (49)	0,759	1,277 (0,522-3,128)	0,107	1,755 (0,932-3,305)	0,338	1,683 (0,706-4,011)
	CC GG	20 (31)	11 (21)	1179 (15)	7 (14)	0,314	1,948 (0,692-5,486)	<0,001	3,476 (1,750-6,906)	0,028	3,878 (1,286-11,688)
<i>Аллели</i>	T	59 (45)	56 (54)	9358 (61)	63 (62)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	C	71 (55)	48 (46)	5978 (39)	39 (38)	0,199	1,404 (0,837-2,356)	<0,001	1,884 (1,332-2,665)	0,019	1,944 (1,147-3,296)
<i>Доминантная модель</i>	TT AA	14 (21)	15 (29)	2869 (37)	19 (37)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC+CC	51 (79)	37 (71)	4799 (63)	32 (63)	0,488	1,477 (0,636-3,429)	0,013	2,178 (1,203-3,941)	0,098	2,163 (0,953-4,910)
<i>Рецессивная модель</i>	CC GG	20 (31)	11 (21)	1179 (15)	7 (14)	0,337	1,657 (0,709-3,871)	0,002	2,446 (1,439-4,157)	0,054	2,794 (1,074-7,266)
	TC+TT	45 (69)	41 (79)	6489 (85)	44 (86)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
АРОС3, rs2854117		n = 65	n = 53	n = 7684	n = 52						
<i>Генотипы</i>	CCGG	27 (42)	26 (49)	3932 (51)	25 (48)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	TC	30 (46)	24 (45)	3070 (40)	22 (42)	0,777	1,204 (0,563-2,575)	0,232	1,423 (0,844-2,399)	0,694	1,263 (0,582-2,737)
	TTAA	8 (12)	3 (6)	682 (9)	5 (10)	0,324	2,568 (0,613-10,753)	0,272	1,708 (0,773-3,776)	0,756	1,481 (0,428-5,134)
<i>Аллели</i>	C	84 (65)	76 (72)	10934 (71)	72 (69)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	T	46 (35)	30 (28)	4434 (29)	32 (31)	0,247	1,387 (0,797-2,416)	0,102	1,350 (0,941-1,938)	0,546	1,232 (0,711-2,136)

<i>Доминантная модель</i>	CCGG	27 (42)	26 (49)	3932 (51)	25 (48)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CT+TT	38 (58)	27 (51)	3752 (49)	27 (52)	0,529	1,355 (0,653-2,813)	0,155	1,475 (0,899-2,420)	0,604	1,303 (0,625-2,716)
<i>Рецессивная модель</i>	TТАА	8 (12)	3 (6)	682 (9)	5 (10)	0,360	2,339 (0,588-9,300)	0,454	1,441 (0,685-3,033)	0,870	1,319 (0,404-4,303)
	CT+CC	57 (88)	50 (94)	7002 (91)	47 (90)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
МІСА, rs2596542		n = 65	n = 53	n = 7694	n = 52						
<i>Генотипы</i>	CC	28 (43)	22 (41)	3612 (47)	16 (31)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CT	29 (45)	28 (53)	3293 (43)	26 (50)	0,738	0,814 (0,380-1,745)	0,729	1,136 (0,674-1,914)	0,376	0,637 (0,283-1,434)
	TT	8 (12)	3 (6)	789 (10)	10 (19)	0,495	2,095 (0,497-8,840)	0,653	1,308 (0,594-2,881)	0,269	0,457 (0,150-1,393)
<i>Аллели</i>	C	85 (65)	72 (68)	10517 (68)	58 (56)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	T	45 (35)	34 (32)	4871 (32)	46 (44)	0,786	1,121 (0,650-1,933)	0,470	1,143 (0,795-1,643)	0,173	0,668 (0,393-1,133)
<i>Доминантная модель</i>	CC	28 (43)	22 (41)	3612 (47)	16 (31)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	CT+TT	37 (57)	31 (59)	4082 (53)	36 (69)	0,988	0,938 (0,450-1,955)	0,619	1,169 (0,714-1,914)	0,241	0,587 (0,273-1,264)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	8 (12)	3 (6)	789 (10)	10 (19)	0,360	2,339 (0,588-9,300)	0,736	1,228 (0,584-2,584)	0,440	0,516 (0,214-1,621)
	CT+TT	57 (88)	50 (94)	6905 (90)	42 (81)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
DARC, rs12075		n = 65	n = 53	n = 7694	n = 52						
<i>Генотипы</i>	AA	15 (23)	17 (32)	2560 (33)	16 (31)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	AG	30 (46)	25 (47)	3777 (49)	26 (50)	0,640	1,360 (0,568-3,259)	0,418	1,356 (0,728-2,525)	0,811	1,231 (0,511-2,963)
	GG	20 (31)	11 (21)	1357 (18)	10 (19)	0,249	2,061 (0,749-5,667)	0,010	2,515 (1,284-4,929)	0,237	2,133 (0,757-6,009)
<i>Аллели</i>	A	60 (46)	59 (56)	8897 (58)	58 (56)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	G	70 (54)	47 (44)	6491 (42)	46 (44)	0,187	1,465 (0,875-2,452)	0,008	1,599 (1,131-2,261)	0,184	1,471 (0,876-2,470)
<i>Доминантная модель</i>	AA	15 (23)	17 (32)	2560 (33)	16 (31)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	AG+GG	50 (77)	36 (68)	5134 (67)	36 (69)	0,376	1,574 (0,696-3,559)	0,109	1,662 (0,932-2,966)	0,468	1,481 (0,650-3,379)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	20 (31)	11 (21)	1357 (18)	10 (19)	0,309	1,697 (0,727-3,960)	0,010	2,075 (1,222-3,526)	0,228	1,867 (0,784-4,46)
	AG+AA	45 (69)	42 (79)	6337 (82)	42 (81)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
MERTK, rs4374383		n = 65	n = 53	n = 7684	n = 52						
<i>Генотипы</i>	GG	18 (28)	17 (32)	3004 (39)	18 (35)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	GA	34 (52)	31 (59)	3612 (47)	25 (48)	0,900	1,036 (0,455-2,357)	0,157	1,571 (0,885-2,787)	0,609	1,360 (0,591-3,128)
	AA	13 (20)	5 (9)	1068 (14)	9 (17)	0,146	2,456 (0,721-8,368)	0,077	2,031 (0,992-4,160)	0,688	1,444 (0,494-4,220)
<i>Аллели</i>	G	70 (54)	65 (61)	9620 (63)	61 (59)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	A	60 (46)	41 (39)	5748 (37)	43 (41)	0,307	1,359 (0,807-2,289)	0,041	1,435 (1,015-2,028)	0,547	1,216 (0,722-2,047)
<i>Доминантная модель</i>	GG	18 (28)	17 (32)	3004 (39)	18 (35)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-
	GA+AA	47 (72)	36 (68)	4680 (61)	34 (65)	0,753	1,233 (0,558-2,723)	0,081	1,676 (0,972-2,891)	0,546	1,382 (0,628-3,041)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	13 (20)	5 (9)	1068 (14)	9 (17)	0,184	2,400 (0,796-7,235)	0,218	1,549 (0,840-2,854)	0,895	1,194 (0,466-3,061)
	GA+GG	52 (80)	48 (91)	6616 (86)	43 (83)	Refer.	-	Refer.	-	Refer.	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у пациентов ХГС+СД2 с лицами КГ и КГ СД2 не было выявлено, сравнение с популяционным контролем позволило выделить:

- аллель С rs10012946 гена WFS1 (в том числе при доминантной модели);
- гетерозиготные генотипы CG rs738409 гена PNPLA3 (в том числе в доминантной модели) и TC rs2854117 гена APOC3;
- аллель А и генотип AA rs4374383 гена MERTK (в том числе в доминантной и рецессивной моделях).

У пациентов в группе со стажем основного заболевания более 10 лет и сопутствующим СД2 при сравнении:

- с контрольной группой не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов;
- с больными СД2 и без маркеров ВГ достоверно чаще встречались аллель риска С и генотип CC rs2854116 гена APOC3;
- с популяционным контролем достоверно чаще встречались:
 - гетерозиготный генотип CG rs738409 гена PNPLA3; аллель С rs10012946 гена WFS1 (в том числе, в доминантной модели, $p=0.012$); гетерозиготный генотип TC rs10012946 гена WFS1 встречался чаще в популяционном контроле;
 - аллель С и генотип CC rs2854116 гена APOC3 (в том числе, в доминантной и рецессивной моделях).

У больных HCV с давностью заболевания более 10 лет и сопутствующим СД2 достоверно чаще встречались защитные аллели А rs4374383 гена MERTK и G (и генотип GG) rs12075 гена DARC.

Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей исследуемых SNP генов у больных HCV при их стратификации в зависимости от наличия/отсутствия СП представлен в таблице 36.

Таблица 36 – Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных HCV в зависимости от наличия/отсутствия СП

Параметр	Переменная	S0 n = 119, n/%	S1-S3 n = 235, n/%	p	OR (95 % CI)
KCNJ11, rs5219					
Генотипы	CC	34 (29)	82 (35)	Refer.	-
	TC	61 (51)	113 (48)	0,307	0,768 (0,463-1,275)
	TT	24 (20)	40 (17)	0,338	0,691 (0,363-1,317)
Аллели	C	129 (54)	277 (59)	Refer.	-
	T	109 (46)	193 (41)	0,262	0,825 (0,602-1,129)
Доминантная модель	CC	34 (29)	82 (35)	Refer.	-
	TC+TT	85 (71)	153 (65)	0,232	0,746 (0,462-1,206)
Рецессивная модель	TT	24 (20)	40 (17)	0,562	0,812 (0,463-1,425)
	TC+CC	95 (80)	195 (83)	Refer.	-
WFS1, rs10012946					
Генотипы	CC	47 (40)	98 (42)	Refer.	-
	TC	49 (41)	109 (46)	0,794	1,067 (0,657-1,732)
	TT	23 (19)	28 (12)	0,146	0,584 (0,304-1,121)
Аллели	C	143 (60)	305 (65)	Refer.	-
	T	95 (40)	165 (35)	0,210	0,814 (0,591-1,123)
Доминантная модель	CC	47 (40)	98 (42)	Refer.	-
	TC+TT	72 (60)	137 (58)	0,777	0,913 (0,582-1,431)
Рецессивная модель	TT	23 (19)	28 (12)	0,087	0,565 (0,309-1,031)
	TC+CC	96 (81)	207 (88)	Refer.	-
SLC5A2, rs9934336					
Генотипы	GG	72 (60)	137 (59)	Refer.	-
	GA	40 (34)	82 (36)	0,758	1,077 (0,671-1,730)
	AA	7 (6)	12 (5)	0,967	0,901 (0,340-2,388)
Аллели	G	184 (77)	356 (77)	Refer.	-
	A	54 (23)	106 (23)	0,940	1,015 (0,699-1,473)
Доминантная модель	GG	72 (60)	137 (59)	Refer.	-
	GA+AA	47 (40)	94 (41)	0,829	1,051 (0,669-1,651)
Рецессивная модель	AA	7 (6)	12 (5)	0,985	0,877 (0,336-2,289)
	GA+GG	112 (94)	219 (95)	Refer.	-
PNPLA3, rs738409					
Генотипы	CC	65 (55)	122 (52)	Refer.	-
	CG	49 (41)	102 (43)	0,656	1,109 (0,704-1,747)
	GG	5 (4)	11 (5)	0,993	1,172 (0,390-3,518)
Аллели	C	179 (75)	346 (74)	Refer.	-
	G	59 (25)	124 (26)	0,648	1,087 (0,760-1,556)
Доминантная модель	CC	65 (55)	122 (52)	Refer.	-
	CG+GG	54 (45)	113 (48)	0,712	1,115 (0,716-1,735)
Рецессивная модель	GG	5 (4)	11 (5)	0,948	1,120 (0,380-3,300)
	CG+CC	114 (96)	224 (95)	Refer.	-
APOC3, rs2070666					
Генотипы	TT	69 (58)	144 (61)	Refer.	-
	TA	39 (33)	82 (35)	0,976	1,007 (0,625-1,624)
	AA	11 (9)	9 (4)	0,074	0,392 (0,155-0,990)
Аллели	T	177 (74)	370 (79)	Refer.	-

	A	61 (26)	100 (21)	0,192	0,784 (0,544-1,130)
Доминантная модель	TT	69 (58)	144 (61)	Refer.	-
	TA+AA	50 (42)	91 (39)	0,550	0,872 (0,557-1,366)
Рецессивная модель	AA	11 (9)	9 (4)	0,040	0,355 (0,142-0,883)
	TA+TT	98 (91)	226 (96)	Refer.	-
АРОС3, rs2854116					
Генотипы	TT AA	35 (30)	77 (33)	Refer.	-
	CT	61 (51)	114 (48)	0,528	0,849 (0,512-1,409)
	CCGG	23 (19)	44 (19)	0,795	0,870 (0,457-1,655)
Алели	T	131 (55)	268 (57)	Refer.	-
	C	107 (45)	202 (43)	0,616	0,923 (0,674-1,263)
Доминантная модель	TT AA	35 (30)	77 (19)	Refer.	-
	TC+CC	84 (70)	158 (81)	0,203	0,855 (0,529-1,381)
Рецессивная модель	CC GG	23 (19)	44 (19)	0,995	0,962 (0,549-1,685)
	TC+TT	96 (81)	191 (81)	Refer.	-
АРОС3, rs2854117					
Генотипы	CCGG	44 (37)	101 (43)	Refer.	-
	TC	62 (52)	104 (44)	0,194	0,731 (0,455-1,173)
	TTAA	13 (11)	30 (13)	0,862	1,005 (0,479-2,109)
Алели	C	150 (63)	306 (65)	Refer.	-
	T	88 (37)	164 (35)	0,585	0,914 (0,660-1,264)
Доминантная модель	CCGG	44 (37)	101 (43)	Refer.	-
	CT+TT	75 (63)	134 (57)	0,278	0,778 (0,495-1,224)
Рецессивная модель	TTAA	13 (11)	30 (13)	0,743	1,193 (0,597-2,383)
	CT+CC	106 (89)	205 (87)	Refer.	-
МІСА, rs2596542					
Генотипы	CC	44 (37)	105 (45)	Refer.	-
	CT	53 (45)	105 (45)	0,450	0,830 (0,512-1,345)
	TT	22 (18)	25 (10)	0,045	0,476 (0,243-0,933)
Алели	C	141 (59)	315 (67)	Refer.	-
	T	97 (41)	155 (33)	0,042	0,715 (0,518-0,987)
Доминантная модель	CC	44 (37)	105 (45)	Refer.	-
	CT+TT	75 (63)	130 (55)	0,166	0,726 (0,462-1,142)
Рецессивная модель	TT	22 (18)	25 (10)	0,059	0,525 (0,282-0,977)
	CT+TT	97 (82)	210 (90)	Refer.	-
DARC, rs12075					
Генотипы	AA	37 (31)	60 (25)	Refer.	-
	AG	59 (50)	119 (51)	0,407	1,244 (0,743-2,082)
	GG	23 (19)	56 (24)	0,273	1,501 (0,796-2,834)
Алели	A	133 (56)	239 (51)	Refer.	-
	G	105 (44)	231 (49)	0,206	1,224 (0,895-1,675)
Доминантная модель	AA	37 (31)	60 (25)	Refer.	-
	AG+GG	82 (69)	175 (75)	0,268	1,316 (0,809-2,141)
Рецессивная модель	GG	23 (19)	56 (24)	0,409	1,306 (0,757-2,252)
	AG+AA	96 (81)	179 (76)	Refer.	-
MERTK, rs4374383					
Генотипы	GG	50 (42)	66 (28)	Refer.	-
	GA	47 (39)	119 (51)	0,011	1,918 (1,164-3,159)
	AA	22 (19)	50 (21)	0,118	1,722 (0,925-3,206)
Алели	G	147 (62)	251 (53)	Refer.	-

	A	91 (38)	219 (47)	0,035	1,409 (1,025-1,937)
Доминантная модель	GG	50 (42)	66 (28)	Refer.	-
	GA+AA	69 (58)	169 (72)	0,009	1,856 (1,169-2,945)
Рецессивная модель	AA	22 (19)	50 (21)	0,634	1,192 (0,682-2,083)
	GA+GG	97 (81)	185 (79)	Refer.	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

У пациентов с развившемся СП на фоне основного заболевания достоверно реже выявлялись аллели риска T (и генотип TT) rs2596542 гена MICA и G rs4374383 гена MERTK по сравнению с больными HCV без СП, при этом достоверно чаще выявлялся гетерозиготный генотип GA rs4374383 гена MERTK.

Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей 10 SNP генов у больных HCV со СП при их стратификации в зависимости от наличия/отсутствия СД2 представлен в таблице 37.

Таблица 37 – Сравнительный анализ частоты выявления генотипов и аллелей SNP 10 генов у больных HCV со СП в зависимости от наличия/отсутствия СД2

Параметр	Переменная	ХГС СД2+СП n = 79	ХГС без СД2+СП n = 156	p	OR (95 % CI)
KCNJ11, rs5219					
Генотипы	CC	25 (31)	57 (36)	Refer.	-
	TC	45 (58)	68 (44)	0,234	1,509 (0,826-2,756)
	TT	9 (11)	31 (20)	0,479	0,662 (0,275-1,594)
Аллели	C	95 (60)	182 (58)	Refer.	-
	T	63 (40)	130 (42)	0,785	0,928 (0,629-1,371)
Доминантная модель	CC	25 (31)	57 (36)	Refer.	-
	TC+TT	54 (69)	99 (64)	0,550	1,244 (0,700-2,211)
Рецессивная модель	TT	9 (11)	31 (20)	0,148	0,518 (0,233-1,151)
	TC+CC	70 (89)	125 (80)	Refer.	-
WFS1, rs10012946					
Генотипы	CC	40 (50)	58 (37)	Refer.	-
	TC	33 (42)	76 (49)	0,114	0,630 (0,355-1,118)
	TT	6 (8)	22 (14)	0,098	0,395 (0,147-1,063)
Аллели	C	113 (72)	192 (62)	Refer.	-
	T	45 (28)	120 (38)	0,033	0,637 (0,421-0,964)
Доминантная модель	CC	40 (50)	58 (37)	Refer.	-
	TC+TT	39 (50)	98 (63)	0,049	0,577 (0,334-0,998)
Рецессивная модель	TT	6 (8)	22 (14)	0,215	0,501 (0,194-1,290)
	TC+CC	73 (92)	134 (86)	Refer.	-
SLC5A2, rs9934336					
Генотипы	GG	44 (57)	93 (60)	Refer.	-
	GA	30 (39)	52 (34)	0,499	1,219 (0,686-2,167)

	AA	3 (4)	9 (6)	0,854	0,705 (0,182-2,731)
<i>Аллели</i>	G	118 (77)	238 (77)	Refer.	-
	A	36 (23)	70 (23)	0,876	1,037 (0,656-1,641)
<i>Доминантная модель</i>	GG	44 (57)	93 (60)	Refer.	-
	GA+AA	33 (43)	61 (40)	0,636	1,143 (0,656-1,992)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	3 (4)	9 (6)	0,754	0,653 (0,172-2,485)
	GA+GG	74 (96)	145 (94)	Refer.	-
PNPLA3, rs738409					. (.)
<i>Генотипы</i>	CC	37 (47)	85 (54)	Refer.	-
	CG	40 (51)	62 (40)	0,164	1,482 (0,852-2,579)
	GG	2 (2)	9 (6)	0,616	0,511 (0,105-2,479)
<i>Аллели</i>	C	114 (72)	232 (74)	Refer.	-
	G	44 (28)	80 (26)	0,609	1,119 (0,728-1,722)
<i>Доминантная модель</i>	CC	37 (47)	85 (54)	Refer.	-
	CG+GG	42 (53)	71 (46)	0,332	1,359 (0,790-2,338)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	2 (2)	9 (6)	0,434	0,511 (0,105-2,479)
	CG+CC	77 (98)	147 (94)	Refer.	-
АРОС3, rs2070666					
<i>Генотипы</i>	TT	48 (61)	96 (62)	Refer.	-
	TA	29 (37)	53 (34)	0,870	1,094 (0,619-1,935)
	AA	2 (2)	7 (4)	0,747	0,571 (0,114-2,857)
<i>Аллели</i>	T	125 (79)	245 (79)	Refer.	-
	A	33 (21)	67 (21)	0,883	0,965 (0,604-1,543)
<i>Доминантная модель</i>	TT	48 (61)	96 (62)	Refer.	-
	TA+AA	31 (39)	60 (38)	0,908	1,033 (0,593-1,800)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	2 (2)	7 (4)	0,706	0,553 (0,112-2,726)
	TA+TT	77 (98)	149 (96)	Refer.	-
АРОС3, rs2854116					
<i>Генотипы</i>	TT AA	23 (29)	54 (35)	Refer.	-
	CT	39 (49)	75 (48)	0,638	1,221 (0,655-2,276)
	CCGG	17 (22)	27 (17)	0,433	1,478 (0,679-3,221)
<i>Аллели</i>	T	85 (54)	183 (59)	Refer.	-
	C	73 (46)	129 (41)	0,316	1,218 (0,829-1,791)
<i>Доминантная модель</i>	TT AA	23 (29)	54 (35)	Refer.	-
	TC+CC	56 (71)	102 (65)	0,483	1,289 (0,717-2,318)
<i>Рецессивная модель</i>	CC GG	17 (22)	27 (17)	0,546	1,310 (0,665-2,581)
	TC+TT	62 (78)	129 (83)	Refer.	-
АРОС3, rs2854117					
<i>Генотипы</i>	CCGG	32 (40)	69 (44)	Refer.	-
	TC	37 (47)	67 (43)	0,556	1,191 (0,666-2,128)
	TTAA	10 (13)	20 (13)	0,958	1,078 (0,453-2,566)
<i>Аллели</i>	C	101 (64)	205 (66)	Refer.	-
	T	57 (36)	107 (34)	0,702	1,081 (0,725-1,613)
<i>Доминантная модель</i>	CCGG	32 (40)	69 (44)	Refer.	-
	CT+TT	47 (60)	87 (56)	0,586	1,165 (0,673-2,017)
<i>Рецессивная модель</i>	TTAA	10 (13)	20 (13)	0,864	0,986 (0,437-2,221)
	CT+CC	69 (87)	136 (87)	Refer.	-
МІСА, rs2596542					
<i>Генотипы</i>	CC	37 (47)	68 (44)	Refer.	-
	CT	31 (39)	74 (47)	0,377	0,770 (0,431-1,375)

	TT	11 (14)	14 (9)	0,559	1,444 (0,596-3,500)
<i>Алели</i>	C	105 (66)	210 (67)	Refer.	-
	T	53 (34)	102 (33)	0,853	1,039 (0,692-1,560)
<i>Доминантная модель</i>	CC	37 (47)	68 (44)	Refer.	-
	CT+TT	42 (53)	88 (56)	0,637	0,877 (0,509-1,511)
<i>Рецессивная модель</i>	TT	11 (14)	14 (9)	0,348	1,641 (0,708-3,804)
	CT+TT	68 (86)	142 (91)	Refer.	-
DARC, rs12075					
<i>Генотипы</i>	AA	19 (24)	41 (26)	Refer.	-
	AG	39 (49)	80 (51)	0,985	1,052 (0,541-2,046)
	GG	21 (27)	35 (23)	0,642	1,295 (0,601-2,788)
<i>Алели</i>	A	77 (49)	162 (52)	Refer.	-
	G	81 (51)	150 (48)	0,514	1,136 (0,775-1,666)
<i>Доминантная модель</i>	AA	19 (24)	41 (26)	Refer.	-
	AG+GG	60 (76)	115 (74)	0,832	1,126 (0,601-2,108)
<i>Рецессивная модель</i>	GG	21 (27)	35 (23)	0,588	1,252 (0,670-2,339)
	AG+AA	58 (73)	121 (77)	Refer.	-
MERTK, rs4374383					
<i>Генотипы</i>	GG	19 (24)	47 (30)	Refer.	-
	GA	42 (53)	77 (49)	0,461	1,349 (0,703-2,590)
	AA	18 (23)	32 (21)	0,533	1,391 (0,634-3,053)
<i>Алели</i>	G	80 (51)	171 (55)	Refer.	-
	A	78 (49)	141 (45)	0,392	1,182 (0,806-1,735)
<i>Доминантная модель</i>	GG	19 (24)	47 (30)	Refer.	-
	GA+AA	60 (76)	109 (70)	0,409	1,362 (0,733-2,529)
<i>Рецессивная модель</i>	AA	18 (23)	32 (21)	0,816	1,143 (0,595-2,199)
	GA+GG	61 (77)	124 (79)	Refer.	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Встречаемость аллели C rs10012946 гена WFS1 (в том числе в доминантной модели) была выше в группе больных HCV с наличием двух факторов прогрессирующего ХЗП, чем у пациентов с наличием СП, но без сопутствующего СД2.

Сравнительный анализ частоты выявления комплекса генотипов риска SNP генов KCNJ11 (rs5219 T>C), WFS1 (rs10012946 T>C) и SLC5A2 (rs9934336 G>A), показавших ассоциативные связи с риском развития СД2, у больных HCV с выраженным ФП/ЦП в зависимости от СП и ИМТ представлен в таблице 38.

Таблица 38 – Сравнительный анализ частоты выявления комплекса генотипов риска SNP генов KCNJ11, WFS1 и SLC5A2 у больных HCV с ФП F3-F4 в зависимости от ИМТ, наличия/отсутствия СП и СД2

SNP риска	Группы пациентов		p-value
	СД2-, n = 322 n/%	СД2+, n = 110 n/%	
2-3 SNP*	98/30	37/34	0,532
1 SNP**	160/50	51/46	0,547
0 SNP**	64/20	22/20	0,978
	S0, n = 25	S1-S3, n = 95	
2-3 SNP*	8/32	34/36	0,907
1 SNP**	12/48	42/44	0,911
0 SNP**	5/20	19/20	0,799
	S0, n = 25	S2-S3, n = 79	
2-3 SNP*	8/32	28/35	0,941
1 SNP**	12/48	36/46	0,986
0 SNP**	5/20	15/19	0,858
	ИМТ <25 кг/м², n = 12	ИМТ ≥25 кг/м², n = 107	
2-3 SNP*	4/33	38/35	0,867
1 SNP**	5/42	49/46	0,974
0 SNP**	3/25	20/19	0,890
	ИМТ <25кг/м², n = 12	ИМТ ≥30 кг/м², n = 72	
2-3 SNP*	4/33	33/46	0,622
1 SNP**	5/42	22/30	0,668
0 SNP**	3/25	17/24	0,794
	ИМТ <25 кг/м² + S0, n = 7	ИМТ ≥30 кг/м² + S2-S3, n = 58	
2-3 SNP*	1/14	16/28	0,764
1 SNP**	4/57	27/46	0,898
0 SNP**	2/29	15/26	0,764

При сравнительном анализе одновременного присутствия у больного генотипов риска 3-х SNP, влияющих на формирование СД2, среди пациентов с тяжелым поражением печени (F3-F4) около 50% было носителей 1-го генотипа риска SNP, за исключением группы пациентов с ожирением, в которой выше доля больных, носителей нескольких SNP риска развития СД2. Также обращает на себя внимание, что при сравнении подгрупп пациентов, стратифицированных в зависимости от наличия/отсутствия СД2, СП и ожирения, доля носителей

нескольких генотипов риска SNP выше при наличии фактора риска прогрессии HCV-индуцированного хронического заболевания печени. Статистически достоверных различий не выявлено, что, в первую очередь, вероятно обусловлено малочисленностью групп, образовавшихся при их стратификации в зависимости от факторов риска.

Сравнительный анализ частоты выявления комплекса генотипов риска генов PNPLA3 (rs738409 C>G), APOC3 (rs2854116 C>T), APOC3 (rs2854117 T>C) и APOC3 (rs 2070666 T>A), ассоциированных с риском развития НАЖБП, у больных HCV с выраженным ФП/ЦП в зависимости от СП и ИМТ, представлен в таблице 39.

Таблица 39 – Сравнительный анализ частоты выявления комплекса генотипов риска SNP генов PNPLA3 и APOC3 у больных HCV с ФП F3-F4 в зависимости от ИМТ и наличия/отсутствия СП

SNP риска	Группы пациентов		p-value
	S0, n = 25 n/%	S1-S3, n = 97 n/%	
2-4 SNP*	17/68	70/72	0,871
1 SNP**	7/28	21/22	0,685
0 SNP**	1/4	6/6	0,950
	S0, n = 25	S2-S3, n = 79	
2-4 SNP*	17/68	58/73	0,787
1 SNP**	7/28	17/22	0,691
0 SNP**	1/4	4/5	0,750
	ИМТ < 25 кг/м², n = 12	ИМТ ≥ 25 кг/м², n = 110	
2-4 SNP*	9/75	78/71	0,970
1 SNP**	1/8	27/24	0,365
0 SNP**	2/17	5/5	0,289
	ИМТ < 25кг/м², n = 12	ИМТ ≥ 30 кг/м², n = 73	
2-4 SNP*	9/75	51/70	0,984
1 SNP**	1/8	19/26	0,332
0 SNP**	2/17	3/4	0,294
	ИМТ < 25 кг/м² + S0, n = 7	ИМТ ≥ 30 кг/м² + S2-S3 n = 58	
2-4 SNP*	5/72	40/69	0,765
1 SNP**	1/14	15/26	0,836
0 SNP**	1/14	3/5	0,909

При сравнительном анализе у пациентов с тяжелым поражением печени (F3-F4) частоты выявления комплекса генотипов риска 4-х SNP, влияющих на формирование НАЖБП, выявлена высокая доля лиц (две трети больных), носителей нескольких генотипов риска исследуемых SNP вне зависимости от ИМТ, наличия/отсутствия СП и СД2. Доля пациентов, носителей 2-4 генотипов риска исследуемых SNP генов, была значимо выше ($p < 0.05$), чем доля носителей генотипа риска 1-го SNP, как при наличии СП (72% и 22%, соответственно) и повышенного ИМТ (71% и 24%, соответственно), так и при отсутствии СП (68% и 28%, соответственно) и нормальном ИМТ (75% и 8%, соответственно), за исключением самой малочисленной подгруппы лиц с ожирением и отсутствием СП ($p > 0.05$).

Таким образом, анализ распределения генотипов 10 исследуемых SNP в группе больных HCV в зависимости от наличия СД2, в том числе в сочетании или без СП, позволил выявить «кандидатный» SNP, влияющий на развитие СД2 у больных HCV – rs10012946 гена WFS1, аллель риска которого значимо чаще выявлялся в группе пациентов с СД2 при сравнении с HCV без диабета, ПК, а также достоверно чаще выявлялся у пациентов с давностью выявления ХГС > 10 лет и при сочетании СД2 со СП. В группе больных HCV с наличием СД2 также дополнительные ассоциативные связи выявлены с гетерозиготными генотипами CG rs738409 гена PNPLA3 и TC rs2854117 гена APOC3, а в группе пациентов с давностью выявления ХГС > 10 лет – с аллелью риска C rs2854116 гена APOC3. У пациентов с тяжелым поражением печени (F3-F4) выявлено преимущественно носительство нескольких генотипов риска исследуемых SNP, влияющих на формирование НАЖБП.

3.5. Создание предиктивной модели оценки риска развития неблагоприятных исходов хронического гепатита С с учетом генетического профиля пациента и коморбидной патологии, ассоциированной с прогрессией хронического заболевания печени

Итоговой целью работы было создание предиктивной модели стратификации риска развития неблагоприятных исходов ХЗП у больного ХГС как до начала ПВТ, так и после достижения УВО, с учетом выявленных генетических рисков, обусловленных SNP в «кандидатных» генах, и коморбидной патологии, клиническая значимость которой выявлена в ходе проведенного исследования. Блок-схема применения предиктивной модели стратификации рисков прогрессии ХЗП у анти-НСV-инфицированных пациентов представлена на рисунке 12.



Рисунок 12 – Блок-схема применения предиктивной модели стратификации рисков прогрессии ХЗП у анти-НСV-инфицированных пациентов

Созданная медицинская технология предусматривает на первом этапе проведение тестирования пациента с помощью интерактивного калькулятора риска развития неблагоприятного исхода ХЗП у анти-НСV-позитивных пациентов (см. Приложения Б, Д, Е). Калькулятор состоит из двух модулей, каждый из которых рассчитан для конкретного профиля пациента. При запуске программы для ЭВМ предлагается заполнить данные о наличии анти-НСV, РНК НCV в крови и наличии/отсутствии проведения ПВТ для определения профиля пациента [400].

Первый модуль калькулятора предназначен для выявления риска развития неблагоприятных исходов у больных ХГС, не получавших ПВТ (или получавших, но без достижения УВО). Как известно, согласно действующим клиническим рекомендациям по тактике ведения больных ХГС [42] ПВТ показана всем больным, независимо от стадии ФП. Рекомендуются схемы лечения, состоящие из дорогостоящих ПППД. Согласно результатам математического моделирования влияния разных стратегий ПВТ на социально-экономическое бремя ХГС к 2030 г. на примере трех субъектов РФ (Республика Саха (Якутия), Калининградская область и Республика Татарстан) было показано, что достичь существенного влияния на показатели заболеваемости и смертности, связанной с ХГС, можно только за счет перехода на безинтерферонные режимы ПВТ и постепенного увеличения охвата лечением пациентов с ХГС. Минимально возможный уровень охвата ПВТ пациентов с ХГС должен к 2030 г. составить 60 %, при этом с 2022 г. все пациенты должны были получать терапию ПППД [51]. Однако до настоящего времени, несмотря на увеличение госфинансирования, средств для охвата терапией ПППД значимой популяции больных ХГС недостаточно. В силу ограниченности финансовых ресурсов здравоохранения на лекарственное обеспечение больных ХГС в большинстве регионов РФ, важно в первую очередь в рамках реализации государственных программ, направленных на бесплатное лекарственное обеспечение таких пациентов. Исходя из вышеизложенного, основная цель создания первого модуля калькулятора – стратификация рисков прогрессирующего течения ХГС с последующим отбором первоочередных кандидатов для проведения дорогостоящей ПВТ в рамках таких программ.

Второй модуль калькулятора предназначен для пациентов с наличием анти-НСV в крови и достижением УВО в исходе успешно проведенной ПВТ. Основная цель его создания – стратификация риска развития неблагоприятных исходов у больных ХГС, уже получивших ПВТ, но у которых, несмотря на достижение УВО, сохраняется риск прогрессии ХЗП. Благодаря использованию ТФ, у значимой части больных ХГС выявлена жировая инфильтрация печени, высокая распространенность которой сохранялась и в отдаленном периоде после достижения УВО. Фиброэластометрия не является рутинной методикой в клинической практике, однако, в свете полученных результатов при выполнении исследования, она стала одним из ключевых компонентов разработанной медицинской технологии, результаты которой учитываются при стратификации риска во втором модуле.

В двух модулях риск неблагоприятного исхода хронического заболевания печени стратифицируется, как высокий, вне зависимости от других данных пациента, если значения фиброэластометрии соответствуют стадиям ФП F3-F4 или по данным УЗИ диагностируется ЦП. Применение первого модуля калькулятора для больных ХГС с диагностированным тяжелым поражением печени (F3/F4) нецелесообразно, т.к. эти пациенты являются первоочередными кандидатами для проведения ПВТ. Во втором модуле калькулятора при расчете риска акцент делается на результаты ТФ в динамике, при этом высокий риск прогрессии ХЗП определяется без учета иных факторов пациента при наличии после лечения ФП F3-F4 и СП S2-S3.

Первый модуль калькулятора включает 15 параметров (см. рисунок 13) [400], второй модуль – 21 параметр пациента (см. рисунок 14) [400], каждый из которых оценивается от 0 до 4 баллов, что отражает силу влияния параметра на формирование неблагоприятного исхода ХЗП. В зависимости от полученного результата программа определит категорию риска развития неблагоприятного исхода ХЗП у больного ХГС (низкий, средний, высокий) как с достижением УВО, так и у не получившего ПВТ или не достигшего УВО на фоне ранее проводимой ПВТ. В соответствии со стратифицированным риском будет выдан результат с

соответствующими риску рекомендациями (см. Приложения Д и Е).

№	Наименование	Ввод данных
1	Возраст, лет	<input type="text"/>
2	Пол	<input type="text" value="▼"/>
3	Рост, см	<input type="text"/>
4	Вес, кг	<input type="text"/>
5	Давность выявления анти-НСV в крови, лет	<input type="text"/>
6	Стадия фиброза печени (F) по данным неинвазивных методов диагностики и/или пункционной биопсии печени	<input type="text" value="▼"/>
7	Аспаратаминотрансфераза (АсАТ) в крови, Ед/л	Уровень активности АсАТ, Ед/л <input type="text"/>
		Верхняя граница референсных значений АсАТ, Ед/л <input type="text"/>
8	Аланинаминотрансфераза (АлАТ) в крови, Ед/л	<input type="text"/>
9	Тромбоциты в крови, $10^9/л$	<input type="text"/>
10	Альфа-фетопротеин в крови, МЕ/мл	<input type="text" value="▼"/>
11	УЗИ органов брюшной полости	<input type="text" value="▼"/>
12	Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	<input type="text" value="▼"/>
13	Нарушение углеводного обмена	<input type="text" value="▼"/>
14	Ко-инфекция с HBV/HDV, HIV	<input type="text" value="▼"/>
15	Семейный анамнез (цирроз печени, рак печени у ближайших родственников)	<input type="text" value="▼"/>

Показать результат

Рисунок 13 – Первый модуль калькулятора риска развития неблагоприятного исхода ХЗП у анти-НСV-положительных пациентов, профиль пациента: «Хронический гепатит С, без противовирусной терапии в анамнезе» (Представлена третья страница интерфейса первого модуля программы)

№	Наименование	Ввод данных
1	Возраст, лет	<input type="text"/>
2	Рост, см	<input type="text"/>
3	Вес, кг	<input type="text"/>
4	Гепатомегалия	<input type="text"/>
5	Артериальная гипертензия	<input type="text"/>
6	Стигмы злоупотребления алкоголем (сетка РМ. LeGo в модификации Жаркова О.Б., Огурцова П.П., Мосеева Б.С.): <input checked="" type="checkbox"/> желтый цвет и расширенная сеть мелких капилляров <input checked="" type="checkbox"/> тремор кистей рук <input checked="" type="checkbox"/> телеангиомазия <input checked="" type="checkbox"/> артериальная гипертензия, аритмия <input checked="" type="checkbox"/> метаболическая <input checked="" type="checkbox"/> желтушность <input checked="" type="checkbox"/> пальмарная эритема <input checked="" type="checkbox"/> желтое покраснение конъюнктивы <input checked="" type="checkbox"/> ринофимия <input checked="" type="checkbox"/> желтоливая <input checked="" type="checkbox"/> дефицит массы тела <input checked="" type="checkbox"/> сонливость <input checked="" type="checkbox"/> увеличение оксалауровня железа <input checked="" type="checkbox"/> мышечная атрофия <input checked="" type="checkbox"/> поведенческие реакции <input checked="" type="checkbox"/> контрактура Дюпюитра <input checked="" type="checkbox"/> интертрихоидная сыпь на лице, ладоней	<input type="text"/>
7	Аспартатаминотрансфераза (АсАТ) в крови, Ед/л	Уровень активности АсАТ, Ед/л <input type="text"/> Верхняя граница референсных значений АсАТ, Ед/л <input type="text"/>
8	Аланинаминотрансфераза (АлАТ) в крови, Ед/л	<input type="text"/>
9	Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) и щелочная фосфатаза (ЩФ) в крови, Ед/л	<input type="text"/>
10	Общий билирубин в крови, ммоль/л	<input type="text"/>
11	Тромбоциты в крови, $10^9/л$	<input type="text"/>
12	Альбумин в крови, г/л	<input type="text"/>
13	Увеличение среднего объема эритроцитов (по данным гемограммы)	<input type="text"/>
14	Дислипидемия (увеличение триглицеридов, снижение уровня липопротеинов высокой плотности)	<input type="text"/>
15	Нарушение углеводного обмена	<input type="text"/>
16	УЗИ органов брюшной полости	<input type="text"/>
17	Эзофагогастродуоденоскопия	<input type="text"/>
18	Диагностика фиброза печени по данным фиброэластографии до лечения	оставить поле пустым, если неизвестно <input type="text"/>
19	Диагностика стеатоза печени по данным фиброэластографии до лечения	оставить поле пустым, если неизвестно <input type="text"/>
20	Диагностика фиброза печени по данным фиброэластографии через 6 и более месяцев после противовирусной терапии	оставить поле пустым, если неизвестно <input type="text"/>
21	Диагностика стеатоза печени по данным фиброэластографии через 6 и более месяцев после противовирусной терапии	оставить поле пустым, если неизвестно <input type="text"/>

Показать результат

Рисунок 14 – Второй модуль калькулятора риска развития неблагоприятного исхода ХЗП у анти-HCV-положительных пациентов, профиль пациента:

«Хронический гепатит С, достижение УВО в исходе ПВТ»

(Представлена третья страница интерфейса модуля № 2 программы)

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022666447 «Калькулятор риска развития неблагоприятного исхода хронического заболевания печени у анти-HCV-положительных пациентов»,

зарегистрированное в Реестре программ для ЭВМ 01 сентября 2022 г. (см. Приложение Б) [400].

После получения результата тестирования на схемах, изображенных в приложениях Ж и И, предлагается дальнейший алгоритм действий врача с учетом рекомендаций, представленных в калькуляторе. Исходя из приоритета профилактики в сфере охраны здоровья, что регламентировано Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 (с изменениями и дополнениями с 01.03.2023 [26]), необходимо проведение мероприятий по предупреждению и раннему выявлению социально значимых заболеваний, к которым относятся ХГС, НАЖБП и СД2. Компонентом алгоритма является генетическое тестирование пациента при конкретных клинических ситуациях, направленное на определение генотипов SNP, которые продемонстрировали свою клиническую значимость в риске развития НАЖБП и СД2, как в общей популяции, так и в популяции больных ХГС, включенных в проведенное исследование.

Алгоритм действий врача А1 (см. Приложение Ж) предназначен для ведения больных ХГС, не получавших ПВТ или не достигших УВО в результате ранее проведенной ПВТ. Данный алгоритм дополняет рекомендации с учетом наличия/отсутствия клинически значимых факторов риска прогрессии ХЗП, выявленных в ходе проведенного исследования. В первый модуль калькулятора не внесён в качестве параметра СП, т.к. данное сопутствующее состояние, как правило, целенаправленно не диагностируется больным ХГС. Поэтому в алгоритме действий врача при его наличии и степени выраженности, с учетом генетического риска, уточняется очередность проведения данным пациентам ПВТ. Кроме того, алгоритм дополнительно учитывает генетические риски СД2 при определении категории пациента в качестве кандидата для проведения ПВТ.

Так как имеется высокая распространенность и выраженность СП у больных ХГС даже после достижения УВО, что также является фактором прогрессии хронического заболевания печени до ЦП и ГЦК, во втором алгоритме (см. Приложение И) стратифицируется риск развития неблагоприятного исхода ХЗП на основании клинически значимой коморбидной патологии. Акцент делается на

выявлении лиц, кому показано проведение ПБП, которая до настоящего времени является золотым стандартом диагностики НАСГ [13, 23, 106].

При составлении алгоритма были учтены санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней 3.3686-21 (Приложение 16 [35]) о необходимости регулярного тестирования крови больных с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени на наличие HBsAg в крови, а также – клинические рекомендации по тактике ведения больных ХГС, НАЖБП, СД2 [13, 23, 37, 42]. Необходимо брать во внимание сохранение риска развития ГЦК у больных ХГС, несмотря на достижении УВО после проведенной ПВТ [20, 84, 97, 215, 305], в алгоритме одной из рекомендаций является ежегодное определение уровня АФП в крови - независимого предиктора риска, прогрессии и выживаемости при ГЦК [68, 394].

Таким образом, созданная предиктивная модель представляет собой персонифицированный алгоритм динамического мониторинга пациентов с хронической HCV-инфекцией в зависимости от факта наличия/отсутствия ПВТ в анамнезе.

3.6. Создание медицинской технологии, позволяющей проводить фармакоэкономически обоснованный выбор схемы терапии больных хроническим гепатитом С

Согласно опубликованным данным, в РФ наиболее часто встречается инфицирование субтипом 1b (57 %) и генотипом 3 (30%) HCV [249]. Наиболее трудно поддающимися лечению являлись больные ХГС, инфицированные генотипом 1 HCV. С появлением ПППД существенно расширились терапевтические возможности лечения ХГС. На территории РФ зафиксировано преобладание генотипа 1b HCV с чем связано наличие обширного числа схем лечения, направленных на терапию данного варианта HCV, что и обусловило разработку медицинской технологии, которая позволит проводить фармакоэкономический анализ и выбор оптимальной схемы терапии пациентов с ХГС, учитывающей индивидуальный «портрет» пациента и эффективность лечения определенным вариантом ПВТ, эпидемиологической обстановки в регионе и наличия должного количества бюджетных средств [401].

Созданное приложение позволяет врачам обращаться к базе данных медицинских рекомендаций, содержащих различные медикаментозные подходы к лечению HCV, а также делает возможным доступ к следующему функционалу:

- расчет стоимости различных схем медикаментозной терапии для достижения УВО;
- расчет стоимости терапии пациентов с различными характеристиками заболевания (стадия фиброза по шкале METAVIR, ответ на уже пройденную терапию);
- расчет доли пациентов с отрицательной динамикой после проведения конкретной схемы терапии;
- подбор оптимальной схемы ПВТ для каждой из анализируемых групп пациентов исходя из стоимости лечения необходимого для достижения УВО;

- ранжирование стоимости анализируемых схем ПВТ по возрастанию цены – более низкий ранг обозначает большую валидность для конкретной группы пациентов по исходя из эффективности и итоговой стоимости лечения.

Описанные схемы ПВТ для терапии пациентов, инфицированных генотипом 1b HCV имеют различный уровень эффективности, зависящий от профиля пациента, стадии поражения печени (ФП F2-F4 по METAVIR) и опыта предыдущего лечения (без опыта лечения или с неудачной предшествующей двойной терапией). Основные различия заключаются в продолжительности, наличием/отсутствием рибавирина и рядом других параметров актуальных при выборе терапии.

Внедрение описанного подхода с возможностью лаконичного выбора различных схем терапии исходя из стоимости и эффективности предложенного лечения поможет снизить финансовую нагрузку. Основным критерием эффективности служит частота достижения УВО равнозначного излечению от ГС, для которого доказано позитивное влияние на снижение рисков развития тяжелых исходов ХГС (ЦП, ГЦК) (см. таблицу 40) [17].

Выбор наиболее подходящей схемы терапии зависит от общего количества пациентов конкретного профиля в выбранном регионе и от финансовых возможностей. Пример, демонстрирующий оптимальный выбор схемы терапии и расчета необходимого бюджета для достижения максимального количества вылеченных пациентов в рамках модельного региона, где зарегистрированы 150 больных ХГС, инфицированных генотипом 1b HCV, каждого профиля приведен в таблице 41 [17].

Расчет от имеющегося бюджета позволяет наиболее рационально распределить финансирование на лечение пациентов разного профиля.

В таблице 42 представлен пример с аналогичным диагнозом и условиями, но основная задача заключается в выборе лечения с наименьшей стоимостью при бюджете в 10 млн. руб [17].

Имея данные о доступном бюджете программа рассчитывает схемы с наименьшей стоимостью УВО и также предоставляет на выбор альтернативные

схемы терапии, куда входят следующие показатели: стоимость лечения, результативность лечения исходя из доли пациентов с вероятным достижением УВО, расчет стоимости на 1 пациента, общая длительность курса, возможное число пролеченных пациентов в рамках доступного бюджета, ожидаемое число вылеченных пациентов в рамках доступного бюджета, количество пациентов, с потребностью в повторной терапии (УВО не достигнут). Схемы терапии представлены в порядке возрастания по показателям стоимости УВО для каждой из 12 категорий пациентов.

В зависимости от доступного бюджета рассчитывается стоимость достижения УВО при альтернативных схемах терапии. Для каждой из 12 категорий пациентов схемы терапии представлены в порядке возрастания по стоимости УВО. Информация о стоимости терапии и количестве потенциально вылеченных пациентов при диагнозе ХГС (генотип 1b) со степенью ФП F2 представлена в таблице 43 [17].

Таблица 40 – Параметр эффективности ПВТ (доля пациентов с УВО), заложенные в работу фармакоэкономического калькулятора

Опыт двойной терапии	Стадия ФП METAVIR	NVR/r+PegIFN α 2a/PegIFN α 2b+RBV		SMV+PegIFN α 2a/PegIFN α 2b/ce PEG-IFN α 2b+RBV	SOF+PegIFN α 2a/PegIFN α 2b+RBV	DCV+ASV [185]	DCV+SOF [281]	OBV+PTV/r+DSV	SMV+SOF
Без опыта лечения	F2	85% [1]	88% [144]	84% [98]	89%	100%	99% [138]	97% [199]	
	F3	75% [1]	81% [144]	84% [98]	89%	100%	99% [138]	97% [199]	
	F4	н/д	71% [144]	67% [98]	91%	100%	100% [284]	98% [147]	
Ранее рецидив	F2	67% [1]	88% [143]	н/д	н/д	100%	100% [62]	95% [199]	
	F3	53% [1]	87% [143]			100%	100% [62]	95% [199]	
	F4	н/д	85% [143]			100%	100% [284]	98% [147]	
Ранее частичный ответ	F2	н/д	79% [391]	н/д	81%	100%	100% [62]	95% [199]	
	F3	н/д	50% [391]		81%	100%	100% [62]	95% [199]	
	F4	н/д	82% [391]		81%	100%	100% [146]	98% [147]	
Ранее отсутствие ответа	F2	н/д	66% [391]	н/д	82%	100%	100% [62]	95% [199]	
	F3	н/д	38% [391]		82%	100%	100% [62]	95% [199]	
	F4	н/д	31% [391]		82%	100%	100% [284]	98% [147]	

Примечание. Сокращения: PegIFN – пегилированный интерферон, сеPEG-IFN-цеПЕГ интерферон, RBV – рибавирин, NVR/r – нарлапревир, усиленный ритонавиром, SMV – симепревир, SOF – софосбувир, DCV – даклатасвир, ASV – асунапревир, OBV – омбитасвир, PTV/r – паритапревир, усиленный ритонавиром, DSV – дасабувир; н/д – нет данных.

Таблица 41 – Пример расчетов фармакоэкономического калькулятора для модельного региона на основании данных о количестве пациентов

Профили пациентов		Кол-во пациентов	Схема с минимальной стоимостью УВО	Стоимость курса лечения с минимальной стоимостью УВО, руб.	Ожидаемая доля пациентов, достигших УВО, %	Ожидаемое число пациентов, достигших УВО, чел.	Ожидаемое число пациентов, не достигших УВО, чел.	Стоимость достижения УВО, руб.	Стоимость терапии группы пациентов, руб.	
F2	Без опыта лечения	150	NVR+RBV+ r+PegIFN-2b	542 160	85	128	23	629 316	81 324 000	431 713 800
	Рецидив после ДТ	150	SMV+RBV+ SepegIFN-2b	636 840	88	132	18	705 178	95 526 000	
	Частичтный ответ на ДТ	150	DCV+SOF	849 546	100	150	0	849 545	127 431 900	
	Нулевой ответ на ДТ	150	DCV+SOF	849 546	100	150	0	849 545	127 431 900	
F3	Без опыта лечения	150	NVR+RBV+ r+PegIFN-2b	542 160	75	113	38	722 880	81 324 000	

	Рецидив после ДТ	150	SMV+RBV+ CepегIFN-2b	636 840	87	131	20	717 963	95 526 000	431 713 800
	Частичтный ответ на ДТ	150	DCV+SOF	849 546	100	150	0	849 545	127 43 1 900	
	Нулевой ответ на ДТ	150	DCV+SOF	849 546	100	150	0	849 545	127 43 1 900	
F4	Без опыта лечения	150	DCV+SOF	849 546	100	150	0	849 545	127 43 1 900	431 713 800
	Рецидив после ДТ	150	SMV+RBV+ CepегIFN-2b	636 840	85	128	23	749 223	95 526 000	
	Частичтный ответ на ДТ	150	DCV+SOF	849 546	100	150	0	849 545	127 43 1 900	
	Нулевой ответ на ДТ	150	DCV+SOF	849 546	100	150	0	849 545	127 43 1 900	

Примечание: цены были актуальны на 2016 г.

Таблица 42 – Пример расчетов фармакоэкономического калькулятора для модельного региона на основании данных об имеющемся бюджете*

Профили пациентов		Схема с минимальной стоимостью УВО	Стоимость курса лечения с минимальной стоимостью УВО, руб.	Стоимость достижения УВО на 1 пац-та, руб.	Ожидаемая доля пациентов, достигших УВО, %	Возможное число пролеченных пац-в, чел.	Ожидаемое число вылеченных пациентов, чел.
F2	Без опыта лечения	NVR+RBV+ r+PegIFN-2b	542 160	629 316	85	18	15
	Рецидив после ДТ	SMV+RBV+ СepegIFN-2b	636 840	705 178	88	16	14
	Частичтный ответ на ДТ	DCV+SOF	849 546	849 545	100	12	12
	Нулевой ответ на ДТ	DCV+SOF	849 546	849 545	100	12	12
F3	Без опыта лечения	NVR+RBV+ r+PegIFN-2b	542 160	722 880	75	18	14
	Рецидив после ДТ	SMV+RBV+ СepegIFN-2b	636 840	717 963	87	16	14

	Частичтный ответ на ДТ	DCV+SOF	849 546	849 545	100	12	12
	Нулевой ответ на ДТ	DCV+SOF	849 546	849 545	100	12	12
F4	Без опыта лечения	DCV+SOF	849 546	849 545	100	12	12
	Рецидив после ДТ	SMV+RBV+ CeregIFN-2b	636 840	749 223	85	16	14
	Частичтный ответ на ДТ	DCV+SOF	849 546	849 545	100	12	12
	Нулевой ответ на ДТ	DCV+SOF	849 546	849 545	100	12	12

*Примечание: * цены на препараты были актуальны на декабрь 2016*

Таблица 43 – Пример расчетов стоимости и рациональности разных схем терапии у пациентов с ХГС (генотип 1b) со степенью фиброза печени F2 для модельного региона на основании данных об имеющемся бюджете*

		Стоимость курса терапии руб.	Доля пациентов, с вероятностью достижения УВО, %	Длительность терапии (недели)	Стоимость достижения УВО на 1 пац-га, руб.	Возможное число пролеченных пац-в, чел.	Ожидаемое число вылеченных пац-в, чел.	Кол-во пац-в, нуждающихся в повторном лечении (УВО не достигнут), чел.	
F2	Схема 1	SMV+RBV+ PegIFN-2a	713 520	88	24	792 504	14	13	1
	Схема 2	SMV+RBV+ PegIFN-2b	709 560	88	24	788 170	14	13	1
	Схема 3	SMV+RBV+Сепе gIFN-2b	636 840	88	24	708 570	16	14	2
	Схема 4	NVR+RBV+r+Pe gIFN-2a	546 120	85	24	633 817	18	16	2
	Схема 5	NVR+RBV+r+Pe gIFN-2b	546 120	85	24	629 316	18	16	2
	Схема 6	SOF+RBV+PegIF N-2a	604 260	84	12	719 357	17	14	3
	Схема 7	SOF+RBV+PegIF N-2b	604 260	84	12	717 000	17	14	3
	Схема 8	PTV/RTV+OBV+ DBV	935 001	99	12	944 445	11	11	0

	Схема 9	SMV+SOF	990 000	97	12	1 020 618	10	10	0
	Схема 10	DCV+SOF	849 546	100	12	849 545	12	12	0
	Схема 11	DCV+SOF	780 000	89	24	876 404	13	11	2

Примечание: цены на препараты были актуальны на декабрь 2016 г.

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017613000 «Фармакоэкономический калькулятор», зарегистрированное в Реестре программ для ЭВМ 07 марта 2017 г. (см. Приложение В) [401].

Создание специализированных приложений подобных разработанному фармакоэкономическому калькулятору позволит специалистам осуществлять подбор корректной терапии с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Это снизит нагрузку на структуры здравоохранения, в том числе поспособствует более грамотному распределению бюджетных средств, а также улучшит качество жизни пациентов, обеспечивая их наиболее эффективными схемами терапии.

3.7. Обсуждение

ХГС занимает одно из ключевых мест по тяжести экономического бремени, связанного с неблагоприятными исходами ХЗП, а также внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции, которые ухудшают качество жизни еще до формирования ЦП [89, 330]. На общую выживаемость пациентов с хронической HCV-инфекцией оказывают влияние как ХЗП, так и внепеченочные проявления. Показано, что у анти-HCV-положительных лиц значительно выше смертность от болезней печени и внепеченочных заболеваний по сравнению с HCV-серонегативными пациентами, а в группе лиц с наличием анти-HCV в крови риск развития различных неблагоприятных исходов выше у лиц с наличием РНК HCV в крови по сравнению с лицами, у которых отсутствует вирусемия [207].

HCV-индуцированное ХЗП характеризуется медленной прогрессией. Темпы прогрессирования заболевания увеличиваются преимущественно спустя 20 лет от момента инфицирования. На скорость прогрессии ФП оказывают влияние разные факторы, в том числе и образ жизни пациента [156], в связи с чем необходимо учитывать сопутствующую патологию при принятии решения о тактике ведения пациента. В первую очередь интерес представляет изучение особенностей течения HCV-индуцированного ХЗП на фоне коморбидности, т.е. состояний, связанных с ним единым патогенетическим механизмом, чему посвящено данное исследование.

Для достижения цели и реализации поставленных задач исходно в исследовании проанализированы данные первичной медицинской документации 833 больных с подтвержденным ХГС без коинфекции с HBV- и HIV-инфекциями. На момент окончания исследования исследуемая когорта больных ХГС – лица преимущественно старше 40 лет (50 % – в возрасте от 40 до 60 лет). Полученные данные согласуются с результатами крупных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о преобладании в популяции больных ХГС лиц трудоспособного возраста [163, 249]. Анализ половозрастной структуры больных ХГС, поступавших в инфекционные стационары г. Москвы еще в 2010 г. [52], показал, что ХГС с разными стадиями ФП (включая F4) в основном регистрируется

у лиц трудоспособного возраста. В структуре госпитализированных пациентов доля больных с HCV-индуцированным ЦП составила 15%. Средний возраст пациентов с ХГС F0-F3 - 37 лет, а пациентов с формированием ЦП в исходе ХГС – 45 лет. Доля больных ХГС с ФП F2-F4 - 43 %. В проведенном исследовании ФП \geq F2 диагностирован у большинства (59 %) больных, среди них ФП F3-F4 выявлен у 40 %. Как в общей группе (ФП F0-F4), так и в группе пациентов с ФП F1-F4 достоверно чаще встречались мужчины, в то время как при отсутствии ФП (F0) доля женщин была выше ($p > 0,05$). Как видно из представленных данных, количество пациентов с прогрессирующим ФП увеличивается, что подтверждает увеличение бремени ГС.

Анализ генетической структуры HCV подтвердил ранее опубликованные данные о распространенности генотипов HCV в РФ [249]: больные ХГС инфицированы преимущественно генотипами 1 и 3 HCV.

При анализе данных первичной медицинской документации анти-HBV core IgG в крови выявлены у одной трети больных, что свидетельствует в отсутствие HBsAg в крови о ранее перенесенной пациентами HBV-инфекции. Для оценки вклада ранее перенесенной HBV-инфекции в прогрессию ХЗП у больных ХГС проанализирована частота встречаемости анти-HBV core IgG у лиц с разными стадиями ФП. В подгруппах пациентов с наличием и отсутствием в крови специфических антител к core-Ag HBV с одинаковой частотой встречались пациенты с тяжелым поражением печени (F3-F4).

Обращает на себя внимание обнаружение у пациентов со стадиями ФП F0-F3 тромбоцитопении, лабораторного маркера ЦП, а также повышенных уровней АФП, скринингового маркера ГЦК, что свидетельствует о необходимости динамического мониторинга уровня данных маркеров у больных ХГС вне зависимости от стадии ФП.

Проведенный анализ позволил выявить у пациентов с разной выраженностью ФП высокую распространенность (64 %) сопутствующей патологии, из них в 65 % случаев зарегистрировано две и более патологий. Наиболее часто встречались болезни эндокринной системы и расстройства питания (59 %), заболевания органов

ЖКТ (36 %), сердечно-сосудистой (33 %) и мочеполовой систем (20 %). Высокая доля больных с болезнями эндокринной системы и расстройствами питания в данном исследовании, вероятно, обусловлена концентрированием при наборе пациентов на одном из этапов исследования для достижения поставленной цели на больных ХГС с фенотипическими признаками повышенного ИМТ. Мультиморбидность достоверно чаще регистрировалась у больных ХГС с исходом в ЦП, как и большинство нозологических форм (при этом значимо чаще выявлялись повышенный ИМТ, нарушения углеводного обмена, ЖКБ/хронический холецистит, артериальная гипертензия, онкологические заболевания). Полученные результаты согласуются с данными о распространенности и профиле сопутствующей патологии у больных ХГС других российских исследователей, работы которых опубликованы в 2018-2022 гг. [6, 11, 36, 47].

Таким образом, популяция больных ХГС, включенных в исследование, – трудоспособного возраста, преимущественно с выраженным ФП, с высокой долей сопутствующей патологии, среди которой преобладает мультиморбидность.

Далее у больных ХГС была проанализирована наиболее значимая сопутствующая патология, патогенетически связанная с хронической HCV-инфекцией. Проведенный анализ первичной медицинской документации позволил выявить высокую долю коморбидности, которая по данным научной литературы оказывает влияние на прогрессию HCV-ассоциированного ХЗП – СП, ожирение, СД2, а также УАПБД.

Многочисленными исследованиями продемонстрировано наличие у части, длительно инфицированных HCV пациентов сопутствующих метаболических заболеваний (СП, СД, ожирение, метаболический синдром), которые могут способствовать прогрессированию ХЗП и повышать общую смертность. Наибольший интерес представляет высокая распространенность СП, возникновение которого обусловлено действием ряда факторов. Помимо влияния вирусных белков при инфицировании генотипом 3 HCV на ряд внутриклеточных процессов, связанных с модуляцией метаболизма липидов, развитие жировой инфильтрации печени у больных ХГС может быть связано с такими

сопутствующими факторами, как ожирение, злоупотребление алкоголем, дислипидемия, нарушение углеводного обмена [61, 100, 323].

Сочетание МАЖБП и ХГС нередко является причиной развития ФП с последующим прогрессированием в ЦП. На фоне воспалительных процессов в тканях печени, нарушений липидного обмена и ожирения в последующем может развиваться СП. Жировая инфильтрация печени является одной из основных этиологических причин развития ФП, ЦП, ГЦК, что делает её важным диагностическим критерием степени выраженности СП [367]. Даже после достижения УВО, развившийся в ходе основного заболевания СП, в значительной мере является риском развития СД2, ССЗ и атеросклероза артерий. При этом, даже в случае нормальных показателей ИМТ у пациентов с ХГС на фоне нарушений липидного обмена может развиваться СП, что также связано с более высоким индексом гистологической активности, ускоряющим прогрессирование заболевания. В гепатоцитах происходит нарушение липидного обмена по причине «стеатозогенного» воздействия структурных вирусных пептидов, по этой причине у значительной части больных ХГС (35-70%) регистрируется вирус-индуцированная жировая болезнь печени [115, 137, 218, 272, 336].

Патологию печени можно выявить с помощью биопсии, но высокая распространенность СП у больных ХГС, делает методику транзиентной фиброэластометрии крайне актуальной неинвазивной методикой диагностики степени выраженности жировой инфильтрации печени. Метод ТФ позволяет избежать ПБП и имеет преимущества перед УЗИ в силу большей вероятности верификации как СП, так и ФП. Аппарат Fibroscan – FS-502 с помощью дополнительной функции CAPTM позволяет провести количественную оценку СП. При выявлении СП ≥ 1 , ≥ 2 и 3 с помощью ТФ показатели AUC ROC (площадь под кривой ошибок) были зарегистрированы в диапазонах 0,77–0,97, 0,638–0,92 и 0,67–0,83 соответственно, что позволяет использовать этот метод и для количественной оценки степени выраженности СП [258]. Было показано, что этиология ВГ (HCV, HBV) не влияет на показатели CAPTM с точки зрения точности и специфичности и не вносит различия в оценку степени СП, а степень СП не влияет на оценку стадии

ФП [13, 195]. Таким образом, диагностика патологических изменений в тканях печени в исследовании базировалась на результатах ТФ с функцией CAPTM, обладающей высокой диагностической точностью как при ХГС, так и при НАЖБП [128, 195].

С учетом данных литературы о роли метаболических нарушений в прогрессировании ХЗП проведен сравнительный анализ тяжести течения ХГС у больных с наличием и отсутствием коморбидной патологии.

По данным сравнительного анализа характеристик больных ХГС с наличием и отсутствием СП, в группе пациентов с наличием жировой инфильтрации печени был выше средний возраст ($p = 0,0006$), чаще встречались мужчины ($p = 0,377$) и лица с F2-F4 ($p < 0,0001$). Более высокая частота выявления СП регистрировалась у пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3 HCV, однако статистические различия не достоверны, поэтому можно говорить лишь о выявленной тенденции.

Учитывая высокую долю СП (68 %), проведена оценка степени выраженности ЖБП у 327 пациентов в сопоставлении с выраженностью ФП и результатами расширенного биохимического исследования крови, включающего определение липидного профиля.

Средние значения уровня активности АлАТ и АсАТ в крови были выше референсных значений, при этом несколько выше активность трансаминаз зарегистрирована при наличии СП. Следует отметить, что как в отсутствие СП, так и при его наличии, в группе больных ХГС выявлена часть (в среднем 25 %) пациентов с нормальной активностью трансаминаз в крови, что согласуется с данными литературы. По данным опубликованного в 2020 г. мета-анализа (11 исследований, $n = 4084$ НАЖБП), посвященного оценке суммарной доли пациентов с НАЖБП и нормальной активностью АлАТ в крови, у 25 % пациентов с НАЖБП и 19 % пациентов с НАСГ уровень активности трансаминаз не превышал референсные значения [224]. Данное обстоятельство следует учитывать при ведении пациентов с жировой болезнью печени как вирусной, так и невирусной этиологии.

Средние значения остальных исследуемых показателей крови (липидный профиль, гликированный гемоглобин, общий белок, альбумин) в подгруппах

больных ХГС с наличием и отсутствием СП в обеих подгруппах не превышали референсных значений. Средние значения большинства исследуемых показателей липидного профиля в подгруппах больных ХГС при их стратификации в зависимости от ИМТ и наличия/отсутствия СД2 соответствовали нормальным значениям. Значимо чаще ($p < 0,05$) у лиц с избыточной массой тела и ожирением разной степени выраженности по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес, регистрировалось повышение уровня ТГ и снижение уровня ЛПВП. Значения ЛПНП у большинства пациентов варьировали в диапазоне «выше оптимального уровня» (в том числе в группе пациентов с нормальным ИМТ). Несмотря на ряд достоверных различий в липидном профиле пациентов разных подгрупп, полученных при сравнительном анализе, результаты исследования не позволяют выявленные изменения липидного профиля пациентов считать достоверным маркером наличия СП у больных ХГС.

По данным ТФ, только у 10 % пациентов отсутствовали как ФП, так и СП (F0 + S0). Выявлена сопряженность СП с ФП F2-F4. Существенную долю как при ФП F0-F1 (77 %), так и при F2-F4 (85 %), составили пациенты с выраженным СП S2-S3.

Как известно, ведущим фактором риска НАЖБП является ожирение [13, 23, 106]. Ранее было показано, что высокий ИМТ ассоциируется с выраженностью СП и у больных ХГС, при этом не только ожирение, но и предожирение рассматривают как независимые факторы риска развития жировой инфильтрации печени [10, 166]. В связи с этим далее проведена оценка сопряженности разного ИМТ с выраженностью фиброза и стеатоза печени. В группе пациентов с F0 и S0 зарегистрирована максимальная доля лиц с нормальным ИМТ (51 % и 55 % соответственно); напротив, повышенный ИМТ ассоциировался с выраженностью фиброза и стеатоза печени. Так, доля пациентов с тяжелым ФП (F3-F4) и выраженным СП (S2-S3) была достоверно ниже в группе пациентов с нормальным ИМТ (ФП: 14 % против 52 % при ожирении 1-3 ст., $p < 0,0001$; СП: 16 % против 80 % при ожирении 1-3 ст., $p < 0,0001$). Поскольку в группе пациентов с НАЖБП наиболее частыми причинами смертности являются ССЗ и ХЗП (ЦП, ГЦК) [99], а в

ходе исследования выявлена высокая распространенность ожирения при тяжелом поражении печени, больным ХГС с повышенным ИМТ необходимо регулярно проводить сочетанную диагностику фиброза и стеатоза печени.

С учетом данных литературы о значимом влиянии СД2 на риск формирования ЦП, в том числе и у больных ХГС [58, 94, 317, 360, 369], проанализирована ассоциация СП с нарушениями углеводного обмена. Проведенное дополнительное обследование в рамках протокола, разработанного в НИР, а также данные представленной медицинской документации позволили в исследуемой когорте у 18 % больных ХГС выявить нарушения углеводного обмена (среди них 94 % – СД2, 6 % – нарушенная толерантность к глюкозе). Доля СД2, независимого фактора риска формирования жировой болезни печени, в общей группе составила 16 %. Как и ожирение, СД2 достоверно чаще регистрировался у больных с ЦП (27 % против 13% при ФП F0-F3, $p < 0,0001$). Сочетанная патология, СД2 и ожирение, которое является наиболее важным фактором риска развития СД2 [37], обнаружена у 19 % больных и также достоверно чаще выявлялась при ЦП (38 % против 13 % при ФП F0-F3). Кроме того, в группе больных ХГС с исходом в ЦП значимо выше доля больных с сопутствующим СД2 (41 % против 18 % при отсутствии СД), что согласуется с данными научной литературы и позволяет рассматривать СД2 как неблагоприятный фактор риска прогрессирующего течения ХЗП [6, 11, 47, 108, 254].

СП различной степени был выявлен преимущественно у лиц с F2-F4 и пациентов с повышенным ИМТ. СП был чаще зарегистрирован в группе ХГС+СД2, чем в группе пациентов без СД (81 % и 56 %, соответственно; $p < 0,001$), СП S3 чаще встречался у пациентов с наличием диабета (69 % против 47 % при отсутствии СД2, $p = 0,003$).

Риск развития тяжелого ФП в группах ХГС+СП в зависимости от наличия СД2 имел большие различия. При наличии СП достоверно чаще у больных без СД2 диагностировали F0, а у пациентов с СД2 – ЦП ($p < 0,05$). При наличии СД2 доминировали пациенты с F4 и S3 по сравнению с группой больных, у которых отсутствовало данное нарушение углеводного обмена. Полученные результаты

подчеркивают существенную роль СП и СД2 в усилении прогрессирования ХЗП, что согласуется с данными литературы [80].

Благодаря проведенной комплексной неинвазивной диагностике фиброза и стеатоза печени с помощью ТФ, среди пациентов с ЦП выявлена существенная доля лиц (68%) с максимально тяжелым поражением печени (F4 в сочетании со СП S2-S3): это преимущественно мужчины (64 %) и лица с повышенным ИМТ (95 %, из них 79 % с ожирением 1-3 ст.) и СД 2 типа (51 %). Полученные результаты также свидетельствуют о важности сочетанной диагностики фиброза и стеатоза печени у больных ХГС с помощью ТФ, которую рекомендуют использовать для стратификации риска прогрессии ХЗП [325].

Еще одним известным фактором, приводящим к формированию ХЗП, является злоупотребление алкоголем, который вызывает АБП [3]. Анализ данных первичной медицинской документации, а также результатов дополнительного обследования и анкетирования, проведенного в рамках данной НИР с помощью разработанной анкеты, позволил выявить у 52 % пациентов с известной стадией ФП и степенью СП употребление алкоголя, превышающего безопасные дозы, из них у 37 % (n = 64) выявлен СД2. При сравнении доли пациентов с наличием двух значимых факторов риска прогрессирующего течения ХЗП, СД2 и УАПБД, в подгруппах больных, стратифицированных в зависимости от стадии ФП, максимальный риск возникновения неблагоприятного исхода ХЗП выявлен при наличии СД2, а также при его сочетании с УАПБД. В группе больных ХГС без ЦП большую часть составили пациенты с отсутствием СД и УАПБД ($p < 0,001$).

В 50 % случаев поражение печени (F3-F4) связано с наличием выраженного СП (S3). Сопутствующий СД2, ожирение и мужской пол являлись более частыми предикторами развития ЦП. Так как каждый 5-й пациент находится в зоне риска развития ГЦК и других метаболических расстройств необходимо ввести обязательный диагностический скрининг и динамическое наблюдение больных HCV для определения стадии ФП и степени СП.

Диагностика степени жировой инфильтрации печени методом ТФ у пациентов ХГС с сопутствующим СД2 является ключевой превентивной мерой

развития СП и ЦП у пациентов с СД2, высоким ИМТ и НАЖБП, что подтверждается опытом западных исследователей [205, 340, 384].

Актуальность изучения взаимного влияния СД2 и ХГС также обусловлена высокой распространенностью антител к HCV у больных СД2, что демонстрируют данные научных публикаций. В России сероэпидемиологические исследования, посвященные оценке распространенности хронической HCV-инфекции в популяции больных СД2, ранее не проводились.

В проведенной работе впервые показано, что частота выявления основного скринингового маркера ГС (анти-HCV в крови) у больных СД2, которые обращались за эндокринологической помощью в профильные медицинские учреждения, колебалась от 0,9 % до 1,9 %. Тотальное скрининговое обследование за определенный промежуток времени позволило почти в 2 раза (3,7%) увеличить число выявленных больных СД2 с серологическим маркером HCV-инфекции. Доля больных СД2 с наличием анти-HCV в крови по результатам тотального скрининга стала примерно сопоставима с долей больных СД2 среди пациентов с ХГС, поступавших в инфекционный стационар для обследования и лечения HCV-индуцированного поражения печени (4,2 %). Суммарная доля пациентов с сочетанной патологией (HCV-инфекция + СД2) оказалась сопоставимой с ранее проведенными зарубежными эпидемиологическими исследованиями, включая недавние, показавшими значимую распространенность антител к HCV у больных СД2 [178]. Согласно данным эпидемиологического исследования 1999 г., распространенность антител к HCV у больных СД2 составила 4,2 % по сравнению с 1,6 % в группе контроля (пациенты с патологией щитовидной железы) [232].

При анализе первичной медицинской документации трех ЛПУ эндокринологического профиля обращено внимание на то, что у пациентов с разным течением СД2 в подавляющем большинстве антитела к HCV выявлены во время текущей госпитализации в эндокринологическое отделение. Существенным недостатком в оформлении медицинской документации являлось отсутствие указаний об активности инфекционного заболевания. Нередко в карте пациента вообще отсутствовали результаты исследования крови на наличие/отсутствие

маркеров ВГ (ни по данным анамнеза жизни, ни как результат исследования крови во время текущей госпитализации).

В настоящее время врачи общей практики, а также узкие специалисты недооценивают степень риска для пациента от наличия сочетанной патологии – ХГС + СД2. Как показало проведенное исследование, не всем пациентам с СД выполняется обследование на наличие маркеров ВГ как на амбулаторном этапе, так и при стационарном обследовании. Хотя согласно ранее действующим [33] и новым санитарно-эпидемиологическим правилам (Приложение 17 [35]), к контингентам, подлежащим обязательному скринингу на наличие анти-НСV в крови в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, относятся больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражениями печени.

Хорошо известно, что ХГС в основном протекает без клинической симптоматики, поэтому ведущую роль в постановке диагноза играют результаты лабораторно-инструментального обследования. Объем лечебно-диагностических мероприятий целиком и полностью зависит от точности диагноза. Чаще всего больным СД2 и хронической НCV-инфекцией не проводились своевременные диагностические мероприятия в должном объеме, что не соответствует национальным стандартам обследования больных ГС и не позволяет определить показания для проведения ПВТ. Это было подтверждено проведенным анкетированием больных СД2 с выявленными анти-НСV в крови.

Постановка точного диагноза является ключевым аспектом при наблюдении за такими пациентами. Обнаружение анти-НСV в крови свидетельствует как о текущей, так и о ранее перенесенной инфекции. Кроме того, при хронической НCV-инфекции достаточно редко, но возможна спонтанная реконвалесценция, которая чаще регистрируется у женщин, лиц молодого возраста, при низком уровне вирусемии и сопутствующей НВV-инфекции [88]. И выявления только специфических антител к НCV недостаточно для постановки окончательного диагноза. Для диагностирования ХГС необходимы данные эпиданамнеза, подтверждающие наличие маркеров активной НCV-инфекции более 6 месяцев, и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Для установления

активности инфекционного заболевания необходимо исследование крови на наличие РНК HCV в крови (или core Ag HCV) [35, 42].

Дополнительная диагностика в рамках исследования помогла выявить преимущественно активную HCV-инфекцию, а также незначительную часть пациентов, у которых РНК HCV в крови не обнаружена. Это могут быть спонтанные реконвалесценты ранее перенесенного острого ГС или пациенты с ложноположительным тестом при проведении скрининга [33, 35].

Роль генотипа HCV в развитии СД2 не ясна. Ряд исследований демонстрирует высокую частоту сочетанной патологии при инфицировании генотипом 3 HCV [135, 236], в других исследованиях ХГС в сочетании с СД2 чаще регистрировался у пациентов, инфицированных генотипом 2a HCV [232], или, как и в нашем исследовании, при инфицировании пациентов генотипом 1 HCV [225]. Вероятно, генотип HCV не оказывает значимого влияния на формирование данной сочетанной патологии.

Анализ первичной медицинской документации больных ВГ с сопутствующим СД2, поступавших в инфекционный стационар, показал, что среди госпитализированных доминировали (79 %) пациенты с HCV-индуцированным ХЗП, что еще раз подтверждает ведущую роль HCV в этиологической структуре ХЗП.

По данным ретроспективного анализа первичной медицинской документации 4-х стационаров г. Москвы, у значимой части больных ХГС, протекающего на фоне СД2, диагностировано тяжелое поражение печени, что является абсолютным показанием для безотлагательного проведения ПВТ, а в ряде случаев – для трансплантации печени. Проведенная дополнительная диагностика в группе больных СД2 с наличием анти-HCV в крови указала на необходимость ПВТ больным ХГС с разными стадиями ФП у 94 % (30/32), а безотлагательное ее проведение требовалось 18 % пациентов с формированием ЦП в исходе ХГС. Полученные результаты свидетельствует о существенном социально-экономическом бремени данной сочетанной патологии.

Отсутствие проведения ПВТ ввиду неадекватного обследования является

одной из ведущих причин развития тяжелого поражения печени (ЦП) у значимой части больных СД2, инфицированных HCV. Это необходимо учитывать при оценке риска развития тяжелых осложнений и летальных исходов. Интересные данные о влиянии изменений в углеводном обмене у больных ХГС, выявленных перед началом ПВТ, на риск развития ГЦК были получены в крупном наблюдательном исследовании (n = 1112; лечение ПЕГ-ИФН/рибавирин; ФП, подтвержденный результатами ПБП). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с нетяжелым поражением печени, достигших УВО, критическим фактором, определяющим развитие ГЦК, является СД (за ним следовали пожилой возраст и низкий уровень тромбоцитов) [168].

В настоящее время лечение ГС ПППД снижает смертность от осложнений этих двух заболеваний, поскольку достижение УВО ведет к уменьшению риска развития ЦП и ГЦК, что, в свою очередь, улучшает углеводный обмен. Проведенные исследования демонстрируют, помимо регресса ФП, улучшение метаболических процессов после достижения УВО [102, 204]. Нормализация уровня гликемии и отказ от гипогликемических препаратов у большей части пациентов являются вескими аргументами в пользу существенной роли HCV в развитии СД у больных HCV-индуцированным заболеванием печени [118]. Значительно снижается и риск развития ГЦК через 2 года после достижения УВО [160].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что отдаленные исходы при достижении УВО хуже у тех пациентов, у которых терапия была начата на фоне выраженного ФП или ЦП, что не позволяет полностью избежать дальнейшего прогрессирования ХЗП и развития неблагоприятных исходов [92]. Кроме того, СД оказывает негативное влияние на обратное развитие ФП [139, 274] и является независимым фактором риска развития ГЦК, в том числе и после лечения ПППД у пациентов, инфицированных HCV [352].

В настоящее время ХГС излечим почти у всех пациентов при проведении терапии, чаще короткими курсами, с использованием ПППД. Для достижения одной из целей глобальной стратегии ВОЗ по ВГ (к 2030 г. выявление 90 % случаев

НСV-инфекции и снижение на 65 % смертности, связанной с ней) крайне важно сосредоточиться как на выявлении имеющихся случаев заболевания, что позволит снизить темпы распространения НСV, так и на пациентах с прогрессирующим течением ХГС для проведения высокоэффективной ПВТ. Своевременное выявление выраженного ФП/ЦП и ранняя диагностика ГЦК значительно снижают вероятность неблагоприятного исхода заболевания в долгосрочной перспективе.

Как известно, при хронической НСV-инфекции наиболее важным прогностическим фактором риска развития неблагоприятных исходов заболевания является выраженность ФП. Известно, что формирование УВО в исходе ПВТ с применением ИФН-содержащих режимов приводит к регрессу воспалительного процесса и ФП, что снижает вероятность развития печеночной недостаточности и смертности, обусловленной ЦП и ГЦК. Кроме того, у лиц с клинически значимым ФП до начала ПВТ достижение УВО ассоциируется с увеличением общей выживаемости (риск смертности от всех причин в несколько раз ниже, чем у пациентов с персистенцией НСV [320, 349]. В то же время, серьезные нежелательные явления и недостаточная эффективность (50-80 %) ограничивают применение данного терапевтического режима. Появление арсенала ПППД, благодаря которым при длительности лечения 8-12 недель и благоприятном профиле безопасности эффективность достигает 90-95 %, стало вытеснять из клинической практики ИФН-содержащие режимы ПВТ [140, 150, 296]. В связи с этим, пациентам с достижением УВО при проведении коротких курсов терапии ПППД необходимо в долгосрочной перспективе проводить оценку клинических исходов НСV-индуцированного ХЗП.

Как известно, НСV обладает прямым стеатогенным действием. Наиболее выраженное влияние на липидный обмен регистрируется при инфицировании 3-м генотипом НСV. Так, при сравнении исходов лечения больных ХГС с использованием ИФН-содержащих режимов выраженность СП при достижении УВО была значительно снижена у пациентов, инфицированных 3-м генотипом НСV (91 % и 19 %, $p < 0,0001$), в то время как у пациентов, инфицированных другими генотипами вируса, динамика СП не зависела от ответа на лечение

(уменьшение жировой дистрофии печени на ≥ 1 степень при УВО – 43 %, без достижения УВО – 34 %) [96]. Таким образом, у больных ХГС на риск развития неблагоприятного исхода заболевания оказывает влияние сопутствующий фиброзу СП, что подчеркивает важность их сочетанной оценки при динамическом наблюдении.

ПБП до сих пор является «золотым» стандартом для диагностики фиброза и стеатоза печени у больных с ХЗП. Однако возможны ошибки при получении образцов ткани, что приводит к недооценке истинных патологических изменений в печени [298]. Инвазивность методики, риск развития тяжелых осложнений, необходимость частого мониторинга динамики ФП у больных ХГС не позволяют использовать ПБП в качестве диагностического метода для проведения рутинного исследования. В настоящее время, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, посвященным тактике ведения и лечения больных ХГС, рекомендуется неинвазивная диагностика ФП для определения тактики ПВТ и дальнейшего наблюдения пациента [42, 150, 296].

Сегодня большинство исследований, касающихся эффективности разных схем безинтерфероновых режимов ПВТ, посвящены оценке динамики ФП после достижения УВО с помощью ТФ. Однако недостаточно данных о влиянии эффективных режимов лечения ПППД на СП, а также – на динамику патологических изменений в ткани печени в отдаленном периоде при достижении УВО. В связи с этим следующей задачей исследования был анализ динамики фиброза и стеатоза печени по данным ТФ у больных ХГС спустя ≥ 6 мес. после достижения УВО на ПВТ, который показал значимое увеличение доли больных с отсутствием ФП по сравнению с группой больных с F1-F4 ($p < 0,001$). Напротив, доля лиц с отсутствием жировой инфильтрации печени не изменилась, при этом доля пациентов с тяжелым СП (S3) стала еще выше ($p > 0,05$), и почти в 50 % случаев, как до, так и после проведенной ПВТ, у больных ХГС диагностирован выраженный СП (S2-S3). Не выявлено ассоциации генотипа HCV, которым был инфицирован пациент, с выраженностью фиброза и стеатоза печени после достижения УВО ($p > 0,05$).

Как известно, достижение УВО рассматривается как прогностический маркер, ассоциирующийся с элиминацией HCV, регрессом патологических изменений в ткани печени, снижением риска развития ЦП и ГЦК. Долгосрочные исследования, посвященные наблюдению пациентов, достигших УВО при назначении разных режимов ПВТ, свидетельствуют о регрессе ФП у большинства пациентов, причем он более значимый у лиц, получавших ПППД. Значительное снижение показателя эластичности печени, по данным ТФ, регистрируется в первые 6-12 мес. после достижения УВО, особенно у пациентов с исходно выраженным ФП и высоким уровнем АлАТ/АсАТ в крови, с дальнейшим постепенным его снижением в последующие 5 лет [131, 248, 270, 278, 324].

Полученные в ходе проведенного исследования результаты согласуются с данными научной литературы, демонстрирующими регресс ФП у значительного числа HCV-инфицированных пациентов при достижении УВО, даже при наличии ЦП, независимо от исходных характеристик пациента и режима ПВТ [93, 151, 301]. Долгосрочный мониторинг пациентов (в 73 % случаев – от 1 года до 5 лет) спустя 6 мес. после достижения УВО позволил выявить по данным эластометрии в 80 % случаев регресс ФП, а в 3 % (n = 8: 50 % – ПВТ на основе ИФН, 75 % – инфицирование 1b генотипом HCV) – его прогрессирование, в том числе и у пациентов с отсутствием ФП до начала ПВТ.

Потенциально регресс ФП менее вероятен у пациентов с ЦП в исходе ХГС. Обращает на себя внимание в группе пациентов с ЦП уменьшение на 54 % (36/67) случаев показателей эластичности печени (кПа), выходящее за пределы нижнего порогового значения, соответствующего стадии F4, что свидетельствует о регрессе ФП, причем у 42 % (n = 15) пациентов – до стадий F0-F1. Полученные результаты согласуются с данными литературы о доли пациентов с регрессом ЦП у пациентов, достигших УВО, что отражено в систематическом обзоре (до 53 %) [56].

Однако по данным литературы, значительное улучшение показателей эластичности печени после достижения УВО не всегда коррелирует с изменением градиента внутрипеченочного венозного давления. Так, при клинически значимой портальной гипертензии (≥ 10 мм рт. ст.), несмотря на успешно проведенную

терапию ПППД, сохраняется риск декомпенсации заболевания: через 24 недели после достижения УВО – у 78 % пациентов с ЦП, через 96 недель – у 53 % пациентов при наличии в анамнезе до начала ПВТ асцита и градиента внутрипеченочного венозного давления ≥ 16 мм рт. ст. [153, 208, 228].

В исследовании, где проводилась терапия ПППД 868 пациентам с ЦП в исходе ХГС, в течение 28-месячного наблюдения прогрессия заболевания значительно выше была при ЦП класса В/С по Чайлд – Пью (64 % против 14 % при ЦП класса А по Чайлд – Пью [193].

Таким образом, эффективно проведенная ПВТ у пациентов с ХГС без клинически значимой портальной гипертензии приводит к значительному снижению смертности, связанной с патологией печени. При этом у небольшой части пациентов, несмотря на достижение УВО, наблюдается прогрессия заболевания печени, в большинстве случаев связанная с другими причинами, а в некоторых случаях она необъяснима [278]. У пациентов с клинически значимой портальной гипертензией после успешно проведенной ПВТ, помимо факта достижения УВО, целесообразно ориентироваться на градиент внутрипеченочного венозного давления, что позволит спрогнозировать прогрессирующее течение ЦП.

Несмотря на значительный регресс ФП после достижения УВО, не стоит забывать о диагностике жировой болезни печени, которая достаточно часто сопутствует ФП. В научной литературе данные о динамике СП после достижения УВО противоречивы. Часть из них демонстрирует уменьшение САРTM по данным ТФ, в том числе и у пациентов с ЦП, через 12-24 недели после окончания терапии ПППД [190, 306, 318, 338], другие, наоборот, – прогрессию СП [105, 328, 343].

В проведенном исследовании зарегистрирована высокая распространенность СП как до начала ПВТ, так и при длительном мониторинге после достижения УВО. В группе пациентов со СП доля лиц мужского пола была значимо выше, что согласуется с многочисленными данными, свидетельствующими о более высокой распространенности НАЖБП у мужчин во всем мире [299].

Долгосрочный мониторинг пациентов после достижения УВО позволил выявить прогрессию СП у лиц с исходной жировой инфильтрацией печени, а также

впервые диагностировать СП у лиц с его отсутствием до начала ПВТ. В целом, после успешно проведенной ПВТ в группе пациентов со СП доля пациентов с выраженной жировой инфильтрацией печени (S2-S3) составила 77 % (131/170).

Эффективное лечение хронической HCV-инфекции со временем приводит к значительному регрессу ФП, при этом данные о распространенности и выраженности СП достаточно тревожны. Поскольку клинически значимый ФП (F3-F4) и СП (S2-S3) являются ключевыми предикторами неблагоприятных исходов заболевания, для стратификации пациентов по риску прогрессии и декомпенсации ХЗП, а также по риску возникновения ГЦК, необходим длительный мониторинг динамики как ФП, так и СП. Очевидно, снижение в долгосрочной перспективе показателя эластичности печени и CAPTM по данным ТФ вследствие ПВТ является благоприятным клинически значимым фактором в прогнозе течения исходного ХЗП, обусловленного HCV.

Значительный интерес представляет динамика СП и изменения ИМТ пациентов после успешно проведенной терапии ХГС. Распространенность и выраженность избыточности массы тела в отдаленном периоде после достижения УВО пока четко не определены, в связи с этим в проведенном исследовании проведена оценка ИМТ у больных ХГС с разной выраженностью фиброза и стеатоза печени после эффективно проведенной ПВТ.

Зарегистрирована высокая доля пациентов с повышенным ИМТ как до начала ПВТ, так и в отдаленном периоде после успешно проведенной ПВТ, что отмечают и другие исследователи [117, 121, 312]. При динамическом наблюдении у части (17 %) пациентов выявлена избыточная прибавка в весе, что отразилось и на увеличении доли лиц с ожирением. Выявленная доля пациентов с избыточной прибавкой в весе согласуется с данными A. Do et al., которые, проанализировав динамику ИМТ после лечения ПППД в когорте из 11 469 пациентов с достижением УВО, выявили избыточную прибавку в весе у 20 % пациентов [117].

В группе больных ХГС, у которых была определена степень выраженности СП до начала лечения, доля повышенного ИМТ была исходно выше, чем в общей группе. Обращает на себя внимание достоверное снижение доли лиц с ожирением

3 ст. после достижения УВО, что является отражением результата проводимых бесед с пациентами до начала терапии о роли высокого ИМТ и СП в прогрессии ХЗП даже в случае достижения УВО, а также – соблюдением рекомендаций о необходимости снижения веса.

Проведенный многофакторный анализ показал, что в группе пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² (в основном за счет доли пациентов с ожирением 1-3 ст.) достоверно чаще регистрировались пациенты мужского пола, со СП, СД2 и УАПБД по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ.

Анализ динамики СП в отдаленном периоде после достижения УВО по данным ТФ при наличии клинически значимой коморбидной патологии показал, что нарастание степени СП после достижения УВО достоверно чаще регистрировалось при наличии повышенного ИМТ и УАПБД. Доля пациентов с СД2 при наличии нарастания СП была выше по сравнению с группой пациентов, у которых выявлено уменьшение СП после успешно проведенной ПВТ, однако выявленные различия статистически не достоверны.

Таким образом, независимо от исходного статуса больного ХГС до начала ПВТ, диагностика СП после успешно проведенной ПВТ имеет реальную клиническую значимость. Проведенный анализ свидетельствует о важности после достижения УВО сочетанной диагностики фиброза и стеатоза печени, а также оценки ИМТ, гликемического статуса и уровня потребления алкоголя.

В настоящее время при достижении УВО и нормальной активности трансаминаз в крови пациенты с ХГС не подлежат дальнейшему диспансерному наблюдению. Согласно действующим клиническим рекомендациям (российские, европейские и американские), длительное наблюдение рекомендовано пациентам с прогрессирующим ФП и ЦП. Поиск других возможных причин ХЗП рекомендуется только в случаях стойкого повышения уровня активности АлАТ/АсАТ в крови, при этом следует оценивать модифицируемые факторы риска прогрессии ХЗП [42, 150, 176, 296, 297]. Согласно данным мета-анализа, опубликованного в 2020 г., у 40 % больных НАЖБП отсутствует ожирение, при этом часть из них имеет нормальный ИМТ [378]. В проведенном исследовании, до начала ПВТ и спустя годы после

достижения УВО, у пациентов с нормальным ИМТ был также диагностирован СП разной степени выраженности. Показано, что, как у людей с ожирением, так и у худых пациентов, возможно прогрессирование НАЖБП, а также развитие сопутствующих метаболических заболеваний и сердечно-сосудистой патологии [381]. В связи с вышеизложенным, отсутствие повышенного ИМТ у пациента не должно исключать его из скрининга жировой инфильтрации печени при наблюдении больных ХГС, в том числе после достижения УВО.

СП, как и ХГС, в основном протекает без клинической симптоматики, поэтому ведущую роль в постановке диагноза играет лабораторно-инструментальное обследование. Проведенные ранее исследования подтверждают возможность наличия жировой болезни печени, несмотря на нормальную активность трансаминаз [83, 224], поэтому после достижения УВО оправдана оценка СП у всех пациентов вне зависимости от уровня активности трансаминаз в крови.

Обращает на себя внимание и тот факт, что СП S2-S3 у пациентов с хронической HCV-инфекцией является фактором риска развития ГЦК после достижения УВО на терапию разными режимами ПВТ при наличии возраста ≥ 55 лет, стадии ФП F3-F4 и СД. Также показано, что у пациентов с ГЦК в группе, достигших УВО в исходе терапии ПППД, выше распространенность жировой инфильтрации печени по сравнению с пациентами, у которых УВО было индуцировано ИФН-содержащими режимами [179, 339].

Глобальная эпидемия ожирения и СД2 будет способствовать росту социально-экономического бремени НАЖБП, в связи с чем следует активно выявлять пациентов с жировой инфильтрацией печени, что позволит предотвращать прогрессирование заболевания до ЦП. Как показало проведенное исследование, достигнут существенный регресс ФП у больных ХГС после успешно проведенной ПВТ, в том числе в группе пациентов с тяжелым ФП (F3-F4) и при наличии ожирения. К сожалению, отсутствует аналогичная динамика СП, поэтому независимо от исходного статуса больного ХГС до начала ПВТ, диагностика жировой болезни печени после успешно проведенной ПВТ имеет реальную

клиническую значимость.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что НАЖБП и СД2 являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования различных ССЗ. По данным эпидемиологических исследований, большинство смертей при НАЖБП и при СД обусловлены ССЗ и злокачественными новообразованиями, а не с прогрессированием ХЗП [9, 69, 134, 220]. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о необходимости разработки алгоритма длительного мониторинга пациентов с ХГС после успешно проведенной ПВТ с акцентом на выявление жировой инфильтрации печени, что позволит снизить риск развития декомпенсированного ХЗП и внепеченочных заболеваний, обусловленных НАЖБП, и связанную с ними смертность. При ограниченности финансовых ресурсов в первую очередь необходимо сосредоточиться на обследовании лиц группы высокого риска, имеющих дополнительные факторы риска прогрессии ХЗП – ИМТ ≥ 25 кг/м², СД и употребление алкоголя, превышающее безопасные дозы.

В ходе проведенного исследования обращают на себя внимание результаты обследования некоторых больных ХГС, которые не согласуются с выявленными закономерностями. Так, например, отсутствие выраженного СП у ряда лиц с ожирением (11 %, 15/131) или наличие СП при нормальном ИМТ (27 %, 24/90). Как при ХГС, так и при НАЖБП, только у 20-25 % пациентов формируются неблагоприятные исходы (ЦП и ГЦК). Вероятно, разные варианты поражения печени, особенно на фоне имеющихся метаболических нарушений, могут быть обусловлены генетически детерминированными факторами, изучение которых представляет значительный научный интерес.

В ходе данной работы на основании проведенного анализа научных публикаций, посвященных клинической значимости SNP, в генетическую панель, которая была проанализирована у больных ХГС, было включено 10 SNP, показавших в ранее проведенных исследованиях:

– ассоциацию с прогрессией ФП у больных ХГС: rs2596542 C>T гена MICA, rs12075 G>A гена DARC, rs4374383 A>G гена MERTK;

– ассоциацию с НАЖБП: rs738409 C>G гена PNPLA3, rs2854116 C>T гена APOC3, rs2854117 T>C гена APOC3, rs 2070666 T>A гена APOC3;

– ассоциацию с СД2: rs5219 T>C гена KCNJ11, rs10012946 T>C гена WFS1, rs9934336 G>A гена SLC5A2.

Проведен комплексный анализ распределения SNP «кандидатных» генов у больных ХГС и в группах сравнения, в том числе при учёте особенностей течения ХГС (при наличии/отсутствии ЦП, СП и СД2). В целом, определенные ассоциативные связи выявлены со всеми исследуемыми SNP, за исключением двух SNP – rs12075 гена DARC и rs4374383 гена MERTK, показавших ранее свой вклад в прогрессирование ФП у больных ХГС.

Одной из причин, приводящих к противоречивым результатам многочисленных исследований, посвященных роли конкретного SNP в риске развития того или иного заболевания, является недоучет многофакторной природы заболевания, генетических особенностей этнических групп, а в ряде случаев – недостаточный объем выборки [18]. В виду малочисленности подгрупп пациентов, которые были сформированы в ходе статистического анализа для определения ассоциативных связей исследуемых SNP генов с особенностями течения ХГС, сделать безусловные выводы о клинической значимости данных маркеров в популяции HCV-инфицированных больных в настоящее время не представляется возможным. Необходимо проведение дальнейших исследований с учетом полученных результатов. Однако, учитывая тот факт, что SNP генов, влияющих на риск развития НАЖБП и СД2, показали ранее свою клиническую значимость в общей популяции при многочисленных исследованиях, результаты генетического исследования были учтены при создании предиктивной модели риска развития неблагоприятных исходов ХЗП у больных ХГС.

В научной литературе существует ограниченное количество исследований, в которых изучается одновременно несколько клинически значимых SNP в формировании того или иного заболевания. В большинстве случаев анализируются отдельные SNP. Так, основываясь на результатах многих крупных исследований, демонстрирующих предрасположенность трех распространенных SNP (rs5219

KCNJ11, rs1801282 PPARG и rs7903146 TCF7L2) к развитию СД2, Weedon M.N. et al. показали, что значимость в прогнозировании многократно увеличивается при комплексном анализе аллелей риска SNP генов. Принимая к сведению влияние разных генетических факторов, в том числе и на риск развития СД2, объединенная информация по аллелям риска позволит идентифицировать пациентов с вероятностью заболевания значительно большей, чем при использовании одного SNP [365].

Разработка прогностических тестов является одним из наиболее привлекательных инструментов раннего прогнозирования того или иного заболевания. Генетические тесты, определяющие ряд маркеров (например, SNP), повышают вероятность прогнозирования риска развития полигенного заболевания у конкретного человека. Так, в исследовании Lu Q. et al. проведена оценка потенциальной роли 18 SNP, предрасполагающих к развитию СД2, что позволило на основании полученных результатов разработать прогностический генетический тест для выявления лиц с ранним дебютом СД2 [203, 222, 365].

В проведенном исследовании анализ носительства комплекса генотипов исследуемых SNP, влияющих на риск развития НАЖБП у больных ХГС, показал, что наиболее часто у лиц с тяжелым поражением печени (F3-F4) вне зависимости от наличия/отсутствия СП, повышенного ИМТ встречаются лица с носительством нескольких неблагоприятных генетических маркеров. Аналогичных результатов при анализе носительства комплекса генотипов исследуемых SNP, влияющих на риск развития СД2 у больных ХГС не выявлено, что, в первую очередь, вероятно обусловлено малочисленностью групп, образовавшихся при их стратификации в зависимости от факторов риска.

На основании проведенного исследования разработана медицинская технология, представляющая собой предиктивную модель оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС с учетом коморбидной патологии и генетического профиля пациента, которая включает в себя калькулятор риска развития неблагоприятного исхода ХЗП у HCV-инфицированных пациентов.

До настоящего времени отсутствовал инструмент для расчета вероятности

развития риска неблагоприятного исхода ХЗП как у не леченных, так и у леченных больных ХГС. Полученные результаты, а также учет данных, представленных в ходе ранее проведенных научных исследований, позволили разработать первый интерактивный калькулятор, позволяющий стратифицировать пациентов по риску формирования тяжелого поражения печени. В условиях ограниченных финансовых ресурсов существует острая необходимость в стратификации риска неблагоприятного течения заболевания печени не только для больных ХГС, но и для пациентов с достижением УВО после успешно проведенной ПВТ, что продемонстрировало данное исследование. В первом случае – в связи с возможностью формирования у части пациентов ЦП и ГЦК при естественном течении ХГС. Во втором случае – ввиду высокой распространенности и выраженности СП сохранение риска формирования неблагоприятных исходов, но уже обусловленного жировой болезнью печени, несмотря на достижение УВО.

В последние годы наблюдается стремительный прогресс терапии ХГС. Новое поколениеПППД обеспечило возможность лечить тяжелые, осложненные формы ХГС, такие как декомпенсированный ЦП, цирроз трансплантата печени. ПВТ позволяет у подавляющей части пациентов с ХГС добиваться достижения УВО вне зависимости от генотипа HCV, тяжести заболевания и сопутствующей патологии. Также она стала более доступной, что позволило ВОЗ рекомендовать терапию всем пациентам старше 12 лет вне зависимости от стадии заболевания [155]. Эффективность терапии достигает > 90 % в зависимости от профиля пациента (ранее не леченные или с предшествующей неудачей терапии, минимальное или выраженное поражение печени) и генотипа вируса [364].

Тяжесть ХЗП является хорошо известным предиктором УВО, даже при применении новыхПППД. Уже накоплено достаточно доказанных данных, свидетельствующих о том, что достижение УВО является надежным показателем как регресса ФП, так и снижения заболеваемости и смертности от неблагоприятных исходов ХГС и HCV-ассоциированной внепеченочной патологии [157, 347]. Достижение УВО на ПВТ предотвращает развитие цирроз-ассоциированных осложнений [57, 86, 348].

У пациентов с достижением УВО значительно улучшается качество жизни и снижается смертность, связанная как с ХЗП, так и с внепеченочными HCV-ассоциированными заболеваниями (ССЗ, СД2, заболевания почек и иммуноопосредованные проявления). В то же время следует отметить, что начало лечения на ранних стадиях хронической HCV-инфекции предопределяет отдаленные исходы ПВТ [255].

Как показало фармакоэкономическое исследование, проведенное в США в 2016 г., стратегия «лечить всех» привела к существенному снижению экономических затрат на лечение больных ХГС, сокращению неблагоприятных клинических исходов [382, 386]. Однако при огромных преимуществах терапии ПППД высокая ее стоимость недоступна большинству пациентов, в том числе и в нашей стране. К сожалению, учитывая отсутствие статистического учета пролеченных больных ХГС, а также тот факт, что часть пациентов пролечилась самостоятельно непатентованными препаратами, приобретенными за пределами РФ, в настоящее время сложно оценить долю больных ХГС с достижением УВО на фоне терапии ПППД. По имеющимся данным, в РФ охват терапией больных с ХГС за счет средств ОМС и региональных программ очень низкий [16, 30], что не отражает истинную популяцию пролеченных больных ХГС с достижением УВО.

В исследовании, опубликованном в марте 2020 г., показано, что, несмотря на применение высокоэффективных пангенотипных ПППД, 80 % из 45 стран с высоким уровнем дохода, находившихся на пути к достижению целей по элиминации ГС, к 2030 г. не достигнут целевых показателей глобальной стратегии ВОЗ по ВГ [293].

COVID-19 привел к замедлению или полной остановке реализации программ по ликвидации ГС во многих странах. Результаты моделирования ситуации с задержкой диагностики и лечения ГС на один год свидетельствуют о том, что это может привести во всем мире к 2030 году к дополнительным 44 800 случаям рака печени и 72 300 избыточным случаям смерти от заболеваний печени, связанных с ХГС [78].

Проведенное в 2021 г. моделирование эпидемиологической ситуации в РФ

показало, что если охват ПВТ останется прежним, то к 2030 г. показатели смертности и доля неблагоприятных исходов, ассоциированных с HCV, увеличатся более чем в 2 раза [45].

В связи с вышеизложенным, в условиях ограниченности финансовых ресурсов необходима выработка фармакоэкономически оправданной стратегии лечения больных ХГС, позволяющей добиться снижения заболеваемости и смертности от гепатита С в РФ. Обоснованием для выбора медикаментозной терапии для каждой категории пациентов должна быть не только стоимость курса лечения, но и его эффективность затрат с учетом достижения [294].

На данный момент нет единого мнения о фармакоэкономических преимуществах той или иной схемы терапии в целом для популяции больных ХГС [17, 34]. При анализе соотношения затрат и эффективности терапии в определенном регионе необходимо учитывать распределение пациентов по профилю заболевания, возрастную структуру населения, долю больных с тяжелым фиброзом и ЦП, ранее успешно леченных или еще не получавших лечение. Дополнительную сложность создает динамично меняющаяся ситуация на рынке фармпрепаратов.

В рамках данного исследования была разработана вторая медицинская технология – фармакоэкономический калькулятор оценки стоимости достижения УВО у больных ХГС с опцией наиболее рационального распределения имеющегося бюджета. Разработанный фармакоэкономический калькулятор позволяет быстро и обоснованно в конкретный момент времени выбирать актуальные схемы терапии, с помощью которых можно максимально рационально с точки зрения затрат и эффективности пролечить конкретную популяцию пациентов, состоящую в региональном регистре больных ГС в РФ, при этом обеспечив лечение наибольшее количество пациентов. Наличие в практическом здравоохранении подобного инструмента, позволяющего математически обоснованно применять наиболее фармакоэкономически выгодные схемы лечения определенных групп больных ХГС, должно стать этапом реализации стратегии по снижению заболеваемости и смертности от ГС в РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая HCV-инфекция является серьезной медицинской проблемой, поскольку регистрируется у наиболее работоспособной части населения, а также приводит к инвалидизации и преждевременной смерти больного. В отличие от большинства инфекционных заболеваний, бремя ГС начиная с 1990 г. до появления широкого доступа к терапииПППД неуклонно увеличивалось. ГС, в основном, протекает бессимптомно, иногда вплоть до формирования поздних стадий заболевания, что осложняет его раннюю диагностику. Риск развития неблагоприятных исходов зависит от стадии заболевания, что определяет важность своевременной диагностики прогрессии ФП. Регулярный скрининг, направленный на выявление инфекционного процесса и определение стадии ФП, позволит диагностировать заболевание на более ранних его стадиях.

С учетом данных о среднем времени от момента инфицирования HCV до развития неблагоприятных исходов заболевания, можно предположить, что значительное число больных ХГС в возрасте от 20 до 39 лет создает потенциал для формирования контингента больных ЦП и ГЦК в трудоспособном возрасте. В связи с этим бремя заболеваний, ассоциированных с HCV-инфекцией, вероятно, будет в РФ постепенно возрастать, если не разработать мероприятия по активному выявлению и лечению больных ХГС на ранних стадиях заболевания.

При оценке бремени ГС необходимо учитывать, в том числе и расходы на оказание медицинской помощи лицам с внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции. Отсутствие учета данных патологических состояний приводит к увеличению и существенной недооценке тяжести бремени хронической HCV-инфекции, в связи с чем, необходима разработка эффективных мер по ее выявлению и ликвидации.

Одним из важных и серьезных внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции является СД2, что подчеркивает важность проведения обследования данной категории пациентов для исключения/выявления HCV-инфекции, тем более это регламентировано санитарно-эпидемиологическими

требованиями по профилактике инфекционных болезней. Однако, как показало проведенное исследование, не всем пациентам с СД проводится скрининг на выявление ГС.

Впервые выполненное сероэпидемиологическое исследование в РФ, посвященное серопревалентности HCV среди больных СД2, продемонстрировало высокую распространенность сочетанной патологии, СД2 и ХГС. Эпидемиологическое исследование серопревалентности HCV в когорте больных СД показало значимость тотального скрининга у пациентов с СД на маркеры ГС для определения истинной распространенности хронической HCV-инфекции в этой группе. Имеющиеся данные только частично отражают реальную картину распространенности HCV. Необходима разработка эффективных скрининговых программ для выявления HCV-инфицированных лиц в группе пациентов с СД и другими метаболическими расстройствами, а также пациентов с выраженным ФП для проведения высокоэффективной ПВТ.

Больные СД2 наблюдаются преимущественно эндокринологами, и часто, даже ни при наличии маркеров HCV-инфекции, необходимость проведения ПВТ у таких пациентов не обсуждается, так как СД2 считается основной патологией, связанной с рисками неблагоприятных исходов для пациента. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что больные СД2 и лица с высоким риском его развития являются приоритетной группой для более раннего назначения ПВТ, что позволит избежать формирования неблагоприятных исходов ХГС.

Хроническая HCV-инфекция, НАЖБП и СД2 оказывают взаимное влияние на здоровье пациента. Все больше фактов подтверждают роль хронической HCV-инфекции в развитии СД2 на ранних стадиях заболевания, тем не менее механизмы этого процесса до конца не ясны, что требует проведения дальнейших исследований для подтверждения их взаимосвязи.

Генетические вариации, влияющие на восприимчивость организма к многофакторному заболеванию, вносят лишь незначительный вклад в его развитие, что необходимо учитывать в разработке предиктивных прогностических тестов. В

настоящее время распространенные SNP риска развития того или иного заболевания не обладают высокой прогностической ценностью на популяционном уровне. Необходимы дальнейшие исследования для оценки значимости генетического тестирования при одновременном анализе нескольких аллелей риска SNP «кандидатных» генов. Интерес представляет проведение исследования на большой когорте больных сравнительного анализа носительства комплекса генотипов риска SNP у лиц с минимальным поражением печени с давностью наблюдения не менее 10 лет и пациентов с тяжелым поражением печени. Проведение таких исследований в будущем позволит уточнить клиническое значение данного подхода в стратификации риска развития прогрессирующего течения ХЗП у больных ХГС.

Знание патогенетических механизмов, участвующих в развитии метаболических нарушений у больных ХГС, позволит в дальнейшем не только выявлять пациентов с высоким риском развития заболевания, но и выбирать наилучшую терапевтическую стратегию. Своевременное начало ПВТ является наиболее эффективным мероприятием по сдерживанию роста экономического и социального ущерба, наносимого социально значимыми заболеваниями.

Сопутствующая жировая болезнь печени, возникающая вследствие метаболического синдрома, либо непосредственно индуцированная HCV, усложняет ведение больных ХГС. Жировая инфильтрация печени является независимым фактором прогрессии ФП. Ранняя диагностика и лечение НАЖБП у лиц с достижением УВО могут оказать благоприятное влияние на выживаемость пациентов. В большинстве случаев заболевание протекает благоприятно, поэтому значительную роль в снижении бремени НАЖБП могут сыграть контроль веса, коррекция нарушений углеводного и липидного обменов. У небольшой части пациентов с НАЖБП формируются неблагоприятные исходы, что требует проведения дифференцированного скрининга, основной целью которого является своевременное выявление пациентов с НАСГ, а также – ГЦК, которая продолжает оставаться серьезной медицинской проблемой.

С момента появления высокоэффективных ПППД к настоящему времени

значительно выросла популяция больных ХГС с достижением УВО, тем самым значительно улучшился их долгосрочный прогноз. В то же время, важно знать и вовремя выявлять сопутствующие факторы, которые могут в будущем нивелировать результаты успешно проведенной ПВТ. Основная доля пациентов с достижением УВО снимается с диспансерного учета. Под наблюдением остаются только пациенты с тяжелым поражением печени. Однако результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что имеются факторы, которым в настоящее время не уделяется должного внимания, что в будущем может привести к неблагоприятным исходам ХЗП, несмотря на достижения УВО.

В настоящее время ведущими показаниями для трансплантации печени являются терминальные стадии ХЗП в исходе хронических вирусных гепатитов, НАЖБП и АБП. Благодаря высокой эффективности безинтерфероновых режимов ПВТ, в последние годы быстро растет популяция больных ХГС с достижением УВО. Вызывает беспокойство высокая распространенность жировой инфильтрации печени у пациентов спустя годы после успешно проведенной ПВТ, несмотря на регресс ФП, что демонстрируют данные научной литературы и результаты собственных исследований. В целом, считается, что НАЖБП может стать в мире ведущим показанием для трансплантации печени ввиду стремительного роста бремени данного заболевания.

При достижении УВО на ПВТ спустя годы в популяции больных ХГС, помимо высокой распространенности СП, сохраняется и высокая доля пациентов с повышенным ИМТ. А как показало исследование, у больных с ожирением выше риск прогрессирующего течения ХЗП, несмотря на успешно проведенную ПВТ. Кроме того, важным фактором формирования тяжелого поражения печени у больных ХГС является СД2. Известно, что НАЖБП способствует развитию СД2, который при ее наличии формируется гораздо раньше, чем у лиц без НАЖБП. В связи с этим, при наличии «метаболического» СП у больных ХГС высокоэффективная ПВТ не приведет к регрессу жировой инфильтрации печени даже при достижении УВО.

Достижение УВО приводит не только к замедлению прогрессирования ХЗП

до ЦП, но и снижает риск развития ГЦК. В будущем, вероятно, ведущими причинами развития ГЦК будут метаболические заболевания (НАЖБП, СД2, ожирение) и АБП. Поэтому, несмотря на достижение УВО, пациенты с метаболическими нарушениями также должны находиться под пристальным наблюдением с целью раннего выявления выраженного СП, ЦП и ГЦК. Необходима осведомленность врачей разного профиля о возможных исходах распространенных метаболических заболеваний, в том числе встречающихся при хронической HCV-инфекции.

Учитывая тревожные данные о глобальной распространенности НАЖБП, СД2 и ожирения как в общей популяции, так и у больных с хронической HCV-инфекцией, необходимо активное их выявление, что позволит при своевременно начатых терапевтических мероприятиях снизить бремя ГС, в частности, значительно снизить риск формирования ЦП и ГЦК. В связи с этим был разработан алгоритм стратификации риска развития неблагоприятного исхода ХЗП как до начала ПВТ, так и после достижения УВО, с рекомендациями о дальнейшей тактике ведения пациентов и модификацией факторов риска.

Необходима долгосрочная оценка динамики СП и исходов, связанных с увеличением веса после достижения УВО, а также – мониторинг метаболического профиля пациента (ИМТ, уровень глюкозы), консультирование пациентов по изменению образа жизни для предотвращения увеличения веса, по контролю гликемического статуса. Доказано, что комплексные меры по изменению образа жизни у пациентов с НАЖБП [19] способствуют снижению смертности от сердечно-сосудистых осложнений на 40%.

Возможность стратификации риска развития неблагоприятного исхода ХЗП у пациентов с хронической HCV-инфекцией с учетом его профиля позволит врачам первичного звена определять тактику ведения конкретного пациента. Использование алгоритма длительного мониторинга пациентов с ХГС с учетом факторов его прогрессирующего течения позволит снизить риск развития декомпенсированного ХЗП и связанную с ним смертность.

Помимо существующего терапевтического инструмента,

высокоэффективной терапии больных ХГС ПППД, необходим широкий доступ к нему во всех субъектах РФ. В условиях ограниченных финансовых ресурсов созданный фармакоэкономический калькулятор позволит выявить не только наиболее эффективную схему ПВТ для пациента, но и менее затратную, что имеет сегодня существенное значение.

Несмотря на текущие эпидемиологические данные, снижение бремени гепатита С в России возможно, с одной стороны, при увеличении финансовой поддержки государства, а с другой стороны, при рациональном использовании выделенных бюджетных средств. Медико-социальные проблемы, обусловленные развитием неблагоприятных исходов хронической HCV-инфекции, протекающей на фоне метаболических нарушений, требуют срочного проведения комплексных мер, направленных на снижение ущерба от данной сочетанной патологии.

ВЫВОДЫ

1. У 64% больных хроническим гепатитом С имеет место коморбидная патология, которая чаще регистрируется у пациентов с сопутствующим циррозом печени, чаще всего это ожирение (32%), реже нарушения углеводного и липидного обмена (14%), заболеваний желчевыводящих путей (16%), артериальная гипертензия (28%), онкологические заболевания (5%).
2. У больных хроническим гепатитом С выявлена высокая доля пациентов (40%) с тяжелым поражением печени (F3-F4), преимущественно мужчин, средний возраст которых старше 50 лет. Среди пациентов с циррозом печени у 68% диагностировано максимально тяжелое поражение печени (F4 в сочетании со стеатозом печени S2/S3), из них у 65% ожирение и у 35% СД2.
3. На прогрессирование хронических заболеваний печени у больных хроническим гепатитом С оказывает влияние ожирение различной степени тяжести, наличие стеатоза печени, СД2, злоупотребление алкоголем.
4. Распространенность основного скринингового маркера HCV-инфекции в группе пациентов с СД2 по результатам тотального обследования за определенный промежуток времени в профильном лечебно-профилактическом учреждении составила 3,9%, что сопоставимо с долей больных СД2 среди пациентов с хроническим гепатитом С, поступавших в инфекционный стационар для обследования и лечения HCV-индуцированных хронических заболеваний печени (4,2%). В группе пациентов с наличием СД2 и анти-HCV в крови у 94% пациентов диагностирована активная HCV-инфекция и у одной трети цирроз печени в исходе хронических заболеваний печени.
5. У больных хроническим гепатитом С, сопутствующий стеатоз печени несмотря на успешную противовирусную терапию остается фактором риска прогрессирования заболевания печени.
6. Факторами риска, влияющими на отсутствие регресса стеатоза печени после достижения устойчивого вирусного ответа, является ожирение различной степени тяжести, СД и злоупотребление алкоголем.

7. Высокая предрасположенность к прогрессии фиброза печени наблюдается преимущественно у женщин с однонуклеотидным полиморфизмом (rs2596542 гена MICA), CD2 (rs5219 гена KCNJ11, rs9934336 гена SLC5A2) и НАЖБП (rs 2070666, rs2854116 и rs2854117 гена APOC3, rs738409 гена PNPLA3).

8. Разработанная предиктивная модель оценки риска развития неблагоприятных исходов хронического гепатита С позволит своевременно выявлять в популяции анти-НСV-позитивных лиц с высокой вероятностью формирования неблагоприятного исхода хронических заболеваний печени, что в отдаленной перспективе будет способствовать снижению смертности и бремени на систему здравоохранения.

9. Разработан фармакоэкономический калькулятор, учитывающий стоимость достижения устойчивого вирусного ответа, стоимость лечения пациентов с различными характеристиками болезни, позволяющего проводить обоснованный выбор схемы противовирусной терапии больным хроническим гепатитом С, позволит наиболее рационально распределять бюджетные средства, выделенные на финансирование государственных программ по профилактике и лечению гепатита С.

10. Разработанная технология позволяет подбирать оптимальные схемы терапии, которые представлены в порядке ранжирования: по возрастанию показателя стоимости устойчивого вирусного ответа для каждой из 12 категорий пациентов, что позволяет как обосновать закупку лекарственных средств, так и оптимизировать затраты бюджетных средств на лечение пациентов с хроническим гепатитом С.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном обследовании больных хронической HCV-инфекцией необходимо учитывать наличие коморбидной патологии, влияющей на прогрессию HCV-индуцированного заболевания печени (стеатоза печени, повышенный ИМТ, сахарный диабет, алкогольная болезнь печени).

2. При проведении тотального скрининга на наличие активной HCV-инфекции у больных с коморбидной патологией для выбора персонифицированной тактики лечения необходимо определять стадию фиброза печени, степень выраженности стеатоза печени с учетом наличия метаболических нарушений. Определение уровня α -фетопротеина в крови у больных хроническим гепатитом С вне зависимости от стадии фиброза печени является инструментом своевременного скрининга гепатоцеллюлярной карциномы.

3. Наличие стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С спустя годы после достижения устойчивого вирусного ответа, преобладание при тяжелом поражении печени (F3-F4) доли лиц с сопутствующей жировой инфильтрацией печени, подчеркивают важность сочетанного длительного мониторинга фиброза и стеатоза печени.

4. Применение предиктивной модели оценки риска развития неблагоприятных исходов хронического гепатита С с учетом генетического профиля пациента и коморбидной патологии, ассоциированной с прогрессией хронических заболеваний печени, а также фармакоэкономического калькулятора, позволяющего проводить обоснованный выбор схемы противовирусной терапии больным хроническим гепатитом С, может стать одним из важных инструментов реализации программы по снижению бремени гепатита С в РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

12ПК – 12-перстная кишка

АБП – алкогольная болезнь печени

АлАТ – аланинаминотрансфераза

анти-НСV – антитела к вирусу гепатита С

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

Анти-НВс IgG – антитела к core вируса гепатита В класса G

АФП – α -фетопротеин

ВГ – вирусный гепатит

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКБ – городская клиническая больница

ГС – гепатит С

ГЦ ИКБ № 1 - Центр по лечению хронических вирусных гепатитов при ИКБ № 1

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

дБм – децибелы на метр

ДЗМ – Департамент здравоохранения г. Москвы

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИА – индекс атерогенности

ИКБ – инфекционная клиническая больница

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

КГ – контрольная группа

КГ СД2 – контрольная группа, лица с сахарным диабетом 2 типа

кПа – килоПаскали

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
МКНЦ – Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова
н/д – нет данных
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НМИЦЭ – Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии
ОМС – обязательное медицинское страхование
ПБП – пункционная биопсия печени
ПВТ – противовирусная терапия
ПЕГ-ИФН – пегилированный интерферон
ПК – популяционный контроль
ПППД – препараты с прямым противовирусным действием
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СД – сахарный диабет
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СП – стеатоз печени
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТФ – транзитная фиброэластография
УАПБД – употребление алкоголя, превышающее условно-безопасные дозы
УВО – устойчивый вирусологический ответ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФП – фиброз печени
ХВГ – хронический вирусный гепатит
ХГС – хронический гепатит С
ХЗП – хроническое заболевание печени
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Xc – холестерин

ЦП – цирроз печени

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ASV – асунапревир

cePEG-IFN – цеПЕГ-интерферон

CAPTM (Controlled Attenuation Parameter) – параметр контролируемого затухания ультразвуковой волны

CI (confidence interval) – доверительный интервал

core-Ag HBV – антиген вируса гепатита В

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV2

DCV— даклатасвир

DSV – дасабувир

F – стадия фиброза печени

GWAS – полногеномный поиск ассоциаций

Ig – иммуноглобулин класса G

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV – вирус гепатита В

HCV – вирус гепатита С

HCV-core – ядерный антиген вируса гепатита С

HIV – вирус иммунодефицита человека

HLA – главный комплекс гистосовместимости

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

MCOD (Multiple Causes of Death) – множественные причины смерти

MHC – молекулы главного комплекса гистосовместимости

METAVIR – шкала оценки ИГА и фиброза печени

MCP-1/CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

n – количество (пациентов)

NVR/r – нарлапревир, усиленный ритонавиром

OBV – омбитасвир

OR – отношение шансов

p - уровень статистической достоверности

PegIFN – пегилированный интерферон

PTV/r – паритапревир, усиленный ритонавиром

r – коэффициент корреляции

RBV – рибавирин

Refer. (reference) – референсный параметр

S – степень стеатоза печени

SGLT – переносчик глюкозы

sMICA – растворимый белок MICA

SMV – симепревир

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

SOF – софосбувир

UCOD (Underlying Cause Of Death) – первоначальная (основная) причина смерти

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Богомолов И.О., Бурневич Э.З. и др. Эффективность нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа без цирроза печени (исследование 3 фазы, PONEER). Сб. тезисов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания», Сочи, 2016. С. 3-5.
2. Алгоритмы статистического анализа данных. Медицинская статистика. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medstatistic.ru/algorithm.html> (дата обращения: 19.04.2023).
3. Алкогольная болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2021 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/711_1 (дата обращения: 19.04.2023).
4. Базин И.С., Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Крысанов И.С. и др. Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2010. – № 2. – С. 22-27.
5. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Кейян В.А. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности // Терапевтический архив. – 2017. – № 89(2). – С. 59-65. – doi.org/10.17116/terarkh201789259-65.
6. Басина В.В., Дземова А.А., Арсентьева Н.А., Новак К.Е. и др. Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности // Consilium Medicum. – 2021. – № 23(5). – С. 428–433. – doi: 10.26442/20751753.2021.5.200909.
7. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. На пути к ликвидации вирусного гепатита (на русском языке) // Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 19.04.2023).

8. Гордеев А.В., Галушко Е. А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52(4). – С. 362-365. – doi.org/10.14412/1995-4484-2014-362-365.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 204-221. – doi:10.14341/DM12759.
10. Жданов К.В., Карякин С.С., Козлов К.В., Гусев Д.А. и др. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени // Основные аспекты патогенеза. Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 20(1). – С. 216-221. – doi:10.17816/brmma12326.
11. Жданов К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, С.М. Захаренко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 6–13. – doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
12. Белый П.А., Дудина К.Р., Климова Е.А., Сафиуллина Н.Х., Знойко О.О., Родникова Е.М., Ющук Н.Д. Значение стеатоза печени и метаболических нарушений в формировании тяжелого поражения печени у больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т10, №2, с.8-15. – doi:10.33029/2305-3496-2021-10-2-8-15.
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – № 32(4). – С. 104-140. – doi:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
14. Какорина Е.П., Залевская О.В., Голубев Н.А., Огрызко Е.В. Динамика

инфекционной заболеваемости в Российской Федерации за 2000-2020 гг. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 5. – С. 65-93. – doi: 10.24412/2312-2935-2022-5-65-93.

15. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Сигнальные пути гибели β -клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета // Сахарный диабет. – 2020. – № 23(2). – С. 174-184. – doi: 10.14341/DM10242.

16. Кравченко И.Э., Гинятуллин Р.Р., Амон Е.П., Малинникова Е.Ю. Состояние медицинской помощи больным хроническим гепатитом С в Российской Федерации // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 4 (31). – С. 48-57. – doi: 10.24411/2305-3496-2019-14007.

17. Белый П.А., Знойко О.О., Ющук Н.Д. Фармакоэкономический калькулятор - оптимизация выбора тактики лечения больных хроническим гепатитом С // Ремедиум, 2017.-N 4.-С.55-61. – doi: 10.21518/1561-5936-2017-4-55-61.

18. Кутихин А. Г. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях / А.Г. Кутихин, А.Е. Южалин, А.В. Понасенко // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 77–82. – doi: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82.

19. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 185(1). – С. 4-52. – doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.

20. Малинина Н. А. Эрадикация HCV-инфекции на стадии цирроза печени: фактор канцеропревенции или канцерогенеза? / Н.А. Малинина, Н.В. Мазурчик, О.И. Тарасова, П.П. Огурцов // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 90–96. – doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-90-96.

21. Белый П.А., Ющук Н.Д., Ивахненко О.И., Знойко О.О., Климова Е.А., Дудина К.Р., Зайратьянц О.В., Омеляновский В.В. Моделирование эпидемиологической

ситуации по вирусному гепатиту С в Российской Федерации – возможности и проблемы // Инфекционные болезни. 2019; 17(1): 105–114 – doi: 10.20953/1729-9225-2019-1-105-114

22. Белый П.А., Дудина К.Р., Знойко О.О., Маркова Т.Н., Морозова И.А., Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А., Ющук Н.Д. Распространенность хронической HCV-инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации // Сахарный диабет. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 4-13. – doi: 10.14341/DM12847.

23. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. 2022 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748_1 (дата обращения: 19.04.2023).

24. Белый П.А., Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации // Терапевтический архив, 2014. Т.86, N 10. С.77-81.

25. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xv15dss017vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf (дата обращения: 19.04.2023).

26. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022; с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2023) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902312609> (дата обращения: 19.04.2023).

27. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18(1). – С. 5-66. – doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

28. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР). Методическое пособие [Электронный ресурс]. – М., ДНК-технология. – Версия 083-4. – Режим доступа: http://dna-technology.ru/sites/default/files/pcr_a5_083-4.pdf (дата обращения: 19.04.2023).
29. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – 3-е издание, переработанное и дополненное. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
30. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н. и др. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции // Инфекционные болезни. – 2018. – № 16(3). – С. 37–45. – doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45.
31. Белый П.А., Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Шутько С.А., Сафиуллина Н.Х., Рахманова А.Г., Хубутя М.Ш., Якушечкина Н.А. Социально-экономическое бремя гепатита С: методология оценки и трудности расчета в Российской Федерации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012, № 4 (10), с.46-51.
32. План действий сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами в Европейском регионе ВОЗ (на русском языке) // Всемирная организация здравоохранения. 2017 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342529/9789289052955-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 19.04.2023).
33. Профилактика вирусного гепатита С. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13. Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 58 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/499056593> (дата обращения: 19.04.2023).
34. Белый П.А., Знойко О.О., Ющук Н.Д., Ингибиторы протеазы в лечении хронического гепатита С-вчера,сегодня,завтра // Лечебное дело 2014, №4, С.84-90.
35. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января

- 2021 года № 4 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/573660140?marker=6580IP> (дата обращения: 19.04.2023).
36. Саранская Я.Е., Киселева Л.М., Сачек А.А. Коморбидность и мультиморбидность у пациентов с ХГС // Журнал инфектологии. – 2022. – № 14(4). – С. 88-93. – doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-4-88-93.
37. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2022 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2 (дата обращения: 19.04.2023).
38. Смертность населения по причинам смерти в 2018 г. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls (дата обращения: 19.04.2023).
39. Соболева Н. В. Особенности циркуляции вируса гепатита С в Хабаровском крае / Н.В. Соболева, А.А. Карлсен, О.В. Исаева, К.К. Кюрегян и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 3. – С. 43-51. – doi:10.36233/0372-9311-2017-3-43-51.
40. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., Кичатова В.С. и др. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 56-64. – doi:10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64.
41. Ткаченко Л.И., Малеев В.В. Инсулинорезистентность и хронический гепатит С // Терапевтический архив. – 2016. – № 88(11). – С. 29-36. – doi: 10.17116/terarkh2016881129-36.
42. Хронический гепатит С. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2021 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2 (дата обращения: 19.04.2023).
43. Цуканов В. В. Бремя цирроза печени в современном мире / В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 21–25. – doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25.

44. Численность населения по полу и возрасту на 1 января 2018 г. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://gks.ru/bgd/regl/b18_111/Main.htm (дата обращения: 19.04.2023).
45. Чуланов В.П. Бремя вирусного гепатита С в Российской Федерации: от реальной ситуации к стратегии / В.П. Чуланов, В.Н. Городин, О.И. Сагалова, М.Р. Иванова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 52–63. – doi: 10.20953/1729-9225-2021-4-52-63.
46. Белый П.А., Дудина К.Р., Маев И.В., Климова Е.А., Шутько С.А., Знойко О.О., Ющук Н.Д. Оценка индекса массы тела у больных хроническим гепатитом после эффективно проведенной противовирусной терапии // Терапевтический архив. – 2023. – № 95(8). – С. 634-650. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.20231>.
47. Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Басина В.В., Дземова А.А. и др. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С // Медицинский алфавит. – 2021. – № 1. – С. 66–70. – doi:10.33667/2078-5631-2021-1-66-70.
48. Белый П.А., Ющук Н.Д., Зайратьянц О.В., Знойко О.О., Хрипун А.И., Дудина К.Р., Гудкова С.Б., Климова Е.А., Красненкова С.Ф., Журавлева А.В., Орехов О.О. Бремя смертности от вирусных гепатитов В и С: методология оценки и показатели в Москве в 2015–2017 гг. // Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. – 2018. – № 4. – С. 8-14. – doi: 10.24411/2305-3496-2018-14001.
49. Белый П.А., Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А., Дудина К.Р., Шутько С.А., Козина А.Н., Сафиуллина Н.Х., Федосеева Н.В., Луговских Е.А., Рахманова А.Г., Хубутя М.Ш., Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Чесноков Е.В., Огарев В.В. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 2(69). – С. 18-33.
50. Белый П.А., Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А., Зырянов С.К., Шутько С.А., Козина А.Н., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Луговских Е.А. Бремя вирусных гепатитов в Российской Федерации и пути его снижения в

- долгосрочной перспективе (на примере гепатита С). Тер арх 2013; 85(12): 79-85.
51. Белый П.А., Дудина К.Р., Маев И.В., Сафиуллина Н.Х., Климова Е.А., Шутько С.А., Знойко О.О., Ющук Н.Д. Долгосрочный мониторинг фиброза и стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022 .ТОМ 32.№5, с.31-42.
52. Белый П.А., Ющук Н.Д., Сафиуллина Н.Х., Юрьева А.Е., Знойко О.О., Дудина К.Р., Ленкова Д.О., Малышев Н.А., Мясников В.А., Келли Е.И. Анализ профиля больных вирусным гепатитом С, поступавших в инфекционные стационары г. Москвы в 2010 году // Лечащий врач. –2014. – № 1. – С. 63-67.
53. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затра // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2016. – № 4(2). – С. 5-9. – doi:10.30809/phe.2.2016.8.
54. Adinolfi L.E., Gambardella M., Andreana A., Tripodi M.F., et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity // Hepatology. – 2001 Jun. – № 33(6). – P. 1358-64. – doi: 10.1053/jhep.2001.24432.
55. Adinolfi L.E., Rinaldi L., Guerrera B., Restivo L., et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations // Int J Mol Sci. – 2016. – № 17(6). – P. 803. – doi: 10.3390/ijms17060803.
56. Akhtar E., Manne V., Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta - analysis // Liver Int. – 2015. – № 35. – P. 30-36. – doi: 10.1111/liv.12576.
57. Alavi M., Law M.G., Valerio H., Grebely J., et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia // J Hepatol. – 2019 Aug. – № 71(2). – P. 281-288. – doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.014.
58. Allison M.E., Wreghitt T., Palmer C.R., Alexander G.J. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population //

J Hepatol. – 1994. – № 21(6). – P. 1135-1139. – doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80631-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80631-2).

59. Ambachew S., Eshetie S., Geremew D., Endalamaw A., et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among hepatitis C virus-infected patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Diabetes Metab.* – 2018. – № 24. – P. 29-37. – doi: doi.org/10.1159/000493945.

60. An J., Park D.A., Ko M.J., Ahn S.B., et al. Direct-Acting Antivirals for HCV Treatment in Decompensated Liver Cirrhosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Pers. Med.* – 2022. – № 12. – P. 1517. – <https://doi.org/10.3390/jpm12091517>.

61. Ando Y, Jou J.H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates Clinical Liver Disease. – 2021. – № 17(1). – P. 23-28. – doi: doi.org/10.1002/cld.1045.

62. Andreone P., Colombo M.G., Enejosa J.V., Koksai I., et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection // *Gastroenterology.* – 2014 Aug. – № 147(2). – P. 359-365.e1. – doi: [10.1053/j.gastro.2014.04.045](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.045).

63. Antonelli A., Ferrari S.M., Giuggioli D., Di Domenicantonio A., et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus // *World J Diabetes.* – 2014 Oct 15. – № 5(5). – P. 586-600. – doi: [10.4239/wjd.v5.i5.586](https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i5.586).

64. Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? // *Gut.* – 2006. – № 55(1). – P. 123-30. – doi: [10.1136/gut.2005.069757](https://doi.org/10.1136/gut.2005.069757).

65. Axley P., Ahmed Z., Ravi S., Singal A.K. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review // *J Clin Transl Hepatol.* – 2018 Mar 28. – № 6(1). – P. 79-84. – doi: [10.14218/JCTH.2017.00067](https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00067)

66. Azar S.T., Hala A. Liver disease and diabetes: association, pathophysiology, and management // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014 Apr. – № 104(1). – P. 53-62. – doi: [10.1016/j.diabres.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.01.003).

67. Белый П.А., Ющук Н.Д., Знойко О.О., Балмасова И.П., Федосеева

- Н.В., Шмелева Е.В., Дудина К.Р., Климова Е.А., Петрова Т.В., Трофимов Д.Ю., Сафиуллина Н.Х., Пыпкина Е.В., Иммуногенетические предикторы быстрого вирусологического ответа на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С // *Терапевтический архив*. 2012, Т84, №11, С. 11-17.
68. Bai D.S. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma / D.S. Bai, C. Zhang, P. Chen, S.J. Jin, G.Q. Jiang // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 12870. – doi: 10.1038/s41598-017-12834-1.
69. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C.D., et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. – 2014 Feb 21. – № 20(7). – P. 1724-45. – doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1724.
70. Ballestri S., Nascimbeni F., Romagnoli D., Baldelli E., et al. Type 2 Diabetes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatitis C Virus Infection--Liver: The "Musketeer" in the Spotlight // *Int J Mol Sci*. – 2016 Mar 9. – № 17(3). – P. 355. – doi: 10.3390/ijms17030355.
71. Ballestri S., Nascimbeni F., Romagnoli D., Lonardo A. The independent predictors of NASH and its individual histological features // *Hepatol. Res*. – 2016. – № 46(11). – P. 1074-1087. – doi.org/10.1111/hepr.12656.
72. Ballestri S., Zona S., Targher G., Romagnoli D., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2016 May. – № 31(5). – P. 936-44. – doi: 10.1111/jgh.13264.
73. Bang C.S., Song I.H. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis // *BMC Gastroenterol*. – 2017. – № 17(1). – P. 46. – doi: 10.1186/s12876-017-0606-9.
74. Barroso I. Genetics of Type 2 diabetes // *Diabet Med*. – 2005 May. – № 22(5). – P. 517-35. – doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01550.x.
75. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24, № 2. –

P. 289–293. – doi: 10.1002/hep.510240201.

76. Белый П.А., Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А., Зырянов С.К., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Луговских Е.А., Фармакоэкономическая оценка применения телупревира в комбинации с пегилированными интерферонами и рибавирином у больных хроническим гепатитом С // Клиническая фармакология и терапия. 2013.Т22, № 4. С.86-91.

77. Billings L.K., Florez J.C. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? // Ann N Y Acad Sci. – 2010 Nov. – № 1212. – P. 59–77. – doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x.

78. Blach S. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts / S. Blach, L.A. Kondili, A. Aghemo, Z. Cai, et al. // J Hepatol. – 2021. – Vol. 74, № 1. – P. 31-36. – doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.042.

79. Blach S. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study / S. Blach, S. Zeuzem, M. Manns, I. Altraif, et al. // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 161–176. – doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.

80. Blonsky J.J., Harrison S.A. Review article: nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus – partners in crime // Aliment Pharmacol Ther. – 2008. – № 27(10). – P. 855-65. – doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03672.x.

81. Bonetti S. Role of monogenic diabetes genes on beta cell function in Italian patients with newly diagnosed type 2 diabetes. The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) / S. Bonetti, C. Zusi, E. Rinaldi, M.L. Boselli, et al. // Diabetes Metab. – 2022. – Vol. 48, № 4. – P. 101323. – doi: 10.1016/j.diabet.2022.101323.

82. Borén J., Packard C.J., Taskinen M.R. The Roles of ApoC-III on the Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Humans // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020 Jul 28. – № 11. – P. 474. – doi: 10.3389/fendo.2020.00474.

83. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. – 2004 Dec. – № 40 (6). – P. 1387-95. – doi: 10.1002/hep.20466.

84. Brozzetti S., M. Tancredi, S. Bini, C. De Lucia, et al. HCC in the Era of Direct-

Acting Antiviral Agents (DAAs): Surgical and Other Curative or Palliative Strategies in the Elderly // *Cancers* (Basel). – 2021 Jun. – № 13(12). – P. 3025 (Published online 2021 Jun 17). – doi: 10.3390/cancers13123025.

85. Brunner N., Bruggmann P. Trends of the Global Hepatitis C Disease Burden: Strategies to Achieve Elimination // *J Prev Med Public Health*. – 2021 Jul. – № 54(4). – P. 251-258. – doi: 10.3961/jpmph.21.151.

86. Bruno S., Di Marco V., Iavarone M., Roffi L., et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population // *J Hepatol*. – 2016 Jun. – № 64(6). – P. 1217-23. – doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.034.

87. Bugianesi E., Salamone F., Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? // *J Hepatol*. – 2012. – № 56 Suppl 1. – P. S56-65. – doi: 10.1016/S0168-8278(12)60007-5.

88. Bulteel N., Partha Sarathy P., Forrest E., Stanley A.J., Innes H., et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection // *J Hepatol*. – 2016 Aug. – № 65(2). – P. 266-72. – doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.030.

89. Cacoub P., Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection // *N Engl J Med*. – 2021 Mar 18. – № 384(11). – P. 1038-1052. – doi: 10.1056/NEJMra2033539.

90. Cacoub P., Gragnani L., Comarmond C., Zignego A.L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *Dig Liver Dis*. – 2014 Dec 15. – № 46 Suppl 5. – P. S165-73. – doi: 10.1016/j.dld.2014.10.005.

91. Cai B., Dongiovanni P., Corey K.E., Wang X., et al. Macrophage MerTK Promotes Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis // *Cell Metab*. – 2020 Feb 4. – № 31(2). – P. 406-421.e7. – doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.013.

92. Calvaruso V., Craxì A. Hepatic benefits of HCV cure // *J Hepatol*. – 2020. – Vol. 73, № 6. – P. 1548-1556. – doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.006.

93. Белый П.А., Якушечкина Н.А., Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Сафиуллина Н.Х., Луговских Е.А. Фармакоэкономическое обоснование применения теллапревира в комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом // *Лечащий врач*.

2013. №5.-C.97-104.

94. Caronia S., Taylor K., Pagliaro L., Carr C., et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection // *Hepatology*. – 1999 Oct. – № 30(4). – P. 1059-63. – doi: 10.1002/hep.510300416.

95. Carrat F. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study / Carrat F., Fontaine H., Dorival C., Simony M., et al. // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – № 10179. – P. 1453-1464. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1.

96. Castéra L., Hézode C., Roudot-Thoraval F., Lonjon I., et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis // *Gut*. – 2004. – № 53(3). – P. 420-424. – doi: 10.1136/gut.2002.009936.

97. Celsa C. Stornello C., Giuffrida P., Giacchetto C.M., et al. Direct-acting antiviral agents and risk of Hepatocellular carcinoma: Critical appraisal of the evidence // *Ann Hepatol*. – 2022 Jan. – № 27 Suppl 1. – P. 100568. – doi: 10.1016/j.aohep.2021.100568.

98. Center for drug evaluation and Research. Application number: 204671orig1s000. Medical review(s). NDA 204671. Reference ID: 3410506. FDA backgrounder for FDA advisory committee meeting. – October 25, 2013. – Режим доступа https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204671orig1s000medr.pdf (дата обращения: 19.04.2023).

99. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2018 Jan. – № 67(1). – P. 328-357. – doi: 10.1002/hep.29367.

100. Chan A., Patel K., Naggie S.. Genotype 3 Infection – The Last Stand of Hepatitis C Virus // *Drugs*. – 2017. – № 77(2). – P. 131–144. – doi: 10.1007/s40265-016-0685-x.

101. Chaudhari R., Fouda S., Sainu A., Pappachan J.M. Metabolic complications of hepatitis C virus infection // *World J Gastroenterol*. – 2021 Apr 7. – № 27(13). – P. 1267-1282. – doi: 10.3748/wjg.v27.i13.1267.

102. Chaudhari R., Sherouk F., Ashik S., Pappachan J.M. Metabolic complications of hepatitis C virus infection // *World J Gastroenterol.* – 2021. – № 27(13). – P. 1267-1282. – doi: 10.3748/wjg.v27.i13.1267.
103. Chen B.F., Chien Y., Tsai P.H., Perng P.C., et al. A PRISMA-compliant meta-analysis of apolipoprotein C3 polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease // *J Chin Med Assoc.* – 2021 Oct 1. – № 84(10). – P. 923-929. – doi: 10.1097/JCMA.0000000000000564.
104. Chen X.Y., Wang C., Huang Y.Z., Zhang L.L. Nonalcoholic fatty liver disease shows significant sex dimorphism // *World J Clin Cases.* – 2022 Feb 16. – № 10(5). – P. 1457-1472. – doi: 10.12998/wjcc.v10.i5.1457.
105. Chuaypen N., Siripongsakun S., Hiranrat P., Tanpowpong N., et al. Improvement of liver fibrosis, but not steatosis, after HCV eradication as assessment by MR-based imaging: Role of metabolic derangement and host genetic variants // *PLoS One.* – 2022. – № 17(6). – P. e0269641. – doi: 10.1371/journal.pone.0269641.
106. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) // *J Hepatol.* – 2016 Jun. – № 64(6). – P. 1388-402. – doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
107. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2018 Jul. – № 69(1). – P. 182-236. – doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
108. Cooper C.L., Galanakis C., Donelle J., Kwong J., et al. HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study // *BMC Infect Dis.* – 2019. – № 19(1). – P. 712. – doi: 10.1186/s12879-019-4315-6.
109. Corma-Gómez A., Macías J., Rivero A., Rivero-Juarez A., et al. A Genome-Wide Association Study on Liver Stiffness Changes during Hepatitis C Virus Infection Cure // *Diagnostics (Basel).* – 2021 Aug 20. – № 11(8). – P. 1501. – doi: 10.3390/diagnostics11081501.

110. Crisan D., Grigorescu M., Crisan N., Craciun R., et al. Association between PNPLA3[G]/I148M variant, steatosis and fibrosis stage in hepatitis C virus - genetic matters // *J Physiol Pharmacol.* – 2019 Aug. – № 70(4). – doi: 10.26402/jpp.2019.4.09.
111. Dardi I., Kouvatso T., Jabbour S.A. SGLT2 inhibitors // *Biochem Pharmacol.* – 2016 Feb 1. – № 101. – P. 27-39. – doi: 10.1016/j.bcp.2015.09.005.
112. Davis M.B., Walens A., Hire R., Mumin K., et al. Distinct Transcript Isoforms of the Atypical Chemokine Receptor 1 (ACKR1)/Duffy Antigen Receptor for Chemokines (DARC) Gene Are Expressed in Lymphoblasts and Altered Isoform Levels Are Associated with Genetic Ancestry and the Duffy-Null Allele // *PLoS One.* – 2015 Oct 16. – № 10(10). – P. e0140098. – doi: 10.1371/journal.pone.0140098.
113. de Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears // *J Hepatol.* – 2008. – № 48 Suppl 1. – P. S104-12. – doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.009.
114. Del Campo J.A., Gallego-Durán R., Gallego P., Grande L. Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) // *Int J Mol Sci.* – 2018 Mar 19. – № 19(3). – P. 911. – doi: 10.3390/ijms19030911.
115. Del Campo J.A., Romero-Gómez M. Modulation of host lipid metabolism by hepatitis C virus: Role of new therapies // *World J Gastroenterol.* – 2015 Oct 14. – № 21(38). – P. 10776-82. – doi: 10.3748/wjg.v21.i38.10776.
116. Desbois A.C., Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review // *World J Gastroenterol.* – 2017. – № 23(9). – P. 1697-1711. – doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1697.
117. Do A., Esserman D.A., Krishnan S., Lim J.K., et al. Excess Weight Gain After Cure of Hepatitis C Infection with Direct-Acting Antivirals // *J Gen Intern Med.* – 2020 Jul. – № 35(7). – P. 2025-2034. – doi: 10.1007/s11606-020-05782-6.
118. Drazilova S., Gazda J., Janicko M., Jarcuska P. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2018. – P. 6150861. – doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6150861>.
119. Drexel H., Leiherer A., Saely C.H., Brandtner E.M., et al. Are SGLT2

polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis // *Biosci Rep.* – 2019 Aug 7. – № 39(8). – P. BSR20190299. – doi: 10.1042/BSR20190299.

120. Dyal H.K., Aguilar M., Bartos G., Holt E.W., et al. Diabetes Mellitus Increases Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review // *Dig Dis Sci.* – 2016. – № 61. – P. 636-645. – doi: 10.1007/s10620-015-3983-3.

121. El Kassas M., Alboraie M., Naguib M., Omar H., et al. A significant upsurge of body mass index in patients with chronic hepatitis C successfully treated with direct-acting antiviral regimens // *Turk J Gastroenterol.* – 2019 Aug. – № 30(8). – P. 708-713. – doi: 10.5152/tjg.2019.18514.

122. Eldafashi N., Darlay R., Shukla R., McCain M.V., et al. A PDCD1 Role in the Genetic Predisposition to NAFLD-HCC? // *Cancers (Basel).* – 2021 Mar 19. – № 13(6). – P. 1412. – doi: 10.3390/cancers13061412.

123. Elhawary E.I., Mahmoud G.F., El-Daly M.A., Mekky F.A., et al. Association of HCV with diabetes mellitus: an Egyptian case-control study // *Virology J.* – 2011 Jul 26. – № 8. – P. 367. – doi: 10.1186/1743-422X-8-367.

124. Elkrief L., Chouinard P., Bendersky N., Hajage D., et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2014 Sep. – № 60(3). – P. 823-31. – doi: 10.1002/hep.27228.

125. El-Serag H.B., Hampel H., Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006 Mar. – № 4(3). – P. 369-80. – doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.007.

126. Enigk U., Breitfeld J., Schleinitz D., Dietrich K., et al. Role of genetic variation in the human sodium-glucose cotransporter 2 gene (SGLT2) in glucose homeostasis // *Pharmacogenomics.* – 2011 Aug. – № 12(8). – P. 1119-26. – doi: 10.2217/pgs.11.69.

127. Ensembl genome database [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ensembl.org/index.html> (дата обращения: 19.04.2023).

128. Erman A., Sathya A., Nam A., Bielecki J.M., et al. Estimating chronic hepatitis C prognosis using transient elastography-based liver stiffness: A systematic review and meta-analysis // *J Viral Hepat.* – 2018. – № 25(5). – P. 502-513. – doi: 10.1111/jvh.12846.
129. Estefan S., Brandão-Melo C.E., Dos Santos Silva C.M., Gomes D.C.K, et al. Metabolic Evaluation in Patients With Hepatitis C Treated With Direct Antiviral Agents // *Front Med (Lausanne).* – 2021 May 31. – № 8. – P. 631600. – doi: 10.3389/fmed.2021.631600.
130. Fabiani S., Fallahi P., Ferrari S.M., Miccoli M., et al. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2018 Dec. – № 19(4). – P. 405-420. – doi: 10.1007/s11154-017-9440-1.
131. Facciorusso A., Del Prete V., Turco A., Buccino R.V., et al. Long-term liver stiffness assessment in hepatitis C virus patients undergoing antiviral therapy: results from a 5-year cohort study // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – № 33(4). – P. 942-949. – doi: 10.1111/jgh.14008.
132. Fallahi P., Ferrari S.M., Colaci M., Ruffilli I., et al. Hepatitis C virus infection and type 2 diabetes // *Clin Ter.* – 2013. – № 164(5). – P. e393-404. – doi: 10.7417/CT.2013.1620.
133. Fallahi P., Ferrari S.M., Giuggioli D., Sebastiani M., et al. Chemokines in the Pathogenesis and as Therapeutical Markers and Targets of HCV Chronic Infection and HCV Extrahepatic Manifestations // *Curr Drug Targets.* – 2017. – № 18(7). – P. 786-793. – doi: 10.2174/1389450116666150804105937.
134. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A.L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art // *World J Gastroenterol.* – 2014 Oct 7. – № 20(37). – P. 13306–13324. – doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13306.
135. Farshadpour F., Taherkhani R., Ravanbod M.R., Eghbali S.S. Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus Infection among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Med Princ Pract.* – 2018. – № 27(4). – P. 308-316. – doi: 10.1159/000488985.

136. FDA approves Sovaldi for chronic hepatitis C. FDA news release US food and Drug administration. December 6, 2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2013/12/us-food-and-drug-administration-approves-gileads-sovaldi-sofosbuvir-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c> (дата обращения: 19.04.2023).
137. Felmlee D.J., Hafirassou M.L., Lefevre M., Baumert T.F., Schuster C. Hepatitis C virus, cholesterol and lipoproteins--impact for the viral life cycle and pathogenesis of liver disease // *Viruses*. – 2013 May 23. – № 5(5). – P. 1292-324. – doi: 10.3390/v5051292.
138. Ferenci P. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV / Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J., Cohen D., et al. // *N Engl J Med*. – 2014. – № 370(21). – P. 1983-92. – doi: 10.1056/NEJMoa1402338.
139. Fernandes F.F. Effectiveness of direct-acting agents for hepatitis C and liver stiffness changing after sustained virological response / F.F. Fernandes, J. Piedade, L. Guimaraes, E.P. Nunes, et al. // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – Vol. 34, № 12. – P. 2187–2195. – doi: 10.1111/jgh.14707.
140. Ferreira V.L., Assis Jarek N.A., Tonin F.S., Borba H.H., et al. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis // *J Clin Pharm Ther*. – 2016. – № 41(5). – P. 478-85. – doi: 10.1111/jcpt.12426.
141. Florez J.C. The Genetics of Type 2 Diabetes: A Realistic Appraisal in 2008 // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008 Dec. – № 93(12). – P. 4633–4642. – doi: 10.1210/jc.2008-1345.
142. Florez J.C., Jablonski K.A., McAteer J., Sandhu M.S., et al. Testing of diabetes-associated WFS1 polymorphisms in the Diabetes Prevention Program // *Diabetologia*. – 2008 Mar. – № 51(3). – P. 451-7. – doi: 10.1007/s00125-007-0891-x.
143. Forns X. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in European patients who relapsed after previous interferon-based therapy: the PROMISE trial / X. Forns, E. Lawitz, S. Zeuzem, E.J. Gane, et al. // *EASL 2014, Oral presentation O13 // Journal of hepatology*. – 2014. – № 60(1). – P. S6–S7. – doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(14\)60015-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(14)60015-5).

144. Foster G. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve European patients in the QUEST-1 and QUEST-2 Phase III trials / G. Foster, I.M. Jacobson, G.J. Dore, M. Fried // *Journal of hepatology*. – 2014. – № 60(1). – № S456. – doi: 10.1016/S0168-8278(14)61287-3.
145. Franks P.W., Rolandsson O., Debenham S.L., Fawcett K.A., et al. Replication of the association between variants in WFS1 and risk of type 2 diabetes in European populations // *Diabetologia*. – 27 Nov 2007. – № 51(3). – P. 458-463. – doi: 10.1007/s00125-007-0887-6.
146. Fried M.W., Forns X., Reau N., Wedemeyer H., et al. TURQUOISE-II: Regimens of ABT450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin Achieve High SVR12 Rates in HCV Genotype 1-infected Patients With Cirrhosis, Regardless of Baseline Characteristics // *AASLD Abstracts. Hepatology*. – 2014. – № 60. – P. 238A.
147. Gaeta G.B. Effectiveness of simeprevir treatment for hepatitis C in real practice: preliminary results from the STIly Italian observational study / G.B. Gaeta, B. Menzaghi, G. D'Offizi, A. Giorgini, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2016. – № 64(2). – P. S770-S771. – doi:10.1016/S0168-8278(16)01502-6.
148. García-Compeán D., González-González J.A., Lavallo-González F.J., González-Moreno E.I., et al. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy // *Dig Dis Sci*. – 2016 Feb. – № 61(2). – P. 371-80. – doi: 10.1007/s10620-015-3907-2.
149. Genome Aggregation Database (gnomAD) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://gnomad.broadinstitute.org/> (дата обращения: 19.04.2023).
150. Ghany M.G., Morgan T.R. AASLD-IDSА Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection // *Hepatology*. – 2020 Feb. – № 71(2). – P. 686-721. – doi: 10.1002/hep.31060.
151. Giannini E.G., Crespi M., Demarzo M., et al. Improvement in hepatitis C virus patients with advanced, compensated liverdisease after sustained virological response to directactingantivirals // *Eur J Clin Invest*. – 2019 Mar. – № 49(3). – P. e13056. – doi:

10.1111/eci.13056.

152. Global hepatitis report. World Health Organization. 2017 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455> (дата обращения: 19.04.2023).

153. Grgurevic I., Bozin T., Madir A. Hepatitis C is now curable, but what happens with cirrhosis and portal hypertension afterwards? // Clin Exp Hepatol. – 2017 Dec. – № 3(4). – P. 181-186. – doi: 10.5114/ceh.2017.71491.

154. Grimaudo S., Pipitone R.M., Pennisi G., Celsa C., et al. Association Between PNPLA3 rs738409 C>G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2020 Apr. – № 18(4). – P. 935-944.e3. – doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.011.

155. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection. World Health Organization. 2018 [Электронный ресурс].

– Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1> (дата обращения: 19.04.2023).

156. Hajarizadeh B., Grebely J., Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2013 Sep. – № 10(9). – P. 553-62. – doi: 10.1038/nrgastro.2013.107.

157. Hammerstad S.S., Grock S.F., Lee H.J., Hasham A., et al. Diabetes and hepatitis C: A two-way association // Frontiers in Endocrinology. – 2015. – № 6. – P. 134. – doi.org/10.3389/fendo.2015.00134.

158. Han M.A.T., Yu Q., Tafesh Z., Pyporopoulos N. Diversity in NAFLD: A Review of Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Different Ethnicities Globally // J Clin Transl Hepatol. – 2021 Feb 28. – № 9(1). – P. 71-80. – doi: 10.14218/JCTH.2020.00082.

159. Hani E.H., Boutin P., Durand E., Inoue H., et al. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians // Diabetologia. – 1998 Dec. – № 41(12). – P. 1511-5. – doi: 10.1007/s001250051098.

160. Hedenstierna M., Nangarhari A., Weiland O., Aleman S. Diabetes and Cirrhosis Are Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma After Successful Treatment of Chronic Hepatitis C // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – № 63(6). – P. 723-729. – doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw362>.
161. Henley S.J., Ward E.M., Scott S., Ma J., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics // *Cancer*. – 2020 May 15. – № 126(10). – P. 2225-2249. – doi: 10.1002/cncr.32802.
162. Henry L., Paik J., Younossi Z.M. Review article: the epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2022 Sep. – № 56(6). – P. 942-956. – doi: 10.1111/apt.17158.
163. Hepatitis C. Annual Epidemiological Report for 2020. Surveillance report. European Centre for Disease Prevention and Control [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-HEP-C-2020-final.pdf> (дата обращения: 19.04.2023).
164. Hepatitis C. Fact sheets. World Health Organization. 24.06.2022 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (дата обращения: 19.04.2023).
165. Hsueh K.C., Nfor O.N., Hsu S.Y., Yang S.F. Type 2 Diabetes, PNPLA3 rs738409 Polymorphism, and the Risk of Liver Cirrhosis: Analysis of Taiwan Biobank // *Front Genet*. – 2022 Mar 7. – № 13. – P. 822700. – doi: 10.3389/fgene.2022.822700.
166. Hu K.Q., Kyulo N.L., Esrailian E., Thompson K., et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States // *J Hepatol*. – 2004. – № 40(1). – P. 147-54. – doi: 10.1016/s0168-8278(03)00479-3.
167. Huang C.F., Huang C.I., Yeh M.L., Wang S.C., et al. Diversity of the association of serum levels and genetic variants of MHC class I polypeptide-related chain A with liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Oncotarget*. – 2017 May 16. – № 8(20). – P. 32618-32625. – doi: 10.18632/oncotarget.15941.
168. Huang C.F., Yeh M.L., Huang C.Y., Tsai P.C., et al. Pretreatment glucose status determines HCC development in HCV patients with mild liver disease after curative

antiviral therapy // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – № 95(27). – P. e4157. – doi: 10.1097/MD.00000000000004157.

169. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2021 Apr. – № 18(4). – P. 223-238. – doi: 10.1038/s41575-020-00381-6.

170. Huang Y.W., Yang S.S., Fu S.C., Wang T.C., et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study // *Hepatology*. – 2014. – № 60(3). – P. 807–14. – doi:10.1002/hep.27212.

171. Hudson B., Walker A.J., Irving W.L. Comorbidities and medications of patients with chronic hepatitis C under specialist care in the UK // *J Med Virol*. – 2017 Dec. – № 89(12). – P. 2158-2164. – doi: 10.1002/jmv.24848.

172. Hyysalo J., Männistö V.T., Zhou Y., Arola J., et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology // *J Hepatol*. – 2014 Apr. – № 60(4). – P. 839-46. – doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.009.

173. Hyysalo J., Stojkovic I., Kotronen A., Hakkarainen A., et al. Genetic variation in PNPLA3 but not APOC3 influences liver fat in non-alcoholic fatty liver disease // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2012. – № 27. – P. 951-956. – doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07045.x.

174. Iliescu E.L., Mercan-Stanciu A., Toma L. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease // *BMC Nephrol*. – 2020. – № 21. – P. 21. – doi: 10.1186/s12882-020-1687-1.

175. Israelsen M., Juel H.B., Detlefsen S., Madsen B.S., et al. Metabolic and Genetic Risk Factors Are the Strongest Predictors of Severity of Alcohol-Related Liver Fibrosis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2022 Aug. – № 20(8). – P. 1784-1794.e9. – doi: 10.1016/j.cgh.2020.11.038.

176. Jacobson I.M., Lim J.K., Fried M.W. American Gastroenterological Association Institute Clinical Practice Update-Expert Review: Care of Patients Who Have Achieved a Sustained Virologic Response After Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Infection // *Gastroenterology*. – 2017 May. – № 152(6). – P. 1578-1587. – doi:

10.1053/j.gastro.2017.03.018.

177. Jain V., Kumar A., Ahmad N., Jana M., et al. Genetic polymorphisms associated with obesity and non-alcoholic fatty liver disease in Asian Indian adolescents // *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2019. – № 32(7). – P. 749-758. – doi: 10.1515/jpem-2018-0543.

178. Jeong D., Karim M.E., Wong S., Wilton J., et al. Impact of HCV infection and ethnicity on incident type 2 diabetes: findings from a large population-based cohort in British Columbia // *BMJ Open Diabetes Res Care.* – 2021. – № 9(1). – P. e002145. – doi: 10.1136/bmjdr-2021-002145.

179. Ji D., Chen G.F., Niu X.X., Zhang M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in chronic hepatitis C patients: A prospective four-years follow-up study // *Metabol Open.* – 2021 Mar 26. – № 10:100090. – doi: 10.1016/j.metop.2021.100090.

180. Jiménez-Sousa M.Á., Gómez-Moreno A.Z., Pineda-Tenor D., Brochado-Kith O., et al. The Myeloid-Epithelial-Reproductive Tyrosine Kinase (MERTK) rs4374383 Polymorphism Predicts Progression of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Longitudinal Study // *J Clin Med.* – 2018. – № 7(12). – P. 473. – doi: 10.3390/jcm7120473.

181. Jiménez-Sousa M.Á., Gómez-Moreno A.Z., Pineda-Tenor D., Sánchez-Ruano J.J., et al. Impact of DARC rs12075 Variants on Liver Fibrosis Progression in Patients with Chronic Hepatitis C: A Retrospective Study // *Biomolecules.* – 2019 Apr 9. – № 9(4). – P. 143. – doi: 10.3390/biom9040143.

182. Jiménez-Sousa M.Á., Gómez-Moreno A.Z., Pineda-Tenor D., Sánchez-Ruano J.J., et al. PNPLA3 rs738409 polymorphism is associated with liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C: A repeated measures study // *J Clin Virol.* – 2018 Jun. – № 103. – P. 71-74. – doi: 10.1016/j.jcv.2018.04.008.

183. Jonas W, Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk // *Mol Metab.* – 2021 Aug. – № 50. – P. 101111. – doi: 10.1016/j.molmet.2020.101111.

184. Kantartzis K., Peter A., Machicao F., Machann J., et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like

phospholipase 3 gene // *Diabetes*. – 2009 Nov. – № 58(11). – P. 2616-23. – doi: 10.2337/db09-0279.

185. Kao J-H. Efficacy and Safety of Daclatasvir in Combination With Asunaprevir in Cirrhotic and Non-Cirrhotic Patients With HCV Genotype 1b: Results of the HALLMARK-DUAL Study / J.-H. Kao, J. Heo, B. Yoffe, W. Sievert, et al. // *Journal of hepatology*. – 2014 April. – № 60(1). – P. S527–S528. – doi.org/10.1016/S0168-8278(14)61467-7.

186. Karlas T., Petroff D., Garnov N., Böhm S., et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy // *PLoS One*. – 2014 Mar 17. – № 9(3). – P. e91987. – doi: 10.1371/journal.pone.0091987.

187. Karlas T., Petroff D., Sasso M., Fan J.G., et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis // *J Hepatol*. – 2017 May. – № 66(5). – P. 1022-1030. – doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.022.

188. Kim D., Alshuwaykh O., Dennis B.B., Cholankeril G., et al. Chronic liver disease-related mortality in diabetes before and during the COVID-19 in the United States // *Dig Liver Dis*. – 2023 Jan. – № 55(1). – P. 3-10. – doi: 10.1016/j.dld.2022.09.006.

189. Klen J., Goričar K., Dolžan V. Genetic variability in sodium-glucose cotransporter 2 influences glycemic control and risk for diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients // *J Med Biochem*. – 2020 Sep 2. – № 39(3). – P. 276-282. – doi: 10.2478/jomb-2019-0040.

190. Kobayashi N., Iijima H., Tada T., Kumada T., et al. Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2018 May. – № 30(5). – P. 546-551. – doi: 10.1097/MEG.0000000000001106.

191. Koo B.K., Joo S.K., Kim D., Lee S., et al. Development and Validation of a Scoring System, Based on Genetic and Clinical Factors, to Determine Risk of

Steatohepatitis in Asian Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2020 Oct. – № 18(11). – P. 2592-2599.e10. – doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.011.

192. Kooner J.S., Saleheen D., Sim X., Sehmi J., et al. Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci // Nat Genet. – 2011 Aug 28. – № 43(10). – P. 984-9. – doi: 10.1038/ng.921.

193. Krassenburg L.A.P. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity / L.A.P. Krassenburg, R. Maan, A. Ramji, M.P. Manns, et al. // J Hepatol. – 2021. – Vol. 74, № 5. – P. 1053-1063. – doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.021.

194. Kuang X.J., Mo D.C., Qin Y., Ahir B.K., et al. Single nucleotide polymorphism of rs2596542 and the risk of hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2019 Mar. – № 98(11). – P. e14767. – doi: 10.1097/MD.00000000000014767.

195. Kumar M., Rastogi A., Singh T., Behari C., et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? // J Gastroenterol Hepatol. – 2013 Jul. – № 28(7). – P. 1194-201. – doi: 10.1111/jgh.12134.

196. Kumar V., Kato N., Urabe Y., Takahashi A., et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma // Nat Genet. – 2011 May. – № 43(5). – P. 455-8. – doi: 10.1038/ng.809.

197. Kuna L., Jakab J., Smolic R., Wu G.Y., Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations // J Clin Transl Hepatol. – 2019 Jun 28. – № 7(2). – P. 172-182. – doi: 10.14218/JCTH.2018.00049.

198. Kupcinskas J., Valantiene I., Varkalaitė G., Steponaitiene R., et al. PNPLA3 and RNF7 Gene Variants are Associated with the Risk of Developing Liver Fibrosis and Cirrhosis in an Eastern European Population // J Gastrointest Liver Dis. – 2017 Mar. – № 26(1). – P. 37-43. – doi: 10.15403/jgld.2014.1121.261.pnp.

199. Kwo P., Gitlin N., Nahass R., Bernstein D., et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12

- and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study // *Hepatology*. – 2016 Aug. – № 64(2). – P. 370-80. – doi: 10.1002/hep.28467.
200. Kwok R., Choi K.C., Wong G.L., Zhang Y., et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study // *Gut*. – 2016 Aug. – № 65(8). – P. 1359-68. – doi: 10.1136/gutjnl-2015-309265.
201. Lai S.W., Chen P.C., Liao K.F., Muo C.H., et al. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – № 107(1). – P. 46-52. – doi:10.1038/ajg.2011.384.
202. Lange C.M., Bibert S., Dufour J.F., Cellerai C., et al. Comparative genetic analyses point to HCP5 as susceptibility locus for HCV-associated hepatocellular carcinoma // *J Hepatol*. – 2013 Sep. – № 59(3). – P. 504-9. – doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.032.
203. Lango H. UK Type 2 Diabetes Genetics Consortium / Palmer C.N., Morris A.D., Zeggini E., Hattersley A.T., et al. Assessing the combined impact of 18 common genetic variants of modest effect sizes on type 2 diabetes risk // *Diabetes*. – 2008 Nov. – № 57(11). – P. 3129-35. – doi: 10.2337/db08-0504.
204. Lanini S., Scognamiglio P., Pisapia R., Minosse C., et al. Recovery of metabolic impairment in patients who cleared chronic hepatitis C infection after direct-acting antiviral therapy // *Int J Antimicrob Agents*. – 2019 May. – № 53(5). – P. 559-563. – doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.024.
205. Lazo M., Clark J.M. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a burgeoning problem with unclear solutions // *Hepatobiliary Surg. Nutr*. – 2020. – № 9(4). – P. 514-517. – doi: 10.21037/hbsn.2019.11.28.
206. Lecube A., Hernández C., Genescà J., Esteban J.I., et al. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury // *Diabetes Care*. – 2004 May. – № 27(5). – P. 1171-5. – doi: 10.2337/diacare.27.5.1171.

207. Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N., Jen C.L., et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study // *J Infect Dis.* – 2012 Aug 15. – № 206(4). – P. 469-77. – doi: 10.1093/infdis/jis385.
208. Lens S., Baiges A., Alvarado-Tapias E., Llop E., et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension // *J Hepatol.* – 2020. – № 73. – P. 1415-1424. – doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.050.
209. Lettow I., Berres M.L., Schmitz P., Müller T., et al. A Duffy antigen receptor for chemokines (DARC) polymorphism that determines pro-fibrotic chemokine serum concentrations is not directly associated with severity of hepatitis C infection // *Hum Immunol.* – 2011 Mar. – № 72(3). – P. 273-7. – doi: 10.1016/j.humimm.2010.12.002.
210. Li H., Liu F., Zhu H., Zhou X., et al. Interaction Between Polymorphisms of IFN- γ and MICA Correlated with Hepatocellular Carcinoma // *Med Sci Monit.* – 2016 Feb 19. – № 22. – P. 549-53. – doi: 10.12659/msm.895101.
211. Li J.J., Pan K., Gu M.F., Chen M.S., et al. Prognostic value of soluble MICA levels in the serum of patients with advanced hepatocellular carcinoma // *Chin J Cancer.* – 2013 Mar. – № 32(3). – P. 141-8. – doi: 10.5732/cjc.012.10025.
212. Li X., Gao Y., Xu H., Hou J., Gao P. Diabetes mellitus is a significant risk factor for the development of liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients // *Sci Rep.* – 2017 Aug 22. – № 7(1). – P. 9087. – doi: 10.1038/s41598-017-09825-7.
213. Liu J., Ren Z.H., Qiang H., Wu J., et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention // *BMC Public Health.* – 2020 Sep 17. – № 20(1). – P. 1415. – doi: 10.1186/s12889-020-09502-x.
214. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piguet A.C., et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma // *J Hepatol.* – 2014 Jul. – № 61(1). – P. 75-81. – doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.030.
215. Liu X. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in the era of direct-

- acting antiviral agents / X. Liu, Y. Gao, J. Niu // *Hepatitis Monthly*. – 2018. – Vol. 18, № 6. – P. e66007. – doi.org/10.5812/hepatmon.66007.
216. Liu Z., Suo C., Shi O., Lin C., et al. The Health Impact of MAFLD, a Novel Disease Cluster of NAFLD, Is Amplified by the Integrated Effect of Fatty Liver Disease-Related Genetic Variants // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2022 Apr. – № 20(4). – P. e855-e875. – doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.033.
217. Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P., Carulli N., et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease // *Gastroenterology*. – 2004 Feb. – № 126(2). – P. 586-97. – doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.020.
218. Lonardo A., Adinolfi L.E., Restivo L., Ballestri S., et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen // *World J Gastroenterol*. – 2014 Jun 21. – № 20(23). – P. 7089-103. – doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7089.
219. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome // *Dig Liver Dis*. – 2015 Mar. – № 47(3). – P. 181-90. – doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020.
220. Lonardo A., Bellentani S., Argo C.K., Ballestri S., et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups // *Dig Liver Dis*. – 2015 Dec. – № 47(12). – P. 997-1006. – doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004.
221. Lonardo A. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal / A. Lonardo, P. Loria, L.E. Adinolfi, N. Carulli // *J Viral Hepat*. – 2006 Feb. – № 13(2). – P. 73-80. – doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00669.x.
222. Lu Q., Song Y., Wang X., Won S., et al. The effect of multiple genetic variants in predicting the risk of type 2 diabetes // *BMC Proc*. – 2009. – № 3 (Suppl 7). – P. S49. – doi: 10.1186/1753-6561-3-s7-s49.
223. Lybeck C., Bruce D., Montgomery S.M., Aleman S., et al. Risk of extrahepatic cancer in a nationwide cohort of hepatitis C virus infected persons treated with direct-acting antivirals // *GastroHep*. – 2021. – № 3(3). – P. 185-195. – doi.org/10.1002/ygh2.456.

224. Ma X., Liu S., Zhang J., Dong M., et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis // *BMC Gastroenterol.* – 2020 Jan 14. – № 20(1). – P. 10. – doi: 10.1186/s12876-020-1165-z.
225. Mahmud S., Akbarzadeh V., Abu-Raddad L.J. The epidemiology of hepatitis C virus in Iran: Systematic review and meta-analyses // *Sci Rep.* – 2018 Jan 9. – № 8(1). – P. 150. – doi: 10.1038/s41598-017-18296-9.
226. Majumdar A., Kitson M.T., Roberts S.K. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016 Jun. – № 43(12). – P. 1276-92. – doi: 10.1111/apt.13633.
227. Mana M.F., Parisi M.C.R., Correa-Giannella M.L., Neto A.M., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Long-Term Type 2 Diabetes: Role of rs738409 PNPLA3 and rs499765 FGF21 Polymorphisms and Serum Biomarkers // *Molecules.* – 2022 May 17. – № 27(10). – P. 3193. – doi: 10.3390/molecules27103193.
228. Mandorfer M., Kozbial K., Schwabl P., Chromy D., et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Predict Hepatic Decompensation in Patients Who Achieved Sustained Virologic Response to Interferon-Free Therapy // *Hepatology.* – 2020 Mar. – № 71(3). – P. 1023-1036. – doi: 10.1002/hep.30885.
229. Marangon C.G., de Bitencorte J.T., Michita R.T., Lunge V.R., et al. Association between MICA rs2596542 Polymorphism with the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Patients // *Pathol Oncol Res.* – 2020 Jul. – № 26(3). – P. 1519-1525. – doi: 10.1007/s12253-019-00738-6.
230. Marra F., Tacke F. Roles for chemokines in liver disease // *Gastroenterology.* – 2014. – № 147. – P. 577-594. – doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.043.
231. Martinello M., Bajis S., Dore G.J. Progress Toward Hepatitis C Virus Elimination: Therapy and Implementation // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2020 Jun. – № 49(2). – P. 253-277. – doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.005.
232. Mason A.L., Lau J.Y.N., Hoang N., Qian K., et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection // *Hepatology.* – 1999. – № 29(2). – P. 328-333. – doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510290235>.

233. Mazzaro C., Quartuccio L., Adinolfi L.E., Roccatello D., et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy // *Viruses*. – 2021 Nov 9. – № 13(11). – P. 2249. – doi: 10.3390/v13112249.
234. McCarthy M.I., Zeggini E. Genome-wide association studies in type 2 diabetes // *Curr Diab Rep*. – 2009 Apr. – № 9(2). – P. 164-71. – doi: 10.1007/s11892-009-0027-4.
235. Mehta S.H., Brancati F.L., Strathdee S.A., Pankow J.S., et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes // *Hepatology*. – 2003 Jul. – № 38(1). – P. 50-56. – doi: 10.1053/jhep.2003.50291.
236. Memon M.S., Arain Z.I., Naz F., Zaki M., et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in hepatitis C virus infected population: a Southeast Asian study // *J Diabetes Res*. – 2013. – № 2013. – P. 539361. – doi: 10.1155/2013/539361.
237. Merat S., Sharifi A.H., Poustchi H., Hajiani E., et al. Erratum to: SD1000: High Sustained Viral Response Rate in 1361 Patients With Hepatitis C Genotypes 1, 2, 3, and 4 Using a Low-cost Fixed-dose Combination Tablet of Generic Sofosbuvir and Daclatasvir: A Multicenter Phase III Clinical Trial // *Clin Infect Dis*. – 2021 Jul 1. – № 73(1). – P. 172. – doi: 10.1093/cid/ciaa1768.
238. Meritsi A., Manesis E., Koussis P., Rapti S., et al. PNPLA3 rs 738409 and Other Nongenetic Factors Associated with Hepatic Steatosis Estimated by Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction in Adult Greek Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2022 Mar. – № 20(2). – P. 124-131. – doi: 10.1089/met.2021.0098.
239. Migdal A.L., Jagannathan R., Qayed E., Cusi K., et al. Association of Obesity, Diabetes, and Alcohol Use With Liver Fibrosis Among US Adults With Hepatitis C Virus Infection // *JAMA Netw Open*. – 2022 Mar 1. – № 5(3). – P. e2142282. – doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42282.
240. Mishra P.R., Bharti A., Arora R., Mir I.A., Punia V.P.S. Increased Insulin Resistance in Hepatitis-C Infection-Association with Altered Hepatic Function Testing // *Pathophysiology*. – 2022 Jun 21. – № 29(3). – P. 326-332. – doi:

10.3390/pathophysiology29030024.

241. Missiha S.B., Ostrowski M., Heathcote E.J. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors // *Gastroenterology*. – 2008 May. – № 134(6). – P. 1699-714. – doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.069.
242. Mohamed A.A., Elsaid O.M., Amer E.A., Elosaily H.H., et al. Clinical significance of SNP (rs2596542) in histocompatibility complex class I-related gene A promoter region among hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma cases // *J Adv Res*. – 2017 Jul. – № 8(4). – P. 343-349. – doi: 10.1016/j.jare.2017.03.004.
243. Mohanty A., Salameh S., Butt A.A. Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection // *Curr HIV/AIDS Rep*. – 2019 Oct. – № 16(5). – P. 389-394. – doi: 10.1007/s11904-019-00466-1.
244. Monobe K., Noso S., Babaya N., Hiromine Y., et al. Clinical and genetic determinants of urinary glucose excretion in patients with diabetes mellitus // *J Diabetes Investig*. – 2021 May. – № 12(5). – P. 728-737. – doi: 10.1111/jdi.13417.
245. Montenegro L., De Michina A., Misciagna G., Guerra V., Di Leo A. Virus C hepatitis and type 2 diabetes: a cohort study in southern Italy // *Am J Gastroenterol*. – 2013 Jul. – № 108(7). – P. 1108-11. – doi: 10.1038/ajg.2013.90.
246. Moon S., Chung G.E., Joo S.K., Park J.H., et al. A PNPLA3 Polymorphism Confers Lower Susceptibility to Incident Diabetes Mellitus in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2022 Mar. – № 20(3). – P. 682-691.e8. – doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.038.
247. Morgan R.L., Baack B., Smith B.D., Yartel A., et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies // *Ann Intern Med*. – 2013 Mar 5. – № 158(5 Pt 1). – P. 329-37. – doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005.
248. Morisco F., Granata R., Stroffolini T., Guarino M., et al. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C // *World J Gastroenterol*. – 2013 May 14. – № 19(18). – P. 2793-8. – doi: 10.3748/wjg.v19.i18.2793.
249. Mukomolov S., Trifonova G., Levakova I., Bolsun D., et al. Hepatitis C in the

Russian Federation: challenges and future directions // *Hepat Med.* – 2016 May 5. – № 8. – P. 51-60. – doi: 10.2147/HMER.S50172.

250. Musso G., Cassader M., De Michieli F., Paschetta E., et al. MERTK rs4374383 variant predicts incident nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: role of mononuclear cell activation and adipokine response to dietary fat // *Hum Mol Genet.* – 2017 May 1. – № 26(9). – P. 1747-1758. – doi: 10.1093/hmg/ddw400.

251. Naing C., Mak J.W., Ahmed S.I., Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis // *World J Gastroenterol.* – 2012 Apr 14. – № 18(14). – P. 1642-51. – doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1642.

252. Nakahara T., Hyogo H., Yoneda M., Sumida Y., et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients // *J Gastroenterol.* – 2014 Nov. – № 49(11). – P. 1477-84. – doi: 10.1007/s00535-013-0911-1.

253. Natarajan Y., Kramer J.R., Yu X., Li L., Thrift A.P., et al. Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Patients With NAFLD and Normal Liver Enzymes // *Hepatology.* – 2020 Oct. – № 72(4). – P. 1242-1252. – doi: 10.1002/hep.31157.

254. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases // *J Hepatol.* – 2014 Nov. – № 61(1 Suppl). – P. S69-78. – doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.003.

255. Nevola R. Changes in clinical scenarios, management, and perspectives of patients with chronic hepatitis C after viral clearance by direct-acting antivirals / R. Nevola, L. Rinaldi, L. Zeni, C. Romano, et al. // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 15, № 6. – P. 643-656. – doi: 10.1080/17474124.2021.1877136.

256. Nkontchou G., Bastard J.P., Ziol M., Aout M., et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis // *J Hepatol.* – 2010 Nov. – № 53(5). – P. 827-33. – doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.035.

257. Obesity and Overweight. World Health Organization. Fact sheets. 2021 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 19.04.2023).

258. Oeda S., Tanaka K., Oshima A., Matsumoto Y., et al. Diagnostic accuracy of

- fibrosan and factors affecting measurements // *Diagnostics*. – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 940. – doi.org/10.3390/diagnostics10110940.
259. Ogawa E., Toyoda H., Iio E., Jun D.W., et al. Hepatitis C Virus Cure Rates Are Reduced in Patients With Active but Not Inactive Hepatocellular Carcinoma: A Practice Implication // *Clin Infect Dis*. – 2020 Dec 31. – № 71(11). – P. 2840-2848. – doi: 10.1093/cid/ciz1160. PMID: 31777940.
260. Oliveira A.I.N., Malta F.M., Zitelli P.M.Y., Salles APM, et al. The role of PNPLA3 and TM6SF2 polymorphisms on liver fibrosis and metabolic abnormalities in Brazilian patients with chronic hepatitis C // *BMC Gastroenterol*. – 2021. – № 21. – P. 81. – doi:10.1186/s12876-021-01654-3.
261. Ottosson-Laakso E., Tuomi T., Forsén B., Gullström M., et al. Influence of Familial Renal Glycosuria Due to Mutations in the SLC5A2 Gene on Changes in Glucose Tolerance over Time // *PLoS One*. – 2016 Jan 6. – № 11(1). – P. e0146114. – doi: 10.1371/journal.pone.0146114.
262. Padda J., Khalid K., Khedr A., Tasnim F., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Diabetes Mellitus // *Cureus*. – 2021 Aug 20. – № 13(8). – P. e17321. – doi: 10.7759/cureus.17321.
263. Pais R., Charlotte F., Fedchuk L., Bedossa P., et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver // *J Hepatol*. – 2013 Sep. – № 59(3). – P. 550-6. – doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.027.
264. Pallotta M.T., Tascini G., Crispoldi R., Orabona C., et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives // *J Transl Med*. – 2019 Jul 23. – № 17(1). – P. 238. – doi: 10.1186/s12967-019-1993-1.
265. Park C., Jiang S., Lawson K.A. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis // *J Clin Pharm Ther*. – 2014 Feb. – № 39(1). – P. 14-24. – doi: 10.1111/jcpt.12106.
266. Park J.H., Cho B., Kwon H., Prilutsky D., et al. I148M variant in PNPLA3 reduces central adiposity and metabolic disease risks while increasing nonalcoholic fatty liver disease // *Liver Int*. – 2015 Dec. – № 35(12). – P. 2537-2546. – doi: 10.1111/liv.12909.

267. Pastore M., Caligiuri A., Raggi C., Navari N., et al. Macrophage MerTK promotes profibrogenic cross-talk with hepatic stellate cells via soluble mediators // *JHEP Rep.* – 2022 Feb 1. – № 4(4). – P. 100444. – doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100444.
268. Patel A., Harrison S.A. Hepatitis C virus infection and nonalcoholic steatohepatitis. – *Gastroenterol Hepatol (N.Y.)*. – 2012 May. – № 8(5). – P. 305-312.
269. Patin E., Kutalik Z., Guergnon J., Bibert S., et al. Genome-Wide Association Study Identifies Variants Associated with Progression of Liver Fibrosis from HCV Infection // *Gastroenterology*. – 2012 Nov. – № 143(5). – P. 1244-1252.e1-12. – doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
270. Pearlman B.L., Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more // *Clin Infect Dis.* – 2011 Apr 1. – № 52(7). – P. 889-900. – doi: 10.1093/cid/cir076.
271. Peregud D.I., Baronets V.Y., Lobacheva A.S., Ivanov A.S., et al. PNPLA3 rs738409 associates with alcoholic liver cirrhosis but not with serum levels of IL6, IL10, IL8 or CCL2 in the Russian population // *Ann Hepatol.* – 2021 Jan-Feb. – № 20. – P. 100247. – doi: 10.1016/j.aohep.2020.08.065.
272. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P., Vona G., et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis // *FASEB J.* – 2002 Feb. – № 16(2). – P. 185-94. – doi: 10.1096/fj.01-0396com.
273. Persico M., Iolascon A. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases // *World J Gastroenterol.* – 2010 Mar 14. – № 16(10). – P. 1171-1176. – doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1171.
274. Persico M. Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis / M. Persico, V. Rosato, A. Aglitti, D. Precone, et al. // *Antivir Ther.* – 2018. – Vol. 23, № 2. – P. 129-138. – doi: 10.3851/IMP3186.
275. Petersen K.F., Dufour S., Hariri A., Nelson-Williams C., et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease // *N Engl J Med.* – 2010 Mar 25. – № 362(12). – P. 1082-9. – doi: 10.1056/NEJMoa0907295.

276. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G., Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe // *Infect Agent Cancer*. – 2016 Oct 12. – № 11. – P. 53. – doi: 10.1186/s13027-016-0099-0.
277. Petta S., Valenti L., Marra F., Grimaudo S., et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol*. – 2016 Mar. – № 64(3). – P. 682-90. – doi:10.1016/j.jhep.2015.10.016.
278. Pietsch V., Deterding K., Attia D., Ringe K.I., et al. Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals // *United European Gastroenterol J*. – 2018 Oct. – № 6(8). – P. 1188-1198. – doi: 10.1177/2050640618786067.
279. Pipitone R.M., Calvaruso V., Di Marco L., Di Salvo F., et al. Mer Tyrosine Kinase (MERTK) modulates liver fibrosis progression and hepatocellular carcinoma development // *Front Immunol*. – 2022 Aug 8. – № 13. – P. 926236. – doi: 10.3389/fimmu.2022.926236.
280. Pirazzi C., Adiels M., Burza M.A., Mancina R.M., et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro // *J Hepatol*. – 2012 Dec. – № 57(6). – P. 1276-82. – doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.030.
281. Pol. S. Safety and efficacy of the combination daclatasvirsofosbuvir in hcv genotype 1-mono-infected patients from the FRENCH OBSERVATIONAL COHORT ANRS CO22 HEPATHER / S. Pol, M. Bourliere, S. Lucier, V. De Ledinghen, et al. // *Journal of Hepatology*. – 2015. – № 62(2). – P. S258-S259. – doi.org/10.1016/S0168-8278(15)30149-5.
282. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2017. – № 3. – P. 161-176. – doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
283. Ponziani F.R., Mangiola F., Binda C., Zocco M.A., et al. Future of liver disease in the era of direct acting antivirals for the treatment of hepatitis C // *World J Hepatol*. – 2017 Mar 8. – № 9(7). – P. 352-367. – doi: 10.4254/wjh.v9.i7.352.

284. Poordad F. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis / Poordad F., Hezode C., Trinh R., Kowdley K.V., et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – № 370(21). – P. 1973-1982. – doi: 10.1056/NEJMoa1402869.
285. Portillo-Sanchez P., Bril F., Maximos M., Lomonaco R., et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015 Jun. – № 100(6). – P. 2231-2238. – doi: 10.1210/jc.2015-1966.
286. Poynard T., Afdhal N.H. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis // *Antivir Ther.* – 2010. – № 15(3). – P. 281-291. – doi: 10.3851/IMP1535.
287. Pradat P. Epidemiology and elimination of HCV-related liver disease / P. Pradat, V. Virlogeux, E. Trépo // *Viruses.* – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 545. – doi: 10.3390/v10100545.
288. Puppala J., Bhrugumalla S., Kumar A., Siddapuram S.P., et al. Apolipoprotein C3 gene polymorphisms in Southern Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Indian J Gastroenterol.* – 2014. – № 33. – P. 524-529. – doi: 10.1007/s12664-014-0504-9.
289. Qiu L., Na R., Xu R., Wang S., et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes // *PLoS One.* – 2014 Apr 7. – № 9(4). – P. e93961. – doi: 10.1371/journal.pone.0093961.
290. Qu H.Q., Grant S.F., Bradfield J.P., Kim C., et al. Association analysis of type 2 diabetes Loci in type 1 diabetes // *Diabetes.* – 2008 Jul. – № 57(7). – P. 1983-6. – doi: 10.2337/db08-0270.
291. Quaranta M.G., Ferrigno L., Tata X., D'Angelo F., et al. Liver function following hepatitis C virus eradication by direct acting antivirals in patients with liver cirrhosis: data from the PITER cohort // *BMC Infect Dis.* – 2021 May 4. – № 21(1). – P. 413. – doi: 10.1186/s12879-021-06053-3.
292. Rajewski P., Zarębska-Michaluk D., Janczewska E., Gietka A., et al. Hepatitis C Infection as a Risk Factor for Hypertension and Cardiovascular Diseases: An EpiTer Multicenter Study // *J Clin Med.* – 2022 Sep 1. – № 11(17). – P. 5193. –

doi: 10.3390/jcm11175193.

293. Razavi H. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries / H. Razavi, Y. Sanchez Gonzalez, C. Yuen, M. Cornberg // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. 522-529. – doi: 10.1111/liv.14324.

294. Razavi H., Waked I., Sarrazin C., Myers R.P., et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm // *J Viral Hepat.* – 2014 May. – № 21 Suppl 1. – P. 34-59. – doi: 10.1111/jvh.12248. – PMID: 24713005.

295. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2017 Jan. – № 66(1). – P. 153-194. – doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.

296. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2018 Aug. – № 69(2). – P. 461-511. – doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.

297. Recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2020 Nov. – № 73(5). – P. 1170-1218. – doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.

298. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., Milikowski C., et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // *Am J Gastroenterol.* – 2002 Oct. – № 97(10). – P. 2614-8. – doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x.

299. Riazi K., Azhari H., Charette J.H., Underwood F.E., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2022 Sep. – № 7(9). – P. 851-861. – doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.

300. Riazi K., Swain M.G., Congly S.E., Kaplan G.G., Shaheen AA. Race and Ethnicity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Narrative Review // *Nutrients.* – 2022 Oct 28. – № 14(21). – P. 4556. – doi: 10.3390/nu14214556.

301. Rockey D.C., Friedman S.L. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside // *Gastroenterology.* – 2021 Apr. – № 160(5). – P.

- 1502-1520.e1. – doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.065.
302. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat Genet.* – 2008 Dec. – № 40(12). – P. 1461-5. – doi: 10.1038/ng.257.
303. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection / F. Roudot-Thoraval // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2021. – № 3. – P. 101596. – doi:10.1016/j.clinre.2020.101596.
304. Rüeger S., Bochud P.Y., Dufour J.F., Müllhaupt B., et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C // *Gut.* – 2015 Oct. – № 64(10). – P. 1605-15. – doi: 10.1136/gutjnl-2014-306997.
305. Russo F.P., Zanetto A., Pinto E., Battistella S., et al. Hepatocellular Carcinoma in Chronic Viral Hepatitis: Where Do We Stand? // *Int J Mol Sci.* – 2022 Jan 2. – № 23(1). – P. 500. – doi: 10.3390/ijms23010500.
306. Sadeghi A., Amiri R., Akbarpour E., Mirminachi B., et al. Changes in liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after successful direct-acting antiviral therapy // *Int J Clin Pract.* – 2021 Jun. – № 75(6). – P. e14145. – doi: 10.1111/ijcp.14145.
307. Salameh H., Hanayneh M.A., Masadeh M., Naseemuddin M., et al. PNPLA3 as a Genetic Determinant of Risk for and Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Spectrum // *J Clin Transl Hepatol.* – 2016 Sep 28. – № 4(3). – P. 175-191. – doi: 10.14218/JCTH.2016.00009.
308. Salari N., Darvishi N., Mansouri K., Ghasemi H., et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *BMC Endocr Disord.* – 2021 Jun 19. – № 21(1). – P. 125. – doi: 10.1186/s12902-021-00789-4.
309. Salari N., Kazeminia M., Hemati N., Ammari-Allahyari M., et al. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis // *Travel Med Infect Dis.* – 2022 Mar-Apr. – № 46. – P. 102255. – doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102255.
310. Sandhu M.S., Weedon M.N., Fawcett K.A., Wasson J., et al. Common variants

in WFS1 confer risk of type 2 diabetes // *Nat Genet.* – 2007 Aug. – № 39(8). – P. 951-953. – doi: 10.1038/ng2067.

311. Saxena R., Voight B.F., Lyssenko V., Burt N.P., et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels // *Science.* – 2007 Jun 1. – № 316(5829). – P. 1331-1336. – doi: 10.1126/science.1142358.

312. Schlevogt B., Boeker K.H.W., Mauss S., Klinker H., et al. Weight Gain after Interferon-Free Treatment of Chronic Hepatitis C-Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R) // *Biomedicines.* – 2021 Oct 19. – № 9(10). – P. 1495. – doi: 10.3390/biomedicines9101495.

313. Shao L.-N., Zhou S.-H., Liu M. Relationship between Duffy Antigen Receptor for Chemokines and Clinical Characteristics in Han People with Chronic Hepatitis C Infection in Dalian, China // *Iran Red Crescent Med J.* – 2020 October. – № 22(10). – P. e146. – doi:10.32592/ircmj.2020.22.10.146.

314. Shao X., Uojima H., Arai T., Ogawa Y., et al. The Risk of Cirrhosis and Its Complications Based on PNPLA3 rs738409 G Allele Frequency // *Dig Dis.* – 2022. – № 40(5). – P. 625-634. – doi: 10.1159/000521062.

315. Sharkawy R.E., Bayoumi A., Metwally M., Mangia A., et al. A variant in the MICA gene is associated with liver fibrosis progression in chronic hepatitis C through TGF- β 1 dependent mechanisms // *Sci Rep.* – 2019 Feb 5. – № 9(1). – P. 1439. – doi: 10.1038/s41598-018-35736-2.

316. Shen J.H., Li Y.L., Li D., Wang N.N., et al. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis // *J Lipid Res.* – 2015 Jan. – № 56(1).

–
P. 167-175. – doi: 10.1194/jlr.M048777.

317. Shima T., Uto H., Ueki K., Takamura T., et al. Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus // *J Gastroenterol.* – 2013 Apr. – № 48(4). – P. 515-525. – doi: 10.1007/s00535-012-0653-5.

318. Shimizu K., Soroida Y., Sato M., Hikita H., et al. Eradication of hepatitis C virus

is associated with the attenuation of steatosis as evaluated using a controlled attenuation parameter // *Sci Rep.* – 2018 May 18. – № 8(1). – P. 7845. – doi: 10.1038/s41598-018-26293-9.

319. Shousha H.I., Awad A.H., Omran D.A., Elnegouly M.M., et al. Data Mining and Machine Learning Algorithms Using IL28B Genotype and Biochemical Markers Best Predicted Advanced Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C // *Jpn J Infect Dis.* – 2018 Jan 23. – № 71(1). – P. 51-57. – doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.089.

320. Simmons B., Saleem J., Heath K., Cooke G.S., Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response // *Clin Infect Dis.* – 2015 Sep 1. – № 61(5). – P. 730-40. – doi: 10.1093/cid/civ396.

321. Simó R., Hernández C., Genescà J., Jardí R., Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients // *Diabetes Care.* – 1996 Sep. – № 19(9). – P. 998-1000.

322. Singal A.G., Rich N.E., Mehta N., Branch A.D., et al. Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Survival in Patients With a History of Hepatocellular Carcinoma // *Gastroenterology.* – 2019 Nov. – № 157(5). – P. 1253-1263.e2. – doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.040.

323. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease // *Am J Gastroenterol.* – 2018 Feb. – № 113(2). – P. 175-194. – doi: 10.1038/ajg.2017.469.

324. Singh S., Facciorusso A., Loomba R., Falck-Ytter Y.T. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2018 Jan. – № 16(1). – P. 27-38.e4. – doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.038.

325. Singh S., Fujii L.L., Murad M.H., Wang Z., et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013 Dec. – № 11(12). – P. 1573-84.e1-2; quiz e88-9. – doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.034.

326. Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP). National Institutes of Health (NIH) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> (дата обращения: 19.04.2023).
327. Slotta J.E., Kollmar O., Ellenrieder V., Ghadimi B.M., Homayounfar K. Hepatocellular carcinoma: Surgeon's view on latest findings and future perspectives // *World J Hepatol.* – 2015 May 28. – № 7(9). – P. 1168-83. – doi: 10.4254/wjh.v7.i9.1168.
328. Soliman H., Ziada D., Hamisa M., Badawi R., et al. The Effect of HCV Eradication after Direct-Acting Antiviral Agents on Hepatic Steatosis: A Prospective Observational Study // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2022. – № 22(1). – P. 100-107. – doi: 10.2174/1871530321666210125125500.
329. Song X., Song C., Fan L., Ma Q., al. Association of single nucleotide polymorphism of SIRT1 and APOC3 with nonalcoholic fatty liver disease // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2017 Jul. – № 46(4). – P. 527-532.
330. Songtanin B., Nugent K. Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis C Virus Infection // *Biology (Basel).* – 2022 Dec 22. – № 12(1). – P. 23. – doi: 10.3390/biology12010023.
331. Sookoian S., Pirola C.J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2011 Jun. – № 53(6). – P. 1883-94. – doi: 10.1002/hep.24283.
332. Spearman C. Hepatitis C. / C.W. Spearman, G.M. Dusheiko, M. Hellard, M. Sonderup // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, № 10207. – P. 1451-1466. – doi: 10.1016/S0140-6736(19)32320-7.
333. Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., Hernaez R., et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits // *PLoS Genet.* – 2011 Mar. – № 7(3). – P. e1001324. – doi: 10.1371/journal.pgen.1001324.
334. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease

- Study 2013 // *Lancet*. – 2016 Sep 10. – № 388(10049). – P. 1081-1088. – doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
335. Stepanova M., Clement S., Wong R., Saab S., et al. Patients With Diabetes and Chronic Liver Disease Are at Increased Risk for Overall Mortality: A Population Study From the United States // *Clin Diabetes*. – 2017 Apr. – № 35(2). – P. 79-83. – doi: 10.2337/cd16-0018.
336. Stevenson H.L., Utay N.S. Hepatic steatosis in HCV-infected persons in the direct-acting antiviral era // *Trop Dis Travel Med Vaccines*. – 2016 Sep 27. – № 2. – P. 21. – doi: 10.1186/s40794-016-0038-5.
337. Sung K.C., Wild S.H., Byrne C.D. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013 Sep. – № 98(9). – P. 3637-43. – doi: 10.1210/jc.2013-1519.
338. Tada T., Kumada T., Toyoda H., Sone Y., et al. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2018 Apr. – № 47(7). – P. 1012-1022. – doi: 10.1111/apt.14554.
339. Tanaka A., Uegaki S., Kurihara H., Aida K., et al. Hepatic steatosis as a possible risk factor for the development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus with antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C // *World J Gastroenterol*. – 2007 Oct 21. – № 13(39). – P. 5180-5187. – doi: 10.3748/wjg.v13.i39.5180.
340. Targher G. Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus? // *Hepatobiliary Surg Nutr*. – 2020 Apr. – № 9(2). – P. 239-241. – doi: 10.21037/hbsn.2019.10.21.
341. Trépo E., Pradat P., Potthoff A., Momozawa Y., et al. Impact of patatin-like phospholipase-3 (rs738409 C>G) polymorphism on fibrosis progression and steatosis in chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 2011 Jul. – № 54(1). – P. 60-9. – doi: 10.1002/hep.24350.
342. Trifan A., Cuciureanu T., Nastasa R., Stratina E., et al. Changes in Components of Metabolic Syndrome after Antiviral Eradication in Hepatitis C Virus Infection // *Life*

(Basel). – 2023 Feb 15. – № 13(2). – P. 534. – doi: 10.3390/life13020534.

343. Trifan A., Stratina E., Rotaru A., Stafie R., et al. Changes in Liver Steatosis Using Controlled Attenuation Parameter among Patients with Chronic Hepatitis C Infection Treated with Direct-Acting Antivirals Therapy Who Achieved Sustained Virological Response // *Diagnostics* (Basel). – 2022 Mar 13. – № 12(3). – P. 702. – doi: 10.3390/diagnostics12030702.

344. Urabe Y., Ochi H., Kato N., Kumar V., et al. A genome-wide association study of HCV-induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at the MHC region // *J Hepatol.* – 2013 May. – № 58(5). – P. 875-82.

–
doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.024.

345. Vaitsiakhovich T., Drichel D., Herold C., Lacour A., Becker T. METAINTER: meta-analysis of multiple regression models in genome-wide association studies // *Bioinformatics.* – 2015 Jan 15. – № 31(2). – P. 151-7. – doi: 10.1093/bioinformatics/btu629.

346. Valenti L., Nobili V., Al-Serri A., Rametta R., et al. The APOC3 T-455C and C-482T promoter region polymorphisms are not associated with the severity of liver damage independently of PNPLA3 I148M genotype in patients with nonalcoholic fatty liver // *J Hepatol.* – 2011 Dec. – № 55(6). – P. 1409-14. – doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.035.

347. van der Meer A.J., Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication // *J Hepatol.* – 2016 Oct. – № 65(1 Suppl). – P. S95-S108. – doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.039.

348. van der Meer A.J., Feld J.J., Hofer H, Almasio P.L., et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication // *J Hepatol.* – 2017 Mar. – № 66(3). – P. 485-493. – doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.017.

349. van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis // *JAMA.* – 2012 Dec 26. – №

- 308(24). – P. 2584-93. – doi: 10.1001/jama.2012.144878.
350. van der Meer J.H., van der Poll T., van 't Veer C. TAM receptors, Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis // *Blood*. – 2014 Apr 17. – № 123(16). – P. 2460-9. – doi: 10.1182/blood-2013-09-528752.
351. van Hoek M., Dehghan A., Witteman J.C., van Duijn C.M., et al. Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study // *Diabetes*. – 2008 Nov. – № 57(11). – P. 3122-8. – doi: 10.2337/db08-0425.
352. Vánca, S. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral therapy: Systematic review and meta-analysis / S. Vánca, D. Németh, P. Hegyi, Z. Szakács, et al. // *Front Med*. – 2021. – № 8. – P. 744512. – doi: 10.3389/fmed.2021.744512.
353. Vaxillaire M., Veslot J., Dina C., Proença C., et al. DESIR Study Group. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study // *Diabetes*. – 2008 Jan. – № 57(1). – P. 244-54. – doi: 10.2337/db07-0615.
354. Veldt B.J., Chen W., Heathcote E.J., Wedemeyer H., et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus // *Hepatology*. – 2008. – № 47(6). – P. 1856-62. – doi:10.1002/hep.22251.
355. Velosa J. Why is viral eradication so important in patients with HCV-related cirrhosis? // *Antivir Ther*. – 2017. – № 22(1). – P. 1-12. – doi: 10.3851/IMP3077.
356. Verrijken A., Beckers S., Francque S., Hilden H., et al. A gene variant of PNPLA3, but not of APOC3, is associated with histological parameters of NAFLD in an obese population // *Obesity (Silver Spring)*. – 2013 Oct. – № 21(10). – P. 2138-2145. – doi: 10.1002/oby.20366.
357. Vescovo T., Refolo G., Vitagliano G., Fimia G.M., Piacentini M. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma // *Clin Microbiol Infect*. – 2016. – № 22. – P. 853-861. – doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.01.
358. Vespasiani-Gentilucci U., Gallo P., Porcari A., Carotti S., et al. The PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism is associated with the risk of progression to cirrhosis in NAFLD patients // *Scand J Gastroenterol*. – 2016 Aug. – № 51(8). – P. 967-73. – doi:

10.3109/00365521.2016.1161066.

359. Voight B.F., Scott L.J., Steinthorsdottir V., Morris A.P., et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis // *Nat Genet.* – 2010 Jul. – № 42(7). – P. 579-89. – doi: 10.1038/ng.609.
360. Wang C.S., Wang S.T., Yao W.J., Chang T.T., Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study // *Am J Epidemiol.* – 2007. – № 166. – P. 196-203. – doi: 10.1093/aje/kwm061.
361. Wang J., Ye C., Fei S. Association between APOC3 polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease risk: a meta-analysis // *Afr Health Sci.* – 2020 Dec. – № 20(4). – P. 1800-1808. – doi: 10.4314/ahs.v20i4.34.
362. Wang H. SNP rs2596542G>A in MICA is associated with risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / H. Wang, H. Cao, Z. Xu, D. Wang, et al. // *Biosci Rep.* – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. BSR20181400. – doi:10.1042/BSR20181400.
363. Webster D.P., Klenerman P., Dusheiko G.M. Hepatitis C // *Lancet.* – 2015 Mar 21. – № 385(9973). – P. 1124-35. – doi: 10.1016/S0140-6736(14)62401-6.
364. Wedemeyer H., Dore G.J., Ward J.W. Estimates on HCV disease burden worldwide – filling the gaps // *J Viral Hepat.* – 2015 Jan. – № 22 Suppl 1. – P. 1-5. – doi: 10.1111/jvh.12371.
365. Weedon M.N., McCarthy M.I., Hitman G., Walker M., et al. Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction // *PLoS Med.* – 2006 Oct. – № 3(10). – P. e374. – doi: 10.1371/journal.pmed.0030374.
366. Wei J.L., Leung J.C., Loong T.C., Wong G.L., et al. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy // *Am J Gastroenterol.* – 2015 Sep. – № 110(9). – P. 1306-14; quiz 1315. – doi: 10.1038/ajg.2015.235.
367. Welzel T.M., Graubard B.I., Zeuzem S., El-Serag H.B., et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database // *Hepatology.* – 2011 Aug. – № 54(2). – P. 463-71. – doi: 10.1002/hep.24397.

368. Wen Y., Ju C. MER Proto-Oncogene Tyrosine Kinase: A Novel Potential Target to Treat Nonalcoholic Steatohepatitis Fibrosis // *Hepatology*. – 2020 Aug. – № 72(2). – P. 772-774. – doi: 10.1002/hep.31233.
369. White D.L., Ratziu V., El-Serag H.B. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis // *J Hepatol*. – 2008 Nov. – № 49(5). – P. 831-844. – doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.006.
370. Whitfield J.B., Schwantes-An T.H., Darlay R., Aithal G.P., et al. A genetic risk score and diabetes predict development of alcohol-related cirrhosis in drinkers // *J Hepatol*. – 2022 Feb. – № 76(2). – P. 275-282. – doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.005.
371. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States // *Gastroenterology*. – 2015 Mar. – № 148(3). – P. 547-55. – doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
372. Wong R.J., Gish R.G. Metabolic Manifestations and Complications Associated With Chronic Hepatitis C Virus Infection // *Gastroenterol Hepatol (N.Y.)*. – 2016 May. – № 12(5). – P. 293-9.
373. Wong V.W., Vergniol J., Wong G.L., Foucher J., et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2010 Feb. – № 51(2). – P. 454-62. – doi: 10.1002/hep.23312.
374. Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters // *Physiol Rev*. – 2011 Apr. – № 91(2). – P. 733-94. – doi: 10.1152/physrev.00055.2009.
375. Yamazaki H., Tsuboya T., Tsuji K., Dohke M., Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. – 2015 Sep. – № 38(9). – P. 1673-9. – doi: 10.2337/dc15-0140.
376. Yang H., Chen G., Song C., Li D., et al. A novel index including SNPs for the screening of nonalcoholic fatty liver disease among elder Chinese: A population-based study // *Medicine (Baltimore)*. – 2018 Mar. – № 97(13). – P. e0272. – doi: 10.1097/MD.00000000000010272.

377. Yang T.-H., Chan C., Yang P.-J., Huang Y.-H., Lee M.-H. Genetic Susceptibility to Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis Virus Infection // *Viruses*. – 2023. – № 15. – P. 559. – doi:10.3390/v15020559.
378. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H., Li J., et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2020 Aug. – № 5(8). – P. 739-752. – doi: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7.
379. Yim H.J. Elimination of hepatitis C: What would be the practical approach? / H. J. Yim // *Clin Mol Hepatol*. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 97-99. – doi:10.3350/cmh.2020.0304.
380. Yoo J.J., Cho E.J., Chung G.E., Chang Y., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is a Precursor of New-Onset Metabolic Syndrome in Metabolically Healthy Young Adults // *J Clin Med*. – 2022 Feb 11. – № 11(4). – P. 935. – doi: 10.3390/jcm11040935.
381. Younes R., Govaere O., Petta S., Miele L., et al. Caucasian lean subjects with non-alcoholic fatty liver disease share long-term prognosis of non-lean: time for reappraisal of BMI-driven approach? // *Gut*. – 2022 Feb. – № 71(2). – P. 382-390. – doi: 10.1136/gutjnl-2020-322564.
382. Younossi Z., Gordon S.C., Ahmed A., Dieterich D., et al. Treating Medicaid patients with hepatitis C: clinical and economic impact // *Am J Manag Care*. – 2017 Feb. – № 23(2). – P. 107-112.
383. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective // *J Hepatol*. – 2019 Mar. – № 70(3). – P. 531-544. – doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
384. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *J Hepatol*. – 2019 Oct. – № 71(4). – P. 793-801. – doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
385. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence,

- and outcomes // *Hepatology*. – 2016 Jul. – № 64(1). – P. 73-84. – doi: 10.1002/hep.28431.
386. Younossi Z.M., Park H., Dieterich D., Saab S., et al. Assessment of cost of innovation versus the value of health gains associated with treatment of chronic hepatitis C in the United States: The quality-adjusted cost of care // *Medicine (Baltimore)*. – 2016 Oct. – № 95(41). – P. e5048. – doi: 10.1097/MD.0000000000005048.
387. Younossi Z.M., Stepanova M., Racila A., Afendy A., et al. Long-term Benefits of Sustained Virologic Response for Patient-Reported Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2020 Feb. – № 18(2). – P. 468-476.e11. – doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.047.
388. Younossi Z.M., Yilmaz Y., Yu M.L., Wai-Sun Wong V., et al. Clinical and Patient-Reported Outcomes From Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Across the World: Data From the Global Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)/ Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Registry // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2022 Oct. – № 20(10). – P. 2296-2306.e6. – doi: 10.1016/j.cgh.2021.11.004.
389. Yun J.H., Yoo M.G., Park J.Y., Lee H.-J., Park S.I. Association between KCNJ11 rs5219 variant and alcohol consumption on the effect of insulin secretion in a community-based Korean cohort: a 12-year follow-up study // *Sci Rep*. – 2021. – № 11. – P. 4729. – doi.org/10.1038/s41598-021-84179-9.
390. Zeggini E., Scott L.J., Saxena R., Voight B.F., et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes // *Nat Genet*. – 2008 May. – № 40(5). – P. 638-45. – doi: 10.1038/ng.120.
391. Zeuzem S. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial / S. Zeuzem, T. Berg, E. Gane, P. Ferenci, et al. // *Gastroenterology*. – 2014 Feb. – № 146(2). – P. 430-41.e6. – doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.058.
392. Zhang R.N., Zheng R.D., Mi Y.Q., Zhou D., et al. APOC3 rs2070666 Is Associated with the Hepatic Steatosis Independently of PNPLA3 rs738409 in Chinese

- Han Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Diseases // *Dig Dis Sci.* – 2016 Aug. – № 61(8). – P. 2284-2293. – doi: 10.1007/s10620-016-4120-7.
393. Zhang S.T., Shi M., Shao L.N., Zhou S.H., et al. Atypical Chemokine Receptor 1 Polymorphism can not Affect Susceptibility to Hepatitis C Virus // *Balkan Med J.* – 2017 Aug 4. – № 34(4). – P. 308-312. – doi: 10.4274/balkanmedj.2016.0766.
394. Zheng Y. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma / Y. Zheng, M. Zhu, M. Li // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 146. – № 10. – P. 2439-2446. – doi: 10.1007/s00432-020-03331-6.
395. Zhou Y., Orešič M., Leivonen M., Gopalacharyulu P., et al. Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2016 Oct. – № 14(10). – P. 1463-1472.e6. – doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.046.
396. Zhu X., Xia M., Gao X. Update on genetics and epigenetics in metabolic associated fatty liver disease // *Ther Adv Endocrinol Metab.* – 2022 Oct 28. – № 13. – P. 20420188221132138. – doi: 10.1177/20420188221132138.
397. Zimdahl H., Haupt A., Brendel M., Bour L., et al. Influence of common polymorphisms in the SLC5A2 gene on metabolic traits in subjects at increased risk of diabetes and on response to empagliflozin treatment in patients with diabetes // *Pharmacogenet Genomics.* – 2017 Apr. – № 27(4). – P. 135-142. – doi: 10.1097/FPC.0000000000000268.
398. Zoppini G., Fedeli U., Gennaro N., Saugo M., et al. Mortality from chronic liver diseases in diabetes // *Am J Gastroenterol.* – 2014 Jul. – № 109(7). – P. 1020-5. – doi: 10.1038/ajg.2014.132.
399. Zou Z.Y., Wong V.W., Fan J.G. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese populations: Meta-analytic assessment of its prevalence, genetic, metabolic, and histological profiles // *J Dig Dis.* – 2020 Jul. – № 21(7). – P. 372-384. – doi: 10.1111/1751-2980.12871.
400. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022666447 «Калькулятор риска развития неблагоприятного исхода хронического заболевания печени у анти-НСV-положительных пациентов».

зарегистрированное в Реестре программ для ЭВМ 01 сентября 2022 г.

401. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017613000 «Фармакоэкономический калькулятор», зарегистрированное в Реестре программ для ЭВМ 07 марта 2017 г.

АНКЕТА ПАЦИЕНТА

для оценки качества оказания медицинской помощи и сопутствующей патологии у больных ХГС с наличием СД2

Ф.И.О. _____

Рост _____ Вес _____

Дата рождения _____

Номер телефона _____

Пол: Мужской Женский

Вакцинированы ли Вы от гепатита В?

да (год) _____ нет

Есть ли у Вас сахарный диабет?

да (год) _____ нет

1. Сколько лет у Вас сахарный диабет (в каком году поставлен диагноз)? _____

2. В каком году Вы узнали о наличии у Вас вирусного гепатита С? _____

3. При каких обстоятельствах Вы узнали о вирусном гепатите С?

Госпитализация _____

Плановое обследование _____

Другое _____

4. Какой диагноз был поставлен:

Хронический вирусный гепатит С _____

Цирроз печени _____

Носительство антител к вирусу гепатита С _____

Сочетание гепатита С и жирового гепатоза _____

5. Какие у из перечисленных заболеваний у Вас есть?

Ишемическая болезнь сердца _____

Гипертоническая болезнь _____

Хронические заболевания ЖКТ (какие) _____

Избыточная масса тела _____

Хроническая болезнь почек _____

Болезнь сосудов нижних конечностей _____

Никакие _____

Другие (какие?) _____

6. Какие лекарственные препараты Вы принимаете постоянно (и какие именно)?

Инсулин _____

Сахароснижающие препараты _____

Снижающие артериальное давление _____

Статины _____

- Гормональные препараты _____
- Обезболивающие, противовоспалительные препараты _____

Другие (какие) _____

7. Оформлена ли у Вас инвалидность?

- Да
- Нет

С какого года? _____

По какому заболеванию? _____

8. Состоите ли Вы на учете у инфекциониста поликлиники?

- Да, № поликлиники _____
- Нет

9. Состоите ли Вы на учете в центре по лечению вирусного гепатита С в ИКБ № 1?

- Да
- Нет

10. Обсуждался ли с Вами вопрос о проведении противовирусной терапии гепатита С?

- Да
- Нет

Если да, то в каком году и какие препараты Вам назначали или рекомендовали принимать? _____

11. Какие препараты Вы получали по назначению врача по поводу гепатита С и в каком году?

Не получал (-а)

Получал (-а):

препараты интерферона (какие) _____

Рибавирин: _____

Фосфоглив _____

Урсосан (Урсофальк) _____

Эссенциале _____

Карсил _____

Другие _____

12. Знаете ли Вы результаты противовирусной терапии?

Да

Если да, то какой результат _____

Нет

Противовирусная терапия не проводилась _____

13. Какие другие рекомендации Вы получали по обследованию и лечению гепатита _____

С и в каком году последний раз?

14. Какое из нижеперечисленных исследований печени проводилось Вам (если да, то в каком году)?

- УЗИ _____
- Фиброэластометрия (Фиброскан) _____
- Компьютерная томография _____
- Пункционная биопсия _____
- Определение уровня α -фетопротейна в крови _____
- Не проводилось ни одно из них _____

15. Знаете ли Вы результаты исследования печени?

- Да
- Нет

16. Как часто Вы употребляете алкоголь?

- не употребляю
- 3-4 раза в год
- 1 раз в месяц
- 4 раза в месяц
- 3 раза в неделю

Другое _____

17. Какое количество алкоголя Вы принимаете обычно за 1 прием?

- 1 бокал вина
- 2 бокала вина
- 50-100 г крепких спиртных напитков

Другое _____

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022666447

**Калькулятор риска развития неблагоприятного исхода
хронического заболевания печени у анти-HCV-
позитивных пациентов**

Правообладатели: **Белый Петр Александрович (RU), Ющук
Николай Дмитриевич (RU), Маев Игорь Вениаминович
(RU), Дудина Кристина Рубеновна (RU)**

Авторы: **Белый Петр Александрович (RU), Ющук Николай
Дмитриевич (RU), Маев Игорь Вениаминович (RU),
Дудина Кристина Рубеновна (RU)**

Заявка № 2022663858

Дата поступления 20 июля 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 01 сентября 2022 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2017613000

Фармакоэкономический калькулятор

Правообладатели: *Ющук Николай Дмитриевич (RU), Белый Пётр Александрович (RU), Знойко Ольга Олеговна (RU), Якушечкина Наталья Алексеевна (RU), Жданов Игорь Вячеславович (RU)*

Авторы: *Ющук Николай Дмитриевич (RU), Белый Пётр Александрович (RU), Знойко Ольга Олеговна (RU), Якушечкина Наталья Алексеевна (RU), Жданов Игорь Вячеславович (RU)*

Заявка № 2017610736

Дата поступления 13 января 2017 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 07 марта 2017 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица 44 – Распределение генотипов и аллелей SNP 16 генов в подгруппах пациентов в сравнении с теоретически ожидаемыми в соответствии с равновесным распределением Харди – Вайнберга

Параметр	N.O.	N.E.	N.O.	N.E.	N.O.	N.E.	N.O.	N.E.	N.O.	N.E.	N.O.	N.E.
	ХГС общ, n (%)	HWE, %	ХГС СД2, n (%)	HWE, %	ХГС без СД2, n (%)	HWE, %	КГ, n (%)	HWE, %	КГ СД, n (%)	HWE, %	ПК, n (%)	HWE, %
KCNJ11, rs5219 T>C												
CC	149 (34)	34	38 (34)	37	111 (34)	33	18 (34)	32	22 (42)	39	3104 (40)	41
TC	213 (49)	49	61 (54)	48	152 (47)	49	24 (45)	49	21 (40)	47	3587 (47)	46
TT	74 (17)	17	13 (12)	15	61 (19)	18	11 (21)	19	9 (18)	14	999 (13)	13
C	511 (59)	-	137 (61)	-	374 (58)	-	60 (57)	-	65 (63)	-	9795 (64)	-
T	361 (41)	-	87 (39)	-	274 (42)	-	46 (43)	-	39 (37)	-	5585 (36)	-
p*	0,886		0,1213		0,4845		0,5688		0,3181		0,458	
D	0		-0,11		0,04		0,09		0,175		-0,021	
WFS1, rs10012946 T>C												
CC	175 (40)	40	54 (48)	47	121 (37)	37	24 (45)	49	22 (42)	41	2745 (36)	36
TC	200 (46)	46	46 (41)	43	154 (48)	48	26 (49)	42	23 (44)	46	3738 (49)	38
TT	61 (14)	14	12 (11)	10	49 (15)	15	3 (6)	9	7 (14)	13	1200 (15)	16
C	550 (63)	-	154 (69)	-	396 (61)	-	74 (70)	-	67 (64)	-	9228 (60)	-
T	322 (37)	-	70 (31)	-	252 (39)	-	32 (30)	-	37 (36)	-	6138 (40)	-
p	0,7502		0,6403		1		0,2329		0,8002		0,2176	
D	0		0,049		0		-0,143		0,045		-0,224	
SLC5A2, rs9934336 G>A												
GG	254 (59)	59	63 (57)	60	191 (60)	59	34 (64)	63	31 (60)	56	4102 (53)	53
GA	155 (36)	36	44 (40)	35	111 (34)	36	16 (30)	33	16 (31)	38	2980 (39)	40
AA	22 (5)	5	3 (3)	5	19 (6)	5	3 (6)	4	5 (9)	6	586 (8)	7
G	663 (77)	-	170 (77)	-	493 (77)	-	84 (79)	-	78 (75)	-	11184 (73)	-
A	199 (23)	-	50 (23)	-	149 (23)	-	22 (21)	-	26 (25)	-	4152 (27)	-
p	0,7924		0,1454		0,5924		0,5493		0,1956		0,1659	
D	0		-0,125		0,059		0,1		0,226		0,026	

PNPLA3, rs738409 C>G												
CC	230 (53)	54	57 (51)	54	173 (53)	54	33 (62)	63	29 (56)	55	4620 (60)	60
CG	183 (42)	39	51 (46)	39	132 (41)	39	18 (34)	33	19 (36)	38	2647 (35)	35
GG	23 (5)	7	4 (3)	7	19 (6)	7	2 (4)	4	4 (8)	7	395 (5)	5
C	643 (74)	-	165 (74)	-	478 (74)	-	84 (79)	-	77 (74)		11887 (78)	-
G	229 (26)	-	59 (26)	-	170 (26)	-	22 (21)	-	27 (26)		3437 (22)	-
p	0,0804		0,0663		0,3435		0,8131		0,7209		0,5302	
D	0,07		-0,15		-0,004		-0,029		0,083		0	
APOC3, rs2070666 T>A												
TT	264 (60)	60	70 (62)	64	194 (60)	58	36 (68)	67	35 (67)	65	4220 (66)	66
TA	147 (34)	35	40 (36)	32	107 (33)	36	15 (28)	30	14 (27)	D31	2000 (31)	30
AA	25 (6)	5	2 (2)	4	23 (7)	6	2 (4)	3	3 (6)	4	185 (3)	4
T	675 (77)	-	180 (80)	-	495 (76)	-	87 (82)	-	84 (81)	-	10440 (81)	-
A	197 (23)	-	44 (20)	-	153 (24)	-	19 (18)	-	20 (19)	-	2370 (19)	-
p	0,4519		0,1646		0,1283		0,7814		0,3363		0,0045	
D	0,003		-0,111		0,09		0,071		0,148		-0,032	
APOC3, rs2854116 C>T												
TTAA	135 (31)	32	34 (30)	32	101 (31)	32	15 (29)	29	19 (37)	38	2869 (37)	37
TC	221 (51)	49	59 (53)	49	162 (50)	49	26 (50)	50	25 (49)	47	3620 (47)	48
CCGG	80 (18)	19	19 (17)	19	61 (19)	19	11 (21)	21	7 (14)	15	1179 (16)	15
T	491 (56)	-	127 (57)	-	364 (56)	-	56 (54)	-	63 (62)	-	9358 (61)	-
C	381 (44)	-	97 (43)	-	284 (44)	-	48 (46)	-	39 (38)	-	5978 (39)	-
p	0,5289		0,4409		0,7806		0,9658		0,7869		0,5051	
D	-0,039		-0,075		-0,02		0		-0,04		0,021	
APOC3, rs2854117 T>C												
CCGG	180 (41)	42	47 (42)	44	133 (41)	41	26 (49)	51	25 (48)	48	3932 (51)	51
TC	203 (47)	46	55 (49)	45	148 (46)	46	24 (45)	41	22 (42)	43	3070 (40)	41
TTAA	53 (12)	12	10 (9)	11	43 (13)	13	3 (6)	8	5 (10)	9	682 (9)	8
C	563 (65)	-	149 (67)	-	414 (64)	-	76 (72)	-	72 (69)	-	10934 (71)	-
T	309 (35)	-	75 (33)	-	234 (36)	-	30 (28)	-	32 (31)	-	4434 (29)	-
p	0,7144		0,2782		0,8567		0,3993		0,9601		0,0186	
D	-0,021		-0,082		0		-0,089		0,024		0,025	

MICA, rs2596542 C>T												
CC	191 (44)	42	49 (44)	41	142 (44)	42	22 (41)	46	16 (31)	31	3612 (47)	47
CT	183 (42)	46	46 (41)	46	137 (42)	46	28 (53)	44	26 (50)	49	3293 (43)	43
TT	62 (14)	12	17 (15)	13	45 (14)	12	3 (6)	10	10 (19)	20	789 (10)	10
C	565 (65)	-	144 (64)	-	421 (65)	-	72 (68)	-	58 (56)	-	10517 (68)	-
T	307 (35)	-	80 (36)	-	227 (35)	-	34 (32)	-	46 (44)	-	4871 (32)	-
p	0,0948		0,264		0,2009		0,122		0,9225		0,3414	
D	0,095		0,122		0,095		-0,169		-0,02		0	
DARC, rs12075 G>A												
AA	125 (29)	29	31 (28)	27	94 (29)	30	17 (32)	31	10 (19)	18	2560 (33)	33
AG	223 (51)	50	55 (49)	50	168 (52)	50	25 (47)	49	24 (46)	49	3777 (49)	49
GG	88 (20)	21	26 (23)	23	62 (19)	20	11 (21)	20	18 (35)	33	1357 (18)	18
A	473 (54)	-	117 (52)	-	356 (55)	-	59 (56)	-	44 (42)	-	8897 (58)	-
G	399 (46)	-	107 (48)	-	292 (45)	-	47 (44)	-	60 (58)	-	6491 (42)	-
p	0,5262		0,8664		0,395		0,7468		0,6941		0,5741	
D	-0,019		0,02		-0,038		0,043		0,065		0	
MERTK, rs4374383 A>G												
GG	143 (33)	32	31 (28)	27	112 (35)	34	17 (32)	38	18 (35)	34	3004 (39)	39
GA	208 (48)	49	55 (49)	50	153 (47)	49	31 (59)	47	25 (48)	49	3612 (47)	47
AA	85 (19)	19	26 (23)	23	59 (18)	17	5 (9)	15	9 (17)	17	1068 (14)	14
G	494 (57)	-	117 (52)	-	377 (58)	-	65 (61)	-	61 (59)	-	9620 (63)	-
A	378 (43)	-	107 (48)	-	271 (42)	-	41 (39)	-	43 (41)	-	5748 (37)	-
p	0,5492		0,8664		0,5943		0,0898		0,9496		0,7351	
D	0,02		0,02		0,04		-0,203		0,02		0	

Примечание: N.O. – наблюдаемая численность генотипов; N.E. – ожидаемая численность генотипов; HWE – равновесие Харди – Вайнберга, * – критерий Пирсона, D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Профиль 1. Больной ХГС без ПВТ

Модуль №1 калькулятора риска развития неблагоприятного исхода хронического заболевания печени у анти-НСV-позитивных пациентов

0-6 баллов

Низкий риск развития неблагоприятного исхода

- ПВТ может быть отсрочена на отдаленную перспективу при отсутствии дополнительных факторов риска прогрессии (HBV-инфекция, HIV-инфекция, злоупотребление алкоголем, СД, ожирение, метаболический синдром), а также – внепеченочных проявлений, рецидива ХГС после трансплантации печени
- Определение генотипа HCV перед началом лечения (при необходимости для выбора схемы ПВТ)
- Исследование крови (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, глюкоза, липидный профиль, общий анализ крови) 1 раз в 12 мес.
- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 12 мес.
- Уровень α -фетопротеина в крови 1 раз в 12 мес.
- Фиброэластометрия для мониторинга стадии ФП (кПа) и степени СП (дБ/м) 1 раз в 12 мес.

7-15 баллов

Умеренный риск развития неблагоприятного исхода

- ПВТ может быть отсрочена на ближайшую перспективу при отсутствии дополнительных факторов риска прогрессии (HBV-инфекция, HIV-инфекция, злоупотребление алкоголем, СД, ожирение, метаболический синдром), а также – внепеченочных проявлений, рецидива ХГС после трансплантации печени
- Определение генотипа HCV перед началом лечения (при необходимости для выбора схемы ПВТ)
- Исследование крови (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, глюкоза, липидный профиль, общий анализ крови) 1 раз в 6 мес.
- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 мес.
- Уровень α -фетопротеина в крови 1 раз в 6 мес.
- Фиброэластометрия для мониторинга стадии ФП (кПа) и степени СП (дБ/м) 1 раз в 6 мес.

16-31 балл

Высокий риск развития неблагоприятного исхода

- Безотлагательное проведение ПВТ
- Определение генотипа HCV перед началом лечения (при необходимости для выбора схемы ПВТ)
- Фиброэластометрия для определения стадии ФП (кПа) и степени СП (дБ/м) до лечения и через 6-12-24 мес. после лечения

Профиль 2. Больной ХГС с достижением УВО

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Модуль №2 калькулятора риска развития неблагоприятного исхода
хронического заболевания печени
у анти-НСV-позитивных пациентов

0-6 баллов

Низкий риск развития
неблагоприятного исхода ХЗП

- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 12 мес.
- Фиброэластометрия для мониторинга стадии фиброза печени (кПа) и степени стеатоза печени (дБ/м) 1 раз в 12 мес.

7-16 баллов

Умеренный риск развития
неблагоприятного исхода ХЗП

- Наблюдение у врача-специалиста при выявлении сопутствующей патологии (гастроэнтеролога, эндокринолога и др.)
- Исследование крови (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, глюкоза, липидный профиль, общий анализ крови) 1 раз в 12 мес.
- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6-12 мес.
- Фиброэластометрия для мониторинга стадии фиброза печени (кПа) и степени стеатоза печени (дБ/м) 1 раз в 12 мес.

17-33 балла

Высокий риск развития
неблагоприятного исхода ХЗП

- Наблюдение у врача-специалиста при выявлении сопутствующей патологии (гастроэнтеролога, эндокринолога и др.)
- Углубленное обследование для уточнения генеза патологии печени
- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 мес.
- Фиброэластометрия для мониторинга стадии фиброза печени (кПа) и степени стеатоза печени (дБ/м) 1 раз в 6 мес.

ПРИЛОЖЕНИЕ И

**А2. Алгоритм действий
врача по тактике ведения
больных ХГС после ПВТ
с достижением УВО**

