

Терешкин Никита Андреевич

**ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФИБРОГЕНЕЗА
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель:

Макашова Вера Васильевна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Винницкая Елена Владимировна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела гепатологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Жданов Константин Валерьевич, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке и трансляционной медицине Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в ___ час. ___ мин. на заседании Диссертационного Совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) продолжает оставаться одной из наиболее значимых проблем практического здравоохранения, в связи с чем в 2016 году Всемирная организация здравоохранения поставила глобальную цель – ликвидировать ХВГС как серьезную угрозу общественному здравоохранению к 2030 г.

Несмотря на то, что на сегодняшний день доступно эффективное лечение ХВГС препаратами прямого противовирусного действия (ППВД) с эффективностью выше 90%, это заболевание по-прежнему остается актуальной проблемой мирового здравоохранения, поскольку ассоциировано со смертностью от осложнений цирроза печени (ЦП), приводит к необходимости трансплантации печени и способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы.

Предложенные на текущий момент методы диагностики фиброза и цирроза печени (как инвазивные, так и неинвазивные) часто имеют высокую цену или требуют дорогостоящего оборудования или реактивов, инструментальные методы (например, фиброэластометрия – ФЭМ) доступны не во всех лечебных учреждениях. Кроме того, имеющиеся способы определяют уже сформировавшийся цирроз, клинические признаки которого часто свидетельствуют о развитии декомпенсации.

Следовательно, перед практическим здравоохранением стоит задача поиска новых ранних методов диагностики цирроза. По данным исследований, в качестве биологических маркеров исходов гепатита С изучаются микроРНК, однонуклеотидные полиморфизмы различных генов и другие показатели. Наиболее оптимальным и менее затратным является определение биомаркеров в сыворотке крови. Данные литературы свидетельствуют о том, что актуальными маркерами могут являться остеоопонтин, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1, трансформирующий фактор роста- β 1 и фактор роста гепатоцитов.

Таким образом, актуальность исследования определяется широким распространением вирусного гепатита С, высокой частотой формирования цирроза печени и отсутствием методов ранней диагностики. Следовательно, поиск методов раннего выявления цирроза печени в исходе ХВГС является актуальной задачей для практического здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения данного исследования является актуальность и значимость хронического вирусного гепатита С в общей структуре инфекционной патологии. В последнее время активно разрабатывается и изучается направление, связанное с поиском сывороточных биомаркеров фиброгенеза, которые отражают патофизиологические процессы в печени (воспаление, активацию звездчатых клеток, продукцию и деградацию внеклеточного матрикса, ангиогенез и регуляцию иммунного ответа). К числу наиболее перспективных молекул, исследуемых в

контексте ХВГС, относятся остеопонтин (OPN), лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1), трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) и фактор роста гепатоцитов (HGF).

Данные, приведенные в мировой литературе, свидетельствуют о значительном интересе к этим биомаркерам. Так, ряд исследований демонстрирует, что уровень остеопонтин в крови имеет связь со стадией фиброза печени при ХВГС и может служить предиктором прогрессирования до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [Huang и соавт., 2010; Matsue и соавт., 2015; Sobhy и соавт., 2019]. Остеопонтин рассматривается как ключевой медиатор, участвующий в активации звездчатых клеток печени, воспалении и ремоделировании ткани.

Внимание исследователей также привлекает роль иммунологических нарушений, в частности, оси PD-1/PD-L1 в патогенезе хронической вирусной инфекции и фиброгенеза. Показано, что сывороточный уровень PD-L1 может быть повышен у пациентов с ХВГС и коррелировать с активностью заболевания и стадией фиброза печени, отражая состояние иммунного истощения и супрессии [Yamagiwa и соавт., 2017; Zhou и соавт., 2019].

Трансформирующий фактор роста- β 1 является мощным профиброгенным цитокином, играющим центральную роль в активации звездчатых клеток и синтезе коллагена. Однако данные о его сывороточном уровне при ХВГС противоречивы: в одних работах отмечается повышение, в других – отсутствие различий или даже снижение по сравнению со здоровыми лицами, что, возможно, связано с фазами фиброгенеза [Mu и соавт., 2018; Márquez-Coello и соавт., 2021].

Фактор роста гепатоцитов, напротив, обладает регенеративным и антифибротическим потенциалом. Повышение его уровня рассматривается как компенсаторный ответ на повреждение печени, однако чрезмерное повышение может ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом [Porowski и соавт., 2015; Gharbia и соавт., 2022]. Динамика HGF при прогрессировании фиброза при ХВГС также требует уточнения.

Несмотря на наличие публикаций по данной тематике, степень разработанности темы остается недостаточной для внедрения этих биомаркеров в широкую клиническую практику. Анализ литературы позволяет выявить ряд существенных пробелов и противоречий:

- *Неоднородность и малый размер выборок.* Многие исследования проведены на ограниченных когортах пациентов (менее 100 человек), что снижает статистическую значимость выводов и затрудняет определение репрезентативных пороговых значений.
- *Отсутствие системности и комплексного подхода.* Большинство работ посвящено изучению одного или двух биомаркеров изолированно. Комплексный сравнительный анализ панели ключевых маркеров фиброгенеза (OPN, PD-L1, TGF- β 1, HGF) практически не представлен в литературе.
- *Недостаточность данных для Российской Федерации.* Эпидемиологические, генетические и клинические особенности течения ХВГС могут различаться в разных популяциях. Существует дефицит крупных исследований, выполненных на

российской популяции, которые оценивали бы диагностическую и прогностическую значимость указанных биомаркеров. Наиболее значимым исследованием, выполненным в нашей стране, является работа Малова С.И., включающая лиц различных этнических групп, в которой показано, что комбинация альфа-фетопротейна, остеопонтинина и глипикана-3 в крови обладает наибольшей диагностической эффективностью и позволяет прогнозировать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на ранней стадии у пациентов с гепатитом С.

▪ *Отсутствие интегральных диагностических алгоритмов.* Остается открытым вопрос создания высокоточных и доступных диагностических моделей для раннего выявления цирроза печени, основывающийся на комплексных результатах стандартных лабораторных тестов и уровнях сывороточных биомаркеров.

Учитывая вышеизложенное, можно резюмировать, что данные литературы по изучению различных маркеров фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С малочисленны, противоречивы и недостаточно систематизированы, нередко проведены на малой выборке пациентов. Все это создает необходимость дальнейшего исследования.

Цель работы

Оптимизация ранней диагностики цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С на основании выявления значимых серологических биологических маркеров фиброгенеза.

Задачи исследования

1. Выявить значимые клиничко-лабораторные показатели, ассоциированные с формированием цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С.
2. Провести сравнительный анализ показателей биологических маркеров фиброгенеза (остеопонтинина, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1, трансформирующего фактора роста- β 1, фактора роста гепатоцитов) в сыворотке крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и у больных циррозом печени в его исходе.
3. Установить пороговые значения биологических маркеров фиброгенеза в сыворотке крови для ранней диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.
4. Определить корреляционные связи между клиничко-лабораторными показателями, данными фиброэластометрии и содержанием биологических маркеров фиброгенеза.
5. Разработать алгоритм ранней диагностики цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С на основании исследования уровней биологических маркеров фиброгенеза в сыворотке крови.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на репрезентативной выборке пациентов

показана значимость биологических маркеров фиброгенеза (остеопонтина, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 и фактора роста гепатоцитов) в патогенезе хронического вирусного гепатита С.

Определены наиболее значимые клинические показатели (геморрагический синдром ($p = 0,019$), периферические отеки ($p = 0,017$), тахикардия ($p = 0,049$), спленомегалия ($p = 0,006$), телеангиэктазии ($p = 0,025$) и длительность болезни ($p = 0,003$)), лабораторные данные (снижение протромбинового индекса ($p = 0,003$), снижение количества тромбоцитов ($p = 0,008$)) и биологические маркеры (остеопонтин, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 и фактор роста гепатоцитов), ассоциированные с формированием цирроза печени. Выявлены группы пациентов с высокой и низкой вероятностью наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

Определены значимые корреляционные связи биологических маркеров фиброгенеза с клинико-лабораторными показателями и данными фиброэластометрии. Показано, что остеопонтин является маркером прогрессирования фиброза и положительно коррелирует с жесткостью печени ($p = 0,613$), лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 отражает синтетическую функцию печени, отрицательно коррелируя с общим белком ($p = -0,503$), альбумином ($p = -0,701$) и протромбиновым индексом (ПТИ, $p = -0,608$), и положительно – с международным нормализованным отношением (МНО, $p = 0,543$). Фактор роста гепатоцитов обратно коррелирует с протромбиновым индексом ($p = -0,514$), указывая на его роль в нарушении белково-синтетической функции печени.

Определена диагностическая значимость комбинации биологических маркеров фиброгенеза для ранней диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, что улучшает стратификацию пациентов

Теоретическая и практическая значимость

Результаты диссертационной работы вносят вклад в понимание ключевых звеньев фиброгенеза при хроническом вирусном гепатите С и определяют вектор дальнейших исследований. Доказанная диагностическая значимость комплекса биологических маркеров (OPN, PD-L1, HGF) служит научным обоснованием для создания новых диагностических панелей и включения их в клинические рекомендации, что позволит и дальше изучать роль биологических маркеров фиброгенеза в патогенезе цирроза печени. Это повысит эффективность раннего выявления цирроза печени, а также будет способствовать оптимизации тактики ведения пациентов.

Обоснованная в диссертации диагностическая панель биомаркеров имеет высокий потенциал для трансляции в клиническую практику в качестве инструмента ранней неинвазивной диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, а также открывает новые возможности для разработки патогенетически обоснованных методов терапии, направленных на замедление прогрессирования заболевания.

Выявленные значимые клинико-лабораторные параметры, связанные с циррозом печени, дополняют и характеризуют представление о течении хронического вирусного гепатита С на современном этапе.

Создан научно обоснованный алгоритм ранней диагностики цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С, основанный на интеграции биологических маркеров фиброгенеза (остеопонтина, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1, фактора роста гепатоцитов) и тромбоцитов в логистическую модель, что позволяет повысить точность раннего выявления цирроза печени по сравнению с традиционными методами. Данный метод будет способствовать персонализированному подходу к диагностике и лечению, что повысит качество оказания специализированной медицинской помощи.

Формула расчета вероятности наличия цирроза печени, основанная на логистической регрессии, обладает высокой чувствительностью (95%) и специфичностью (86,4%), в результате чего показано, что при значении $P_{ЦП} \geq 0,452$ диагностируется цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

Методология и методы исследования

В основу методологии исследования положен принцип доказательной медицины, реализованный через критический анализ отечественной и зарубежной литературы по инфекционным болезням, эпидемиологии, патогенезу и диагностике фиброза и цирроза печени при хроническом вирусном гепатите С с учетом современных статистических подходов к оценке диагностической значимости биологических маркеров.

Объектом исследования были пациенты с хроническим вирусным гепатитом С без цирроза и циррозом печени в его исходе, а также условно здоровые лица, выступавшие в качестве контрольной группы.

Согласно поставленной цели, были сформулированы задачи, для решения которых применялись следующие методы: наблюдение, описание, измерение с теоретическим и сравнительным анализом и обобщение.

Полученные данные были проанализированы, систематизированы, структурированы, обработаны с использованием современных статистических методов и представлены в главах диссертации, которые отражают результаты собственных исследований. На основе этого комплексного анализа были сформулированы выводы, а также представлены практические рекомендации, которые могут быть успешно интегрированы в профессиональную врачебную практику, определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Значимыми клиническими показателями, ассоциированными с формированием цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С являются: геморрагический синдром (ОШ = 39,6; $p = 0,019$), периферические отеки (ОШ = 23,8; $p = 0,017$), тахикардия (ОШ = 20,1; $p = 0,049$), спленомегалия (ОШ = 12,0; $p = 0,006$), телеангиэктазии (ОШ = 5,7; $p = 0,025$) и длительность болезни (ОШ = 1,10 за каждый год; $p = 0,003$). Значимыми лабораторными

показателями, указывающими на формирование цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С являются: снижение протромбинового индекса на каждые 10% (увеличение вероятности цирроза в 2,5 раза; $p = 0,003$) и снижение количества тромбоцитов на каждые $10 \times 10^9/\text{л}$ (увеличение вероятности цирроза в 1,1 раза; $p = 0,008$). Клинико-лабораторные предикторы позволяют четко дифференцировать больных с циррозом и без него, но не могут использоваться для ранней диагностики цирроза печени.

2. Сравнительный анализ уровней биологических маркеров фиброгенеза показал значимое их увеличение у пациентов с циррозом печени по сравнению с больными хроническим вирусным гепатитом С: остеопонтина в 3,2 раза ($p < 0,001$), лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 в 7,4 раз ($p < 0,001$) и фактора роста гепатоцитов в 1,9 раз ($p = 0,001$). Достоверных различий по уровню трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ между больными хроническим вирусным гепатитом С и пациентами с циррозом печени не выявлено.

3. Установлены пороговые значения биологических маркеров фиброгенеза, при которых у больных хроническим вирусным гепатитом С диагностируется цирроз печени: для остеопонтина ≥ 23 нг/мл (чувствительность – 65,9%, специфичность – 82,9%), для лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 ≥ 6 нг/мл (чувствительность – 63,3%, специфичность – 88,6%), для фактора роста гепатоцитов ≥ 1048 пг/мл (чувствительность – 70,5%, специфичность – 75,8%).

4. Анализ корреляционных связей продемонстрировал, что уровень остеопонтина положительно коррелирует с жесткостью печени по данным фиброэластометрии во всех группах: при хроническом вирусном гепатите С ($\rho = 0,505$; $p < 0,001$) и при циррозе печени в его исходе ($\rho = 0,684$; $p = 0,005$). Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 отрицательно коррелирует с показателями синтетической функции печени: с общим белком ($\rho = -0,503$; $p < 0,001$), альбумином ($\rho = -0,701$; $p < 0,001$) и протромбиновым индексом ($\rho = -0,608$; $p < 0,001$), а также показывает положительную связь с МНО ($\rho = 0,543$; $p < 0,001$). Для фактора роста гепатоцитов выявлена отрицательная связь с протромбиновым индексом ($\rho = -0,514$; $p < 0,001$). Значимые корреляционные связи трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ не выявлены.

5. Научно обоснован и разработан алгоритм ранней диагностики цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С на основании комбинации значимых биологических маркеров (остеопонтин, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1, фактор роста гепатоцитов) и количества тромбоцитов с использованием математической модели: расчетное значение вероятности $P_{\text{ЦП}} \geq 0,452$ свидетельствует о наличии цирроза печени.

Внедрение результатов работы в практику

По результатам диссертационной работы получен патент РФ № 2834154 от 03.02.2025 г. «Способ прогнозирования формирования цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С». Подана заявка № 2026103350 для регистрации патента «Способ диагностики цирроза печени у пациентов с хроническим

вирусным гепатитом С» от 09.02.2026 г. Поданы заявки для регистрации базы данных, а также программы для ЭВМ.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность клинического отдела инфекционной патологии, а также используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора при подготовке клинических ординаторов, аспирантов и врачей.

Результаты, полученные в ходе исследовательской работы, используются для дистанционного обучения врачей на портале ООО «Открытые медицинские коммуникации» при партнерстве ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» и аккредитованы Министерством здравоохранения РФ для получения баллов непрерывного медицинского образования.

Личное участие автора

Личное участие автора исследования заключалось в создании плана исследования и его дизайна, отборе пациентов в соответствии с критериями включения, в сборе клинических данных и наблюдении за пациентами, которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ за период обучения автора в аспирантуре. Автором работы самостоятельно выполнен в полной мере анализ зарубежных и отечественных источников по теме диссертационной работы, подготовлен и систематизирован в виде таблицы весь собранный клинический материал от пациентов, включенных в работу, проведен статистический анализ полученных данных и их интерпретация с учетом научной и клинической значимости, сформулированы научные положения работы, выводы, практические рекомендации и определены перспективы дальнейшей разработки темы. При непосредственном участии автора подготовлены статьи и другие публикации по теме работы, разработан патент. Автор лично участвовал в подготовке материалов для представления их на научных конференциях и мероприятиях. Оформление диссертационной работы выполнено непосредственно автором.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов определяется дизайном исследования, который соответствует поставленной цели и задачам, репрезентативным объемом проанализированных данных, корректным применением современных статистических методов для их анализа.

В процессе выполнения диссертационной работы материалы исследования были представлены на следующих научно-практических мероприятиях:

1. Научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (29-30 мая 2024 года, Москва).

2. IV Ежегодная Конференция по инфекционным болезням «Покровские Чтения» (1-2 ноября 2024 года, Москва).

3. XVII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» - конгресс с международным участием (24-26 марта 2025 года, Москва).

4. Научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (15-16 мая 2025 года, Москва).

5. V Ежегодная Конференция по инфекционным болезням «Покровские Чтения» (27-28 октября 2025 года, Москва).

6. Московская научно-практическая конференция по инфекционным болезням «Актуальная инфекционная патология: диагностика, лечение, профилактика» (18-19 декабря 2025 года, Москва).

Диссертационная работа представлена и рекомендована к защите на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора от 03.03.2026 г., протокол № 111.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной научно-квалификационной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2, 3 и 7 паспорта специальности.

Публикации

Научные положения и результаты диссертационного исследования изложены в 16 публикациях, в том числе 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 7 глав (обзор литературы, описание материалов и методов, 5 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, который содержит 180 источников (из них 20 отечественных, 160 – зарубежных авторов). Диссертация проиллюстрирована 26 таблицами, 33 рисунками, 4 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Набор пациентов для включения в исследование осуществляли на следующих

клинических базах с 01.10.2023 г. по 31.03.2025 г.: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы», Научно-консультативный клинико-диагностический центр ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в рамках НИР на 2020-2025 гг. «Клинико-эпидемиологические, иммунопатогенетические аспекты современного течения острых и хронических инфекций у детей и взрослых, оптимизация тактики ведения пациентов и профилактики заболеваний» [УДК 616-053:2; НИОКТР АААА-А21-121011890140-6].

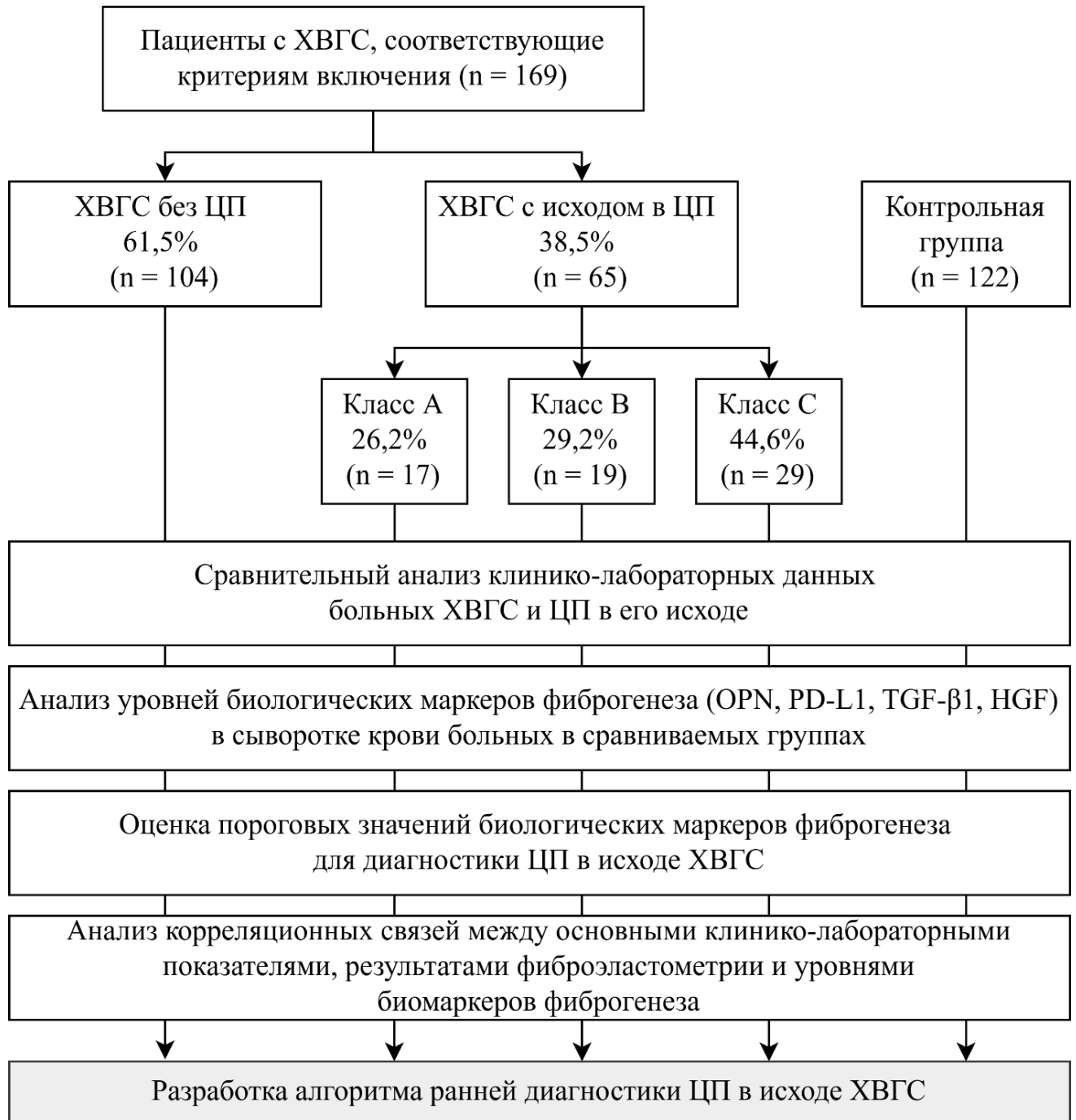
Исследование проведено после получения одобрения локального этического комитета ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол №137 от 26 сентября 2023 г.) в полном соответствии с требованиями российского законодательства и международных этических стандартов. Также протокол исследования согласован и одобрен локальными этическими комитетами ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» и ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ».

Исследование выполнено в формате проспективного, открытого, наблюдательного исследования с последовательным применением клинико-лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических, инструментальных и статистических методов. В исследование включены 169 пациентов: из них 99 мужчин (58,6%) и 70 женщин (41,4%). Медиана возраста пациентов составила 45 [39; 55] лет. Также была сформирована контрольная группа условно здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту ($n = 122$). Набор контрольной группы проводился проспективно и параллельно с набором основной группы в течение всего периода исследования.

Критерии включения в исследование: 1) подтвержденный диагноз ХВГС (данные анамнеза, а также маркеры HCV-инфекции методом ИФА (anti-HCV) и наличие РНК HCV методом ПЦР); 2) возраст: от 18 до 75 лет; 3) отсутствие в анамнезе любой этиотропной терапии ХВГС; 4) отсутствие ВИЧ-инфекции; 5) отсутствие туберкулеза; 6) отсутствие беременности; 7) отсутствие употребления пациентами психоактивных веществ за 6 месяцев до включения в исследование; 8) наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) отсутствие лабораторных и анамнестических данных, указывающих на ХВГС; 2) возраст младше 18 лет и старше 75 лет; 3) наличие хронического вирусного гепатита другой этиологии; 4) наличие любой соматической патологии в стадии декомпенсации; 5) наличие онкологических заболеваний, включая рак печени; 6) наличие любых других инфекционных заболеваний, в т.ч. ВИЧ-инфекции, туберкулеза; 7) наличие аутоиммунных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов, ревматических болезней, в т.ч. требующих приема глюкокортикостероидов, химиотерапии, иммуно-биологических препаратов; 8) злоупотребление наркотическими и психоактивными веществами в течение 6 месяцев до включения в исследование; 9) беременность; 10) отказ от участия в исследовании.

Дизайн исследования приведен на *Рисунке 1*.



Примечание: ХВГС – хронический вирусный гепатит С, ЦП – цирроз печени; OPN – остеопонтин; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста-β1, HGF – фактор роста гепатоцитов. Подготовлено с помощью <https://app.diagrams.net>.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Объем проведенных клинико-лабораторных и инструментальных исследований представлен в *Таблице 1*.

Таблица 1 – Объем проведенных работ и методы исследования

Методы исследования	Характеристика исследований	Объем
Клинические	Работа с медицинской документацией	169
	Анкетирование	122
	Сбор анамнеза и жалоб, физикальный осмотр	169
Лабораторные	Клинический анализ крови	291
	Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, ГГТП, ЩФ, общий белок, альбумин, белковые фракции)	291
	Коагулограмма (ПТИ, МНО)	291
Иммунологические	Антитела к вирусу гепатита С суммарные (anti-HCV), качественное определение, ИФА	169
	Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), качественное определение, ИФА	169
	Антитела к 1 и 2 типу ВИЧ и антигена р24 (anti-HIV1,2/Ag p24), качественное определение, ИФА	169
	Концентрация остеопонтина, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1, трансформирующего фактора роста-β1, фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови, ИФА	291
Молекулярно-генетические	Качественное определение РНК вируса гепатита С в плазме крови, МАНК (полимеразная цепная реакция с детекцией в реальном времени)	169
	Количественное определение РНК вируса гепатита С в плазме крови, МАНК (полимеразная цепная реакция с детекцией в реальном времени)	104
	Генотипирование ВГС, МАНК (полимеразная цепная реакция с детекцией в реальном времени)	83
Инструментальные	УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ	169
	Фиброэластометрия	122
	КТ, МРТ брюшной полости (по показаниям)	35
Статистический метод	Статистическую обработку проводили с применением программного обеспечения StatTech v. 4.10.3 (© ООО “Статтех”, Россия). Ввиду отклонения распределения количественных переменных от нормального, их описание осуществлялось посредством медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1–Q3]. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.	

Примечание: ИФА – иммуноферментный анализ, МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Значимые клинико-лабораторные показатели, ассоциированные с формированием цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С

Из числа соответствующих критериям включения 169 пациентов было сформировано 2 группы: больные ХВГС ($n = 104$) и пациенты с циррозом печени в его исходе (ХВГС-ЦП), $n = 65$. Во всех изучаемых группах преобладали лица мужского пола. Медиана возраста больных ХВГС составила 43,5 [37,0; 54,0] лет, пациентов с ЦП – 48,0 [42,0; 59,0] лет, что было статистически достоверно при апостериорном сравнении ($p = 0,002$) и косвенно указывает на роль временного фактора в формировании ЦП; медиана возраста здоровых лиц из контрольной группы ($n = 122$) составила 45,0 [40,0; 56,0] лет. Возраст пациентов из разных групп (как ХВГС, так и ХВГС-ЦП) значимо не отличался от возраста условно здоровых лиц.

Наиболее частым предполагаемым путем инфицирования были медицинские манипуляции (выявлены у 62,1% лиц).

Установлена статистически значимая разница в медиане длительности заболевания с момента предполагаемого инфицирования: 10 лет в группе ХВГС против 24 лет в группе ХВГС-ЦП ($p < 0,001$).

Чаще всего у пациентов встречалась сопутствующая патология ЖКТ (37,9%, $n = 64$), болезни сердечно-сосудистой системы (30,8%, $n = 52$), эндокринные болезни (16,0%, $n = 27$), болезни мочевыделительной системы (14,2%, $n = 24$). Частота сопутствующей патологии была достоверно выше у пациентов с ЦП (87,7%), чем при ХВГС (62,5%) ($p < 0,001$).

При анализе распределения больных по уровню вирусной нагрузки (ВН), установили, что низкая ВН (до 10^4 МЕ/мл) регистрировалась более чем в 3 раза чаще у пациентов с ЦП по сравнению с больными ХВГС ($p = 0,008$). Отмечено значимое снижение медианы ВН у больных ЦП по сравнению с ХВГС (более чем в 5 раз, $p = 0,015$). Более чем у половины (51,8%) больных регистрировали генотип 1 вируса гепатита С (ВГС). Частота встречаемости различных генотипов у больных ХВГС и ХВГС-ЦП значимо не различалась ($p = 0,855$).

Среди пациентов с ХВГС, которым проводилась фиброэластометрия, у большинства (68,4%) был выявлен фиброз начальной стадии (F0-F1).

Изучили клинико-лабораторные особенности ХВГС и ХВГС с исходом в ЦП. Многофакторный регрессионный анализ выявил шесть клинических предикторов формирования ЦП в исходе ХВГС: геморрагический синдром (ОШ = 39,6; $p = 0,019$), периферические отеки (ОШ = 23,8; $p = 0,017$), тахикардия (ОШ = 20,1; $p = 0,049$), спленомегалия (ОШ = 12,0; $p = 0,006$), телеангиэктазии (ОШ = 5,7; $p = 0,025$) и длительность болезни (ОШ = 1,099 за каждый год; $p = 0,003$).

Из всего спектра лабораторных показателей многофакторный анализ выделил два независимых предиктора ЦП: снижение протромбинового индекса

(ОШ = 1,095 на 1% снижения; $p = 0,003$) и снижение количества тромбоцитов (ОШ = 1,013 на $1 \times 10^9/\text{л}$ снижения; $p = 0,008$).

Значимым ранним клиническим предиктором формирования компенсированного ЦП у больных ХВГС является только длительность заболевания: ОШ составило 1,143 ($p = 0,004$) за каждый год. Достоверных ранних лабораторных предикторов формирования компенсированного ЦП у больных ХВГС не выявлено, что подчеркивает необходимость поиска новых ранних лабораторных биологических маркеров цирроза печени.

Сравнительный анализ уровней биологических маркеров фиброгенеза у больных хроническим вирусным гепатитом С и у больных циррозом печени в его исходе

В сыворотке крови пациентов методом ИФА определяли концентрации остеопонтинина (OPN), лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1), трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и фактора роста гепатоцитов (HGF) – Таблица 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика уровней биологических маркеров фиброгенеза у здоровых лиц, больных хроническим вирусным гепатитом С и пациентов с циррозом печени в его исходе

Биомаркер	Здоровые лица (n=122) Me [Q1-Q3]	ХВГС (n=104) Me [Q1-Q3]	ХВГС-ЦП (n=65) Me [Q1-Q3]	p-значение
	(1)	(2)	(3)	
OPN (нг/мл)	5,55 [3,73 – 9,28]	9,14 [4,92 – 18,15]	29,50 [12,74 – 62,50]	$p < 0,001$ $p(1 - 2) = 0,014$ $p(1 - 3) < 0,001$ $p(2 - 3) < 0,001$
PD-L1 (нг/мл)	0,44 [0,30 – 1,28]	0,83 [0,26 – 4,48]	6,15 [3,42 – 11,04]	$p < 0,001$ $p(1 - 2) = 0,327$ $p(1 - 3) < 0,001$ $p(2 - 3) < 0,001$
TGF-$\beta 1$ (пг/мл)	1173,30 [761,65 – 1966,60]	4366,70 [2540,00 – 7100,00]	4320,00 [1397,00 – 9328,00]	$p < 0,001$ $p(1 - 2) < 0,001$ $p(1 - 3) < 0,001$ $p(2 - 3) = 0,354$
HGF (пг/мл)	367,75 [49,83 – 728,80]	688,65 [462,50 – 978,00]	1369,50 [924,25 – 1900,25]	$p < 0,001$ $p(1 - 2) < 0,001$ $p(1 - 3) < 0,001$ $p(2 - 3) = 0,001$

Показано, что уровень *OPN* у больных ХВГС был выше в 1,6 раз по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,014$), а у пациентов с ЦП – выше в 3,2 раза

по сравнению с лицами с ХВГС ($p < 0,001$) и в 5,3 раза выше, чем у здоровых ($p < 0,001$).

Содержание *PD-L1* было выше почти в 2 раза у больных ХВГС по сравнению со здоровыми лицами, однако это увеличение было статистически не значимым ($p = 0,327$). При этом у больных с ЦП его уровень был значимо выше в 7,4 раза по сравнению с пациентами с ХВГС ($p < 0,001$), и в 14,3 раза больше, чем у здоровых ($p < 0,001$).

Установлено, что концентрация *TGF- β 1* была достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению со здоровыми лицами и у больных с ХВГС, и у пациентов с ЦП, но значимо ($p = 0,354$) не различалась между этими группами больных. Следовательно, *TGF- β 1* не является значимым диагностическим биомаркером цирроза.

Уровень *HGF* у пациентов с ХВГС был в 1,8 раз выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Содержание этого биомаркера было почти в 2 раза выше у больных с ЦП по сравнению с пациентами с ХВГС ($p = 0,001$) и в 3,7 раз выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$).

При анализе уровня биомаркеров в зависимости от класса ЦП по Child-Pugh установлены значимые различия только для *PD-L1*: у пациентов ЦП класса А показатель был в 2,0 раза меньше, чем у больных ЦП класса С ($p = 0,019$), а у пациентов ЦП класса В показатель был ниже в 10,8 раз по сравнению с больными ЦП класса С ($p = 0,011$). Но у пациентов с ЦП класса А и класса В уровни *PD-L1* статистически значимо не различались ($p = 0,555$).

Выявлено, что содержание всех биомаркеров (*OPN*, *PD-L1*, *TGF- β 1* и *HGF*) не зависит от половозрастных характеристик пациентов, а также генотипа ВГС.

Резюмируя, можно отметить, что при формировании ЦП происходит статистически значимое нарастание только трех биомаркеров из четырех изучаемых – *OPN*, *PD-L1* и *HGF*.

Пороговые значения биологических маркеров фиброгенеза в сыворотке крови для ранней диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С

Изучили дискриминационную способность биомаркеров в диагностике ЦП у пациентов с ХВГС с помощью метода построения ROC-кривых (Рисунок 2). Разделяющее значение признака в точке cut-off определяли на основе максимального значения индекса Юдена. Площадь в диапазоне от 0,7 до 0,8 соответствовала приемлемой диагностической возможности, от 0,8 до 0,9 – отличной, а более 0,9 – выдающейся диагностической возможности (Mandrekar, 2010).

Площадь под кривой (AUC) для *OPN* составила 0,768 (95%-й ДИ: 0,673 – 0,863), что было статистически значимо ($p < 0,001$). Пороговое значение *OPN* для диагностики ЦП в точке cut-off составило 23,0 нг/мл. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 65,9% и 82,9% соответственно.

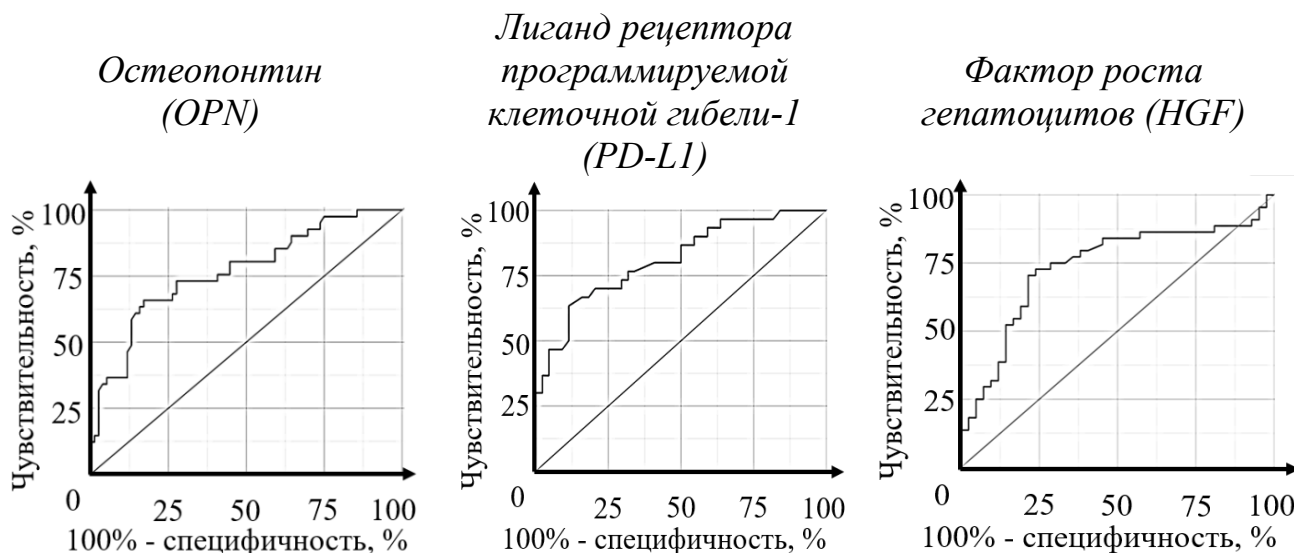


Рисунок 2 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С от концентрации биологических маркеров фиброгенеза в сыворотке крови

AUC для *PD-L1* равна 0,811 (95%-й ДИ: 0,706 – 0,917), что было статистически достоверно ($p < 0,001$). Пороговое значение PD-L1 в точке cut-off – 6,0 нг/мл. Чувствительность полученной модели составила 63,3%, специфичность – 88,6%.

Площадь под ROC-кривой для *HGF* была равна 0,737 (95%-й ДИ: 0,632 – 0,842), что было статистически значимо ($p < 0,001$). Пороговое значение HGF в точке cut-off составило 1048,0 пг/мл. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 70,5% и 75,8% соответственно.

Учитывая отсутствие разницы в концентрациях TGF- β 1 у пациентов с ХВГС и у больных ЦП, можно сделать вывод, что TGF- β 1 не является значимым диагностическим маркером цирроза печени. Это было подтверждено с помощью ROC-анализа: AUC составила 0,547 (95%-й ДИ: 0,431 – 0,663), что было статистически незначимо ($p = 0,432$).

Корреляционные связи между биологическими маркерами фиброгенеза и основными лабораторно-инструментальными параметрами

Для изучения связи лабораторных и инструментальных (фиброэластометрия) показателей и содержания биомаркеров, а также зависимости между разными биологическими маркерами были рассчитаны коэффициенты корреляции Спирмена (ρ) между уровнем биомаркера и соответствующим показателем. Анализ выполнялся отдельно для группы пациентов ХВГС ($n = 104$), пациентов с ХВГС-ЦП ($n = 65$), а также для объединенной группы ХВГС + ХВГС-ЦП ($n = 169$).

Анализ корреляций у пациентов с ХВГС без цирроза между биомаркерами показал наличие значимой отрицательной связи между PD-L1 и HGF ($\rho = -0,469$; $p = 0,005$). Данный феномен отражает баланс патогенетических процессов на ранних стадиях заболевания: можно предположить, что иммунорегуляторные

(PD-L1) и регенераторные (HGF) процессы могут находиться в состоянии динамического противовеса. В группе ХВГС-ЦП значимых корреляций между биологическими маркерами фиброгенеза не выявлено. В объединённой группе (ХВГС без ЦП, ХВГС с ЦП) показано усиление корреляционных связей, что подтверждает возрастающую взаимозависимость маркеров при прогрессировании заболевания. Кроме этого, выявлена прямая корреляционная связь между PD-L1 и OPN ($\rho = 0,462$; $p < 0,001$), что может свидетельствовать о совместной регуляции иммуновоспалительного ответа и процесса фиброгенеза при ХВГС и указывает на существование общих регуляторных механизмов, контролирующих как иммуновоспалительный ответ, так и процессы фиброгенеза.

OPN наиболее тесно ассоциирован с прогрессированием фиброза. Его уровень положительно коррелирует с жесткостью печени по данным ФЭМ во всех группах больных: при хроническом вирусном гепатите С ($\rho = 0,505$; $p < 0,001$) и при циррозе печени в его исходе ($\rho = 0,684$; $p = 0,007$).

PD-L1 отрицательно связан с показателями синтетической функции печени: с общим белком ($\rho = -0,503$; $p < 0,001$), альбумином ($\rho = -0,701$; $p < 0,001$) и протромбиновым индексом ($\rho = -0,608$; $p < 0,001$), а также показывает положительную связь с МНО ($\rho = 0,543$; $p < 0,001$) в общей когорте.

HGF демонстрирует значимую отрицательную связь с протромбиновым индексом ($\rho = -0,514$; $p < 0,001$).

Важно отметить отсутствие значимых корреляционных связей для *TGF- β 1* – не выявлено корреляций ни с лабораторно-инструментальными показателями, ни с другими биомаркерами.

Следует подчеркнуть, что каждый из исследованных биомаркеров отражает различные аспекты формирования ЦП. OPN выступает как маркер фиброгенеза и ремоделирования ткани печени. PD-L1 и HGF значимо связаны с показателями синтетической функции печени и явлениями гиперспленизма. Отсутствие значимых корреляций для *TGF- β 1* подчеркивает ограниченную диагностическую ценность этого белка.

Алгоритм ранней диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С

Наиболее точно определить наличие ЦП позволяет лишь комбинация биомаркеров. Поэтому требуется формула, которая бы учитывала все эти биомаркеры, а также и другие уже известные и активно применяемые стандартные показатели крови. Ранее было показано, что значимыми лабораторными предикторами ЦП являются количество тромбоцитов и МНО. Для построения диагностической модели в качестве дополнительного параметра к биомаркерам фиброгенеза был выбран именно уровень тромбоцитов в клиническом анализе крови, что обусловлено доступностью этого показателя в рутинной клинической практике и объективностью количественной оценки. МНО не включалось в связи с потенциальной вариабельностью этого параметра.

С помощью метода логистической регрессии построили модель, которая учитывает OPN, PD-L1, HGF и тромбоциты. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P_{\text{ЦП}} = \frac{1}{(1 + e^{-z})}, \quad (1)$$

$$z = 0,259 + 0,049x[\text{OPN}] + 0,466x[\text{PD-L1}] + 0,002x[\text{HGF}] - 0,033x[\text{PLT}],$$

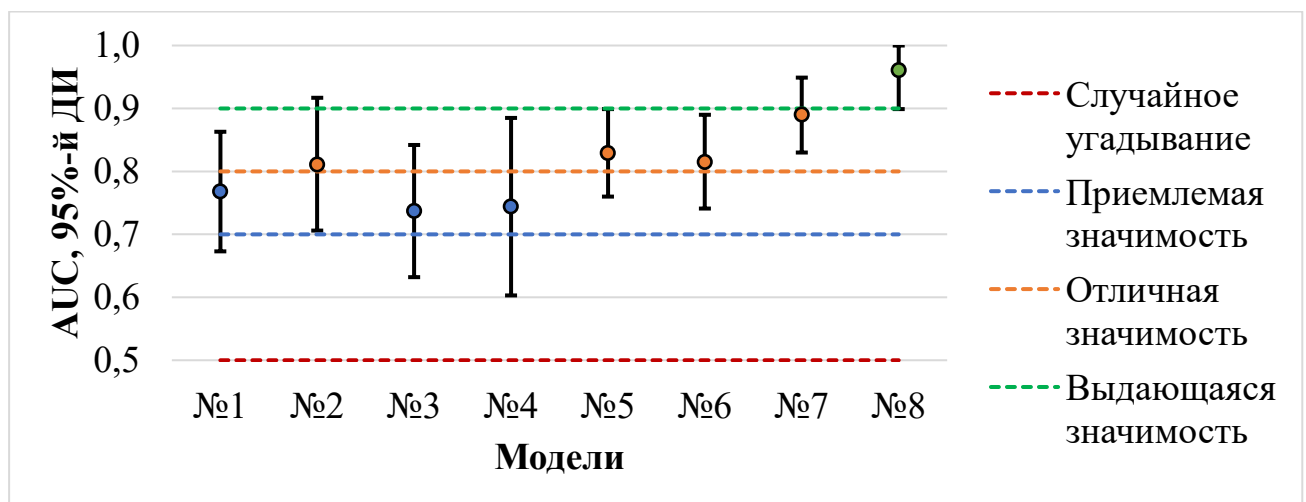
где $P_{\text{ЦП}}$ – вероятность наличия ЦП в исходе ХВГС;

e – основание натурального логарифма; математическая константа, примерно равная 2,72;

z – значение логистической функции;

OPN , $PD-L1$, HGF – сывороточные концентрации соответствующих биомаркеров; PLT – содержание тромбоцитов в крови (клеток, $\times 10^9/\text{л}$).

Полученная регрессионная модель (Формула 1) с точки зрения соответствия прогнозируемых событий при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 82,7%. Площадь под ROC-кривой составила 0,961 (95%-й ДИ: 0,899 – 1,000), что было статистически значимо ($p < 0,001$). Пороговое значение вероятности $P_{\text{ЦП}}$ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,452. Чувствительность полученной модели составила 95,0%, специфичность – 86,4%. На Рисунок 3 приведено сравнение показателей ROC-анализа для различных диагностических моделей.

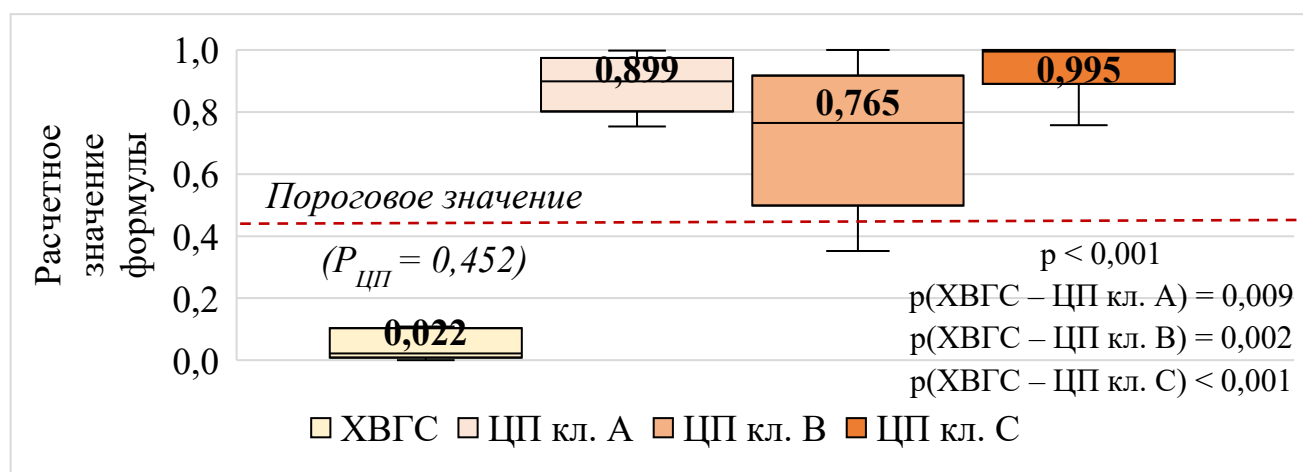


Примечание: предикторами логистических моделей являются №1 – OPN; №2 – PD-L1; №3 – HGF; №4 – OPN, PD-L1, HGF; №5 – PLT; №6 – APRI; №7 – FIB-4; №8 – OPN, PD-L1, HGF, PLT; ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 3 – Сравнение площадей под ROC-кривой диагностических моделей цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С

Установлено, что для модели, учитывающей 3 биомаркера и тромбоциты (модель №8 – Рисунок 3), 95%-й ДИ не перекрывается с аналогичными ДИ большей части других моделей (№1, №3, №4, №6 – Рисунок 3), а значит предложенный способ диагностики ЦП в исходе ХВГС можно считать статистически значимым ($p < 0,05$) при сравнении с этими моделями. ДИ нашей модели перекрывается с ДИ моделей №2 (содержащей PD-L1) и №7 (индекс FIB-4), однако данные модели имеют более широкий ДИ, а также их показатель AUC меньше AUC модели, содержащей OPN, PD-L1, HGF, PLT (№8 – Рисунок 3).

Изучили, как меняются значения $R_{\text{ЦП}}$ у пациентов с ХВГС и у больных ЦП различных классов (Рисунок 4).

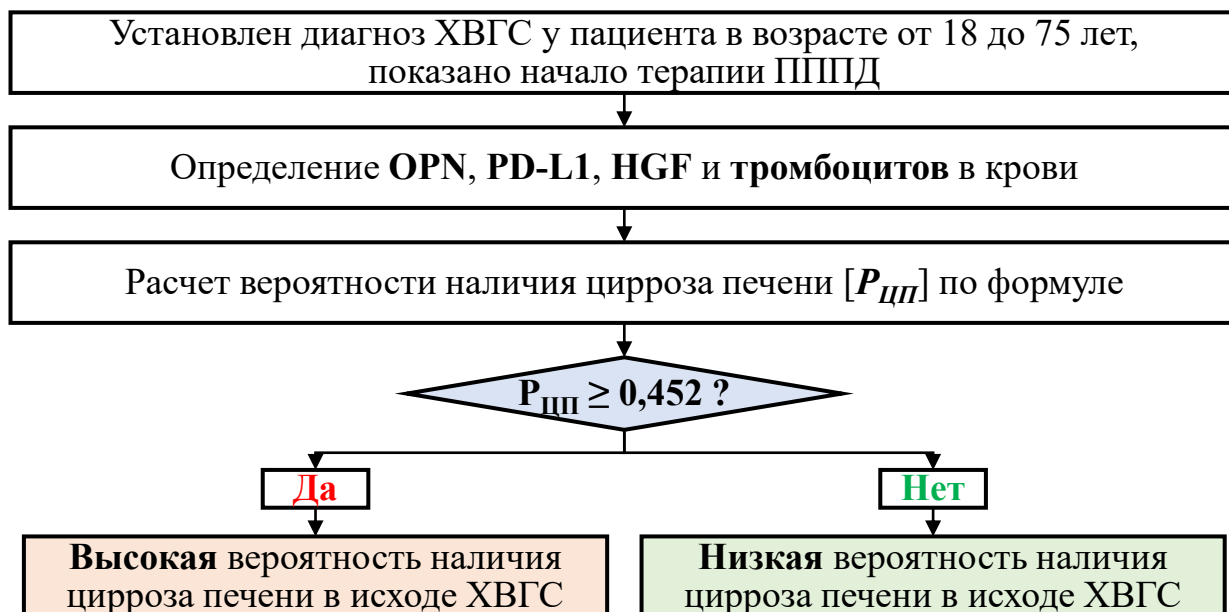


Примечание: указаны значения медиан. Различия в значениях формулы у пациентов разных классов ЦП не были статистически достоверными.

Рисунок 4 – Значение логистической функции ($R_{\text{ЦП}}$) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и у больных разными классами цирроза печени

Как видно на диаграмме (Рисунок 4), вероятность $R_{\text{ЦП}}$ значимо выше порогового значения уже у больных ЦП класса А по сравнению с пациентами с ХВГС ($p = 0,009$). Это свидетельствует о том, что даже на ранних стадиях процесса, когда клиническая картина малосимптомна или очень скудна, предложенная формула позволяет выявлять больных ЦП, а значит предложенный способ можно использовать для ранней диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

На основе разработанной модели предложен алгоритм диагностики цирроза печени (Рисунок 5). При $R_{\text{ЦП}} \geq 0,452$ рекомендуется безотлагательное начало противовирусной терапии, выполнение ФЭМ и эзофагогастродуоденоскопии в приоритетном порядке, а также диспансерное наблюдение не реже двух раз в год. При $R_{\text{ЦП}} < 0,452$ вероятность цирроза расценивается как низкая, что позволяет проводить обследование и лечение в плановом порядке.



Примечание: ПППД – препараты прямого противовирусного действия; $P_{ЦП}$ – вероятность наличия ЦП в исходе ХВГС; OPN – остеоопонтин; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1; HGF – фактор роста гепатоцитов.

Рисунок 5 – Алгоритм диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С

Выводы

1. Установлено, что формирование цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С ассоциировано с клиническими предикторами, среди которых наибольшую силу связи демонстрируют геморрагический синдром (ОШ = 39,6; $p = 0,019$), периферические отеки (ОШ = 23,8; $p = 0,017$), тахикардия (ОШ = 20,1; $p = 0,049$), спленомегалия (ОШ = 12,0; $p = 0,006$), телеангиэктазии (ОШ = 5,7; $p = 0,025$) и длительность болезни (ОШ = 1,10 за каждый год; $p = 0,003$), а также с лабораторными маркерами синтетической функции печени (снижение протромбинового индекса на каждые 10% – ОШ = 2,48; $p = 0,003$) и гиперспленизмом (снижение количества тромбоцитов на каждые $10 \times 10^9/\text{л}$ – ОШ=1,14; $p = 0,008$).

2. Выявлено значимое повышение содержания биологических маркеров фиброгенеза у пациентов с циррозом печени по сравнению с больными хроническим вирусным гепатитом С: остеоопонтин – 29,50 [12,74 – 62,50] нг/мл против 9,14 [4,92 – 18,15] нг/мл ($p < 0,001$), лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 - 6,15 [3,42 – 11,04] нг/мл против 0,83 [0,26 – 4,48] нг/мл ($p < 0,001$), фактор роста гепатоцитов – 1369,50 [924,25 – 1900,25] пг/мл против 688,65 [462,50 – 978,00] пг/мл ($p < 0,001$), соответственно.

3. Определены пороговые значения биологических маркеров фиброгенеза, которые указывают на высокую вероятность наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С: остеоопонтин ≥ 23 нг/мл, лиганд рецептора

программируемой клеточной гибели-1 ≥ 6 нг/мл, фактор роста гепатоцитов ≥ 1048 пг/мл.

4. При анализе корреляционных связей установлено, что остеопонтин является наиболее значимым маркером, положительно коррелирующим с жесткостью тканей печени ($\rho = 0,613$), свидетельствуя о прогрессировании фиброза. Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 демонстрирует обратные связи с параметрами синтетической функции печени (общий белок – $\rho = -0,503$, альбумин – $\rho = -0,701$, ПТИ – $\rho = -0,608$) и прямую связь с МНО ($\rho = 0,543$; $p < 0,001$). Фактор роста гепатоцитов обратно коррелирует с протромбиновым индексом ($\rho = -0,514$; $p < 0,001$), указывая на его роль в нарушении белково-синтетической функции печени.

5. Разработан алгоритм ранней диагностики цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С, основанный на интеграции значимых биологических маркеров фиброгенеза (остеопонтин, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1, фактора роста гепатоцитов) и количества тромбоцитов в логистическую модель. ROC-анализ показал высокую чувствительность (95,0%) и специфичность (86,4%), площадь под кривой составила 0,961 (95%-й ДИ: 0,899 – 1,000, $p < 0,001$).

Практические рекомендации

1. Рекомендуется включить определение сывороточных биологических маркеров (остеопонтин, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1, фактор роста гепатоцитов) в алгоритм обследования пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, особенно при невозможности или ограниченной доступности фиброэластометрии.

2. Для раннего выявления пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и высоким риском формирования цирроза печени рекомендуется использовать разработанную диагностическую модель, основанную на определении комбинации сывороточных уровней биологических маркеров и количества тромбоцитов.

3. Пациентам с хроническим вирусным гепатитом С и высокой вероятностью наличия цирроза печени ($P_{цп} \geq 0,452$) рекомендуется безотлагательное назначение противовирусной терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Изучение влияния сопутствующих болезней различных органов и систем (включая онкологические заболевания, ВИЧ-инфекцию и туберкулез) и внешних факторов (употребление наркотиков, алкоголя, курения, лекарств) на уровень биомаркеров в сыворотке. Это позволит включить в алгоритм большее количество больных, уточнить референсные значения биомаркеров и повысить специфичность прогностической модели.

2. Оценка динамики биомаркеров на фоне противовирусной терапии и их прогностической ценности для регресса фиброза, а также оценка их способности предсказывать риск развития цирроза и его осложнений (в том числе гепатоцеллюлярной карциномы) в течение будущих 5-10 лет.

3. Углубленное изучение молекулярных механизмов участия биомаркеров в фиброгенезе печени. Это может открыть новые мишени для антифибротической терапии.

Список публикаций по теме диссертации

1. Прогностическая значимость сывороточных биомаркеров при хроническом гепатите С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 7(79). – С. 28-34. – DOI 10.18565/therapy.2024.7.28-34.

2. Биомаркеры фиброза и цирроза печени при хроническом гепатите С. Клинико-патологические аспекты / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева, Х. Г. Омарова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 94-100. – DOI 10.18565/epidem.2024.14.4.94-100.*

3. Значение биомаркеров как предикторов риска развития цирроза печени в исходе хронического гепатита С (обзор литературы) / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2024. – Т. 8, № 11. – С. 654-660. – DOI 10.32364/2587-6821-2024-8-11-8.*

4. Клинико-лабораторная характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С на современном этапе / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Терапия. – 2025. – Т. 11, № 9(91). – С. 7-15. – DOI 10.18565/therapy.2025.9.7-15.

5. Особенности современного течения хронического гепатита С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева, Х. Г. Омарова // Лечащий врач. – 2026. – Т. 29, № 1. – С. 81-87. – DOI 10.51793/OS.2026.29.1.012.*

6. Биомаркеры при хроническом гепатите С / В. В. Макашова, Х. Г. Омарова, Ж. Б. Понежева, **Н. А. Терешкин** [и др.] // Сборник тезисов III Ежегодной конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения", Москва, 30–31 октября 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2023. – С. 41.

7. Маркеры фиброза печени у больных хроническим гепатитом с и циррозом печени / В. В. Макашова, Х. Г. Омарова, Ж. Б. Понежева, **Н. А. Терешкин** [и др.] // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания : Материалы X Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, Сочи, 07–10 ноября 2023 года. – Сочи: Индивидуальный предприниматель Кабанов Виктор Болеславович (Издательство "Новация"), 2023. – С. 142-144.

8. Актуальность некоторых биомаркеров у больных с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 25–27 марта 2024 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2024. – С. 196.

9. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням

*Входит в перечень журналов ВАК для публикации основных научных результатов диссертации по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

имени академика В.И. Покровского, Москва, 25–27 марта 2024 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2024. – С. 195-196.

10. Значимость определения биомаркеров у больных с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова [и др.] // Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний - 2024 : Сборник тезисов Научно-практической конференции молодых учёных и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, 29–30 мая 2024 года. – Москва: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. – С. 73-74.

11. Уровень трансформирующего фактора роста бета-1 в сыворотке крови у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита с / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова [и др.] // Вирусные гепатиты - достижения и новые перспективы : Сборник тезисов XIV Всероссийской конференции с международным участием, Москва, 12–13 сентября 2024 года. – Москва: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. – С. 88.

12. Значимость определения некоторых биомаркеров цирроза печени при хроническом гепатите С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Сборник тезисов IV Ежегодной конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения", Москва, 01–02 ноября 2024 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2024. – С. 65.

13. Прогностическая значимость биомаркеров развития цирроза печени в исходе хронического гепатита С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания : Сборник материалов XI Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, Сочи, 05–08 ноября 2024 года. – Краснодар: ИП Кабанов В.Б. (издательство "Новация"), 2024. – С. 196-198.

14. Сравнительная клинко-лабораторная характеристика амбулаторных и стационарных больных хроническим гепатитом С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XVII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 24–26 марта 2025 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2025. – С. 202.

15. Перспективы использования биомаркеров для ранней диагностики цирроза печени в исходе хронического гепатита С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова [и др.] // Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний - 2025 : Сборник тезисов Научно-практической конференции молодых учёных и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, 15-16 мая 2024 года. – Москва: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2025. – С. 66-67.

16. Фактор роста гепатоцитов как предиктор риска развития цирроза печени в исходе хронического гепатита С / **Н. А. Терешкин**, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова, Ж. Б. Понежева // Сборник тезисов V Ежегодной конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения", Москва, 27–28 октября 2025 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2025. – С. 81.