

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)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский Университет Медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины» Минздрава России)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
академик РАН

Маев Игорь Вениаминович

доктор медицинских наук,
профессор

Дудина Кристина Рубеновна

Официальные оппоненты:

Никитин Игорь Геннадиевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ЛФ, заведующий кафедрой.

Жданов Константин Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», директор.

Исаков Василий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение науки федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, отделение гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, заведующий отделением.

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Защита диссертации состоится 1 октября 2024 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.01 созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский Университет Медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10 стр. 2) и на сайте <http://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.016.01
доктор медицинских наук, профессор

Лобанова Елена Георгиевна

Актуальность проблемы

Хронический гепатит С (ХГС) продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире, так как является причиной высоких расходов государства, большая часть которых лежит вне сферы здравоохранения, и связана с социальными расходами и потерями недополученного валового внутреннего продукта [Ющук Н.Д. и др. 2013, Белый П.А. и др. 2019]. По данным Роспотребнадзора, в 2021 году общий объем прямых медицинских затрат на борьбу с ХГС в Российской Федерации (РФ) составил 16,5 млрд. рублей [О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году. Государственный доклад].

Социально-экономическая значимость хронического гепатита С в РФ обусловлена высокой распространенностью и заболеваемостью среди лиц трудоспособного возраста [Пименов Н.Н. и др. 2012, Белый П.А. и др., 2022]. Максимальные показатели зарегистрированных случаев хронического гепатита С выявлены в возрастной группе 20-49 лет [Mukomolov S. et al., 2016]. Учитывая тот факт, что среднее время от момента инфицирования до развития неблагоприятных исходов заболевания составляет около 20 лет, можно предположить, что значительное число больных хронического гепатита С моложе 39 лет создаёт потенциал формирования контингента больных циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в трудоспособном возрасте. Кроме того, в связи с длительным бессимптомным течением нередко хронический гепатит С диагностируется уже на стадии цирроза печени, когда спасти жизнь больному можно, только выполнив трансплантацию печени. Неблагоприятные исходы хронического гепатита С при отсутствии возможности профилактической вакцинации определяют основное бремя гепатита С, поскольку приводят к инвалидизации больных в трудоспособном возрасте и преждевременной смерти [Базин И.С. и др., 2010; Ющук Н.Д. и др., 2013; Stanaway J.D. et al., 2016, Какорина Е.П. и др. 2020].

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 гепатита С в РФ также не соответствуют данным официальной статистики, что было ранее продемонстрировано [Ющук Н.Д. и др., 2018]. 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 цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома в исходе хронического гепатита С шифруются под рубриками «Болезни органов пищеварения» и «Злокачественные новообразования», при этом, не учитывая этиологическую причину их развития, что ведет к недооценке распространенности тяжёлых поражений печени вирусной этиологии.

Отсутствуют данные и о распространенности в популяции больных хроническим гепатитом С клинически значимой коморбидной патологии, влияющей на прогрессирование хронического заболевания печени (ХЗП).

Как известно, хроническая HCV-инфекция может индуцировать развитие различных внепеченочных проявлений, к которым относятся метаболические нарушения. Помимо широко распространенной сопутствующей жировой инфильтрации печени, в популяции больных хроническим гепатитом С 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 [Liu J. et al., 2020].

Связь HCV-инфекции и СД2 подтверждают эпидемиологические исследования, которые стали появляться ещё с начала 1990-х годов [Allison M.E. et al., 1994; Simó R. et al., 1996, Ambachew S., et al. 2018]. Однако до настоящего времени доля больных СД2 с маркерами гепатита С, 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 СД2, серьёзного метаболического расстройства, на течение хронического гепатита С.

Несмотря на значительные успехи современной противовирусной терапии (ПВТ) и возможность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) у подавляющего большинства больных хроническим гепатитом С, последствия от длительного инфицирования продолжают сказываться на здоровье пациента и после подавления репликации HCV. Как демонстрируют научные исследования последнего десятилетия, не только до начала противовирусной терапии, но и после достижения устойчивого вирусного ответа, в популяции больных хроническим гепатитом С широко распространены различные метаболические расстройства и сердечно-сосудистые заболевания вследствие изменения липидного обмена на фоне гепатита С, что достоверно увеличивает риск смерти от соматических заболеваний. Кроме того, у больных циррозом печени даже после достижения устойчивого вирусного ответа сохраняется повышенный риск развития не только гепатоцеллюлярная карцинома [Малинина Н.А. и др., 2019; Bang C.S. et al., 2017], но и внепеченочного рака [Lybeck C. et al., 2021].

Сочетание хронического гепатита С с социально-значимыми заболеваниями может существенно сокращать ожидаемую продолжительность жизни пациента. В эру высокоэффективной противовирусной терапии в популяции пациентов, как инфицированных HCV, так и с достижением устойчивого вирусного ответа, остаётся 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 гепатита С необходим персонализированный подход к тактике ведения больных хроническим гепатитом С, как до начала противовирусной терапии, так и после достижения устойчивого вирусного ответа, для разработки которого необходимо изучение вклада, как уже фенотипически проявившейся коморбидной патологии, так и генетических рисков развития прогрессирующего течения заболевания.

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 сопоставлении со 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, хроническим гепатитом С и СД2, и долю в её структуре тяжелого поражения печени.

5. Выполнить анкетирование больных хроническим гепатитом С с наличием СД2 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 транзientной фиброэластометрии (ТФ) у больных хроническим гепатитом С, инфицированных различными генотипами HCV, 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. Создание медицинской технологии, позволяющей проводить фармакоэкономически обоснованный выбор схемы терапии больных хроническим гепатитом С с учетом «портрета» пациента и эффективности его лечения определенным вариантом противовирусной терапии, 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.

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 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.

Впервые на основании сформированной панели генетических маркеров, состоящей из 10 SNP, ассоциированных, как с риском развития неблагоприятного течения фиброза печени при хроническом гепатите С, так и с риском развития неалкогольной жировой болезни печени и СД2, 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 СД2.

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.

Впервые создана медицинская технология, позволяющая проводить фармакоэкономически обоснованный выбор схемы терапии больных хроническим гепатитом С с учетом «портрета» пациента и эффективности его лечения определенным вариантом противовирусной терапии, 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.

Тотальный скрининг на наличие анти-НСV в крови за определенный промежуток времени, помог установить высокую серопревалентность НCV в популяции больных СД2. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости разработки эффективных скрининговых программ для выявления активной НCV-инфекции в группе больных СД2, а также пациентов среди них с выраженным фиброзом печени для своевременного проведения высокоэффективной противовирусной терапии, что позволит предотвращать неблагоприятные исходы в отдаленной перспективе.

Средние значения показателей липидного профиля у больных хроническим гепатитом С при стратификации их в зависимости от наличия/отсутствия стеатоза печени, повышенного индекса массы тела (ИМТ) и СД2 не превышали нормальных значений, за исключением средних значений липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые во всех подгруппах больных варьировали в диапазоне «выше оптимального уровня». В тоже время, у больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² достоверно чаще по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес, 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.

Показана необходимость проведения долгосрочных исследований для оценки истинной распространенности фиброза и стеатоза печени в отдаленном периоде после проведения противовирусной терапии с гистологической верификацией патологических изменений в печени у пациентов с риском прогрессии хронических заболеваний печени, несмотря на достижение устойчивого вирусного ответа.

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

Полученные данные о распределении генотипов SNP генов, влияющих на риск прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С (rs2596542 C>T гена MICA), а также - на риск развития СД2 (rs5219 T>C гена KCNJ11, rs10012946 T>C гена WFS1, rs9934336 G>A гена SLC5A2) и НАЖБП (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 (ЭВМ):

- калькулятор риска развития неблагоприятного исхода хронического заболевания печени у анти-HCV-позитивных пациентов;
- фармакоэкономический калькулятор.

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, лонгитудинальное.

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.

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 ЦП.

2. Факторами, влияющими на прогрессию HCV-индуцированного хронического заболевания печени, являются стеатоз печени, ожирение различной степени выраженности, СД2 и употребление алкоголя с превышением безопасных доз.

3. Истинную серопревалентность HCV среди больных СД2 можно выявить только при проведении тотального скрининга, направленного на выявление серологического маркера гепатита С, что необходимо учитывать при разработке региональных скрининговых программ.

4. Несмотря на значительный регресс фиброза печени на фоне успешно проведенной ПВТ, высокая распространенность и выраженность стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С, а также - преобладание при тяжелом поражении печени (F3-F4) доли лиц с сопутствующей жировой инфильтрацией печени, подчеркивают важность сочетанного длительного мониторинга фиброза и стеатоза печени с помощью ТФ спустя годы после достижения устойчивого вирусного ответа.

5. 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

Результаты изучения особенностей течения хронического гепатита С 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.

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: III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (01 ноября 2016 г., Сочи); IV Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (16 мая 2017 г., Москва); V Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (15 мая 2018 г., Москва); выездном заседании учебно-методической комиссии по инфекционным болезням («Инфекционные болезни: вызовы и угрозы практике здравоохранения») Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (16 октября 2018 г., Рязань); VI Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (14 мая 2019 г., Москва); 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); XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты - достижения и новые перспективы» (20 сентября 2019 г., Москва); расширенном заседании учебно-методической комиссии по инфекционным болезням в рамках научно-практической конференции «Инфекционные болезни: лучшие учебные и лечебные практики – основа электронного медицинского образования» (11 октября 2019 г., Москва); 46-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Генетика в гастроэнтерологии: возможности и перспективы» (27-28 февраля 2020 г., Москва); XV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (29 марта 2023 г., Москва).

Степень достоверности результатов работы

Исследование проведено на достаточном объеме когорты больных хроническим гепатитом С, 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 хроническим гепатитом С с использованием современных методов диагностики, молекулярно-генетических технологий.

Для определения серопревалентности HCV в популяции больных СД2 проведён ретроспективный анализ первичной медицинской документации 5298 пациентов, обратившихся 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 ВАК Минобрнауки РФ; 2 монографии; получено 2 свидетельства о государственной регистрации изобретений (программ для 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно проанализированы данные амбулаторных карт 833 больных ХГС, инфицированных различными генотипами HCV (Табл.1). 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- и HIV-инфекций (HBV- вирус гепатита В; HIV - вирус иммунодефицита человека). Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании.

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>Сероземиологическое 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, ассоциированной с прогрессией ХЗП	Компьютерная программа 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

Неинвазивная диагностика ФП проводилась с помощью аппарата «FibroScan-502 Touch» (Echosens, Франция). Результаты ТФ оценивались с учетом референсных значений показателя эластичности печени (выраженного в килоПаскалях - кПа), и параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны (CAPTM; выраженного в децибелах на метр (дБ/м), предложенных разработчиками данной методики и рекомендованных в исследованиях Wong V. et al. (2010 г.) и Karlas T. et al. (2014 г., 2017 г.).

Учитывая отсутствие у части больных данных о стадии фиброза печени до начала или после проведения ПВТ, в последующем они поэтапно были исключены из исследования (Рис.1). За время динамического наблюдения ПВТ проведена 76% (477/628) пациентам, инфицированным различными генотипами HCV и с известной стадией ФП. В связи с достижением УВО, отсутствием ФП/наличием минимально выраженного фиброза до начала ПВТ, 37% (177/477) пациентов отказались от дальнейшего наблюдения.

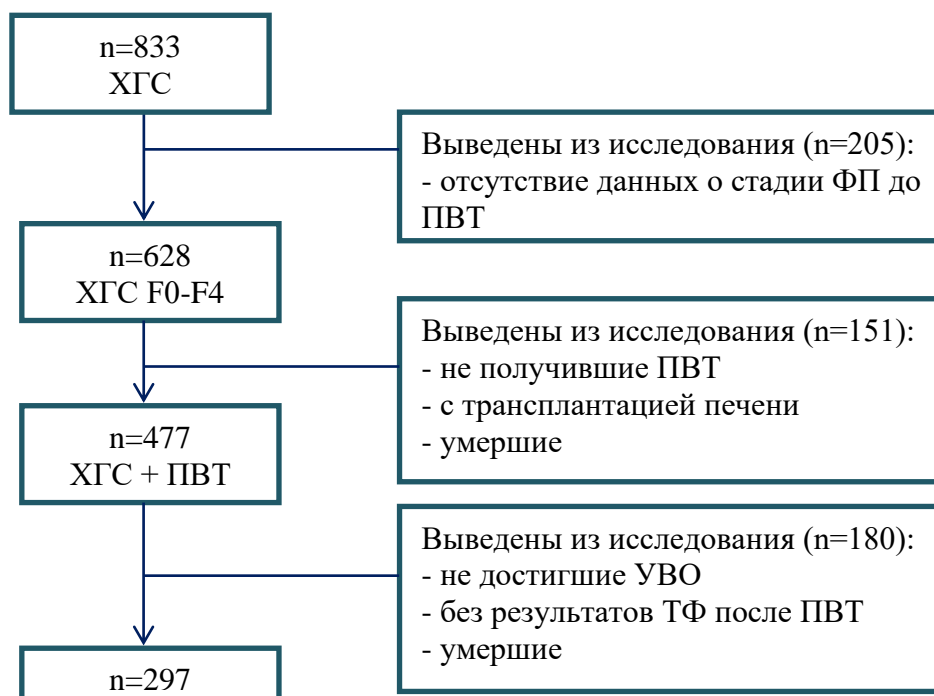


Рисунок 1 – Блок-схема поэтапного выведения пациентов из исследования

За время динамического наблюдения ПВТ проведена 76% (477/628) пациентам, инфицированным различными генотипами HCV и с известной стадией ФП. В связи с достижением УВО, отсутствием ФП/наличием минимально выраженного фиброза до начала ПВТ, 37% (177/477) пациентов

отказались от дальнейшего наблюдения.

Для оценки динамики выраженности фиброза и стеатоза печени после достижения УВО в исходе ПВТ результаты ТФ были оценены у 297 пациентов спустя ≥ 6 месяцев от момента подтверждения УВО (через 12 недель при лечении толькоППД (67%, n=198: глекапревир/пибрентасвир; гразопревир/эльбасвир; дасабувир/омбитасвир/паритапревир/ритонавир \pm рибавирин; софосбувир + даклатасвир; софосбувир/велпатасвир и др.) и 24 недели при применении ИФН-содержащих режимов (33%, n=99)). Интервал времени между повторными исследованиями с помощью ТФ составлял 6-12-24 мес. 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].

На момент окончания исследования летальный исход зарегистрирован в 1,3% (n=8), из них у 62% (n=5) декомпенсация ЦП в исходе ХГС (ПВТ не проводилась) и у 38% (n=3) смерть, не связанная с хроническим заболеванием печени HCV-этиологии. В 0,5% (n=3) случаев произведена трансплантация печени пациентам, не получавших ПВТ.

Для оценки индивидуальной предрасположенности к прогрессированию ХГС и формированию метаболических расстройств у 436 больных, проживающих в Москве, проведён анализ распределения генотипов 10 исследуемых SNP генов человека: KCNJ11 (rs5219 T>C), WFS1 (rs10012946 T>C), SLC5A2 (rs9934336 G>A), PNPLA3 (rs738409 C>G), APOC3 (rs2854116 C>T, rs2854117 T>C, rs2070666 T>A), MICA (rs2596542 C>T), DARC (rs12075 G>A), MERTK (rs4374383, A>G). В рамках данной работы созданы лабораторные варианты 3-х 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». Для достижения поставленной задачи дополнительно осуществлён набор в контрольную группу 105 пациентов без маркеров вирусных гепатитов (из них 52 человека с СД2).

Для оценки распространенности СД2 среди пациентов с ХГС и маркеров HCV-инфекции в группе больных СД2 проведён ретроспективный анализ первичной медицинской документации 5 298 пациентов, обращавшихся в различные периоды за медицинской помощью в четыре лечебно-профилактических учреждения Москвы. Формирование исследуемой группы строилось путем сплошного включения наблюдений, согласно критериям включения (взрослые пациенты женского и мужского полов старше 18 лет с наличием маркеров вирусных гепатитов в крови и сахарного диабета) и не включения (наличие HIV-инфекции). Проанализировано 1 170 историй болезни пациентов с вирусным гепатитом, поступавших в инфекционный стационар с 01.01.2014 по 31.12.2014; 2 628 историй болезней пациентов с СД2, поступавших в течение 2014-2016 гг. в отделения эндокринологии двух многопрофильных стационаров; 1 500 амбулаторных карт больных с СД2, обратившихся к эндокринологам за

медицинской помощью с 01.07.2014 по 31.08.2015. Проанализировав первичную медицинскую документацию больных СД2, было принято решение в одном отделении эндокринологии провести тотальное скрининговое обследование на наличие анти-НСV в крови всех пациентов с СД2, поступавших с 15.12.2016 по 24.03.2017.

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 НCV-инфекцию и стадию заболевания, проводилось дообследование в соответствии со стандартами диагностики гепатита С (выявление РНК НCV в крови, а при её наличии - определение генотипа НCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР); неинвазивная диагностика стадии фиброза печени с помощью ТФ). После достижения УВО у большинства пациентов отмечается улучшение гистологической картины печени, в том числе и у пациентов с ЦП, однако, отсутствие РНК НCV в крови не всегда свидетельствует о выздоровлении от ХЗП. Результаты проведенного исследования и данные многочисленных мета-анализов позволили выделить ряд факторов, которые показали клиническую и статистическую значимость в формировании неблагоприятного исхода хронического заболевания печени у больных ХГС, в том числе и после достижения УВО. На основании проведенного анализа была разработана компьютерная программа для ЭВМ - калькулятор риска развития неблагоприятного исхода хронического заболевания печени у анти-НСV-позитивных пациентов, который является компонентом предиктивной модели оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС с учетом генетического профиля пациента, коморбидной патологии, как до начала ПВТ, так и после достижения УВО.

В настоящее время современные схемы ПВТ обеспечивают достижение УВО $u > 90\%$ пациентов, включая и тех, кто ранее не ответил на лечение. Однако высокая стоимость ПВТ ограничивает её широкое применение. В связи с этим, итоговой задачей исследования было создание медицинской технологии, позволяющей проводить фармакоэкономически обоснованный выбор схемы ПВТ больных ХГС с учетом «портрета» пациента, эффективности его лечения определенным вариантом ПВТ, эпидемиологической обстановки в регионе и имеющихся бюджетных средств. Для разработки данного инструмента проведен анализ фармакоэкономических исследований по лечению гепатита С за 10 лет до начала данного этапа работы.

В калькуляторе категории пациентов представляют собой определенный профиль болезни в зависимости от опыта лечения: пациенты без опыта лечения и пациенты с неудачным опытом лечения, которые, в свою очередь, делятся на пациентов с рецидивом, частичным ответом и без ответа на предшествующую двойную терапию. Каждая из указанных 4-х групп больных делится на три группы в зависимости от стадии фиброза печени — F2, F3, F4.

Изменяемые параметры: цены на лекарственные препараты, которые должны соответствовать ценам, указанным в информационно-аналитической системе мониторинга и контроля в сфере закупок лекарственных препаратов для обеспечения государственных и муниципальных нужд; количество пациентов с определенным профилем болезни; бюджет на лекарственное обеспечение ПВТ.

Если значение изменяемого параметра равно нулю, он исключается из дальнейших расчетов всех связанных с ним показателей. Значения эффективности каждой из схем определены на основании литературных данных о результатах клинических исследований и изменению не подлежат. В случае, если для конкретной категории больных отсутствуют в научной литературе данные по эффективности, для такой категории больных расчеты показателей не производятся, независимо от наличия ненулевых значений «изменяемых параметров». В предлагаемом инструменте не анализировалась двойная терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином ввиду ее недостаточной эффективности при ФП F3-F4 и большой длительности.

На основании введенных данных инструмент рассчитывает: стоимость курса терапии каждой схемой; стоимость достижения УВО; ожидаемое число пациентов, достигших УВО; ожидаемое число пациентов, не достигших УВО; стоимость терапии группы пациентов; возможное число пролеченных пациентов в рамках доступного бюджета; ожидаемое число вылеченных пациентов в рамках доступного бюджета. Инструмент позволяет в режиме реального времени получать результат соответственно текущим ценам на лекарственные препараты.

Под оптимальной схемой лечения ХГС понимается схема, обеспечивающая оптимальное соотношение эффективности и стоимости терапии для данного профиля пациентов, а именно минимальное значение стоимости достижения УВО, которая 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). При определении объема финансовой потребности для проведения ПВТ пациентам различных профилей могут быть использованы данные регистра пациентов субъекта РФ.

Результаты работы калькулятора представлены по двум параметрам: минимальной стоимости достижения УВО; максимальному количеству вылеченных пациентов. Разработанный инструмент позволяет проводить

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

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программных пакетов «Microsoft Excel» и «Statistica».

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. 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 $n < 30$). 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). Расчёт 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 различным моделям наследования: аддитивной, доминантной, рецессивной, мультипликативной. Распределение частот генотипов 10 исследуемых SNP генов анализировалось у больных ХГС (в том числе при их стратификации в зависимости от наличия/отсутствия клинически значимой коморбидности), лиц контрольной группы и в популяционном контроле (европейская популяция (European non-Finish) [<https://gnomad.broadinstitute.org/>]).

Различия между сравниваемыми показателями считали статистически достоверными при $p < 0.05$.

Результаты исследования

Исследуемая когорта больных ХГС на момент окончания исследования – это лица преимущественно старше 40 лет (70%), с преобладанием лиц мужского пола (56%, $p < 0.001$), высокой долей (59%) ФП \geq F2 (из них тяжелое поражение печени F3-F4 выявлено у 40%) (Табл.2). Средний минимальный возраст зарегистрирован в группе пациентов без ФП (F0), максимальный - в группе больных ЦП ($p < 0.001$). Средний возраст пациентов со стадиями ФП F3-F4 составил старше 50 лет. Статистический анализ показал, что в группе пациентов с наличием ФП (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 ($p=0.2935$).

Таблица 2 – Половозрастная характеристика и результаты лабораторного обследования больных ХГС

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

Анализ генетической структуры HCV подтвердил ранее опубликованные данные о распространенности генотипов HCV в РФ:

зарегистрировано инфицирование преимущественно генотипами 1 (57%) и 3 (30%) HCV. Частота выявления различных генотипов HCV статистически не различалась в подгруппах больных с различными стадиями ФП ($p > 0.05$).

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 свидетельствуют о необходимости динамического мониторинга уровня АФП в больных ХГС вне зависимости от стадии ФП.

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. 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 у 5%. 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).

Сопутствующая патология с одинаковой частотой встречалась в подгруппах больных с наличием (63%) и отсутствием ЦП (64%), $p=0.9152$. В тоже время, мультиморбидность достоверно чаще выявлялась в группе пациентов с ФП F4 (52% против 38% при F0-F3, $p=0.0004$), как и ряд нозологических форм (повышенный ИМТ ($p=0.0020$), нарушения углеводного обмена ($p<0.0001$), желчно-каменная болезнь/хронический холецистит ($p=0.0055$), артериальная гипертензия ($p=0.0054$), онкологические заболевания ($p=0.0005$)).

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% (321/833) пациентов. Доля СД2, независимого фактора формирования СП, в исследуемой группе составила 16% (134/833).

Учитывая выявление высокой доли лиц с ЖБП, далее проведено сопоставление степени выраженности СП со стадиями ФП 327 пациентов и проанализированы их результаты расширенного биохимического исследования крови, включающее определение липидного профиля (Табл.3).

Таблица 3 – 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).

Только у 10% (n=34) пациентов отсутствовали ФП (F0) и СП (S0) печени. Доля больных со стадиями ФП F3-F4 составила 36% (n=118), среди них отсутствие СП выявлено в 22% (n=26), степень СП S1 – в 12% (n=14), S2 – в 12% (n=14), S3 – в 54% (n=64) случаев. Доля больных ЦП в общей группе составила 25% (n=81), среди них отсутствие СП выявлено в 22% (n=18), S1 – в 10% (n=8), S2 – в 12% (n=10), S3 – в 56% (n=45) случаев.

В исследуемой группе доля больных с минимальными (ФП F0-F1) и выраженными изменениями в ткани печени (ФП F2-F4) была сопоставима (p=0.0506). Доля больных с наличием СП (64%) была достоверно выше, чем лиц с его отсутствием (S0 - 36%; p<0.0001), 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 34% больных выявлено сочетание F2-F4 с S2-S3. При наличии СП достоверно выше были

средний возраст пациентов и доля лиц мужского пола (54% и 46%, $p=0.051$, $r=0.076$).

При анализе распределения генотипов HCV ($n=319$) в подгруппах больных ХГС с наличием и отсутствием СП выявлена в группе пациентов с наличием ЖБП более высокая доля больных, инфицированных генотипами 2 (17%, $n=35$ против 13%, $n=15$ при ХГС без СП, $p=0.2860$) и 3 HCV (28%, $n=56$ против 22%, $n=26$ при ХГС без СП, $p=0.2786$), в то время как, доля пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV, была выше в подгруппе больных без СП (65%, $n=76$ против 55%, $n=111$ при ХГС со 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, причём несколько выше их уровень активности при наличии СП, однако различия статистически не значимы. Доля больных с нормальными значениями АлАТ и АсАТ в крови в подгруппе пациентов с наличием СП составила 23% и 35%, при отсутствии СП – 36% и 26%, соответственно.

Средние значения показателей липидного профиля, гликированного гемоглобина, общего белка, альбумина и тромбоцитов в обеих подгруппах соответствовали референсным значениям. Средние значения исследуемых показателей липидного профиля в подгруппах больных ХГС в зависимости от ИМТ также соответствовали нормальным значениям, за исключением показателя ЛПНП, значения которого у большинства больных ХГС варьировали в диапазоне «выше оптимального уровня» (в том числе, 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 индекса атерогенности (ИА; $p=0.0057$, $p=0.0009$ соответственно), а также снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП; $p<0.0001$).

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/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 (холестерин: 30%, $n=57$ против 26%, $n=26$ при отсутствии СП, $p=0.4439$; ТГ: 22%, $n=42$ против 7%, $n=7$ при отсутствии СП, $p=0.0010$; липопротеины очень низкой плотности (ЛПНОП): 7%, $n=14$ против 3%, $n=3$ при отсутствии СП, $p=0.1278$; ИА: 25%, $n=48$ против 14%, $n=14$ при отсутствии СП, $p=0.0237$). В тоже время, в подгруппе больных ХГС без СП доля лиц с повышенными уровнями ЛПНП в крови была незначительно выше (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, p=0.0001). Доля лиц со сниженным уровнем ЛПВП достоверно чаще регистрировалось у пациентов с ФП F2-F4 (32%, 51/158 против 14%, 18/133, p=0.0002) и при наличии СП вне зависимости от наличия СД2 (30%, 57/190 против 11%, 12/101 ХГС без СП, p=0.0005). Однако, при наличии СД2 вне зависимости от факта наличия СП доля лиц со сниженным уровнем ЛПВП была сопоставима (39% 27/70 при СП против 35%, 6/17 без СП, p=0.8027). Сравнительный анализ не выявил достоверных различий между группами пациентов со СП S1 и СП S2-S3 в частоте выявления повышенного уровня показателей холестерина, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, ИА, сниженного уровня ЛПВП в подгруппах больных ХГС в зависимости от наличия/отсутствия СД2. В тоже время, доля пациентов с гиперхолестеринемией выше в подгруппах пациентов с ФП F0-F1 вне зависимости от факта наличия СД2. Практически аналогичные данные получены и при анализе триглицеридемии (Табл.4).

Таблица 4 – 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- n = 120	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- n = 84	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+ n = 70	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 = 17	2/12	5/29	2/12	5/29	11/65	5/29
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 ($p < 0,05$).

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-F4/S2-S3;
- несмотря на наличие СП и ожирения различной степени, средние значения показателей липидного профиля в 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 стадии ФП и СП печени с каким-либо вариантом дислипидемии.

Учитывая ведущую роль повышенного ИМТ в формировании ЖБП, далее проведена оценка сопряженности различного ИМТ с выраженностью ФП и СП (Рис. 2).

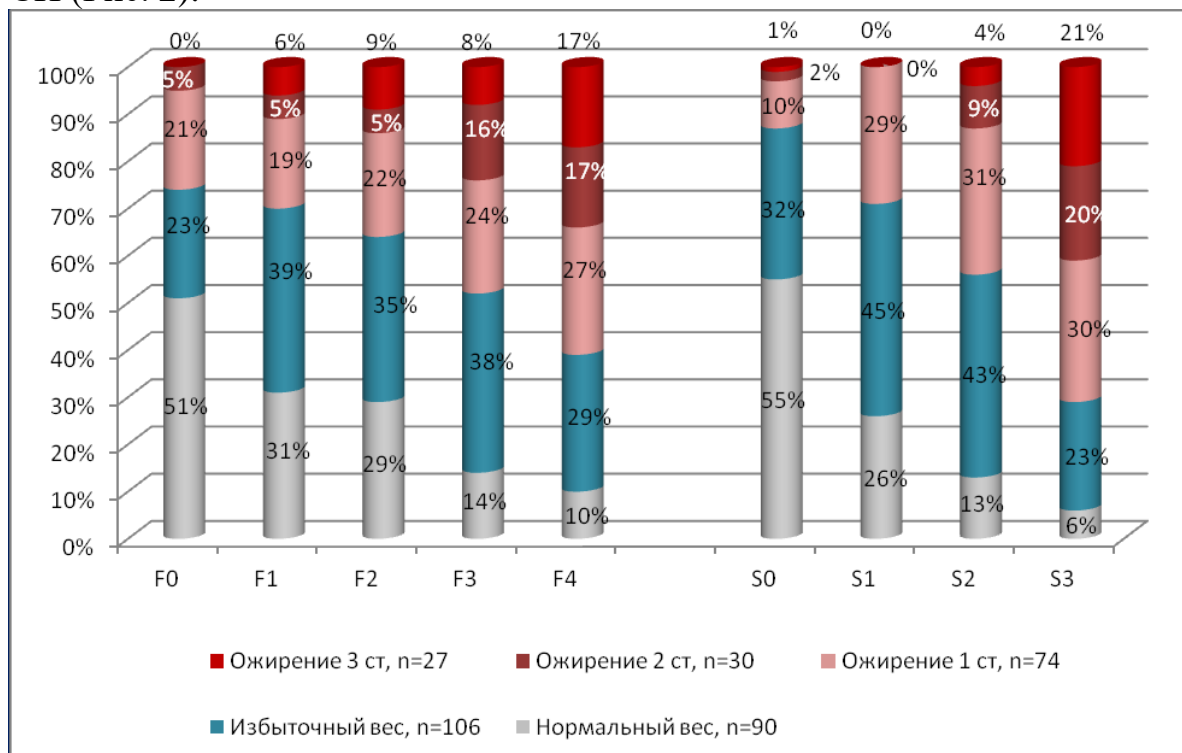


Рисунок 2 – Распределение больных ХГС с разным ИМТ в зависимости от выраженности фиброза и стеатоза печени

По мере увеличения стадии ФП и степени СП уменьшалась доля лиц с нормальным ИМТ. В группе пациентов с отсутствием ФП и СП зарегистрирована максимальная доля лиц с нормальным ИМТ (51% и 55%, соответственно), при этом при отсутствии СП получены достоверные различия по доле больных с избыточной массой тела по сравнению с таковой

при ожирении (32%, n=38 и 13%, n=15, соответственно, p=0.0003). В подгруппах 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 в группе пациентов с нормальным 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 степенью 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 пациентов с нарушениями углеводного обмена в 94% (141/150) случаев диагностирован СД, из них СД2 – 95% (n=134), который достоверно чаще встречался в группе пациентов с ЦП (27%, 60/221 против 13%, 81/612 при ФП F0-F3, p<0.0001). У остальных пациентов диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе. 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).

При анализе доли больных с различными стадиями ФП и степенью СП в подгруппах больных ХГС в зависимости от наличия СД2 выявлено, что достоверно чаще в группе больных с СД2 без СП диагностируется ЦП (39% против 11% при отсутствии СД2, p=0.007, r=0.270). Напротив, в группе пациентов со СП достоверно чаще у пациентов без СД2 диагностировали F0 (21% против 4% при наличии СД2, p=0.002, r=0.234), а у пациентов с СД2 выявлен ЦП (41% против 24% при отсутствии СД2, p=0.015, r=0.178). Вне зависимости от наличия/отсутствия СД2 у больных ХГС со СП преобладают лица с S2-S3 (87% при СД2, 78% при отсутствии СД2, p>0.05).

По данным комплексного обследования была выделена особая группа пациентов с максимально тяжелым поражением печени (ЦП в сочетании со степенью СП S2-S3), которая составила 68% (55/81). Данная 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 общей группе пациентов с ЦП и S2-S3 доля больных с повышенным ИМТ составила 65%, с СД – 35%.

Анализ результатов обследования больных ХГС в зависимости от факта наличия нарушения углеводного обмена показал доминирование ЦП в группе пациентов с СД2 по сравнению с группой с отсутствием СД (41% (39/96) и 18% (42/231), соответственно, p<0.001, r=0.230). Аналогичные данные получены и при анализе степени выраженности СП: выраженный СП S3 чаще встречался у пациентов с нарушением углеводного обмена (56% (54/96) против 26% (61/231) без СД 2 типа p<0.001, r=0.274). В целом, в

группе больных ХГС с СД2 СП регистрировался достоверно чаще по сравнению с группой пациентов без СД (81% (78/96) и 56% (130/231), соответственно, $p < 0.001$, $r = 0.230$).

В группе пациентов, у которых проведена одновременная диагностика ФП и СП, клинико-лабораторные данные, свидетельствующие об УАПБД, выявлены у 52% ($n = 171$) пациентов, из них у 37% ($n = 64$) в сочетании с СД. Частота выявления двух факторов риска развития прогрессирующего течения ХЗП у больных ХГС в зависимости от наличия/отсутствия ЦП (табл. 5)

Таблица 5 – Сопряженность клинически значимых факторов риска развития неблагоприятного исхода ХЗП с выраженностью ФП

Группы больных ХГС	ХГС F0-F3 n=246	ХГС F4 n=81	p-value	OR, CI 95%
Без СД и УАПБД	105 / 43%	19 / 23%	<0.001 $r = 0.197$	0.412 (0.232-0.730)
СД	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)
СД+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. В группе больных ХГС без тяжелого поражения печени достоверно выше доля пациентов с отсутствием СД и УАПБД. Статистический анализ позволил выявить связь тяжелого поражения печени с 2-мя исследуемыми факторами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что вероятность формирования ЦП выше у больных с наличием СД и при УАПБД, как при сочетанном их воздействии, так и в отдельности, при этом больший вклад оказывает наличие СД.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми факторами, ассоциированными с прогрессией ХЗП у больных ХГС являются ожирение, СД и УАПБД.

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

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

Анализ первичной медицинской документации больных ВГ с сопутствующим СД2, поступавших в инфекционный стационар, показал, что среди госпитализированных в инфекционный стационар доминировали (79%)

пациенты с HCV-индуцированным ХЗП, что еще раз подтверждает ведущую роль HCV в этиологической структуре ХЗП. У большинства пациентов с ХГС и сопутствующим СД2 диагностировано тяжелое поражение печени, и практически у половины из них поводом для госпитализации была декомпенсация ЦП, что свидетельствует о существенном социально-экономическом бремени данной сочетанной патологии.

В проведенной работе впервые показано, что частота выявления основного скринингового маркера ГС (анти-HCV в крови) в группе пациентов с СД2, которые обращались за эндокринологической помощью в профильные медицинские учреждения, колебалась от 0,9% до 1,9%. В то же время, тотальное скрининговое обследование за определенный промежуток времени позволило практически 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%).

При анализе первичной медицинской документации 3-х ЛПУ эндокринологического профиля обратил на себя внимание тот факт, что у пациентов с различным течением СД2 в подавляющем большинстве антитела к HCV выявлены во время текущей госпитализации в эндокринологическое отделение. Проведенное дообследование в рамках данной работы позволило у больных СД2 диагностировать преимущественно (94%) активную HCV-инфекцию и в 18% случаев ЦП.

Таким образом, в большинстве случаев больным СД2 и хронической HCV-инфекцией на амбулаторно-поликлиническом уровне не проводится должный объем диагностических исследований в соответствии со стандартами обследования больных ГС. Отсутствие проведения ПВТ в виду неадекватного обследования является одной из ведущих причин развития тяжелого поражения печени (ЦП) у значимой части больных СД 2, инфицированных HCV.

Во время многолетнего динамического наблюдения большей части пациентов была проведена ПВТ, после чего пациенты продолжали наблюдаться для оценки динамики ФП и СП по данным ТФ у больных ХГС через ≥ 6 мес. после достижения УВО на ПВТ. При динамическом наблюдении после достижения УВО регистрируется значимое уменьшение количества больных с наличием ФП F1-F4, что соответственно увеличило долю пациентов с его отсутствием (Табл. 6).

Таблица 6 – 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%	-

При анализе результатов диагностики ЖБП в группе пациентов, обследованных до и после проведенной ПВТ методом ТФ, доля пациентов с тяжелым СП (S3) после достижения УВО стала ещё выше (38% против 32% до ПВТ, $p>0,05$), а доля лиц с отсутствием ЖБП не изменилась (36%). Обращает на себя внимание наличие практически в 50% случаев выраженного СП (S2-S3) у больных ХГС, как до, так и после проведенной ПВТ.

Ранжирование пациентов по группам в зависимости от генотипа HCV, которым был инфицирован пациент, и стадии ФП/степени СП печени не повлияло на полученные результаты о выраженности ФП и СП после достижения УВО ($p>0,05$).

Динамика результатов неинвазивной диагностики ФП 297 пациентов через ≥ 6 мес. после достижения УВО по сравнению с исходными данными до начала ПВТ представлена на рисунке 3.

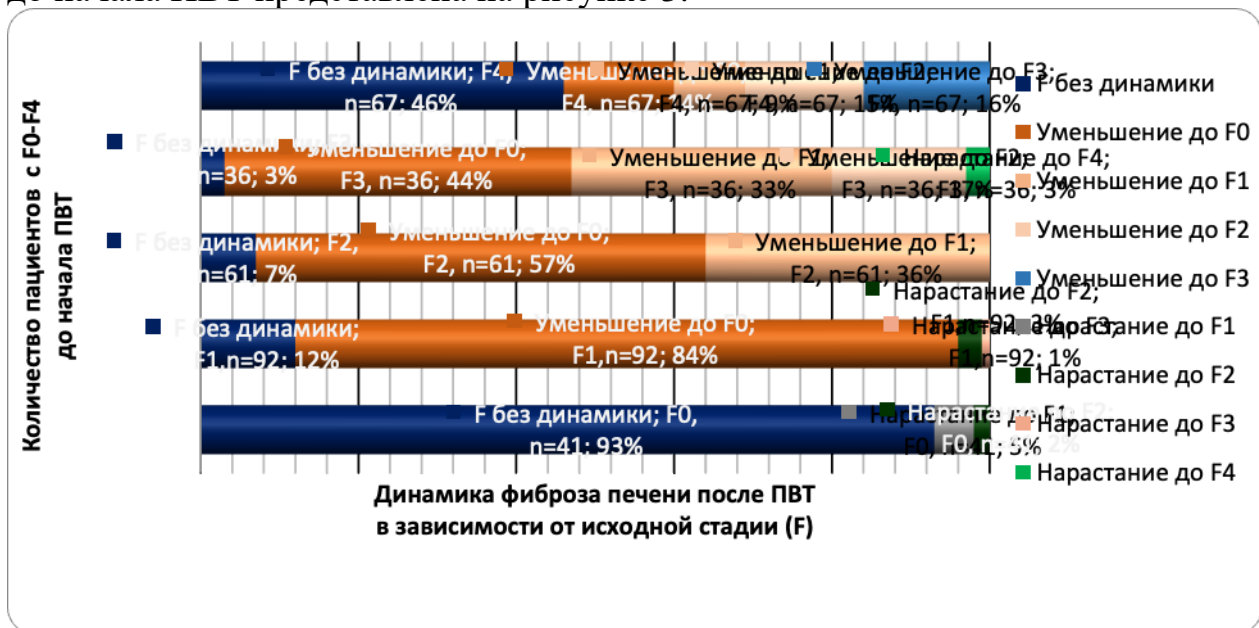


Рисунок 3 – Динамика ФП у больных ХГС через ≥ 6 мес. после достижения УВО по данным ТФ

При динамическом обследовании через ≥ 6 мес. после достижения УВО в группе пациентов с фиброзом печени F1-F4 зарегистрировано:

- в 80% (204/256) случаев уменьшение показателей эластичности печени, выходящее за пределы пороговых значений, соответствующих стадии ФП до начала ПВТ; обращает на себя внимание регресс ФП до F0 у части (24%, 25/103) пациентов с тяжелым (F3-F4) поражением печени (длительность наблюдения после достижения УВО – от 2-х до 17 лет);
- в 18% (47/256) случаев отсутствие динамики выраженности ФП, в тоже 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 кПа 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.

До и после проведения ПВТ наличие СП удалось диагностировать 164 пациентам. Среди 10% (n=17) пациентов с неустановленной выраженностью ЖБП 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 через ≥ 6 мес. после достижения УВО по сравнению с исходными данными, полученными методом ТФ до начала ПВТ у 147 пациентов, представлена на рисунке 4.

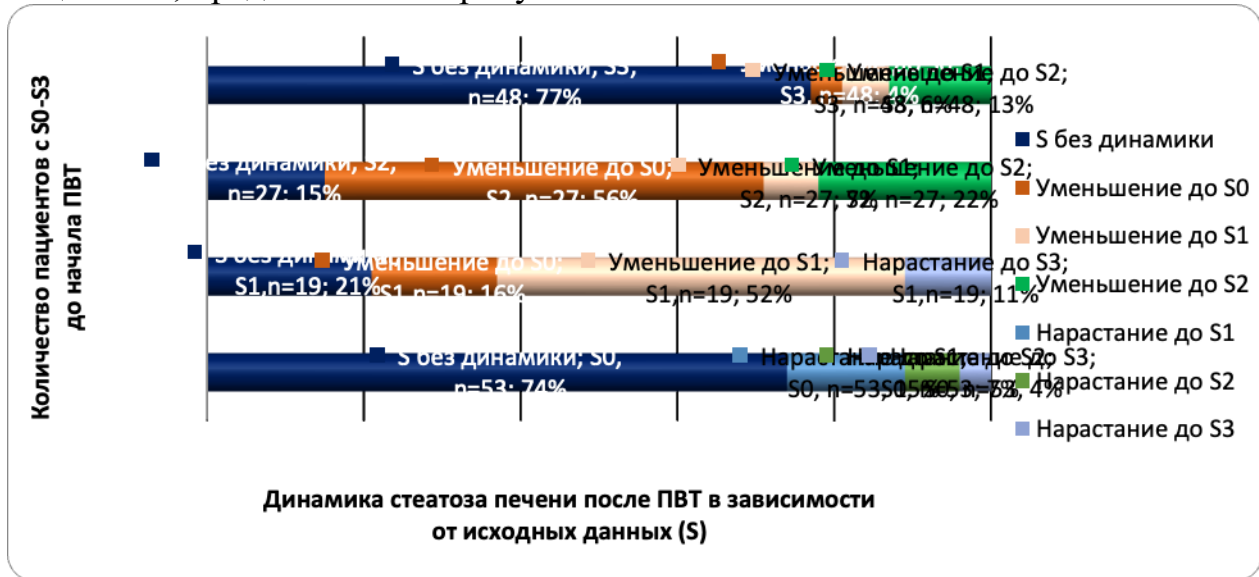


Рисунок 4 – Динамика СП у больных ХГС через ≥ 6 мес. после достижения УВО по данным ТФ

По результатам ТФ через ≥ 6 мес. после достижения УВО, в отличие от динамики ФП, в группе пациентов со СП S1-S3 зарегистрировано:

- только в 31% (29/94) случаев уменьшение $САР^{TM}$, выходящее за пределы пороговых значений, соответствующих степени СП до начала ПВТ;
- в 48% (45/94) случаев отсутствие динамики выраженности СП, в тоже время, 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 $САР^{TM}$ (при S2 - у 50% (2/4), S3 – у 19% (7/37)), а у 36% (n=16), наоборот, увеличение $САР^{TM}$ (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 $САР^{TM}$, 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).

В подгруппе пациентов с наличием СП доля мужчин была достоверно выше, как до начала ПВТ, так и после достижения УВО ($p=0.004$), в то время как, в подгруппе пациентов с отсутствием СП статистически достоверных различий по полу не выявлено ($p=0.446$) (Рис. 5).

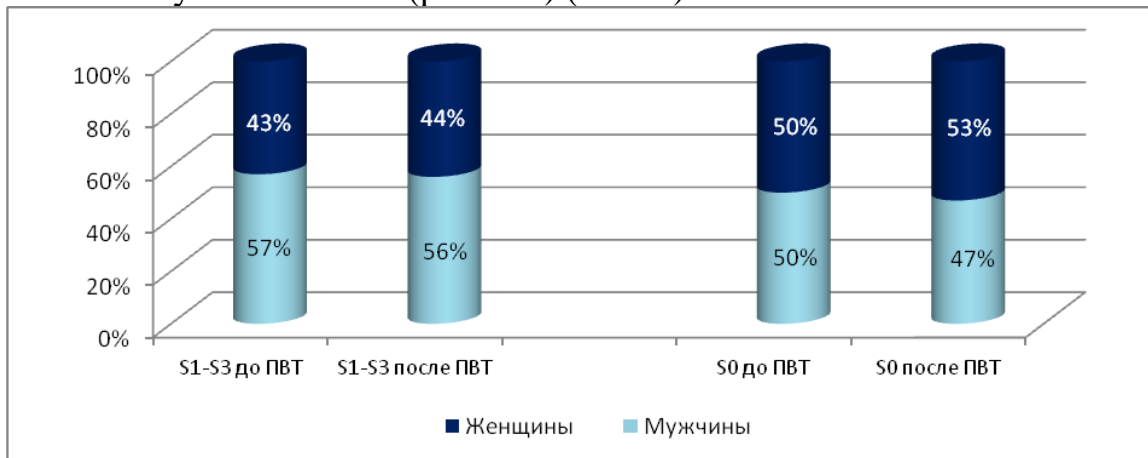


Рисунок 5 – Распределение пациентов по полу в зависимости от наличия/отсутствия СП до ПВТ и после достижения УВО

Высокие показатели эластичности печени по данным ТФ, соответствующие стадиям ФП F3-F4, достоверно чаще регистрировались у больных со СП, как до начала ПВТ (46%, 114/247 (S1-S3) и 22%, 26/119 (S0), $p<0,001$), так и через ≥ 6 мес. после достижения УВО (19%, 33/170 (S1-S3) и 9%, 10/108 (S0), $p=0.023$) (Рис 6).

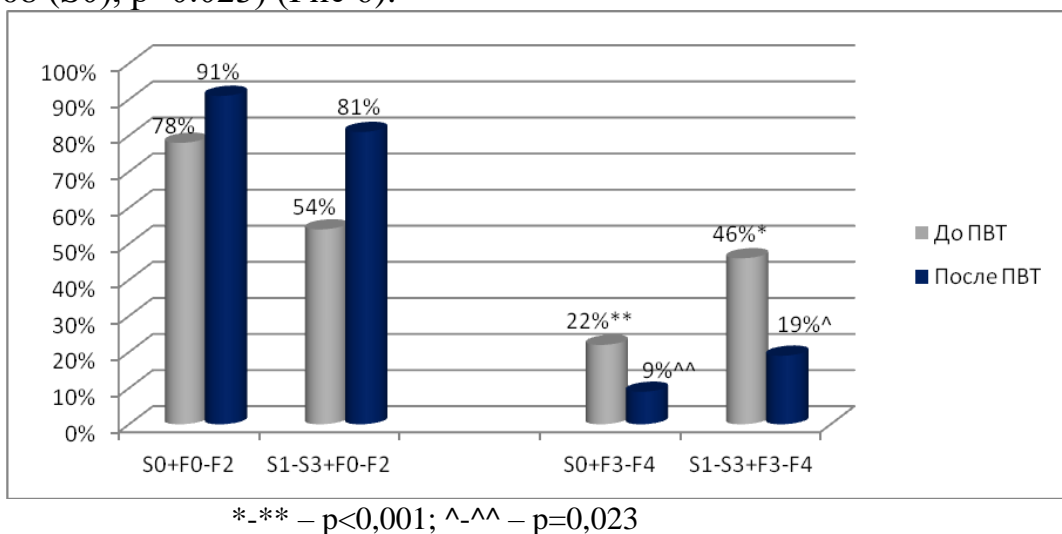


Рисунок 6 – Распространенность СП у больных ХГС с тяжелым ФП до ПВТ и после достижения УВО

Анализ результатов позволил установить:

- высокую долю больных со СП и увеличением его выраженности при значительном регрессе ФП у больных ХГС в отдаленном периоде после достижения УВО на ПВТ, что свидетельствует о сохранении риска прогрессии ХЗП, обусловленном ЖБП.

- высокая распространенность СП у больных ХГС спустя годы после достижения УВО и преобладание при тяжелом поражении печени (F3-F4) доли лиц с сопутствующей ЖБП, подчеркивают важность сочетанного длительного мониторинга ФП и СП с помощью ТФ.

Учитывая высокую распространенность и выраженность 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 различной выраженностью ФП и СП после эффективно проведенной ПВТ.

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 ($p=0.9412$).

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

Распределение больных ХГС с различными стадиями ФП в зависимости от ИМТ до начала ПВТ и при долгосрочном мониторинге после достижения УВО представлено в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Распределение больных ХГС с различными стадиями ФП в зависимости от ИМТ до начала ПВТ (n=278)

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	-

Таблица 8 – Распределение больных ХГС с различными стадиями ФП в зависимости от ИМТ в отдаленном периоде после достижения УВО (n=278)

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	-

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 её 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 отсутствовало снижение показателя эластичности печени ниже порогового значения, соответствующего стадии F4, выявлено: ожирение 1-3 ст. - у 80%, отсутствие изменений ИМТ - у 57%, увеличение ИМТ - у 30%, его уменьшение - у 13%.

Далее проанализировано распределение больных ХГС со СП в зависимости от ИМТ до начала ПВТ и при долгосрочном мониторинге после достижения УВО (см. таблицы 9 и 10). 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 ЖБП в группе пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² было 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 предожирении, $p = 0.0058$; после достижения УВО - 79% против 46% при предожирении, $p < 0.0001$).

Таблица 9 – 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	-
---------------	----	----	----	----	---

Таблица 10 – 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	-

Сравнительные данные больных ХГС в зависимости от ИМТ после достижения УВО на момент окончания исследования представлены в таблице 11. Исходя из полученных данных, больных ХГС в отдаленном периоде после достижения УВО можно охарактеризовать следующим образом: в большинстве (72%) случаев это пациенты с повышенным ИМТ, при наличии которого достоверно выше доля мужчин старше 50 лет, СП, СД2 и лиц, употребляющих алкоголь в количествах, соответствующих категориям «умеренно пьющие», «систематические пьющие» и «привычно пьющие» согласно классификации донозологического употребления алкоголя по Э.И. Бехтелю.

Таблица 11 – Сравнительные данные больных ХГС с нормальным и повышенным ИМТ после достижения УВО на момент окончания исследования

Параметр	ИМТ (кг/м ²)		p-value	OR, CI 95%
	< 25, n=77	≥ 25, n=201		
Пол мужской	28 / 36%	118 / 59%	0.002 , r=0.196	2.488 (1.446 - 4.281)
Возраст				
< 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)

Сравнительные данные больных ХГС с повышенным ИМТ на момент

окончания исследования представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительные данные больных ХГС с предожирением и ожирением на момент окончания исследования

Параметр	ИМТ (кг/м ²)		p-value	OR, CI 95%
	≥25-<30, n=107	≥30, n=94		
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)

В группе пациентов с повышенным ИМТ у лиц с ожирением 1-3 ст. доля пациентов со СП, СД2 и употреблением алкоголя, превышающего безопасные дозы, значимо выше, чем в группе лиц с предожирением.

Для определения вклада клинически значимых факторов риска развития прогрессии ХЗП после достижения УВО проведён сравнительный анализ данных в группе пациентов, у которых проведена оценка динамики СП по данным ТФ, полученных до начала ПВТ и при динамическом наблюдении после достижения УВО (Табл.13).

Таблица 13 – Сравнительный анализ клинически значимой коморбидности 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			
	Нарастан ие СП, n=52	Уменьшени е СП, n=99	p	OR, CI 95%
Нормальный ИМТ, n/%	2 / 4%	34 / 34%	< 0.001 , r=0.32	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=0.20 5	2.443 (1.226 - 4.865)
ХГС без СД и УАПБД, n/%	10 / 19%	47 / 48%	0.002 , r=0.26 7	0.263 (0.119 - 0.583)
СД, n/%	17 / 33%	21 / 21%	0.178	1.804 (0.849 - 3.833)
СД без УАПБД, n/%	6 / 12%	5 / 5%	0.260	2.452 (0.711 - 8.458)
СД +УАПБД, n/%	11 / 21%	16 / 16%	0.592	1.392 (0.592 - 3.269)
УАПБД, n/%	36 / 69%	47 / 48%	0.018 , r=0.20 3	2.489 (1.225 - 5.057)
УАПБД без СД, n/%	25 / 48%	31 / 31%	0.065	2.031 (1.019 - 4.050)

Таким образом, эффективная терапия ХГС снижает риск развития неблагоприятных исходов заболевания и смертность, обусловленную 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, СД и УАПБД сохраняется риск прогрессии ХЗП.

Для оценки вклада генетически детерминированных факторов человека, ассоциированных с прогрессией ФП и развитием метаболических расстройств при ХЗП HCV-этиологии далее был проанализирован характер распределения генотипов и аллелей «кандидатных» генов в различных подгруппах больных ХГС (Табл.14).

Таблица 14 – Клиническое значение полиморфизмов генов, включенных в генетический анализ

№	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	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с СД2 • Аллель риска Т

		поджелудочной железы	
2	WFS1 , rs10012946 T>C	Вольфрамин, гидрофобный гликопротеин, трансмембранный белок эндоплазматического ретикулума	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с СД2 • Аллель риска С
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 С3	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с НАЖБП • Аллель риска – T
6	APOC3, rs2854117 T>C	Аполипопротеин С3	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциация с НАЖБП • Аллель риска – C
7	APOC3 rs 2070666 T>A	Аполипопротеин С3	<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 ($p > 0.05$). При проведении расчетов оценка статистических различий проводилась при сравнении с частотами встречаемости доминантного аллеля и доминантного генотипа всех исследуемых SNP.

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

- T (и генотип TT) rs5219 гена KCNJ11 ($p=0.003$), A (и генотип AA) rs2070666 ($p=0.003$ и $p<0.001$, соответственно) и T (и генотипы TT, TC) rs2854117 гена APOC3 ($p<0.001$), в том числе, в доминантной и рецессивной моделях;

- G rs9934336 гена SLC5A2 ($p=0.011$), G (и гетерозиготный генотип CG) rs738409 гена PNPLA3 ($p=0.009$ и $p=0.002$, соответственно) и C (и генотипы CC, TC) rs2854116 гена APOC3 ($p=0.006$, $p=0.012$ и $p=0.02$,

соответственно), в том числе, в доминантной модели;

- Т (и генотип ТТ) rs2596542 гена MICA ($p=0.029$ и $p=0.009$, соответственно), в том числе, в рецессивной модели.

По данным статистического анализа не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных ХГС и лиц КГ, а также - rs10012946 гена WFS1 у больных ХГС и ПК.

В тоже время, у больных ХГС достоверно чаще, чем в группе ПК, выявлялись защитные аллели исследуемых генов-кандидатов: G rs12075 гена DARC и A rs4374383 гена MERTK ($p=0.038$ и $p<0.001$, соответственно).

Среди больных ХГС у лиц женского пола по сравнению с мужчинами достоверно чаще встречались гетерозиготы TC rs2854117 гена APOC3 ($p=0.043$) и минорный генотип риска TT rs2596542 гена MICA, $p=0.045$ (в том числе, в рецессивной модели, $p=0.008$), а значимо реже - гетерозиготы GA rs4374383 гена MERTK, $p=0.023$ (в том числе, в доминантной модели, $p=0.046$). Других значимых различий не выявлено.

У больных ХГС с исходом в ЦП достоверно чаще встречались минорный генотип риска GG rs738409 гена PNPLA3 ($p<0.001$) и гетерозиготный генотип TA rs2070666 гена APOC3 ($p=0.036$). Иных значимых различий не выявлено.

Таким образом, в общей популяции больных ХГС, без учета особенностей его течения, выявлена ассоциативная связь аллелей риска предрасположенности к прогрессии ФП (rs2596542 гена MICA, преимущественно у женщин), СД2 (rs5219 гена KCNJ11, rs9934336 гена SLC5A2) и НАЖБП (rs 2070666, rs2854116 и rs2854117 гена APOC3, rs738409 гена PNPLA3).

У больных ХГС с наличием СД2 достоверно чаще встречался только доминантный аллель С rs10012946 гена WFS1, $p=0.042$ (в том числе, в доминантной модели, $p=0.044$) по сравнению с больными ХГС без СД2. Других различий не выявлено.

При сравнении частоты встречаемости генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов у больных ХГС с наличием СД2 с лицами КГ и КГ СД2 достоверных различий не выявлено, а распределение генотипов 6 SNP генов (rs5219 гена KCNJ11, rs9934336 гена SLC5A2, rs2070666 и rs2854116 гена APOC3, rs2596542 гена MICA, rs12075 гена DARC) статистически не различалось при сравнении с группой ПК. У больных ХГС с наличием СД2 по сравнению с ПК значимо чаще встречались:

- аллель С rs10012946 гена WFS1, $p=0.02$ (в том числе, при доминантной модели, $p=0.009$);

- гетерозиготные генотипы CG rs738409 гена PNPLA3, $p=0.021$ (в том числе, в доминантной модели, $p=0.044$) и TC rs2854117 гена APOC3, $p=0.042$.

В тоже время, достоверно чаще встречались защитный аллель А ($p=0.002$) и генотип АА ($p=0.002$) rs4374383 гена MERTK (в том числе, в доминантной ($p=0.019$) и рецессивной моделях, $p=0.008$).

У больных ХГС с давностью > 10 лет и сопутствующим СД2 при

сравнении с лицами КГ не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей 10 исследуемых SNP генов. При сравнении с ПК у больных ХГС данной подгруппы достоверно чаще встречались:

- гетерозиготный генотип CG rs738409 гена PNPLA3, $p=0.004$; аллель С rs10012946 гена WFS1, $p=0.034$ (в том числе, в доминантной модели, $p=0.012$), при этом гетерозиготный генотип TC rs10012946 гена WFS1 встречался чаще в ПК, $p=0.026$;

- аллель С и генотип CC rs2854116 гена APOC3, $p<0.001$ (в том числе, в доминантной ($p=0.013$) и рецессивной моделях, $p=0.002$).

У больных ХГС с давностью заболевания > 10 лет и сопутствующим СД2 при сравнении с КГ СД2 выявлены только различия в распределении генотипов rs2854116 гена APOC3: достоверно чаще встречались аллель риска С ($p=0.019$) и генотип CC ($p=0.028$) данного SNP.

В подгруппах больных ХГС с наличием/отсутствием ЖБП выявлены достоверные различия в частоте выявления гетерозиготного генотипа GA rs4374383 гена MERTK, который достоверно чаще выявлялся у больных ХГС со СП, $p=0.011$.

У больных ХГС при наличии двух факторов прогрессирующего течения заболевания значимые различия выявлены только при анализе частоты встречаемости аллелей и генотипов rs10012946 гена WFS1: достоверно чаще аллель С встречалась у лиц с наличием СП и СД2, $p=0.033$ (в том числе, в доминантной модели, $p=0.049$), чем у лиц со СП, но без СД2.

При сравнительном анализе наличия комплекса генотипов риска 4-х SNP, влияющих на формирование НАЖБП и показавших определенную значимость в исследуемой группе больных ХГС, среди пациентов с тяжелым поражением печени (F3-F4) во всех группах была высокая доля пациентов (две трети больных), носителей нескольких генотипов риска исследуемых SNP. Статистически достоверные различия ($p<0.05$) выявлены при сравнении доли пациентов с 2-4 генотипами риска SNP исследуемых генов и носителей генотипа риска 1-го SNP, как при наличии СП (72% и 22%, соответственно) и повышенного ИМТ (71% и 24%, соответственно), так и отсутствии СП (68% и 28%, соответственно) и нормальном ИМТ (75% и 8%, соответственно), за исключением самой малочисленной подгруппы лиц с ожирением и отсутствием СП ($p>0.05$).

При сравнительном анализе одновременного присутствия у больного генотипов риска 3-х SNP, влияющих на формирование СД2 и показавших определенную значимость при ХГС, 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 доля пациентов, носителей нескольких генотипов риска SNP, выше при наличии фактора риска прогрессии ФП при ХГС (СД2, СП и ожирения) по сравнению с группами пациентов с отсутствием факторов прогрессии ХЗП. Статистически достоверных различий не выявлено, что, в

первую очередь, вероятно обусловлено малочисленностью групп, образовавшихся при их стратификации в зависимости от факторов риска.

Таким образом, у больных ХГС определенные ассоциативные связи выявлены со всеми исследуемыми SNP, за исключением 2-х SNP (rs12075 гена DARC и rs4374383 гена MERTK), показавших ранее свой вклад в прогрессирование ФП у больных ХГС.

В настоящее время отсутствует 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 предиктивную модель оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС с учетом коморбидной патологии и генетического профиля пациента, которая включает в себя 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 СП и его выраженности, несмотря на достижение УВО, сохранение риска формирования неблагоприятных исходов ХЗП, но уже в связи с наличием ЖБП.

Созданная медицинская технология

Калькулятор стратификации риска прогрессии ХЗП у больных с хронической HCV-инфекцией состоит из двух модулей, каждый из которых рассчитан для определенного профиля пациента. Один модуль калькулятора предназначен для выявления риска развития неблагоприятных исходов у больных ХГС, не получавших ПВТ (или получавших, но без достижения УВО). Основная цель первого модуля калькулятора – стратификация рисков прогрессирующего течения ХГС для отбора первоочередных кандидатов для проведения дорогостоящей этиотропной ПВТ в рамках реализации государственных программ, направленных на бесплатное лекарственное обеспечение больных ХГС. Учитывая ограниченность финансовых ресурсов здравоохранения на лекарственное обеспечение больных ХГС в большинстве регионов РФ, важно, в первую очередь, лечить в рамках таких программ пациентов с высоким риском развития неблагоприятного исхода заболевания.

Второй модуль калькулятора предназначен для пациентов с наличием анти-HCV в крови и достижением УВО в исходе успешно проведенной ПВТ. Основная цель второго модуля калькулятора – стратификация риска развития неблагоприятных исходов ХЗП у больных ХГС, уже получивших ПВТ, у

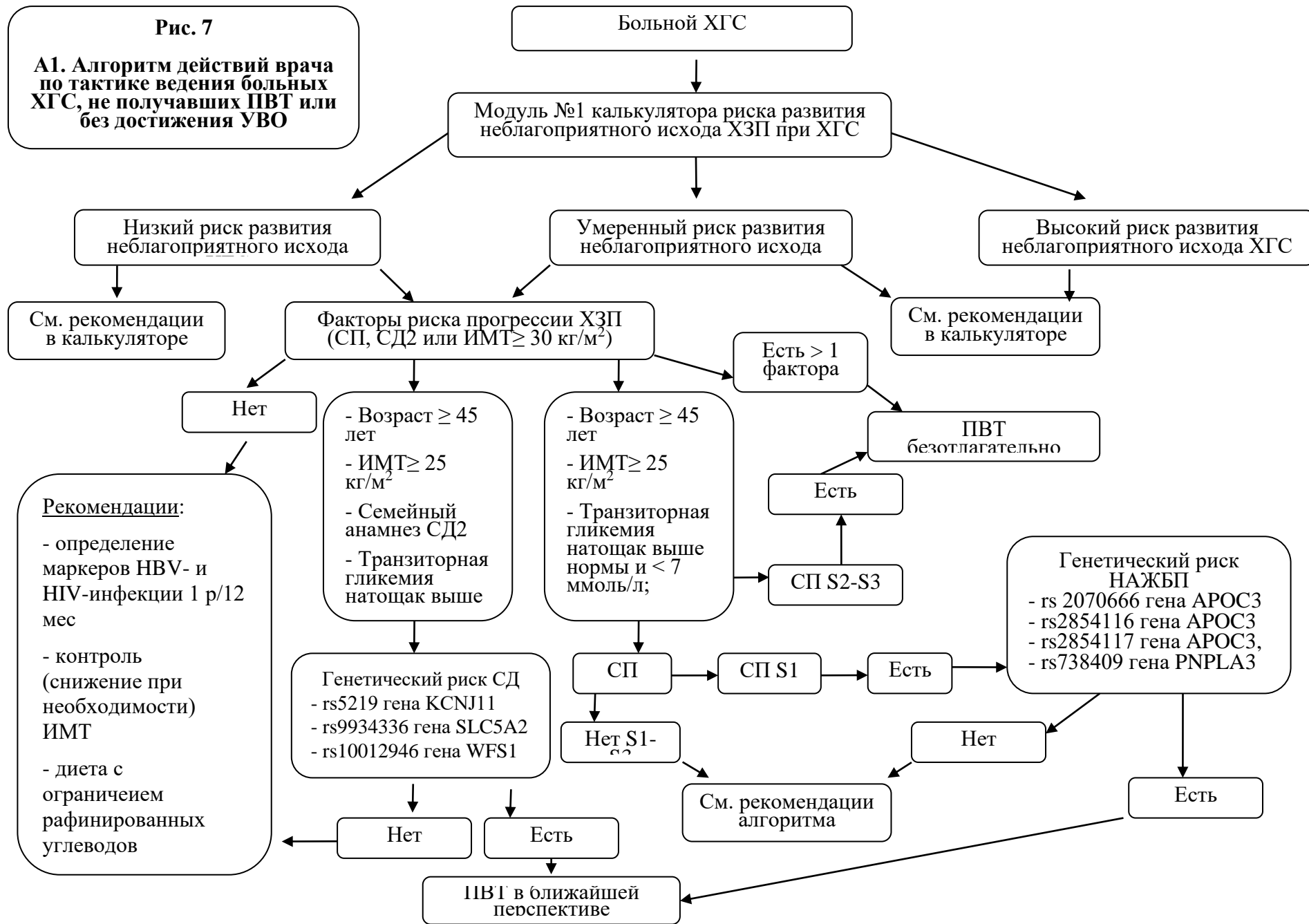
которых, несмотря на достижение УВО, сохраняется риск прогрессии ХЗП.

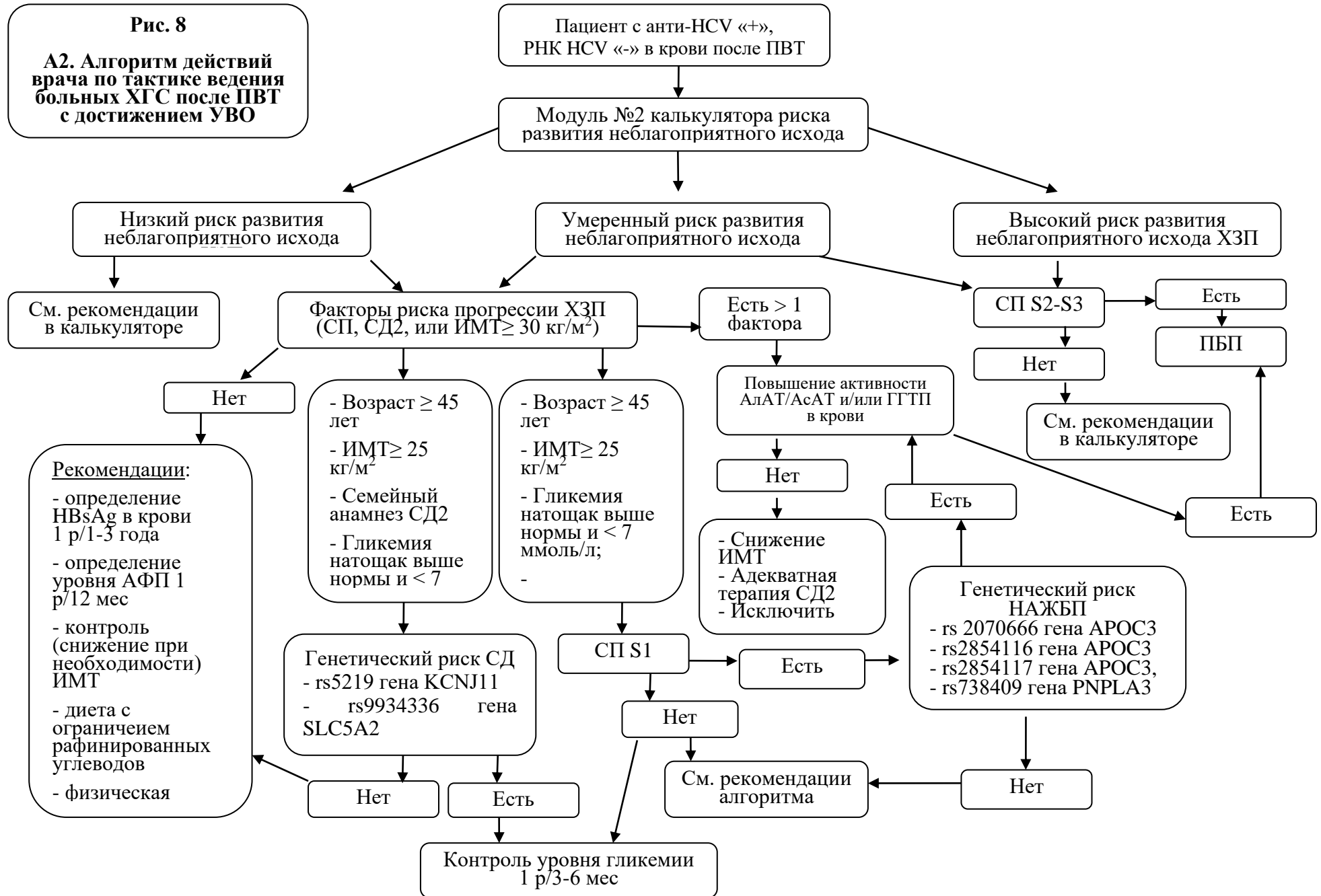
Проведён долгосрочный мониторинг динамики, не только ФП, но и СП у больных ХГС до и после достижения УВО с помощью ТФ. Благодаря использованию данной методики, помимо выраженности ФП у значимой части больных ХГС выявлен СП, высокая распространенность которого сохранялась и в отдаленном периоде после достижения УВО. ТФ не является рутинной в клинической практике, однако, учитывая полученные результаты в процессе выполнения исследования, она стала одним из ключевых компонентов разработанной медицинской технологии, результаты которой учитываются при стратификации риска.

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 (Рис.7). Если значения ТФ соответствуют стадиям ФП F3-F4 или по данным УЗИ диагностируется ЦП, в 2-х модулях риск неблагоприятного исхода ХЗП стратифицируется как высокий вне зависимости от других данных пациента. Во втором модуле калькулятора при расчете риска акцент делается на результаты ТФ в динамике, при этом высокий риск ХЗП определяется без учета иных факторов пациента при наличии после лечения ФП F3-F4 и СП S2-S3 по данным ТФ (Рис.8).

Первый модуль калькулятора включает 15 параметров, второй модуль – 21 параметр пациента, каждый из которых оценивается в баллах (от 0 до 4 баллов). В зависимости от результата программа определит категорию риска (низкий, средний, высокий) развития неблагоприятного исхода ХЗП у больного ХГС, как с достижением УВО, так и у не получавшего ПВТ или не достигшего УВО на фоне ранее проводимой ПВТ. После получения результата тестирования дальнейшие действия врача будут зависеть от выявленного риска развития неблагоприятного исхода ХЗП. Компонентом созданной медицинской технологии является генетическое обследование при конкретных клинических ситуациях, направленное на определение генотипов SNP, которые ранее продемонстрировали свою клиническую значимость в риске развития НАЖБП и СД2 как в общей популяции, так и в рамках НИР в популяции больных ХГС. Алгоритм действий врача А1 предназначен для ведения больных ХГС, не получавших ПВТ или не достигших УВО в результате ранее проведенной ПВТ (Рис.7). 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 наличии гликемии <7 ммоль/л для определения категории пациента в качестве кандидата для проведения ПВТ.

Рис. 7
A1. Алгоритм действий врача по тактике ведения больных ХГС, не получавших ПВТ или без достижения УВО





Учитывая данные проведенного исследования, указывающие на высокую распространенность и выраженность СП у больных ХГС даже после достижения УВО, что также является фактором прогрессии ХЗП до ЦП и ГЦК, во втором алгоритме стратифицируется риск развития неблагоприятного исхода заболевания на основании клинически значимой коморбидной патологии (Рис.8). Акцент делается на выявлении лиц, кому показано проведение ПБП, которая до настоящего времени является золотым стандартом диагностики стеатогепатита.

При разработке алгоритма действий врача были учтены санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней 3.3686-21 (Приложение 16) 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. Учитывая сохранение риска развития ГЦК у больных ХГС, несмотря на достижения УВО после проведенной ПБТ, в алгоритме одной из рекомендаций является ежегодное определение уровня альфа-фетопротейна в крови, который является независимым предиктором риска, прогрессии и выживаемости при ГЦК.

В последние годы наблюдается стремительный прогресс терапии ХГС. С появлением препаратов с прямым противовирусным действием существенно расширились терапевтические возможности лечения ХГС. Наличие различных схем ПБТ и высокая стоимость лекарственных препаратов обусловило разработку в 2016 г. медицинской технологии, позволяющей проводить фармакоэкономически обоснованный выбор схемы терапии больных ХГС с учетом «портрета» пациента и эффективности его лечения определенным вариантом ПБТ, эпидемиологической обстановки в регионе и имеющихся бюджетных средств.

Фармакоэкономический калькулятор представляет собой сочетание кратких рекомендаций по подходам к терапии ХГС новыми терапевтическими схемами с компьютерной программой, которая позволит выполнить следующие действия:

- расчет стоимости достижения УВО при применении конкретной схемы терапии;
- расчет стоимости лечения группы пациентов с различными характеристиками болезни (стадия фиброза по шкале METAVIR, ответ на предшествующую терапию);
- расчет доли пациентов с неудачей излечения в результате применения конкретной схемы терапии;
- определение оптимальной схемы ПБТ для каждой из анализируемых групп пациентов по параметру стоимости достижения УВО;
- проведение ранжирования анализируемых схем ПБТ по возрастанию стоимости достижения УВО для каждой из групп пациентов – более низкий ранг соответствует большей предпочтительности схемы для данной группы пациентов по параметрам эффективности и стоимости.

Комбинированная ПВТ обладает разным уровнем эффективности в зависимости от профиля пациента, в основе которого лежат стадия поражения печени (стадия ФП F2-F4 по METAVIR) и опыт предыдущего лечения (без опыта лечения или с неудачной предшествующей двойной терапией). Кроме того, схемы отличаются продолжительностью лечения, наличием/отсутствием рибавирина и другими параметрами, которые следует принимать во внимание во время выбора терапии. Учитывая высокую стоимость схем лечения с применением препаратов с прямым противовирусным действием, целесообразно внедрение дифференцированного подхода при подборе пациентов на ту или иную терапию с учетом соотношения затрат и эффективности.

Согласно этому подходу, при лечении ХГС в качестве параметра эффективности выбирают частоту достижения УВО, равнозначного излечению от ГС, для которого доказано позитивное влияние на снижение рисков развития тяжелых исходов ХГС (ЦП, ГЦК).

Программа позволяет наиболее рационально выбрать схемы лечения, отталкиваясь как от количества пациентов каждого профиля в конкретном регионе, так и от имеющегося бюджета. Расчет от имеющегося бюджета позволяет наиболее рационально распределить средства на лечение пациентов разного профиля.

При проведении расчетов на основании сведений об имеющемся бюджете программа позволяет получить данные как для схемы с наименьшей стоимостью УВО, так и для альтернативных схем терапии, а именно: стоимость курса терапии, доля пациентов с вероятным достижением УВО, длительность терапии (недели), стоимость достижения УВО на 1 пациента, возможное число пролеченных пациентов в рамках доступного бюджета, ожидаемое число вылеченных пациентов в рамках доступного бюджета, количество пациентов, нуждающихся в повторном лечении (УВО не достигнуто). Схемы терапии представлены в порядке ранжирования: по возрастанию показателя стоимости УВО для каждой из 12 категорий пациентов.

При проведении расчетов в зависимости от имеющегося бюджета программа также позволяет определить стоимость достижения УВО при альтернативных схемах терапии. Для каждой из 12 категорий пациентов схемы терапии представлены в порядке ранжирования: по возрастанию показателя стоимости УВО.

Таким образом, на основании проведенных расчетов пользователь фармакоэкономического калькулятора может как обосновать закупку лекарственных средств, так и оптимизировать затраты бюджетных средств на лечение пациентов с ХГС.

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), СД2 (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-HCV-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 -фетопротейна 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 ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Белый П.А.**, Дудина К.Р., Климова Е.А., Сафиуллина Н.Х., Знойко О.О., Родников 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](https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-8-15).
2. **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](https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-4-55-61).
3. **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](https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-1-105-114)
4. **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](https://doi.org/10.14341/DM12847).
5. **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.
6. **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.
7. **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.
8. **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>.
9. **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](https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-14001).

10. **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., Хубутия 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.
11. **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.
12. **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.
13. **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.
14. **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.
15. **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 теллапревира в комбинации с пегилированными интерферонами и рибавирином у больных хроническим гепатитом С // Клиническая фармакология и терапия. 2013.Т22, № 4. С.86-91.
16. **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.-С.97-104.
17. **Белый П.А.**, Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К. Р., Жданов И.В. Медицинская технология определения фармако-экономически оправданной тактики лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с учетом "портрета пациента" (фармако-экономический калькулятор): методическое пособие. 2017, М: ГЭОТАР-Медиа, с.64.

18. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В., **Белый П.А.**, Андреев Д.Н. ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. Москва, 2018. Сер. Библиотека врача-специалиста. Инфекционные болезни (3-е издание, переработанное и дополненное). М-ГЭОТАР. С. 368.
19. **Белый П.А.**, Знойко О.О., Ющук Н.Д. Гепатит С у больных сахарным диабетом 2-го типа. Тезисы Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Вирусные гепатиты- достижения и новые перспективы". 2019. ООО "ГЕПАТИТ ИНФО", ООО "МЕДФОРУМ. С. 14.
20. **Белый П.А.**, Знойко О.О., Дудина К.Р., Маркова Т.Н., Морозова И.А., Аксельрод А.Г., Горшкова А.В. Анализ качества обследования больных, инфицированных вирусом гепатита С, с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа Сборник тезисов VIII (XXVI) национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 22–25 мая 2019 года, Москва:ООО «УП ПРИНТ»; с. 524-525.
21. Фармакоэкономический калькулятор. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2017613000. **Белый П.А.**, Ющук Н.Д., Знойко О.О. Якушечкина Н.А., Жданов И.В.; правообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России). - № заявки 2022663858. Дата регистрации 20.07.2022. Дата публикации 01.09.2022.
22. Калькулятор риска развития неблагоприятного исхода хронического заболевания печени у анти-НСV-позитивных пациентов. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2022666447. **Белый П.А.**, Ющук Н.Д., Маев И.В., Дудина К.Р.; правообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России). - № заявки 2017610736. Дата регистрации 13.01.2017. Дата публикации 07.03.2017.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- анти-НСV – антитела к вирусу гепатита С
АФП – α -фетопротеин
ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности
 ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
 ПВТ – противовирусная терапия
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 СД2 – сахарный диабет 2 типа
 СП – стеатоз печени
 ТФ – транзитная фиброэластография
 УАПБД – употребление алкоголя, превышающее безопасные дозы
 УВО – устойчивый вирусологический ответ
 ФП – фиброз печени
 ХГС – хронический гепатит С
 ХЗП – хроническое заболевание печени
 ЦП – цирроз печени
 ASV – асунапревир
 cePEG-IFN – цеПЕГ-интерферон
 CAP™ (controlled Attenuation Parameter) - параметр контролируемого затухания
 ультразвуковой волны
 CI – доверительный интервал
 DCV— даклатасвир
 DSV – дасабувир
 F - стадия фиброза печени
 GWAS – полногеномный поиск ассоциаций
 HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
 HBV - вирус гепатита В
 HCV - вирус гепатита С
 HIV - вирус иммунодефицита человека
 OR – отношение шансов
 OBV – омбитасвир
 NVR/r – нарлапревир, усиленный ритонавиром
 НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
 MCODE (Multiple Causes of Death) – множественные причины смерти
 МНС – молекулы главного комплекса гистосовместимости
 METAVIR – шкала оценки ИГА и фиброза печени
 MCP-1/CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
 p – уровень статистической значимости
 r – коэффициент корреляции
 PegIFN – пегилированный интерферон
 PTV/r – паритапревир, усиленный ритонавиром
 RBV – рибавирин
 SGLT – переносчик глюкозы
 sMICA – растворимый белок MICA

Подписано в печать 19.06.2024
Объем 2,0 усл.п.л.
Тираж 100 экз. Заказ № 1737
Отпечатано в типографии «Реглет»
г. Москва, пр-т Мира, д.38
+7 (495)979-98-99, www.reglet.ru