

**Патлусов Евгений Павлович**

**Клиническая и прогностическая оценка инвазивной и  
неинвазивных методик диагностики фиброза печени у  
больных хроническим гепатитом С**

14.01.09 – инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и клинической иммунологии Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Кузнецов Павел Леонидович** – кандидат медицинских наук, *доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Официальные оппоненты:**

**Макашова Вера Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, *ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора*

**Знойко Ольга Олеговна** – доктор медицинских наук, *профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д.3а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

**Автореферат разослан** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Горелов Александр Васильевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Распространенность гепатита С в разных регионах мира колеблется от 0,5% до 3,8%, максимальная в регионе Восточного Средиземноморья [WHO, 2016]. В «Глобальном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о гепатите 2017 г.» отмечается, что около 325 миллионов человек в мире живут с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), ассоциированным вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). В 2015 г. более 1,75 миллионов человек приобрели HCV-инфекцию, а общее число больных с гепатитом С достигло почти 80 миллионов. Смертность от ХВГ достигла 1,34 миллионов случаев в год – это сопоставимо с числом летальных исходов от туберкулеза и ВИЧ [WHO Global hepatitis report, 2017].

В Российской Федерации зарегистрировано около 2 млн. больных хроническим гепатитом С (ХГС) [Эсауленко Е.В., 2014, Ющук Н.Д., 2017]. За последнее десятилетие заболеваемость хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) выросла в 2,2 раза: с 23,6 (в 1999г.) до 52,2 (в 2012г.) и последующим снижением до 36,2 на 100 тыс. населения (в 2016г.). При этом рост заболеваемости ХВГ обусловлен, главным образом, за счёт увеличения больных ХГС. Наибольшие показатели заболеваемости ХВГ регистрировались в возрастных группах 30-39 и 20-29 лет, а это наиболее трудоспособная часть населения [Чуланов В.П., 2015].

С появлением новых препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), улучшилась доступность и эффективность лечения ХГС, но сохраняется необходимость обеспечения быстроты тестирования инфекции и диагностики стадии фиброза печени [G. Hirschall, 2017].

Гистологическое исследование биоптатов печени на сегодняшний день остается «золотым стандартом» в гепатологии [Ishak K.G., 2000, Зубов Д.А., 2009].

Последние десять лет широко внедряются современные, неинвазивные методы диагностики стадии фиброза печени, из которых наибольшее распространение получила фиброэластометрия (ФЭМ). Данный метод позволяет оценить наличие фиброза печени, судить об изменении эластических свойств ткани печени и темпов прогрессирования заболевания [A. Bonder, 2013].

Одновременно с внедрением инструментальных методов диагностики фиброза печени, в практику вошли тесты с использованием биохимических параметров крови. Одним из перспективных методов диагностики является ФиброАктитест. Следует отметить, что данный метод пользуется большой популярностью у практикующих врачей, в виду отсутствия противопоказаний к исследованию [Бурневич Э.З., 2007, Учайкин В.Ф., 2014].

Заболеваемость ХГС остается актуальной проблемой для военнослужащих, так как приводит к изменению категории годности к военной службе, в зависимости от стадии заболевания. Военнослужащие, проходящие военную службу по призыву, подлежат увольнению. Прогрессирование заболевания до цирроза печени приводит к увольнению военнослужащих, проходящих военную службу по контракту [Положение о военно-врачебной экспертизе, 2013].

### Степень разработанности темы исследования

Основанием для научного исследования, послужила проблема ранней диагностики и активного динамического наблюдения больных ХГС, требующая дальнейшего совершенствования. Пункционная биопсия печени (ПБП) как мини операция имеет ряд ограничений, поэтому в клиническую практику внедряются неинвазивные методы диагностики фиброза: инструментальные и лабораторные. В работах [Павлова Ч.С., 2009, Пироговой И.Ю., 2011, Глазковой Е.Я., 2015], широко освещены преимущества и недостатки неинвазивных методов диагностики стадии фиброза печени (ФП), но отсутствует единый алгоритм комплексного подхода в зависимости от стадии патологического процесса. Проблема раннего скрининга фиброза печени актуальна и требует методического подхода для определения групп риска с приоритетом противовирусного лечения [WHO's Global Hepatitis Programme, 2016].

Использование разных способов диагностики для оценки стадии фиброза печени,

расширит доступ к обследованию и мониторингу больных ХГС и существенно облегчит возможность ликвидации данного заболевания в отдаленной перспективе.

Накоплены многочисленные данные по гистологической характеристике ХГС, но вопрос динамики изменения морфологической картины на фоне терапии полностью не раскрыт [Малова Е.С., 2013; Лобзин Ю.В., 2015]. Лишь 7% больных ХГС имеют возможность противовирусного лечения, поэтому остается актуальным выбор схемы терапии на стадии выраженного фиброза (F3) и цирроза печени (F4) и прогноз течения заболевания [WHO Global hepatitis report, 2017].

При выполнении служебно-боевых задач в разных регионах страны обеспечить постоянное динамическое наблюдение за военнослужащими больными ХГС представляет сложную проблему. Не сформирован единый унифицированный алгоритм скрининга стадии ФП и направления на противовирусное лечение военнослужащих с данной патологией.

В итоге все вышеперечисленное определило актуальность, научную новизну и цель настоящей работы.

### **Цель исследования**

Сравнительная оценка инвазивных и неинвазивных методов диагностики стадии фиброза печени для обоснования алгоритма мониторинга и прогнозирования течения хронического гепатита С у военнослужащих.

### **Задачи исследования**

1. Дать клинико-лабораторную и инструментальную характеристику естественного течения хронического гепатита С у военнослужащих.
2. Выявить корреляционные взаимосвязи между стадиями фиброза печени и клиническими, биохимическими и вирусологическими показателями.
3. Определить диагностическую значимость лабораторных и инструментальных (по данным пункционной биопсии печени и фиброэластометрии) методов диагностики стадий фиброза печени у больных хроническим гепатитом С.
4. Оценить эффективность противовирусной терапии по клинико-биохимическим, вирусологическим и морфологическим показателям с учетом неблагоприятного коморбидного фона у военнослужащих.
5. Выявить прогностические критерии осложнений цирроза печени в исходе хронического гепатита С по данным ROC-анализа показателей фиброэластометрии.
6. Научно обосновать алгоритм диагностики и мониторинга военнослужащих больных хроническим гепатитом С на основании комплексного анализа лабораторных и инструментальных методов оценки стадии фиброза печени.

### **Научная новизна**

Впервые определена диагностическая значимость Актитеста по сравнению с данными пункционной биопсии печени при хроническом гепатите С. По результатам ROC-анализа выявлена высокая информативность Актитеста только при выраженной степени некроза и воспаления (ИГА по Knodell 13-18 баллов).

Установлено, что современные методы диагностики – Фибротест и фиброэластометрия мало информативны при минимальной стадии фиброза печени (F $\leq$ 2). Доказано, что только пункционная биопсия является достоверным методом диагностики начального фиброза печени (F0-1) у больных хроническим гепатитом С.

Впервые использован математический анализ плотности функции ядра Гаусса для прогноза эластичности ткани печени у больных ХГС на разных стадиях фиброза. Выявлена высокая чувствительность и специфичность фиброэластометрии для диагностики выраженного фиброза печени (F3-F4) у больных ХГС.

На основании комплексного анализа лабораторных и инструментальных методов диагностики стадии фиброза печени научно обоснован и предложен алгоритм обследования и мониторинга военнослужащих больных хроническим гепатитом С.

### **Теоретическая и практическая значимость**

На большом клиническом материале (168 больных) показана низкая диагностическая

ценность Актитеста при минимальной стадии фиброза печени.

Доказана целесообразность применения не менее двух неинвазивных методов (фиброэластометрия и ФиброАктитест) или одного инвазивного – пункционная биопсия печени при фиброзе  $F \leq 2$ .

Подтверждена высокая диагностическая точность фиброэластометрии у больных ХГС на стадии F3-F4, что позволяет отказаться от инвазивной диагностики фиброза печени.

Выявлены критерии прогноза осложнений цирроза печени в исходе хронического гепатита С по данным фиброэластометрии при эластичности печени 25 и более кПа.

Впервые определен прогностический критерий летального исхода (эластичность печени более 64 кПа) у больных с декомпенсированным циррозом печени класса С по Чайлд-Пью.

Подтверждена неэффективность стандартной двойной (ПИФН+Р) противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С при выраженном фиброзе печени (F3-F4). Показано, что на стадии цирроза печени независимо от вирусологического ответа отмечается прогрессирование патологического процесса и увеличение эластичности по данным фиброэластометрии.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена с применением общенаучной методики. В основу положен анализ проспективного, когортного, рандомизированного контролируемого исследования больных хроническим гепатитом С.

Согласно дизайна исследование осуществлялось с применением клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов, с использованием ROC-анализа для определения чувствительности и специфичности методов диагностики фиброза печени. С целью прогноза заболевания использован математический анализ ожидания прогноза плотность функции ядра Гаусса.

Проведен метод описательной непараметрической, многофакторной статистики с анализом взаимосвязей изучаемых факторов и определением диагностической значимости.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Естественное течение хронического гепатита С у военнослужащих характеризуется умеренной биохимической активностью у 66,7% пациентов, минимальным и умеренным фиброзом печени ( $F \leq 2$ ) у 75%, фиброзом F3-F4 – у 25%. Сопутствующие заболевания выявлены в 100% случаев, из них болезни желудочно-кишечного тракта – в 85,7%, том числе – неалкогольная жировая болезнь печени – в 55,4%, сахарный диабет – в 15,5% случаев.
2. Определены корреляционные взаимосвязи прогрессирования фиброза печени с длительностью инфицирования, показателями ФиброАктитеста и уровнем виремии.
3. Сравнительная оценка диагностической значимости ФиброАктитеста, фиброэластометрии и пункционной биопсии печени при хроническом гепатите С у военнослужащих показала, что неинвазивные методы мало информативны при минимальной стадии фиброза ( $F \leq 2$ ). Доказана высокая чувствительность (95%) и специфичность (96%) фиброэластометрии при фиброзе F3-F4.
4. Определены прогностические критерии осложнений хронического гепатита С и летального исхода при циррозе печени путем различных методов математического анализа данных фиброэластометрии.
5. Подтверждена неэффективность стандартной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С при выраженном фиброзе печени (F3-F4).
6. Внесены дополнительные научно обоснованные изменения в алгоритм обследования и мониторинга больных хроническим гепатитом С.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность обусловлена большим количеством исследований и использованием современных методов диагностики. Основные положения диссертационной работы используются в педагогическом процессе кафедры инфекционных болезней и клинической

иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, и лечебно-диагностической деятельности в ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», МАУ «Городская инфекционная больница», г. Нижний Тагил.

Положения диссертации доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции по военной медицине (Санкт-Петербург, 2013г), на Евразийском форуме «Национальное здравоохранение: международный диалог» (Екатеринбург, 2015г), на IV конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2016г), на научно-практической конференции по УрФО «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Екатеринбург, 2016г), на научно-практической конференции, посвящённой 30-летию образования 5 военного клинического госпиталя ВНГ РФ «Современные аспекты лечения военнослужащих» (Екатеринбург, 2017 г.), на научно-практической конференции «Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири», (Екатеринбург, 2017г), на научно-практической конференции – Федеральный проект «В фокусе внимания: вирусные гепатиты» (Екатеринбург, 2017г).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3 и 4 паспорта специальности инфекционные болезни.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы доложены на 7 конференциях международного, всероссийского и регионального уровня. По результатам исследования оформлен 1 патент Российской Федерации на изобретение.

#### **Личный вклад автора**

Выбор темы диссертационной работы, определение цели и задач, подбор когорты больных полностью выполнено автором работы. Лично автором проведено клиническое обследование и лечение больных, выполнена фиброэластометрия печени. Автором работы разработан и внедрён алгоритм обследования больных ХГС. Самостоятельно сформирована база данных и проведена статистическая обработка материала с обобщением полученных результатов.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 186 страницах машинописного текста, иллюстрирована 44 таблицами, 61 рисунком и гистограммами и 9 клиническими примерами. Список литературы включает 165 источников, в том числе 87 отечественных и 78 иностранных.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

В основу работы положен анализ проспективного, когортного, рандомизированного контролируемого обследования 848 больных ХГС. Работа выполнена в инфекционном отделении 5 ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбург.

Работу проводили в соответствии с биомедицинской этикой согласно требованиям Женевской конвенции о правах человека (1997г) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000г) при одобрении локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 2014г. Согласно приказам вышестоящего командования, все военнослужащие ежегодно проходят углублённое медицинское обследование, что позволяет диагностировать хронические заболевания на ранних стадиях. При впервые выявленном заболевании и обострении хронической патологии пациенты направляются для детального обследования в условия стационара.

**Критерии включения:** лица старше 18 лет, длительность заболевания более 6 месяцев с момента диагностики HCV-инфекции, наличие добровольного информированного согласия на проведение ПБП и лечение, отсутствие ранее проведенной ПБТ. **Критерии исключения:** алкоголизм, наследственные и генетические заболевания печени, аутоиммунные поражения печени, беременность, микст гепатиты и ко-инфекция, отказ от проведения инвазивного и неинвазивного методов исследования стадии фиброза.

Диагноз ХГС всем больным установлен на основании жалоб, комплексного клинико-эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение РНК HCV методом ПЦР с чувствительностью 15 МЕ/мл (Вектор-Бест, Россия), генотипирование РНК вируса гепатита С (Амплисенс HCV-1/2/3, Россия), генетическое исследование по однонуклеотидным полиморфизмам гена, кодирующего интерлейкин 28-В (rs12979860 и rs80999917), ФиброАктитест ([www.biopredictive.com](http://www.biopredictive.com)). Проводили инструментальные исследования – УЗИ органов брюшной полости (Toshiba Nemio, Япония), ЭГДС («Olympus», Япония), фиброэластометрию (ФЭМ) на аппарате Echosens, Франция «Фиброскан 502» датчики М и XL, а также пункционной биопсии печени (игла типа Менгини диаметром 16-18 G).

По результатам скрининга всех больных ХГС (n=848) методом ФЭМ определены стадии ФП (рисунок 1). Показано, что преобладали пациенты с отсутствием фиброза (F0) – 21,6% (183 человека) и минимальным фиброзом (F1) – 36,1% (306 человек), что составило 57,7%. Стадия умеренного фиброза (F2) выявлена в 17,3% случаев (147 человек). У четверти больных (25% случаев) зарегистрировали выраженный фиброз (F3) – 9,8% (83 человека) и ЦП (F4) – 15,2% (129 человек).

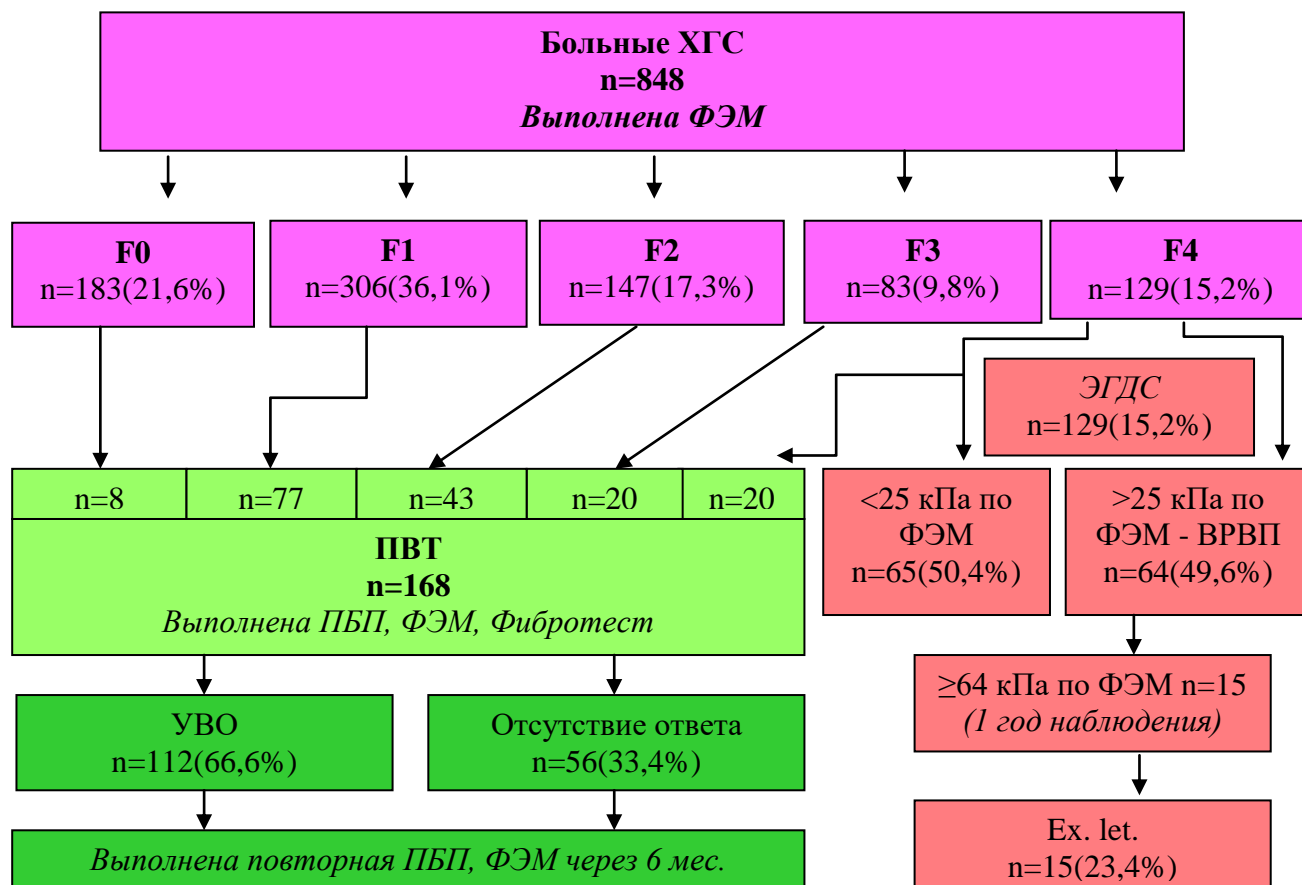


Рисунок 1. Общая структура объекта исследования, n – количество человек

На момент постановки диагноза 54,6% (455 человек) не имели жалоб и клинических проявлений. Наибольшее количество жалоб предъявляли больные на стадии ЦП, достоверно чаще беспокоила общая слабость (79,8%), кровоточивость дёсен (79,1%), желтуха (31,0%).

По срокам заболевания установлено, что преобладали больные с давностью заболевания

до 2 лет – 29,0% и от 2 до 5 лет – 35,6%. Знали о своей патологии от 5 до 10 лет – 20,3% и только – 15,1% ХГС был выявлен более 10 лет назад. Длительность ХГС в среднем составила  $5,4 \pm 0,9$  лет.

Исследование путей заражения показало, что 44,9% пациентов не знали о том, где и когда произошло заражение. Лишь 4% больных ХГС связывали свое заболевание с употреблением инъекционных наркотических препаратов, что возможно, обусловлено желанием скрыть данный факт. Незначительная группа медицинских работников – 2%, объяснила свое заражение профессиональной деятельностью.

**Статистическую обработку** результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Нулевая гипотеза не была отвергнута ни для одного из признаков. Описательная статистика количественных признаков включала в себя расчет средних арифметических (M), среднеквадратичных отклонений (s), стандартных ошибок (m) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Проверку гипотез о различиях исследуемых совокупностей осуществляли по статистическому критерию Стьюдента с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости во всем исследовании был принят равным 5%. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков определяли с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат Пирсона.

Корреляционные связи количественных и ранговых признаков оценивали коэффициентами ранговой корреляции Спирмена (согласно регламенту SPSS). Для определения чувствительности и специфичности использован ROC-анализ с экспертной шкалой AUROC. Для математического прогноза использована формула плотности функции ядра Гаусса.

### **КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

На следующем этапе методом рандомизации была отобрана группа мотивированных на обследование и лечение больных ХГС (n=168), которым проведено полное клиническое и инструментальное обследование перед назначением стандартной двойной ПВТ: пегилированный интерферон альфа-2а 180мкг (ПИФН) и рибавирин (Р).

Анализируя клинико-лабораторные показатели больных ХГС (n=168) установлено, что мужчин было достоверно больше – 64,3%, против 35,7% у женщин (p<0,001) соответственно. ИМТ у мужчин ( $28,6 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>) превышал данный показатель у женщин ( $26,4 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>, p=0,024), тогда как женщины были достоверно старше ( $40,5 \pm 1,2$  против  $36,7 \pm 0,9$ , p=0,042). Гендерных различий по срокам заболевания не установлено.

Существенных различий по результатам общего анализа крови не выявлено, за исключением уровня лейкоцитов, который был достоверно выше у мужчин (p=0,05), чем у женщин, оставаясь в пределах нормы.

Средне-статистические значения активности АЛТ были значимо более высокие у мужчин, чем у женщин (p=0,001). Кроме этого, активность ГГТП у мужчин ( $84,1 \pm 5,9$  Е/л) практически в два раза превышала данные у женщин ( $49,5 \pm 5,5$  Е/л, p=0,001). Зарегистрированы достоверно более высокие значения сывороточного железа (p=0,049) и холестерина (p=0,001) у лиц мужского пола. Высокие показатели активности ГГТП и АЛТ связаны с употреблением алкоголя не менее 300 граммов в неделю у 19,4% лиц сильного пола.

Уровень вирусной нагрузки у мужчин и женщин был одинаков (p=0,150). У мужчин преобладал 1 генотип вируса в 48,1% случаев против 35,0% у женщин (p<0,05). Значительно чаще регистрировался 3 генотип у женщин – 48,3% против 39,8% у мужчин, (p<0,05). Различий по наличию 2 генотипа не выявлено.

Минимальный фиброз F0-1 преобладал у лиц женского пола – 56,7% против 47,2% у мужчин (p<0,05), тогда как частота развития фиброза F3-F4 регистрировалась чаще у мужчин – 26% (28 человек) против 20% (12 человек) – у женщин (p<0,05).

В процессе обследования больных выявлено, что при 1 генотипе в 71,6% случаев



зарегистрирован «неблагоприятный» полиморфизм гена ИЛ-28В rs12979860 «не СС». Данный факт существенно снижал эффективность противовирусной терапии (ПИФН+Р) при 1 генотипе вируса.

По результатам ПБП минимальный фиброз (F0-1) значимо чаще выявлен у больных ХГС с «не 1» генотипом (62,4% против 37,6% при 1 генотипе,  $p=0,001$ ), ЦП (F4) достоверно чаще зарегистрирован при 1 генотипе в 65% случаев против 35% при «не 1» генотипе ( $p=0,006$ ).

По стадиям фиброза больные распределились следующим образом: с минимальным фиброзом (F0-1) – 50,6% (85 человек), умеренным (F2) – 25,6% (43 человек), с выраженным фиброзом (F3) – 11,9% (20 человек) и ЦП (F4) – 11,9% (20 человек).

Клинически значимые изменения общего анализа крови зарегистрированы только у больных ХГС на стадии ЦП. Так уровень гемоглобина на стадии фиброза F4 был ниже ( $133\pm 4,5$  г/л,  $p=0,042$ ), чем на стадии F0-1 ( $145\pm 1,8$  г/л), аналогично регистрировался уровень лейкоцитов ( $3,12\pm 0,5$  на стадии ЦП против  $5,2\pm 0,14$  на стадии F0-1,  $p=0,043$ ). Уровень тромбоцитов крови выявил прямую зависимость снижения значений при прогрессировании ФП ( $p<0,05$ ). Значительное и существенное увеличение СОЭ выявлено только на стадии фиброза F4 ( $p<0,05$ ).

Выраженные лабораторные изменения были зарегистрированы на стадии фиброза F3-F4 (Рисунок 2). Активность АЛТ увеличивалась пропорционально прогрессированию ФП и достигала максимальных значений на стадии F3, тогда как на стадии ЦП показатели АЛТ достоверно снижались. Это согласуется с данными [Павлова Ч.С., 2009, Кузнецова С.Д., 2013] и противоречит результатам работ [Гусева Д.А., 2006 и Козлова К.В., 2015], которые показали, что активность АЛТ на стадии F4 достоверно возрастает.

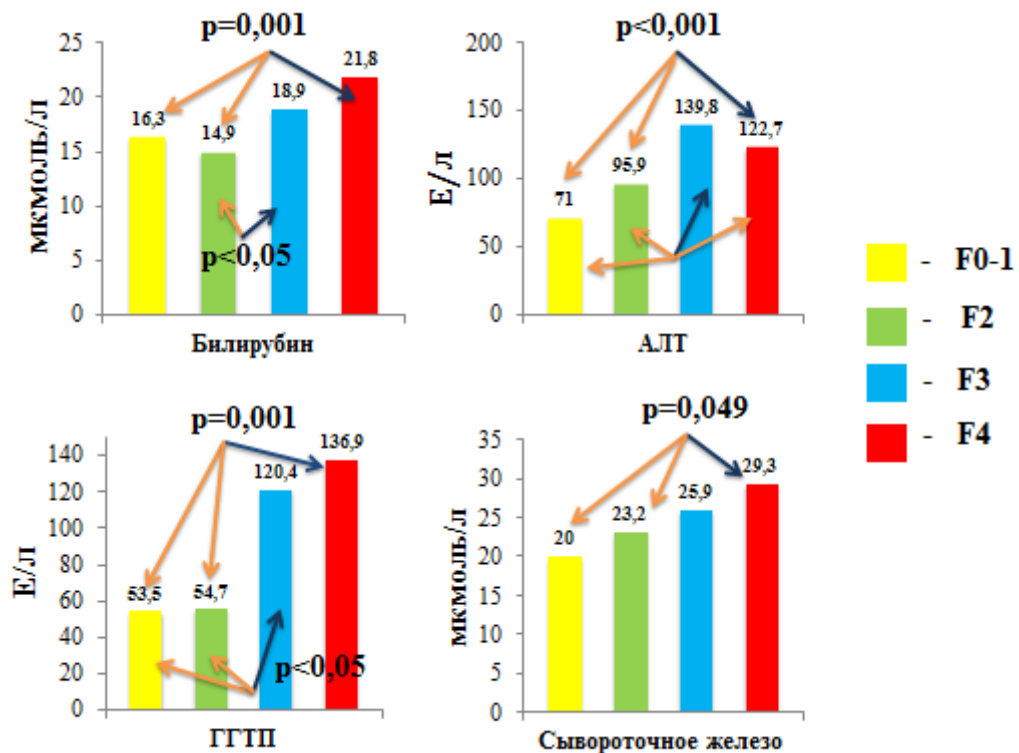


Рисунок 2. Биохимические показатели крови ( $M\pm m$ ) в зависимости от стадии фиброза печени у больных ХГС

Достоверно подтверждено пропорциональное увеличение показателей сывороточного железа и активности ГГТП с прогрессированием ФП и регистрация максимальных значений на стадии F4. Минимальные показатели альбумина плазмы регистрировались на стадии ЦП, а ПТИ – на стадиях фиброза F3-F4 ( $p<0,05$ ). Выявленные изменения лабораторных показателей аналогичны исследованиям [Гусева Д.А., 2006 и Исакова В.А., 2008].

Высокой вирусемией считали вирусную нагрузку РНК HCV более  $1\times 10^6$  МЕ/мл, а менее

$1 \times 10^6$  МЕ/мл – низкой. Уровень вирусии на стадиях фиброза F0-1 – F3 статистически не отличался, только на стадии F4 был значимо ниже. Удельный вес больных с высокой вирусией преобладал на стадии F0-1, а с низкой вирусией на стадии F4 (Рисунок 3).

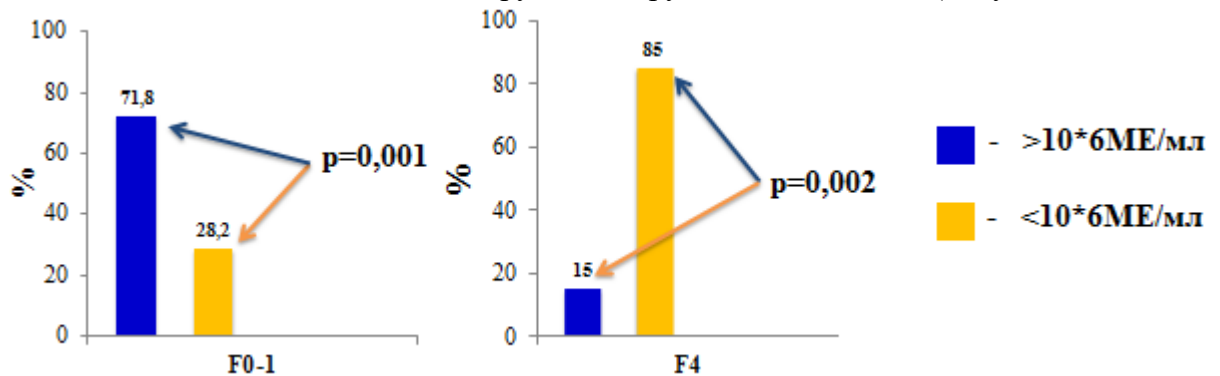


Рисунок 3. Уровень вирусии (в %) в зависимости от стадии фиброза печени у больных ХГС

С целью прогноза стадии патологического процесса у больных ХГС проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена для оценки тесноты связи (Рисунок 4), где на стадии  $F \leq 2$  установлена умеренная прямая взаимосвязь со сроком болезни ( $\rho = 0,436$ ,  $p < 0,001$ ). На стадии F3-F4 характер взаимосвязей был другим: зарегистрирована высокая положительная корреляция с альфа-2-макроглобулином ( $\rho = 0,767$ ,  $p = 0,037$ ) и высокая отрицательная связь с гаптоглобином ( $\rho = -0,701$ ,  $p < 0,001$ ), а также умеренная отрицательная взаимосвязь с уровнем тромбоцитов ( $\rho = -0,486$ ,  $p = 0,014$ ), альбумином плазмы ( $\rho = -0,445$ ,  $p = 0,004$ ), АпоА1 ( $\rho = -0,473$ ,  $p = 0,018$ ) и вирусной нагрузкой ( $\rho = -0,418$ ,  $p = 0,007$ ). Таким образом, корреляционный анализ показал возможность диагностики продвинутого ФП по данным ФиброАктитеста. Полученные данные полностью согласуются с работами [Жданова К.В и Лобзина Ю.В., 2011], в работах [Ивашкина В.Т. и Павлова Ч.С., 2011] отмечена умеренная прямая связь стадии фиброза с уровнем сывороточного железа.

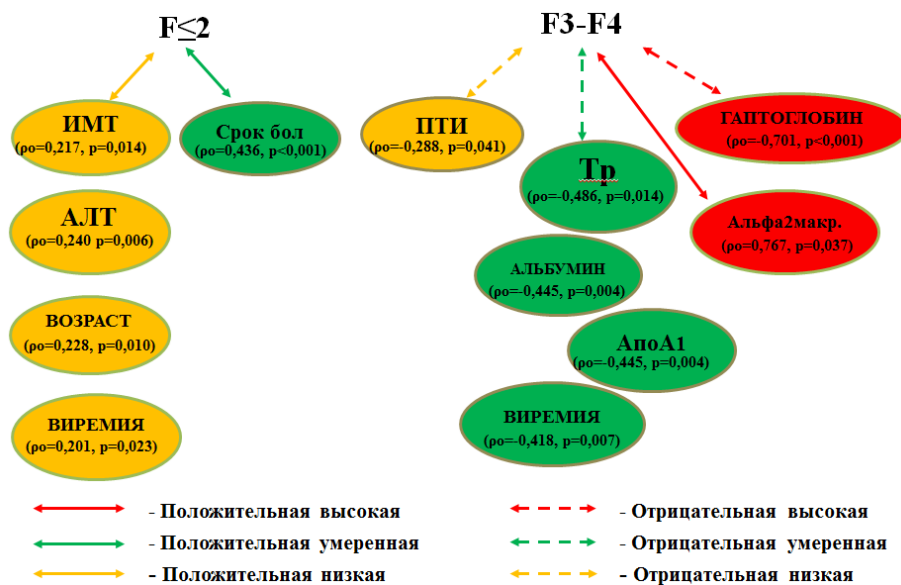


Рисунок 4. Корреляционные связи на стадиях  $F \leq 2$  и F3-F4

По результатам эндоскопического исследования не выявлено зависимости морфологических изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от стадии фиброза, за исключением наличия варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) в 40% случаев на стадии компенсированного ЦП ( $p = 0,002$ ). Наши данные согласуются с работами [Гусева Д.А., 2006, Козлова К.В., 2015].

Анализ показателей УЗИ органов брюшной полости установил нарастание

спленомегалии, увеличение диаметра воротной вены при прогрессировании стадии фиброза, с достоверными изменениями на стадии ЦП ( $p < 0,001$ ). Отмечена высокая прямая корреляционная связь диаметра воротной вены ( $\rho = 0,714$ ,  $p < 0,001$ ) и умеренная прямая связь площади селезенки ( $\rho = 0,631$ ,  $p < 0,001$ ) с ФП. Аналогичные результаты получены в работах [Коноваловой О.Н., 2009 и Пироговой И.Ю., 2011].

У всех (100%) больных ХГС были выявлены сопутствующие заболевания, в структуре которых преобладали болезни ЖКТ – 85,7%. Из них отдельно выделена группа пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) – 55,4%. Сахарный диабет 2 типа (СД) выявлен в 15,5% случаев, из них больше у мужчин - 21,3% против 5,0% у женщин ( $p = 0,019$ ), что совпадает с трудами зарубежных авторов [Patel K., 2004, Leandro G., 2006]. У всех больных с СД была компенсированная стадия заболевания.

Степень стеатоза печени прогрессировала пропорционально стадии ФП у больных ХГС – выявлена прямая умеренная корреляционная связь стеатоза с фиброзом ( $\rho = 0,501$ ,  $p < 0,001$ ). У большинства больных ХГС на стадии ЦП (85%) был зарегистрирован отягощённый коморбидный фон в виде стеатоза печени (Таблица 1). Наши данные согласуются с исследованиями отечественных авторов [Голик О.О, 2012, Ткаченко Л.И, 2017] и зарубежных [Patel K., 2004, Leandro G., 2006]. В работах [Muzzi A., 2005] уровень корреляции стеатоза с ФП был высоким.

Таблица 1. Степень стеатоза печени в зависимости от стадии фиброза у больных ХГС (%)

Степень стеатоза	F0-1 (n=85)	P (F2 - F0-1)	F2 (n=43)	P (F2 и F3)	F3 (n=20)	P (F3 и F4)	F4 (n=20)
1 степень	35,3%	$>0,05$	41,9%	$>0,05$	35%	$>0,05$	25%
2 степень	5,9%	$<0,05^*$	14%	$<0,05^*$	30%	$>0,05$	25%
3 степень	0	$<0,05^*$	4,7%	$<0,05^*$	20%	$<0,05^*$	35%

Примечание: n - число больных; использован критерий хи-квадрат Пирсона

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНВАЗИВНЫХ (ПО ДАННЫМ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ) И НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Проведен сравнительный анализ чувствительности и диагностической точности ФЭМ и ФиброАктитеста по отношению к «золотому стандарту» – биопсии печени.

Анализ диагностической значимости Актитеста для каждой степени некровоспалительных изменений (ИГА) у больных ХГС выявил:

– при низком уровне воспаления (по Knodell 0-3 балла) зафиксирована нулевая гипотеза: истинная площадь  $< 0,5$  (Рисунок 5.а). Это указывает на неинформативность Актитеста для диагностики минимальной степени активности патологического процесса;

– у больных ХГС со слабовыраженным уровнем воспаления (по Knodell 4-8 балла) информативность Актитеста (AUROC=0,5) низкая;

– при умеренном воспалении (по Knodell 9-12 баллов) у больных ХГС Актитест демонстрирует высокую диагностическую точность (AUROC=0,785) и может быть использован для мониторинга за характером некроза и воспаления у больных ХГС;

– у пациентов с выраженной степенью воспаления (по Knodell 13-18 баллов) определялась высокая чувствительность Актитеста - площадь ROC-кривой – 85,9% (Рисунок 5.б). Ранее проведенных исследований по диагностической информативности Актитеста в сравнении с ИГА по Knodell не найдено.

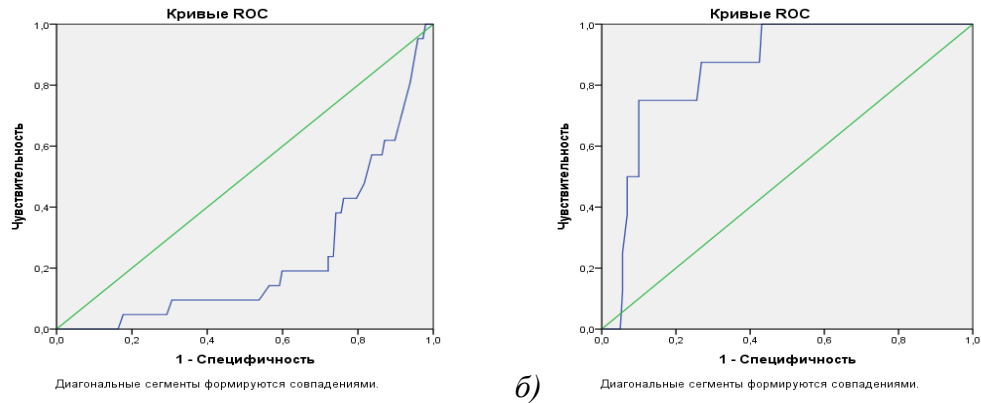


Рисунок 5. ROC-анализ чувствительности Актитеста с ИГА: а) – 0-3 баллов по Knodell, площадь ROC-кривой – 23,2% (AUROC 0,232; 95% ДИ 0,132-0,331;  $p < 0,001$ ); б) – 13-18 баллов по Knodell, площадь ROC-кривой – 85,9% (AUROC 0,859; 95% ДИ 0,763-0,955;  $p = 0,001$ )

Результаты ROC-анализа у больных ХГС подтвердили низкую информативность Фибротеста на начальных стадиях фиброза печени F0-1 (AUROC=0,236, Рисунок 6.а) и стадии F2 (AUROC=0,478) у больных ХГС, а это значит, что предполагать стадию патологического процесса исключительно по лабораторным показателям затруднительно. Только на стадии F3 (AUROC=0,789) и стадии ЦП (AUROC=0,972) лабораторные тесты чувствительны (Рисунок 6.б).

У 297 человек [Пироговой И.Ю., 2011] проведено исследование по определению чувствительности лабораторных тестов, но они сравнивались лишь с показателями ФЭМ. Получены результаты, аналогичные нашим данным – высокая информативность этих методов только на стадии ЦП.

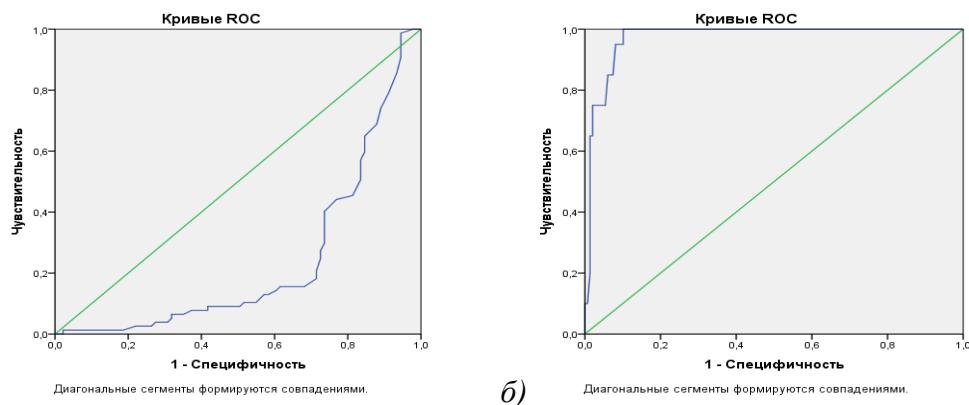


Рисунок 6. ROC-анализ чувствительности Фибротеста: а) на стадии F0-1, площадь ROC-кривой – 23,6% (AUROC 0,236; 95% ДИ 0,162-0,310;  $p < 0,001$ ); б) на стадии F4, площадь ROC-кривой – 97,2% (AUROC 0,972; 95% ДИ 0,950-0,995;  $p < 0,001$ )

Результаты ФЭМ на стадии фиброза F0-1 (Рисунок 7.а) – метод характеризуется низкой информативностью (AUROC 0,166), на стадии фиброза F2 чувствительность метода ближе к удовлетворительной и ФЭМ может применяться для мониторинга (AUROC=0,676). Чувствительность метода на стадии F3 позволяет использовать ФЭМ для первичного обследования и мониторинга оценки ФП в динамике (AUROC=0,847). Высокая информативность ФЭМ зарегистрирована на стадии ЦП, площадь ROC-кривой – 99,4%. (Рисунок 7.б). Таким образом, диагностическая возможность и эффективность ФЭМ на стадии фиброза F3-F4 практически «безгранична» и имеет широкую перспективу для оценки прогноза заболевания.

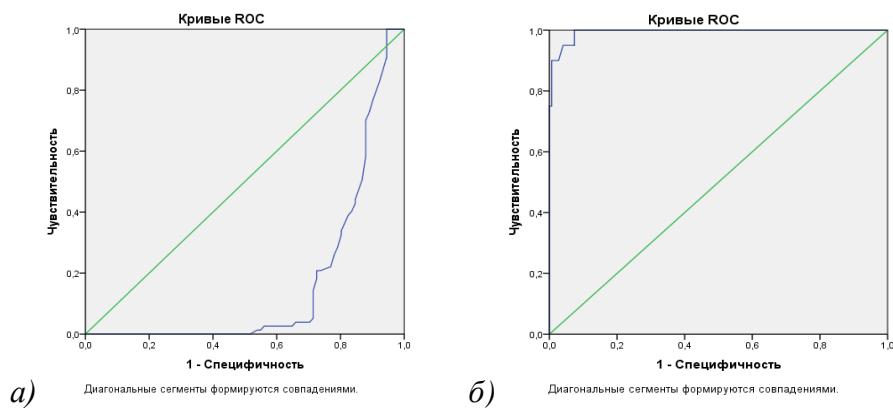


Рисунок 7. ROC-анализ чувствительности ФЭМ: а) на стадии F0-1, площадь ROC-кривой – 16,6% (AUROC 0,166; 95% ДИ 0,102-0,231;  $p < 0,001$ ); б) на стадии F4, площадь ROC-кривой – 99,4% (AUROC 0,984; 95% ДИ 0,984-1,000;  $p < 0,001$ )

Изолированное применение данных методов на ранних стадиях заболевания мало информативно, поэтому целесообразно использовать сочетание различных методик, а на стадии ЦП пункционную биопсию можно заменить на ФЭМ, особенно с целью динамического наблюдения за больными ХГС.

Результаты анализа диагностической чувствительности неинвазивных методов диагностики ФП аналогичны исследованиям [Ziol M., 2005, Коноваловой О.Н., 2009]. В работе [Павлова Ч.С., 2009] сравнительные диагностические возможности ФЭМ и Фибротеста на стадии фиброза F1-F2 по результатам ROC-анализа оценивались выше (AUROC > 0,650). Однако в диссертации [Павлова Ч.С., 2009] обследовано методом ФЭМ всего 50 человек, из них больных ХГС было 40 человек и 10 человек ХГВ. Оценка эффективности ПВТ проведена у 47 больных ХГС, а повторная ПБП после окончания лечения выполнена всего 9-ти пациентам.

### КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ, ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

На этапе лечения стандартной комбинированной двойной терапией (ПИФН+Р) у всех больных ХГС (168 человек) оценивали вирусологический, биохимический и морфологический ответ через 6 месяцев после лечения с использованием повторной ПБП и ФЭМ. Длительность лечения при 1 генотипе (74 человека) вируса составила 48 недель и 24 недели при «не 1» генотипе (94 человека).

В процессе лечения профиль безопасности противовирусного лечения был высоким. Побочные явления не повлияли на сроки лечения и не привели к прерыванию курса ПВТ. Из побочных проявлений выпадение волос достоверно чаще беспокоило женщин ( $p < 0,05$ ), а мужчин – депрессия и агрессивность ( $p < 0,05$ ).

Лечение было эффективным у 2/3 больных – 66,6% и, соответственно, не достигли УВО – 33,4%. В группе ответивших на ПВТ преобладали больные с «не 1» генотипом HCV-инфекции (68,7%, против 31,3% с 1 генотипом,  $p = 0,006$ ). Удельный вес больных с УВО при «не 1» генотипе составил 81,9%, что значительно больше количества ответивших при 1 генотипе – 47,3% ( $p < 0,001$ ).

При анализе эффективности ПВТ в зависимости от генотипа и стадии ФП, выявлено, что при минимальном ФП (F0-1) УВО достоверно не различался – 59,4% при 1 генотипе и 86,8% при «не 1» генотипе соответственно ( $p = 0,223$ ), но с увеличением стадии фиброза печени УВО регистрировался значимо меньше при 1 генотипе (Таблица 2). Следовательно, при минимальном ФП эффективность ПВТ не взаимосвязана с генотипом вируса, а при ФП  $\geq$  F2-F4 УВО значимо больше при «не 1» генотипе вируса. Результаты лечения совпадают с данными трудов зарубежных и отечественных авторов [Майер К.П., 2004, Лобзин Ю.В., 2013, Жданов К.А., 2014]

Таблица 2. Эффективность противовирусного лечения в зависимости от генотипа и стадии фиброза печени абс. (%)

Фиброз	«не 1» генотип (n=94)			1 генотип (n=74)			p (I и III) <0,001*
	Ответ n=77(81,9%) I	p (I и II)	Не ответ n=17(18,1%) II	Ответ n=35(47,35) III	p (III и IV)	Не ответ n=39(52,7%) IV	
F0-1, n=85	46(86,8%)	<0,001*	7(13,2%)	19(59,4%)	0,725	13(40,6%)	0,223
F2, n=43	23(92%)	<0,001*	2(8%)	9(50%)	1,0	9(50%)	<0,001*
F3-4, n=40	8(50%)	1,0	8(50%)	7(29,2%)	0,064	17(70,8%)	0,005*

Примечание: n – число больных; использован критерий хи-квадрат Пирсона

Удельный вес больных с полиморфизмом rs12979860 CC в группе ответивших был достоверно выше (52,7% против 10,1% без ответа,  $p < 0,001$ ), аналогичный результат – по rs8099917 TT (74,1% против 32,1% без ответа,  $p = 0,002$ ). Длительность заболевания у больных ХГС с УВО была существенно меньше ( $4,8 \pm 0,4$  против  $5,9 \pm 0,5$  без ответа,  $p = 0,006$ ). Возраст, ИМТ, пол и уровень вирусной нагрузки не влияли на достижение вирусологического ответа. Однако в работах других авторов [Гусев Д.А., 2006, Голик О.О., 2012, Ющук Н.Д., 2017] отмечено отрицательное влияние возраста и ИМТ на достижение УВО, чем старше пациент и выше ИМТ, тем хуже вирусологический ответ.

Результат анализа лабораторных показателей установил, что удельный вес больных с высокой активностью АЛТ (более 5 норм) значимо преобладал в группе с УВО (10,7% против 5,3% без УВО,  $p = 0,033$ ). Напротив активность ГГТП ( $p = 0,029$ ), уровень сывороточного железа ( $p = 0,033$ ) и ИГА (по Knodell,  $p < 0,001$ ) были достоверно выше у больных без ответа на ПВТ. Другие клинико-биохимические показатели при сравнении групп по эффективности терапии статистически не отличались. Исходные параметры фиброза печени по данным ПБП были значимо ниже у больных, ответивших на лечение ( $1,6 \pm 0,1$  против  $2,3 \pm 0,2$  не ответивших,  $p < 0,001$ ).

Кроме оценки вирусологического ответа (ВО) на ПВТ, был проведен анализ биохимических и морфологических изменений на фоне лечения в зависимости от стадии фиброза и генотипа вируса. Установлено, что на стадии фиброза  $F \leq 2$  с «не 1» генотипом большинство – 88,5% (69 человек) достигли УВО ( $p < 0,05$ ) и соответственно отсутствовал ответ в 11,5% случаев (9 человек). У больных ХГС с 1 генотипом на стадии фиброза печени  $F \leq 2$  на терапию ответили 56% (28 человек) и соответственно не ответили 44% (22 человека,  $p > 0,05$ ).

При анализе динамики биохимических изменений отмечено достоверное улучшение показателей АЛТ ( $p < 0,05$ ) у всех больных ХГС на стадии фиброза  $F \leq 2$  вне зависимости от генотипа вируса. Кроме этого при УВО с «не 1» генотипом зарегистрированы достоверно более высокие исходные значения АЛТ ( $85,6 \pm 8,1$  Е/л,  $p = 0,001$ ), чем при отсутствии ответа ( $55,4 \pm 6,7$  Е/л). Значимая динамика снижения активности ГГТП отмечена после лечения у больных с УВО только с «не 1» генотипом HCV-инфекции ( $p < 0,05$ ).

После лечения у всех больных вне зависимости от ВО и генотипа вируса зарегистрировано достоверное улучшение показателей ИГА в баллах и эластичности в кПа (Рисунок 8).

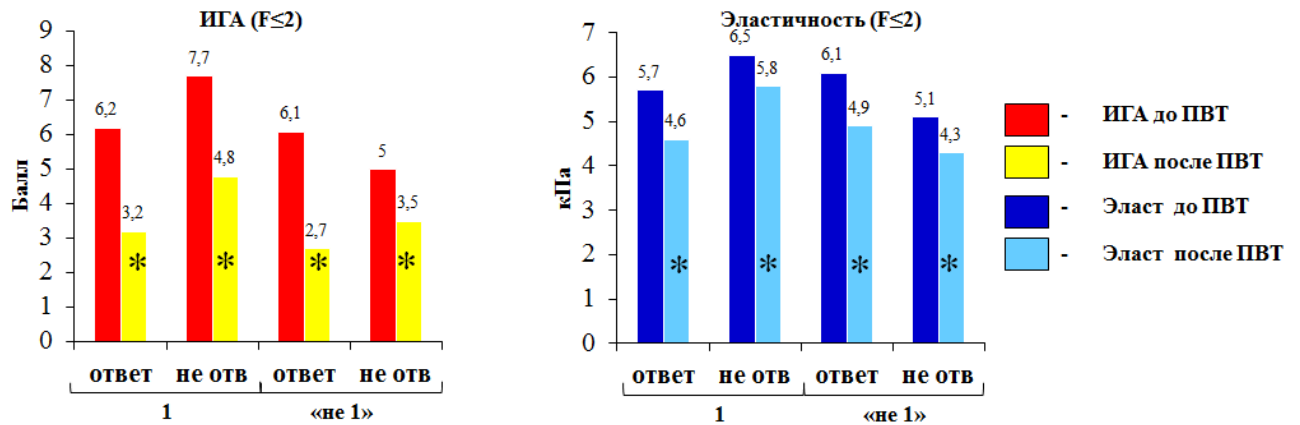


Рисунок 8. Динамика ИГА (баллы по Knodell) и эластичности (кПа) на стадии фиброза  $F \leq 2$  у больных ХГС с 1 и «не 1» генотипом, \* $p < 0,05$  – достоверность различий признака

Совершенно другая картина выявлена на стадии фиброза F3-F4 у больных ХГС как с «не 1» генотипом, где ответившие и не ответившие распределились по 8 человек. Так, при 1 генотипе вируса с УВО было 29,2% (7 человек), а с отсутствием ответа – 70,8% (17 человек). При «не 1» генотипе установлено преобладание удельного веса больных с высокой активностью АЛТ (37,5% против 12,5% без УВО,  $p = 0,033$ ). Статистически значимое снижение активности АЛТ до нормальных значений зарегистрировано только при УВО вне зависимости от генотипа вируса. Не выявлено нормализации показателей ГГТП после ПВТ на стадии выраженного фиброза и ЦП.

На стадии выраженного фиброза и ЦП у больных ХГС не отмечалось достоверного улучшения эластичности печени вне зависимости от ВО и генотипа. При отсутствии УВО наблюдалась тенденция к прогрессированию. (Рисунок 9). Положительная динамика снижения степени некроза и воспаления ИГА по Knodell выявлена только при УВО как при 1 генотипе, так и «не 1» генотипе вируса.

В связи с полученными результатами можно считать, что назначение стандартной ПВТ на стадии фиброза F3-F4 у больных ХГС нецелесообразно. Показано применять безинтерфероновые схемы лечения.

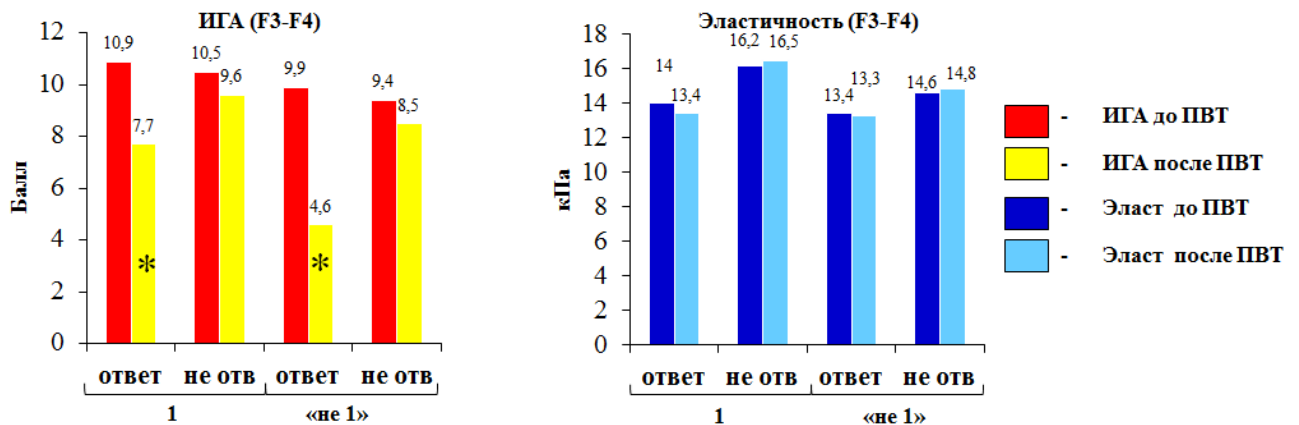


Рисунок 9. Динамика ИГА (баллы по Knodell) и эластичности (кПа) на стадии фиброза F3-F4 у больных ХГС с 1 и «не 1» генотипом, \* $p < 0,05$  – достоверность различий признака

При анализе влияния сопутствующих заболеваний на достижение УВО установлено что наличие 2-х и более нозологических форм отрицательно сказывается на эффективность ПВТ ( $p < 0,001$ ).

Основное воздействие оказывали заболевания ЖКТ, в частности НЖБП и сахарный диабет. Другие сопутствующие заболевания существенно не влияли на процесс фиброгенеза печени у больных ХГС.

Выявлена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь НЖБП со стадией фиброза

печени как у мужчин ( $\rho=0,451$ ,  $p<0,001$ ), так и у женщин ( $\rho=0,480$ ,  $p<0,001$ ). Удельный вес больных с УВО был достоверно выше при отсутствии стеатоза как у мужчин (84,6% против 53,6% с НЖБП,  $p=0,001$ ), так и у женщин (86,1% против 45,8% с НЖБП,  $p<0,001$ ). Соответственно показатели эластичности, ИГА и средние значения ФП были достоверно выше у больных ХГС с НЖБП как у мужчин, так и у женщин (Таблица 3).

Таблица 3. Биохимическая и морфологическая характеристика больных ХГС с отсутствием и наличием неалкогольной жировой болезни печени по гендерному признаку (n=168)

Показатели	Стеатоз (-) n=75			p <sup>2</sup>	Стеатоз (+) n=93			p <sup>4</sup>
	Муж. n=39 I	p <sup>1</sup>	Жен. n=36 II		Муж. n=69 III	p <sup>3</sup>	Жен. n=24 IV	
АЛТ(Е/л)	96,3±12,0	0,163	72,9±9,7	0,469	102,7±7,4	0,552	81,3±14,8	0,137
Холест.(ммоль/л)	4,8±0,2	0,036*	4,3±0,1	0,113	5,1±0,2	0,005*	4,1±0,2	0,904
ГГТП (Е/л)	72,7±8,8	0,002*	45,4±5,1	0,111	90,5±7,7	0,012*	55,5±11,4	0,439
Фиброз (METAVIR)	1,4±0,2	0,554	1,4±0,1	0,001*	2,1±0,1	0,509	2,2±0,2	0,003*
ИГА (Knodell)	6,5±0,6	0,970	6,4±0,4	0,042*	8,2±0,4	0,223	7,0±0,7	0,328
Эластичность (кПа)	6,8±0,6	0,644	6,2±0,5	0,001*	9,4±0,7	0,426	9,4±1,3	0,026*

Примечание: n - число больных,; использован t-критерий парных выборок, хи-квадрат Пирсона;  
 \*p<sup>1</sup><0,05 – достоверность различий между показателями I и II группы;  
 \*p<sup>2</sup><0,05 – достоверность различий между показателями I и III группы;  
 \*p<sup>3</sup><0,05 – достоверность различий между показателями III и IV группы;  
 \*p<sup>4</sup><0,05 – достоверность различий между показателями II и IV группы;

Эффективность стандартного противовирусного лечения была существенно выше у больных ХГС с отсутствием неблагоприятного коморбидного фона в виде НЖБП и составила 85,3% против 51,6% с наличием стеатоза печени (Рисунок 10.а). При анализе эффективности ПВТ в зависимости от генотипа вируса выявлено, что достоверно выше УВО был зарегистрирован при «не 1» генотипе с отсутствием жировой дистрофии – 93,2% против 69,6% с наличием стеатоза;  $p<0,01$ . Аналогичные данные получены и при 1 генотипе: 67,7% против 31% соответственно. (Рисунок 10.б). Результаты эффективности ПВТ согласуются с исследованиями отечественных гепатологов [Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., 2011].

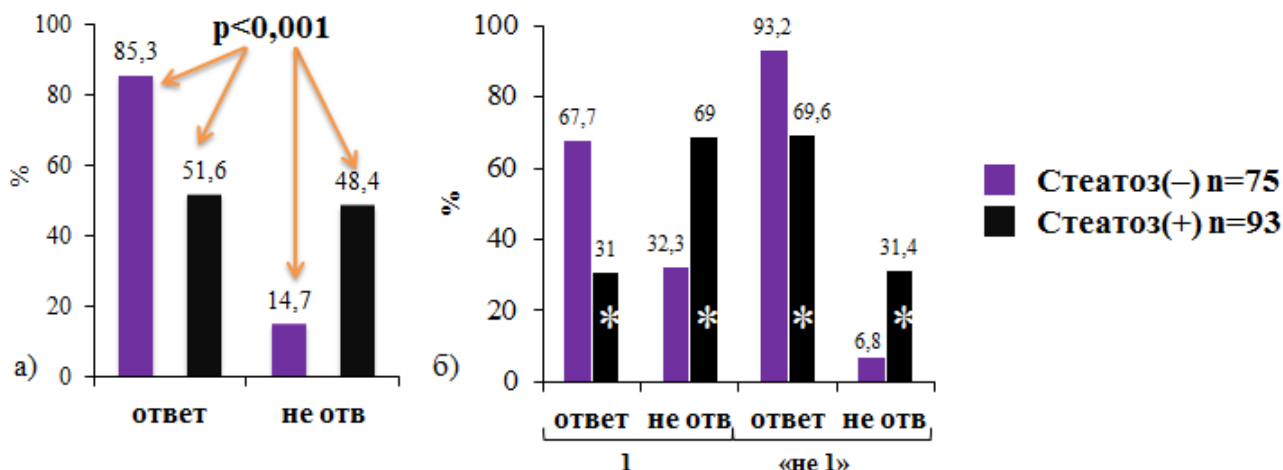


Рисунок 10. Эффективность ПВТ (%) при: а) отсутствии и наличии стеатоза печени; б) отсутствии и наличии стеатоза печени в зависимости от генотипа вируса; \* $p<0,01$  – достоверность различий признака

Сахарный диабет у больных ХГС создает неблагоприятный фон и требует курации врача эндокринолога как во время лечения, так и при динамическом мониторинге. Сахарный диабет зарегистрирован у 26 больных (15,5%). Достоверно чаще встречался у мужчин, чем у женщин в



(21,3% против 5,0%, соответственно;  $p=0,019$ ).

При анализе лабораторных показателей уровень гликемии у больных с СД был достоверно выше, чем при его отсутствии ( $p=0,038$ ). Различий по показателям АЛТ, ГГТП, вирусной нагрузки между группами не зафиксировано.

Удельный вес больных ХГС с 1 генотипом и СД регистрировали достоверно чаще по сравнению с группой пациентов без данного заболевания ( $p<0,001$ ).

При отягощённом коморбидном фоне в виде СД у больных ХГС ИМТ был достоверно выше, так же как и показатели эластичности ткани печени (в кПа). Эффективность ПВТ у больных ХГС значительно снижалась при наличии СД (Рисунок 11).

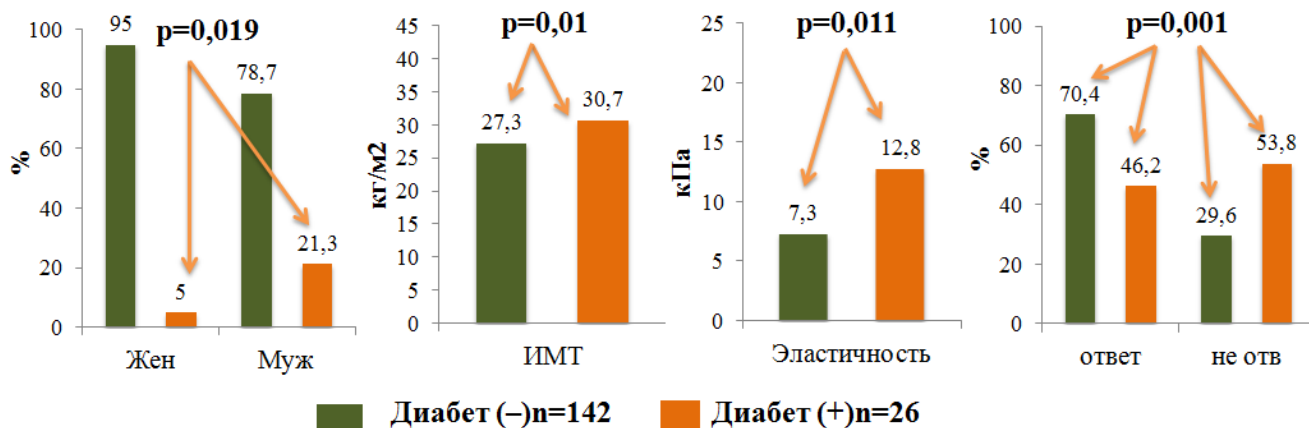


Рисунок 11. Характеристика больных ХГС с отсутствием и наличием сахарного диабета, \* $p<0,05$  – достоверность различий признака

Для практикующих врачей актуально знать прогноз патологического процесса при естественном течении ХГС, с этой целью проведен математический анализ – плотность функции ядра Гаусса в зависимости от стадии ФП как у ответивших на ПВТ, так и не ответивших.

На фоне ПВТ обратное развитие фиброза, по результатам анализа плотности функции ядра Гаусса, прогнозируется только на стадии  $F\leq 2$ . При минимальном фиброзе печени (F0-1) склеротические изменения в ткани незначительные, поэтому при УВО улучшение эластичности ожидается 0,99 кПа в год, менее существенные изменения – при отсутствии ответа на лечение 0,35 кПа/год (Таблица 4).

Выраженный антифибротический ответ прогнозируется на стадии умеренного фиброза (F2) вне зависимости от ответа на лечение. Так, при эффективной терапии ожидается улучшение эластичности на 1,6 кПа в течение года наблюдения, а при отсутствии ответа – 1,3 кПа/год.

Таблица 4. Математическое ожидание морфологических изменений у больных ХГС после ПВТ (ПИФН+Р) в зависимости от стадии фиброза печени

Фиброз	Ожидание изменения в кПа при УВО (n=112)	Стандартное отклонение		Ожидание изменения в кПа без УВО (n=56)
		УВО	Без УВО	
F0-1	0,990 (n=65)	0,892	0,929	0,35(n=20)
F2	1,6 (n=32)	1,12	1,85	1,3(n=11)
F3	0,71 (n=8)	0,909	1,215	0,14(n=12)
F4	-0,586 (n=7)	0,712	1,775	-1,07(n=13)

Примечание: n- количество больных ХГС.

На стадии выраженного фиброза (F3) положительная динамика прогнозируется только при достижении ВО – 0,71 кПа в течение года, тогда как при отсутствии ответа на ПВТ значимых положительных улучшений эластичности не ожидается – 0,14 кПа в год.

На стадии компенсированного ЦП класса А по Чайлд-Пью у 85% больных был отягощённый коморбидный фон в виде НЖБП. По результатам анализа математического ожидания улучшения «морфологической картины» не прогнозируется вне зависимости от вирусологического ответа. При УВО у больных ХГС отмечена отрицательная динамика эластичности –  $-0,586$  кПа в год, а при отсутствии ответа ожидается ухудшение эластичности на  $1,1$  кПа в течении года наблюдения.

Таким образом, компенсированный цирроз печени, отягощённый стеатозом, прогрессирует вне зависимости от вирусологического ответа на стандартную ПВТ. В диссертационном исследовании [Гусева Д.А., 2006], производился расчет скорости развития фиброза при ретроспективном анализе, тогда как в нашей работе оценивалась динамика морфологических изменений на фоне ПВТ и через 6 месяцев после лечения, кроме этого произведен математический прогноз в зависимости от ответа на лечение.

Анализируя результаты исследования можно констатировать, что «идеальным» больным для назначения ПВТ (ПИФН+Р) является пациент с фиброзом печени  $F \leq 2$ , «не 1» генотипом HCV-инфекции, отсутствием НЖБП и сахарного диабета.

Аналогичные предикторы достижения УВО продемонстрированы в исследованиях отечественных учёных [Лобзин Ю.В., 2011, Жданов К.В., 2014, Знойко О.О., 2016]

### **ДАННЫЕ ФИБРОЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ЦИРРОЗА В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

На заключительном этапе работы был проведён анализ возникновения осложнений ЦП в исходе ХГС. Группа больных на стадии фиброза F4 ( $n=129$ ) была неоднородна и состояла преимущественно из пациентов с компенсированным циррозом печени класса А по Чайлд-Пью –  $61,3\%$  (79 человек), класса В –  $27,1\%$  (35 человек) и класса С –  $11,6\%$  (15 человек).

Показатели эластичности по данным ФЭМ значительно различались в зависимости от компенсации патологического процесса. Так, для компенсированного цирроза печени среднее значение кПа соответствовало  $17,9 \pm 0,4$ , при субкомпенсации  $33,5 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ ), а при декомпенсированном ЦП – показатели эластичности были самыми высокими  $65,5 \pm 2,0$  кПа ( $p < 0,001$ ).

На стадии компенсированного ЦП достоверно преобладали больные с отсутствием ВРВП ( $p < 0,001$ ). На стадии ЦП класса В установлено, что достоверно чаще регистрировалась 1-я степень ВРВП в  $60\%$  случаев ( $p < 0,001$ ), а при ЦП класса С – 3-я степень ВРВП ( $p = 0,001$ ).

Прогрессирование степени ВРВП было пропорционально степени декомпенсации ЦП у больных ХГС. Прогнозирование более «гладкого» течения ХГС возможно только на стадии ЦП класса А по Чайлд-Пью, соответственно при классах В и С риск кровотечений из ВРВП возрастает. Показатель эластичности более  $25$  кПа указывает на наличие ПГ в виде ВРВП (AUROC=0,999). Наши данные совпадают с трудами [Рахмановой А.Г. с соавтор., 2016], где широко раскрыты осложнения ЦП в зависимости от степени декомпенсации.

При динамическом наблюдении за больными ХГС с декомпенсированной стадией ЦП выживаемость составила  $9,0 \pm 0,2$  месяца. По данным ФЭМ выявлено, что показатель  $64$  кПа является пороговым значением летального исхода. По данным ROC-анализа, точность составила –  $99,9\%$ , чувствительность –  $100\%$ . Таким образом, специфичность и чувствительность ФЭМ очень высокая и предполагает безусловную ценность для мониторинга больных ЦП с целью снижения рисков осложнений. Результатов подобного прогноза летальности не найдено ни в зарубежных, ни в отечественных источниках.

В результате исследования научно разработаны и внесены дополнительные изменения в алгоритм обследования военнослужащих больных HCV-инфекцией (Рисунок 12).

Всем больным с HCV-инфекцией, вне зависимости от сроков заболевания, в качестве экспресс-метода оценки стадии фиброза и с целью скрининга рекомендовано выполнить ФЭМ печени. При диагностике стадии фиброза методом ФЭМ и подтверждении данного результата Фибротестом или ПБП, рекомендуется следующая тактика: при отсутствии фиброза (F0) –

динамическое наблюдение врача инфекциониста, в случае диагностики минимального фиброза (F1) – ПВТ по желанию больного, на стадии F2 – обязательное назначение противовирусного лечения.

При выявлении выраженного фиброза (F3) и компенсированного ЦП (F4) с показателем эластичности до 25 кПа, достаточно только ФЭМ с дальнейшим назначением ПВТ препаратами ППД. Прогноз на данной стадии заболевания серьезный, так как даже при достижении УВО положительный морфологический ответ отсутствует.

При показателе эластичности более 25 кПа появляются первые признаки декомпенсации в виде портальной гипертензии с ВРВП. Прогноз на данной стадии неблагоприятный – необходима трансплантация печени.

При показателях эластичности более 64 кПа можно констатировать ЦП класс С по Чайлд-Пью, прогноз на данной стадии крайне неблагоприятный, трансплантация печени под большим вопросом и больным показана только симптоматическая и патогенетическая терапия.

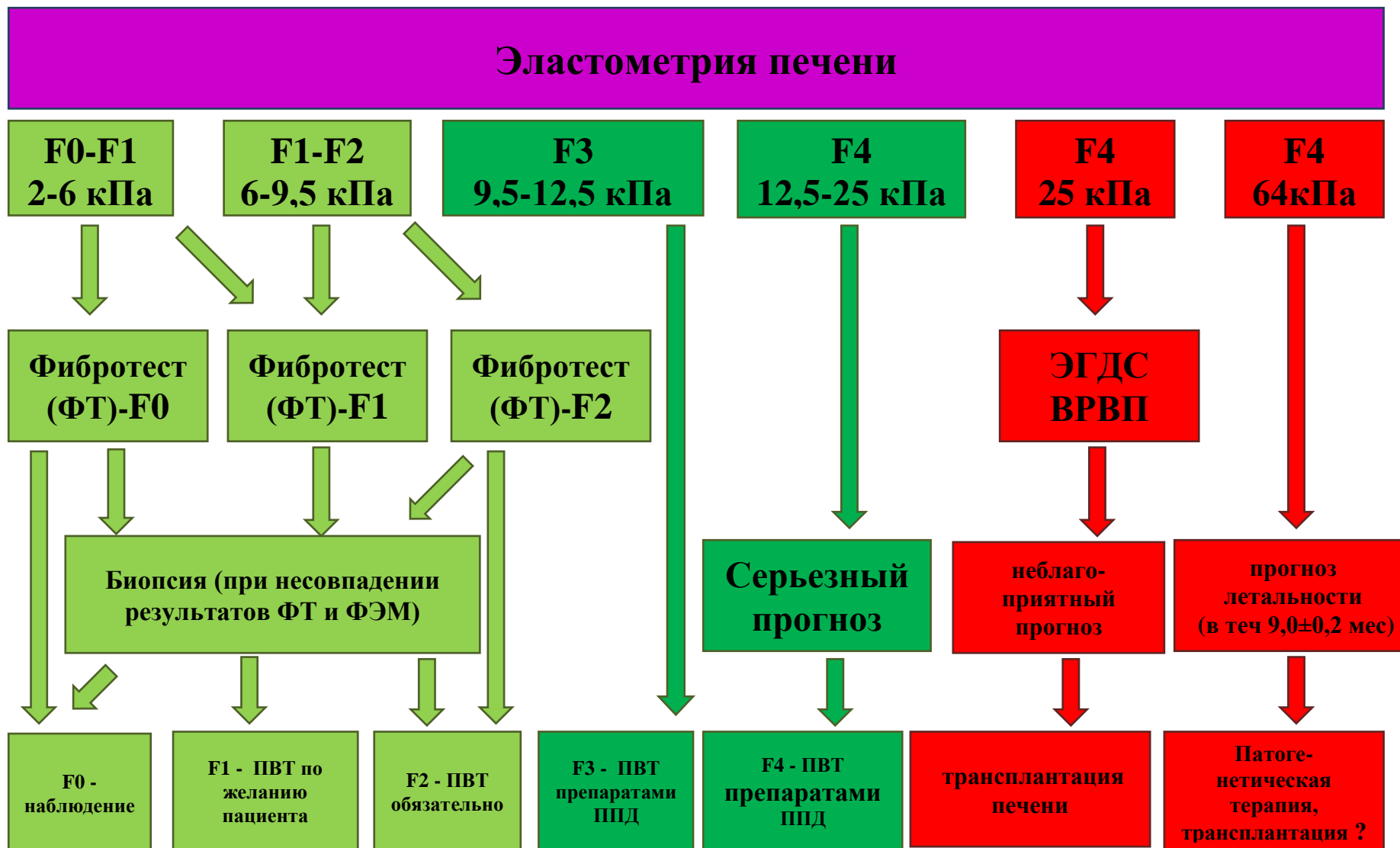


Рисунок 12. Алгоритм комплексного обследования больных ХГС

## ВЫВОДЫ

1. Естественное течение HCV-инфекции у военнослужащих характеризуется слабо выраженной клинической симптоматикой, умеренно выраженным цитолитическим синдромом с увеличением его активности на стадии фиброза F3 и снижением при циррозе печени. У всех 100% больных ХГС выявлены сопутствующие заболевания, в структуре которых преобладали болезни ЖКТ – 85,7%, в том числе - неалкогольная жировая болезнь печени – 55,4%, сахарный диабет – в 15,5% случаев.
2. У больных ХГС определены положительные корреляционные связи стадии фиброза печени F $\leq$ 2: умеренная – с длительностью инфицирования ( $\rho=0,436$ ,  $p<0,001$ ); на стадии фиброза F3-F4 высокая положительная – с альфа-2-макроглобулином ( $\rho=0,767$ ,  $p=0,037$ ) и отрицательные: высокая с гаптоглобином ( $\rho=-0,701$ ,  $p<0,001$ ), умеренная – с уровнем виремии ( $\rho=-0,418$ ,  $p=0,007$ ), альбумином ( $\rho=-0,445$ ,  $p=0,004$ ), уровнем тромбоцитов ( $\rho=-0,486$ ,  $p=0,014$ ), аполипротеином A1 ( $\rho=-0,445$ ,  $p=0,004$ ).
3. Выявлена низкая диагностическая чувствительность и специфичность ФиброАктитеста при минимальном и умеренном фиброзе печени (F $\leq$ 2). Установлена высокая диагностическая значимость фиброэластометрии при фиброзе печени F2 – F4.
4. Эффективность противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином у военнослужащих больных ХГС при 1 генотипе вируса составила 47,3%, при «не 1» генотипе – 81,9% ( $p<0,001$ ), при минимальном фиброзе печени (F0-1) результативность ПВТ не взаимосвязана с генотипом вируса, а при фиброзе печени  $\geq$ F2-F4 устойчивый вирусологический ответ значимо больше при «не 1» генотипе вируса.
5. Стеатоз печени и сахарный диабет достоверно снижают эффективность стандартного противовирусного лечения: устойчивый вирусологический ответ у больных ХГС при отсутствии стеатоза составил 85,3%, а при его наличии – 51,6% ( $p<0,001$ ). При отсутствии сахарного диабета устойчивый вирусологический ответ регистрируется в 70,4%, а при наличии диабета – в 46,2% случаев ( $p=0,001$ ).
6. Определены прогностические критерии осложнений цирроза печени: эластичность печени  $\geq$ 25 кПа свидетельствуют о вероятности кровотечения из ВРВП, а эластичность более 64 кПа – о возможности летального исхода в течение 9,0 $\pm$ 0,2 месяца.
7. Научно обоснованы и внесены дополнения в алгоритм диагностики и мониторинга больных хроническим гепатитом С.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стандартная двойная ПВТ (препараты интерферонов и рибавирин) противопоказана больным ХГС на стадии фиброза F4.
2. Больным хроническим гепатитом С для определения стадии фиброза печени в качестве скринингового метода рекомендуется проводить фиброэластометрию
3. Внесены дополнения в алгоритм диагностики и мониторинга больных ХГС для каждой стадии фиброза печени (Рисунок 12)

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить клиничко-лабораторный и морфологический ответ при лечении военнослужащих больных ХГС препаратами прямого противовирусного действия.
2. Установить степень влияния стеатоза печени на динамику прогрессирования фиброза при ХГС у военнослужащих.
3. Сравнить достоверность ультразвуковой диагностики стеатоза печени с данными гистологического исследования у больных ХГС.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Патлусов Е.П. Исследование ультразвуковой эластографии в оценке стадии фиброза печени у пациентов инфекционного отделения военного клинического госпиталя / Патлусов Е.П., Борзунов В.М., Чернов В.С. // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 04(109). – С. 125-128.\*
2. Патлусов Е.П. Опыт клинического применения аппарата «Fibroscan 502» в оценке стадии фиброза печени при хронических вирусных гепатитах в 5 ВКГ ВВ МВД России/ Патлусов Е.П., Лях В.Д., Чернов В.С.//Материалы международной научно-практической конференции по военной медицине. – СПб : 27 октября – 01 ноября 2013. – С. 247-248.
3. Патлусов Е.П. Сравнительная характеристика ПБП, эластографии и фибротеста в оценке фиброза печени при хронических вирусных гепатитах В и С / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Борзунов В.М. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение //Материалы XIX Ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня», Москва, 24-26 марта 2014.– Том 24, №1 С. 26.
4. Патлусов Е.П. Применение показателей эластометрии печени для диагностики варикозного расширения вен пищевода при циррозе печени вирусной этиологии / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Борзунов В.М. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение //Материалы XIX Ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня», Москва, 24-26 марта 2014.– Том 24, №1 С. 72.
5. Патлусов Е.П. Длительность хронического вирусного гепатита и показатели эластометрии печени в зависимости от этиологической причины заболевания / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л. //Материалы VI ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 24-26 марта 2014. – С. 159.
6. Патлусов Е.П. Сравнение различных методик оценки динамики фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С до и после противовирусной терапии / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология//Материалы 16-го международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2014». – СПб, 19-21 мая 2014. – № 105 (5). – С. 63.
7. Патлусов Е.П. Оценка гистологической активности процесса и степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом В с внепечёчными проявлениями/ Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Борзунов В.М. //Журнал инфектологии. Приложение //Материалы третьего конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Екатеринбург, 21-23 мая 2014– Том 6, № 2. – С. 61.
8. Патлусов Е.П. Сравнительная характеристика инвазивных и неинвазивных методов диагностики стадии фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Борзунов В.М., Чернов В.С. // Медицинский вестник МВД. – 2014. – № 3 (том LXX). – С. 53-56.\*
9. Патлусов Е.П. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов у военнослужащих/ Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Патлусова В.В., Чернов В.С., Чекмарев В.М., Колесник В.В., Лях В.Д., Гагиев В.В., Крестьянов А.Н., Юлчури Р.К., Ахметьянов А.Т. // Методические рекомендации для врачей воинских частей УрПК ВВ МВД России. – Екатеринбург, 2014. – 80 с.
10. Патлусов Е.П. Сравнительные данные степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом В с внепечёчными проявлениями / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л. //Актуальные вопросы терапии в практике войскового врача: Сборник материалов 1-й Всевоисковой научно-практической конференции. Балашиха: ГВКГ ВВ МВД России, 2014. – С. 145-146.
11. Патлусов Е.П. Факторы, повышающие качество жизни у больных хроническим

- вирусным гепатитом С/ Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Булаева А.В. //Материалы VII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 30 марта – 1 апреля 2015. – С. 181-182.
12. Патлусов Е.П. Показатели эластометрии печени у больных хроническим гепатитом С с неблагоприятным прогнозом заболевания / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л. //Материалы VII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 30 марта – 1 апреля 2015. – С. 263-264.
  13. Патлусов Е.П. Применение инвазивных и неинвазивных методик при оценке противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Блинкова Н.Б., Чернов В.С., Лях В.Д. //Материалы VIII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 28-30 марта 2016 г. – С. 224-225.
  14. Патлусов Е.П. **Возможность обратного развития фиброза печени, вызванного хроническим гепатитом С, под влиянием интерферонотерапии / Патлусов Е.П., Ковалева Н.Б., Пухтинская П.С. // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 11(144). – С 91-97.\***
  15. Патлусов Е.П. Оценка применения ультразвуковой эластографии как скринингового метода оценки фиброза печени у больных хроническим гепатитом С/ Патлусов Е.П., Патлусова В.В., Кузнецов П.Л., Абрамова Т.С. //Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Сборник трудов Общероссийской межведомственной научно-практической конференции. – М.: Редакция журнала «На боевом посту», 2017. – С.123.
  16. Патлусов Е.П. Характеристика неинвазивных методов диагностики фиброза печени на разных стадиях фиброза/ Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Патлусова В.В., Чернов В.С., Абрамова Т.С. //Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Сборник трудов Общероссийской межведомственной научно-практической конференции. – М.: Редакция журнала «На боевом посту», 2017. – С.126.
  17. Патлусов Е.П. Морфологическая характеристика эффективности противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с использованием биопсии печени и ультразвуковой эластографии/ Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Чернов В.С.[и др.]//Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Сборник трудов Общероссийской межведомственной научно-практической конференции. – М.: Редакция журнала «На боевом посту», 2017. – С.130.
  18. Патлусов Е.П. Положительный клинический пример морфологической и вирусологической эффективности применения стандартной противовирусной терапии у пациента с хроническим гепатитом С / Патлусов Е.П., Колесник В.В. //Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию образования госпиталя. Екатеринбург: 5 ВКГ ВНГ РФ, 2017. – С. 74.
  19. Патлусов Е.П. Влияние сопутствующих заболеваний на естественное течение HCV-инфекции / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Чернов В.С., Патлусова В.В // Медицинский вестник МВД. – 2017. – № 4 (том LXXXIX). – С. 59-62.
  20. Патлусов Е.П. Многоцентровое исследование эффективности цепэгинтерферона альфа-2в (Альгерон) у больных хроническим гепатитом С / Пирогова И.Ю., Ковалева Н.Б., Патлусов Е.П., Радченко Е.С. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение //Материалы XXII Ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня», М.: 17-19 марта 2017.– Том 27, №1 С. 18.
  21. Патлусов Е.П. Характеристика естественного течения фиброза печени при HCV-инфекции / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Спильник Т.В. //Журнал инфектологии. Прил.//Материалы научно-практической конференции «Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири». Екатеринбург, 1-2 июня 2017. – Том 9, № 2. – С. 60.

22. Патлусов Е.П. Клинико-лабораторные и морфологические показатели сочетанного течения HCV-инфекции и стеатоза печени/ Кузнецов П.Л., Спильник Т.В., Патлусов Е.П.//Журнал инфектологии. Приложение //Материалы научно-практической конференции «Избранные вопросы инфекционной патологии Урала и Западной Сибири». Екатеринбург, 1-2 июня 2017. – Том 9, № 2. – С. 53.
23. Патлусов Е.П. Комплексная оценка эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С / Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л., Чернов В.С. //Материалы IX ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 27-29 марта 2017. – С. 213.
24. Патлусов Е.П. Особенности течения хронической HCV-инфекции в сочетании с жировой дистрофией печени / Кузнецов П.Л., Спильник Т.В., Патлусов Е.П. // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Социально-значимые инфекции XXI века». Сборник тезисов. – М.: 17 апреля 2017. – С. 17.
25. Патлусов Е.П. Влияние фоновых заболеваний на вирусологический и морфологический ответ при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / Кузнецов П.Л., Патлусов Е.П., Сабитов А.У. // Всероссийская ежегодная научно-практическая конференция «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций», СПб.: 7-8 декабря 2017. – С. 34-35.
- \* -печатные работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией РФ.

### ПАТЕНТ

Патент (ru) Схема комплексного обследования больных с хроническим гепатитом С с целью прогноза, течения заболевания и выбора тактики лечения / Е.П. Патлусов, П.Л. Кузнецов, А.А. Федоров // Патент на промышленный образец №105344. Заявка: 2016504688/29 от 17.11.2016 г. Дата государственной регистрации в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации 12.10.2017г. Срок действия исключительного права на промышленный образец истекает: 17.11.2021 г.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- |  |  |
|--|--|
| 1. ВО – вирусологический ответ                         | 17. ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия                            |
| 2. ВРВП – варикозное расширение вен пищевода           | 18. ХГС – хронический вирусный гепатит С                         |
| 3. ДИ – доверительный интервал                         | 19. ЦП – цирроз печени   |
| 4. ИМТ – индекс массы тела                             | 20. ФП – фиброз печени   |
| 5. ИГА – индекс гистологической активности             | 21. ФЭМ – фиброэластометрия                                      |
| 6. ИФА – иммуноферментный анализ                       | 22. EASL – Европейская ассоциация по изучению болезней печени    |
| 7. ПБП – пункционная биопсия печени                    | 23. F0 – отсутствие фиброза по стандартизированной шкале METAVIR |
| 8. ПВТ – противовирусная терапия                       | 24. F1 – слабый фиброз по стандартизированной шкале METAVIR      |
| 9. ПГ – портальная гипертензия                         | 25. F2 – умеренный фиброз по стандартизированной шкале METAVIR   |
| 10. ПИФН – пегилированный интерферон                   | 26. F3 – выраженный фиброз по стандартизированной шкале METAVIR  |
| 11. ПППД – препараты прямого противовирусного действия | 27. F4 – цирроз печени по стандартизированной шкале METAVIR      |
| 12. ПЦР – полимеразная цепная реакция                  | 28. HCV – вирус гепатита С                                       |
| 13. Р – рибавирин                                      |  |
| 14. РНК – рибонуклеиновая кислота                      |  |
| 15. СД – сахарный диабет                               |  |
| 16. УВО – устойчивый вирусологический ответ            |  |



## ОТ АВТОРА

Считаю своим долгом выразить сердечную благодарность начальнику 5-го военного клинического госпиталя войск национальной гвардии полковнику медицинской службы, заслуженному работнику здравоохранения РФ Лях Виктору Драгошевичу, заместителю начальника госпиталя по медицинской части – начальнику медицинской части полковнику медицинской службы Гагиеву Василию Владимировичу и коллективу инфекционного отделения за постоянную поддержку и предоставленную возможность заниматься военно-научной работой.

Искренне благодарю своего научного руководителя кандидата медицинских наук, доцента кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ Кузнецова Павла Леонидовича за методическую помощь и ценные рекомендации.

Также выражаю глубокую признательность заведующей лабораторным отделением Екатеринбургского диагностического центра Абрамовой Татьяне Сталиковне за оказанную мне помощь в выполнении лабораторных исследований.

Выражаю отдельную благодарность своей семье и родителям за внимание и поддержку.