

Федеральное бюджетное учреждение науки  
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и  
благополучия человека  
(ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора)

*На правах рукописи*

Терешкин Никита Андреевич

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

3.1.22. Инфекционные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Макашова Вера Васильевна

Москва – 2026

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1 Фиброз и цирроз печени как исходы хронического вирусного гепатита С .....	17
1.2 Современные диагностические биологические маркеры прогрессирующего фиброза и цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С .....	28
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1 Материалы и дизайн исследования.....	45
2.2 Методы исследования.....	48
ГЛАВА 3. ЗНАЧИМЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФОРМИРОВАНИЕМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С.....	54
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ УРОВНЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФИБРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЕГО ИСХОДЕ .....	71
ГЛАВА 5. ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФИБРОГЕНЕЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С.....	82
ГЛАВА 6. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ БИОЛОГИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ ФИБРОГЕНЕЗА И ОСНОВНЫМИ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ.....	93
ГЛАВА 7. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С .....	101

7.1 Диагностика цирроза печени на основании анализа сывороточных биологических маркеров фиброгенеза.....	101
7.2 Алгоритм диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.....	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	122
ВЫВОДЫ .....	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы 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 (ВОЗ) представила глобальную цель – ликвидировать ХВГС как серьезную угрозу общественному здравоохранению к 2030 г. В соответствии с этим ВОЗ определила следующие задачи по его элиминации: снижение заболеваемости новыми хроническими формами инфекции на 90%, снижение уровня смертности на 65% и лечение более 80% пациентов [55].

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 (ГЦК) [46, 103, 142]. Кроме того, на современном этапе гепатит С принято считать системным заболеванием, включающим не только повреждение печени, но и внепеченочные проявления [139, 155].

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) доступны не во всех лечебных учреждениях. Кроме того, имеющиеся способы определяют уже сформировавшийся цирроз, клинические признаки которого часто говорят о развитии декомпенсации.

Следовательно, перед практическим здравоохранением стоит задача поиска новых ранних методов диагностики цирроза. По данным различных исследований, в качестве биологических маркеров исходов течения гепатита С изучаются микроРНК, однонуклеотидные полиморфизмы различных генов и другие

показатели. Наиболее оптимальным и менее затратным является определение различных биомаркеров в сыворотке крови. Данные литературы свидетельствуют о том, что актуальными маркерами могут являться остеопонтин [123, 145, 150], лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 [75, 153], трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 [48, 99] и фактор роста гепатоцитов [85, 140].

Таким образом, актуальность исследования определена широким распространением вирусного гепатита С, высокой частотой формирования на его фоне цирроза печени и отсутствием методов ранней диагностики. Несмотря на достигнутые успехи в создании новых препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) и почти стопроцентную эффективность противовирусной терапии, крайне важной является ранняя диагностика заболевания и его осложнений. Таким образом, 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 [13]. 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- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 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 [123, 145, 150]. 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 [75, 153].

Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 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 [48, 99].

Фактор роста гепатоцитов (HGF), напротив, обладает регенеративным и антифибротическим потенциалом. Повышение его уровня рассматривается как компенсаторный ответ на повреждение печени, однако чрезмерное повышение может ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом [85, 140]. 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- $\beta$ 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. Одним из исследований, выполненных в нашей стране, является диссертационная работа Малова С.И., который показал, что комбинация альфа-фетопротеина, 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 [12]. При этом в данное исследование были включены лица различных этнических групп (русские, якуты и халха-монголы).

- Отсутствие интегральных диагностических алгоритмов. Вопрос о том, как оптимально комбинировать информацию об уровнях сывороточных биомаркеров с данными стандартных лабораторных тестов и инструментальных методов для создания высокоточных и доступных диагностических моделей для раннего выявления цирроза печени, остается открытым.

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

### **Цель исследования**

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

## Задачи исследования

1. Выявить значимые клинико-лабораторные показатели, ассоциированные с формированием цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С.
2. Провести сравнительный анализ показателей биологических маркеров фиброгенеза (остеопонтина, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1, трансформирующего фактора роста- $\beta$ 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 клинико-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 ( $\rho = 0,613$ ), лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 отражает синтетическую функцию печени, отрицательно коррелируя с общим белком ( $\rho = -0,503$ ), альбумином ( $\rho = -0,701$ ) и ПТИ ( $\rho = -0,608$ ), и положительно – с МНО ( $\rho = 0,543$ ). Фактор роста гепатоцитов обратно коррелирует с протромбиновым индексом ( $\rho = -0,514$ ), 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 работы**

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  $P_{\text{ЦП}} \geq 0,452$  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 с исходом в цирроз печени и без него, 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  $\geq 23$  нг/мл (чувствительность – 65,9%, специфичность – 82,9%), для лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1  $\geq 6$  нг/мл (чувствительность – 63,3%, специфичность – 88,6%), для фактора роста гепатоцитов  $\geq 1048$  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 ( $\rho = 0,684$ ;  $p = 0,007$ ). 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  $P_{цп} \geq 0,452$  свидетельствует о наличии цирроза печени.

### **Внедрение результатов 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.

### **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 диссертационного исследования 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.

## **Личное участие соискателя**

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 всех 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.

## **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Фиброз и цирроз печени как исходы хронического вирусного гепатита С

По различным данным от 50 до 71,1 млн человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), что соответствует примерно 0,64%–1,1% населения [30, 90, 98, 139]. Ежегодно выявляется более 1 млн новых случаев [142, 163]. В год от хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и его осложнений во всем мире умирает более 290 000 человек [142, 155, 161]. По оценкам ВОЗ в 2022 году во всем мире только 36% знали свой диагноз, а из тех, у кого диагностирован ХВГС, только 20% к концу 2022 года проходили лечение с помощью препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) [67]. Это подчеркивает значительное бремя данного заболевания и его сохраняющуюся актуальность.

В настоящее время ВГС в первую очередь поражает старшее поколение в странах с низким, средним и, в меньшей степени, с высоким уровнем дохода. Напротив, пик распространенности среди молодых людей отражает актуальность внутривенного употребления наркотиков в передаче инфекции [155].

Инфекция, вызванная ВГС, чаще встречается у мужчин, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Возможным объяснением этого явления может быть более высокая распространенность мужчин по сравнению с женщинами среди субъектов, сообщающих об употреблении инъекционных наркотиков [133, 155]. Мужской пол также связан с более тяжелым прогрессированием заболевания. Кроме того, исследования показали защитное действие эстрогена на фиброгенез, что связано с ингибированием пролиферации звездчатых клеток печени (ЗКП) [126, 155].

ВГС характеризуется генетическим многообразием и высоким уровнем изменчивости. В настоящее время выделяют 8 генотипов ВГС (обозначаются арабскими цифрами) и более 100 подтипов. Существуют генотипы «эпидемические» и «эндемичные», которые встречаются в отдельных странах и

регионах. Эпидемические подтипы ВГС 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, 4a и, в меньшей степени, 5a и 6a в настоящее время распространены по всему миру и вызывают большинство случаев инфекции [54, 176]. В Российской Федерации наиболее часто встречаются генотипы 1 и 3, их доля составляет 52,6% и 39,6% соответственно [4, 18].

Одним из исходов острого вирусного гепатита С является хронизация процесса, о чем свидетельствует присутствие РНК ВГС в крови в течение 6 месяцев и более [95]. Бессимптомная острая инфекция в большинстве (55–85%, примерно 2/3) случаев становится хронической, пациенты долгое время не знают об инфицировании до тех пор, пока не наступит терминальная стадия, когда болезнь переходит в цирроз печени (ЦП), который сопровождается декомпенсацией, а в ряде случаев происходит трансформация в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [27, 45, 142]. Спонтанное излечение при хроническом процессе, в отличие от острого, встречается крайне редко [84]. ХВГС характеризуется скудной клинической картиной и, нередко, отсутствием каких-либо физикальных признаков, особенно при отсутствии цирроза [18, 95, 142]. Исходами ХВГС является фиброз, его дальнейшая трансформация в цирроз, а также потенциальное формирование ГЦК [95]. На естественное течение ХВГС большое влияние оказывают различные факторы, некоторые из которых способствуют прогрессированию заболевания и являются немодифицируемыми (*Таблица 1*).

**Таблица 1** – Факторы, влияющие на естественное течение хронического вирусного гепатита С

<b>Факторы со стороны макроорганизма</b>	<b>Факторы со стороны вируса</b>	<b>Экзогенные факторы</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Возраст на момент заражения</li> <li>▪ Пол</li> <li>▪ Раса</li> <li>▪ Ожирение, стеатоз печени</li> <li>▪ Инсулинорезистентность и сахарный диабет</li> <li>▪ Генетические факторы</li> <li>▪ Уровни АЛТ</li> <li>▪ Физическая активность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Вирусная нагрузка</li> <li>▪ Генотип</li> <li>▪ Коинфекция вирусом гепатита В</li> <li>▪ Коинфекция ВИЧ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Алкоголь</li> <li>▪ Курение</li> <li>▪ Наркотики</li> <li>▪ Кофеин</li> </ul>

*По данным Lingala и соавт., 2015 г. [84].*

Стоит отметить, что ВГС не является строго гепатотоксичным агентом, и большая часть повреждений печеночной ткани обусловлена клеточно-опосредованной иммунной реакцией против инфицированных клеток печени. Таким образом, иммунные нарушения, приводящие к появлению аутоиммунных реакций, могут быть причиной развития внепеченочных проявлений (ВП) [60]. Появление ВП приводит к ухудшению качества жизни пациентов, ассоциировано с повышением смертности от гепатита С [21]. По различным оценкам, от 38% до 76% пациентов с ХВГС имеют по крайней мере одно ВП [95, 101] (Таблица 2).

**Таблица 2** – Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С

<b>Иммунные нарушения</b>	<b>Эндокринные и метаболические нарушения</b>	<b>Сердечно-сосудистые нарушения</b>
Криоглобулинемический васкулит, артриты, Неходжкинская лимфома, синдром Шегрена	Инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, поздняя кожная порфирия	Коронарный васкулит, ИБС, атеросклероз сонных артерий, феномен Рейно
<b>Поражения почек</b>	<b>Нервно-психические нарушения</b>	<b>Поражения кожи</b>
Диффузный мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа (почечная криоглобулинемия)	Когнитивные нарушения, депрессия	Красный плоский лишай, пурпура, некролитическая акральная эритема
<b>Поражения легких</b>	<b>Поражения щитовидной железы</b>	<b>Поражения глаз</b>
Идиопатический легочный фиброз	Хронический тиреоидит	Синдром сухого глаза, ишемическая ретинопатия

*По данным Mazzaro и соавт., 2021 г. [21], Kuna и соавт., 2019 г. [60], Negro, 2020 г. [101].*

Хотя показания к терапии ПППД при выявлении РНК ВГС в настоящее время являются универсальными, наличие ВП служит основанием для приоритетного начала противовирусной терапии [101].

*Современный взгляд на патогенез фиброза печени.* Как уже упоминалось, фиброз печени является закономерным исходом ХВГС. Фиброз – это чрезмерное отложение внеклеточного матрикса миофибробластами в ответ на повреждение

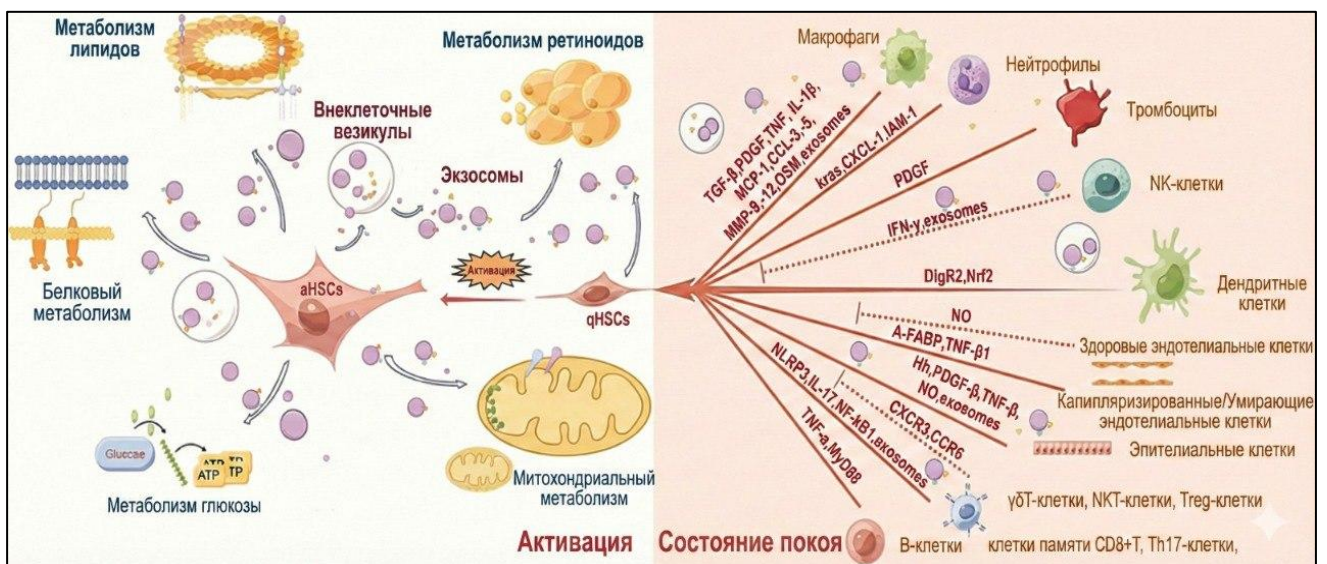
клеток, которое вызывает ремоделирование тканей и органов, что, в конечном итоге, приводит к органной недостаточности [162].

Рассмотрим патофизиологические аспекты формирования фиброза печени при гепатите С. Повреждение печени при гепатите С чаще всего связано именно с иммунным ответом, а не с прямым цитопатическим действием вируса. Печень содержит разнообразные иммунные клетки, которые играют ключевую роль в борьбе с вирусом. В ходе иммунного ответа в печень проникают НК-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты, способные уничтожить инфицированные гепатоциты. Однако под действием патогенных факторов ВГС активность Т-клеток снижается, угнетается работа макрофагов, уменьшается выработка интерферонов и антител против вируса. Это не дает иммунной системе эффективно распознавать и уничтожать вирусные антигены. В итоге аутоиммунный ответ, опосредованный Т-клетками, затрудняет спонтанное излечение и увеличивает риск хронического течения заболевания [7, 18, 29]. Помимо накопления иммунных клеток во время инфицирования ВГС наблюдается повышенная экспрессия различных провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые синтезируются гепатоцитами, клетками Купфера и различными иммунными клетками. Провоспалительные цитокины привлекают иммунные клетки и поддерживают воспаление в печени, замыкая порочный круг патологического процесса [81]. Таким образом, фиброгенез печени представляет собой сложный процесс, требующий взаимодействия клеток и внеклеточного микроокружения.

Звездчатые клетки печени (ЗКП, клетки Ито) являются важнейшим звеном в фиброгенезе. В здоровой печени ЗКП обнаруживаются в пространстве Диссе и находятся в состоянии покоя, выполняя роль перицитов и накапливая витамин А. Однако в ответ на непрерывное повреждение печени ЗКП изменяют экспрессию генов, теряют липидные капли и трансдифференцируются в миофибробласты (в норме отсутствуют в печени). Активированные ЗКП мигрируют к местам активного воспаления в тканях печени и продуцируют альфа-актин гладких мышц, коллаген I, III и IV типов, протеогликаны, гликопротеины, фибронектин и ламинин [80, 179]. Отдельно стоит упомянуть, что макрофаги печени являются основным

источником трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который играет ключевую роль в фиброгенезе печени и является самым мощным профиброгенным цитокином. TGF- $\beta$  связывается со своим рецептором на ЗКП, способствуя их активации и синтезу коллагена [88]. В целом процесс активации ЗКП очень сложен и регулируется множеством различных цитокинов и хемокинов.

В дальнейшем при сохранении действия ВГС, воспалительный процесс прогрессирует, происходит некроз гепатоцитов, а также их апоптоз, что еще больше способствует активации ЗКП, т.к. продукты апоптоза также обладают профиброгенным потенциалом. Активированные ЗКП также участвуют в процессе хемотаксиса, привлекая еще больше иммунных клеток в печень, что только способствует фиброгенезу. Конечным результатом всех этих процессов является повышенное накопление внеклеточного матрикса и изменение свойств стромы печени, т.к. патологический экстрацеллюлярный матрикс имеет иные характеристики жесткости и плотности. Более того, он очень хорошо накапливает цитокины и факторы роста, секретируемые клетками, тем самым дополнительно способствуя воспалению, фиброгенезу, пролиферации гепатоцитов и канцерогенезу [135].



Переведено и адаптировано из источника [174].

**Рисунок 1** – Активация звездчатых клеток печени

Цитокины, выделяемые ЗКП, могут усиливать воспалительные и фиброгенные реакции тканей, в то время как матричные протеазы способствуют разрушению внеклеточного матрикса [80].

Фиброгенез – это универсальный патологический процесс, который происходит во всех органах при длительном воздействии повреждающих факторов. Именно поэтому активно изучается патофизиология этого процесса. В настоящее время активно исследуется роль инфламасом, экзосом и микроРНК в этом процессе, что в будущем может скорректировать текущие взгляды на патофизиологию процесса [80, 88, 179]. Стоит также отметить, что патогенез фиброза не зависит от повреждающего агента (токсического, вирусного и т.д.), тем не менее, существует несколько патогенетических факторов, характерных именно для ВГС, помимо тех, что уже обсуждались выше [135]:

- ВГС вызывает гибель гепатоцитов, что приводит к высвобождению DAMP (*англ.* damage-associated molecular patterns – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями), которые могут напрямую активировать ЗКП.
- Гепатоциты, в которых реплицируется ВГС, секретируют профиброгенные цитокины.
- Активация ЗКП происходит под воздействием ядерных вирусных белков.
- Неструктурные белки ВГС NS3 и NS5 индуцируют воспалительные сигнальные пути.
- Репликация ВГС связана со снижением внутриклеточного и митохондриального уровня глутатиона, важного антиоксиданта.
- Белок оболочки вируса E2 связывается с CD81 на ЗКП и активирует пути, которые способствуют воспалительной инфильтрации и усилению повреждения паренхимы из-за разрушения нормального внеклеточного матрикса.

*Патогенез цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.* В основе ЦП лежит фиброгенез – патологический процесс, характеризующийся диффузным разрастанием соединительной ткани, дезорганизацией дольковой структуры и формированием узлов-регенератов, что определяет необратимость морфологических изменений [20]. Цирротическая трансформация печени при

ХВГС в течение двух-трех десятилетий развивается у 10 – 20% инфицированных. Наиболее уязвимыми категориями оказываются лица старшего возраста, мужчины, пациенты с избыточной массой тела и алкогольной зависимостью, а также иммунокомпрометированные больные (в том числе с ВИЧ-инфекцией). Кроме того, наличие цирроза многократно повышает риск гепатоцеллюлярной карциномы: если у пациентов без фиброза пятилетняя вероятность ее возникновения составляет около 1%, то при циррозе этот показатель достигает 13% [139, 155].

Внеклеточный матрикс, продуцируемый активированными ЗКП, накапливается в пространстве Диссе и уменьшает диаметр синусоидных капилляров печени (структурный компонент патофизиологии ЦП) [77]. Миофибробласты, окружающие капилляры, способствуют сокращению их стенки (динамический компонент патофизиологии ЦП). По мере прогрессирования фиброза уменьшается количество фенестр в капиллярах, что приводит к прогрессированию микрососудистого повреждения печени и повышению внутрипеченочного сосудистого сопротивления [96]. Постоянное чередование процессов гибели гепатоцитов и их восстановления в условиях избыточной продукции внеклеточного матрикса приводит к формированию узлов-регенератов, которые сдавливают печеночные капилляры и приводят к синусоидальному ремоделированию [83]. Кроме клеток и внеклеточных элементов важную роль играют и биологически активные вещества. Например, эндотелин-1, который в норме продуцируется в эндотелиальных клетках, начинает продуцироваться ЗКП и связывается со своими рецепторами, которые экспрессируются на клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клетках, которые также участвуют в вазоконстрикции. Ей способствуют и тромбоксан А<sub>2</sub>, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), снижение выработки эндотелием оксида азота (мощного вазодилататора) и др. [83, 96]. В результате этих процессов развивается ключевое патогенетическое звено ЦП – портальная гипертензия (ПГ), которая становится клинически значимой при повышении портального градиента давления более 10 мм рт. ст. [20, 116]. Она приводит к образованию и раскрытию

коллатеральных сосудов, увеличивается объем циркулирующей крови из-за активации РААС и задержки натрия, изменяется системная гемодинамика [71]. ЗКП высвобождают факторы роста (эндотелия сосудов, тромбоцитарный), которые действуют паракринным и аутокринным образом на эндотелий капилляров, способствуя разрастанию сосудистой сети. Печеночный ангиогенез должен был бы стать механизмом восстановления функционального состояния печени, но он лишь усугубляет фиброз и способствует росту ПГ. Причина в том, что новообразованные сосуды отличаются от синусоидальной сосудистой сети здоровой печени, они не увеличивают перфузию, а еще больше нарушают гомеостаз гепатоцитов и усугубляют фиброз и воспаление [78].

Движущими силами декомпенсации являются [147]:

1. Наличие клинически значимой ПГ с ее последующими изменениями, такими как гипердинамическое кровообращение, увеличение сердечного выброса и системная вазодилатация.
2. Образование соединительной ткани в печени и повышенное внутрипеченочное сосудистое сопротивление.
3. Повышенная эпителиальная проницаемость кишечника, бактериальная транслокация и последующая активация системного воспаления.
4. Иммунная дисфункция, высокий риск инфекционных осложнений.

Все эти факторы приводят к развитию декомпенсации, которая сопровождается асцитом, варикозным расширением вен пищевода и кровотечением из них, печеночной энцефалопатией, кардиомиопатией, инфекционными осложнениями и др. Именно эти осложнения являются причиной смерти пациентов с ЦП [20, 83, 130]. Кроме того, на современном этапе считается, что большую роль в этом процессе играют окислительный стресс и митохондриальная недостаточность. Это приводит к дополнительному повреждению тканей. Объединение классических парадигм декомпенсации с новыми наблюдениями станет ключом к пониманию патофизиологии декомпенсации, а значит – потенциальному появлению эффективных способов профилактики и лечения [117].

*Клинические аспекты цирроза печени.* Компенсированный цирроз печени длительное время сохраняет бессимптомное течение, вследствие чего пациенты зачастую не предъявляют жалоб вплоть до развития декомпенсации и связанных с ней осложнений. Больные могут предъявлять неспецифические жалобы: нарушения сна, миалгии, общую слабость, снижение аппетита, дисфункцию в сексуальной сфере, изменения концентрации и внимания, дискомфорт в правом верхнем квадранте живота, потерю массы тела. Специфических признаков, патогномоничных для ЦП и выявляемых при осмотре пациентов, также нет. Тем не менее, при физикальном обследовании пациентов с развернутой клинической картиной цирроза в стадии декомпенсации выявляется комплекс симптомов. Отмечаются пальмарная эритема, телеангиэктазии, петехиальные кровоизлияния, истончение волосяного покрова в подмышечных впадинах и изменения ногтевых пластин. О нарушении белково-синтетической функции печени и портальной гипертензии свидетельствуют мышечная атрофия, периферические отеки, асцит, расширение вен передней брюшной стенки по типу «головой медузы», а также гепатоспленомегалия. К эндокринным проявлениям относятся гинекомастия и атрофия яичек у мужчин. Признаками также служат желтушное окрашивание кожи и склер, печеночный запах изо рта и контрактура Дюпюитрена [20, 152, 157, 177]. Эти признаки встречаются с разной частотой, однако судить по ним достоверно о наличии ЦП не представляется возможным. Следовательно, большое значение приобретают лабораторные и инструментальные методы диагностики.

*Методы диагностики фиброза и цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.* Несмотря на то, что чрескожная пункционная биопсия печени (ЧПБП) по-прежнему считается эталонным способом верификации фиброза и цирроза при гепатите С, ее инвазивный характер неизбежно ассоциирован с вероятностью осложнений, в первую очередь кровотечений: частота их развития может достигать 10% [90, 129, 180]. Предложены полуколичественные балльные системы оценки морфологических изменений в печени, например, Knodell [51], METAVIR [25], Ishak [72], Desmet [36]. Однако в них оцениваются только качественные гистопатологические изменения, что зависит от исследователя и

может приводить к ошибкам. На данный момент внедряется компьютерный анализ микроскопических изображений, что может улучшить точность диагностики пункционной биопсии печени [86]. Также изучаются возможности применения искусственного интеллекта в гистопатологии печени, что в будущем, как планируется, будет активно внедряться в практическое здравоохранение [169].

Несмотря на это, актуальным для практического здравоохранения на текущем этапе являются неинвазивные способы оценки состояния воспаления, фиброза и цирроза печени. Они включают визуализационные методы и анализ серологических маркеров.

Актуальным методом визуализации на текущий момент является транзиторная эластометрия (ТЭ) на аппарате FibroScan®. В литературе приводятся данные о высокой информативности ТЭ для диагностики степени фиброза и цирроза печени, особенно при сочетании с другими методами, включая серологические маркеры. Это позволяет во многих случаях избежать ЧПБП [39].

Более детальную информацию можно получить, анализируя факторы патогенеза фиброза и цирроза. Эти молекулы, обнаруживаемые в сыворотке крови, могут быть использованы как диагностические биомаркеры, то есть индикаторы наличия заболевания у человека. В некоторых случаях они помогают определить стадию болезни и также служат маркерами прогноза. В других случаях биомаркеры предоставляют сведения о возможных исходах для пациентов, которые не получают лечения или проходят терапию [10, 73, 179].

В клинической практике используются несколько панелей биомаркеров для прогнозирования развития фиброза. Например, индекс APRI (*англ.* Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index – индекс отношения АСТ к тромбоцитам) используется как вспомогательный маркер выраженного фиброза печени. Значение APRI >2,0 соответствуют циррозу печени (F4 по METAVIR), значения в диапазоне от 1,5 до 2 соответствуют продвинутому фиброзу (F3-F4 по METAVIR), значения индекса 0,5-1,5 соответствуют сомнительному результату, индекс APRI < 0,5 говорит о начальных стадиях фиброза (F0-F2 по METAVIR). Более ранние литературные данные указывали, что этот индекс может выявлять фиброз,

связанный с гепатитом С, лишь с умеренной степенью точности [119, 131]. Однако последние работы показывают, что индекс APRI является эффективным инструментом для диагностики выраженного фиброза, не уступая по точности более сложным современным методам. Значения площади под ROC-кривой у теста APRI для значительного фиброза и цирроза равны 0,76 (95%-й ДИ: 0,74–0,79) и 0,82 (95%-й ДИ: 0,79–0,86) соответственно. Для выраженного фиброза порог APRI был равен 0,5 при чувствительности 81% и специфичности 50% [11].

Еще один активно применяющийся индекс – это индекс FIB-4 (*англ.* Fibrosis-4 – фиброз-4), рассчитываемый на основе числа тромбоцитов, АЛТ, АСТ и возраста. Изначально он был разработан для использования при коинфекции ВИЧ и ХВГС. Этот индекс помог правильно классифицировать 87% пациентов, чьи значения FIB-4 выходили за пределы диапазона 1,45-3,25 (значения ниже 1,45 свидетельствуют об отсутствии высокого риска фиброза, а выше 3,25 – о значительном фиброзе). Благодаря использованию FIB-4 удалось избежать проведения биопсии в 71% случаев. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,765, чувствительность 70% и специфичность 97% при различении стадий фиброза 0-3 и 4-6 по шкале Ishak. Позднее Vallet-Richard проверил эту модель на большой группе пациентов с моноинфекцией ВГС. Оказалось, что при тех же пороговых значениях индекса 78% из 847 биопсий были корректно классифицированы. AUROC для тяжелого фиброза составил 0,85, а для цирроза – 0,91 [49, 175].

В рекомендациях ВОЗ для оценки степени фиброза и цирроза печени у пациентов с ХВГС указано, что при ограниченных ресурсах следует применять индекс APRI или FIB-4. Эти методы более доступны (в т.ч. и с финансовой точки зрения), чем другие тесты, такие как эластография и Fibrotest, которые требуют дорогостоящего оборудования и специальных условий [11, 56].

FibroTest и FibroSure – идентичные тесты, распространяемые в Европе и Америке под разными названиями для оценки фиброза и некрвоспалительной активности [33, 50, 76, 134]. Активно используются и другие тесты, такие как Hepascore, Fibrometer, Cirrhometer и др. [11]. Названные индексы и тесты имеют

недостатки: они учитывают множество параметров и требуют много времени для анализа. Поэтому перед практическим здравоохранением стоит задача поиска способа диагностики цирроза печени у пациентов с ХВГС, который обладал бы достаточной степенью надежности, основываясь на изучении небольшого числа биологических маркеров.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что предложенные способы диагностики цирроза и фиброза печени обычно определяют уже сформировавшийся патологический процесс, часто на продвинутых стадиях, когда у пациентов имеются клинические проявления. Учитывая, что компенсированный цирроз печени часто протекает бессимптомно так же, как и ХВГС, имеющиеся ограничения существующих способов диагностики, поиск методов ранней диагностики ЦП является актуальным вопросом для практического здравоохранения.

## **1.2 Современные диагностические биологические маркеры прогрессирующего фиброза и цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С**

Как уже упоминалось, в процессе фиброгенеза вырабатывается большое количество разнообразных хемокинов, цитокинов и факторов роста.

Особую роль в фиброгенезе играет белок *остеопонтин* (англ. Osteopontin – OPN). В отличие от классических структурных молекул внеклеточного матрикса, OPN выступает в роли белка-регулятора. Характерной чертой OPN является его временная продукция лишь в определенные периоды, например, при эмбриогенезе или в ответ на патологические стимулы [91, 93].

Растворимая и матрикс-ассоциированная формы остеопонтина выполняют различные функции: связанный с внеклеточным матриксом OPN участвует в интегрин-опосредованной адгезии клеток и регенерации тканей. Лиганд-рецепторное взаимодействие OPN с интегринами и CD44 модулирует сигнальные

каскады, определяющие миграционный потенциал клеток и их деление, а также прогрессирование фиброза [91, 104, 111, 136, 138].

Остеопонтин кодируется геном SPP1 (*англ.* Secreted phosphoprotein 1 – секретлируемый фосфопротеин 1), который расположен на 4-й хромосоме. У этого гена есть пять различных вариантов сплайсинга. В сочетании с однонуклеотидными полиморфизмами эти изоформы ассоциированы с канцерогенезом в ряде органов, в частности в молочной и предстательной железах, печени и легких [91, 104, 111, 137]. В норме транскрипционная активность гена SPP1 наблюдается в плаценте, почках, мозге и печени. В здоровой печени наибольший уровень экспрессии SPP1 приходится на холангиоциты; далее следуют макрофаги, гепатоциты, синусоидальные эндотелиоциты, звездчатые клетки, Т-лимфоциты. OPN также циркулирует в крови, экскретируется с мочой, а также определяется в грудном молоке [91, 93, 105, 111].

OPN выполняет различные биологические функции, которые зависят от состояния клеток и тканей. В норме он способствует адгезии клеток к внеклеточному матриксу и участвует в клеточном делении. При хроническом воспалении и онкогенезе OPN регулирует иммунную систему и подавляет апоптоз опухолевых клеток [93, 104, 138].

Физиологические эффекты OPN многообразны: от регуляции остеогенеза и репарации тканей до модуляции иммунного ответа. Через молоко матери остеопонтин обеспечивает созревание детской иммунной системы, в печени этот цитокин участвует в регенераторных процессах после резекции [123, 136, 138].

В связи с этим, различные аспекты функционирования этого белка вызывают повышенный интерес к нему как к биомаркеру различных заболеваний. В исследовании, опубликованном в 2020 г., отмечается, что уровень экспрессии OPN увеличивается при различных патологиях, таких как болезнь Крона, рассеянный склероз, разные виды рака, болезнь Альцгеймера, ишемическая болезнь сердца (включая инфаркт миокарда), заболевания периферических артерий и др. [91]. В опубликованном в 2023 г. обзоре литературы собраны данные, указывающие на повышение локальных уровней OPN при фиброзе легких, печени, почек, сердца и

других органов. Это подтверждает его роль в развитии фиброза и делает OPN потенциальным маркером данного процесса [162].

Huang с соавторами в 2010 г. показали, что сывороточный уровень остеопонтина отражает тяжесть фиброза: его концентрация значимо выше у пациентов с выраженным фиброзом и положительно связана с гистологической активностью и стадией заболевания. Это позволяет использовать OPN как биомаркер тяжести поражения печени при ХВГС [123].

В 2012 г. было продемонстрировано, что OPN индуцирует синтез белков внеклеточного матрикса (коллагена) и ингибирует матриксную металлопротеиназу-13, что ведет к усиленному фиброгенезу. Аналогичная закономерность выявлена у пациентов с ЦП при ХВГС: у них повышена экспрессия как коллагена I типа, так и остеопонтина. Кроме того, обнаружено, что продукция OPN стимулируется активными формами кислорода (АФК), и этот эффект может быть заблокирован антиоксидантами [112].

В 2015 г. Y. Matsue с соавторами установили, что концентрация сывороточного OPN коррелирует со стадией фиброза печени, что позволяет использовать его как биомаркер этого процесса при ХВГС. Уровень OPN также служит предиктором прогрессирования фиброза до цирроза и ГЦК. Концентрация OPN значительно увеличивается при прогрессировании фиброза от F0 до F4 ( $p < 0,001$ ) [145].

В другом исследовании, проведенном в том же году, выполнялось сравнение уровней плазменного остеопонтина и альфа-фетопротеина (АФП) у пациентов с различной патологией печени. В анализ были включены больные ХВГС без цирроза, пациенты с циррозом печени, больные с сочетанной патологией – циррозом и ГЦК, а также лица с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и условно здоровые добровольцы. Несмотря на ограниченный объем каждой из сравниваемых групп, авторам удалось выявить статистически значимые различия в концентрации OPN. В частности, уровень остеопонтина в группе пациентов с ГЦК достоверно отличался от всех остальных; зафиксированы также различия между больными циррозом и хроническим гепатитом С без

цирроза, а также между пациентами с ХВГС без цирроза и группами НАЖБП и контрольной группой [124].

Доказано, что тканевая экспрессия OPN у пациентов с ЦП повышена и ассоциирована с тяжестью заболевания (оценка по Child-Pugh и MELD) и частотой осложнений. Уровень OPN в плазме, в свою очередь, коррелирует с TGF- $\beta$ 1. Кроме того, выявлено, что TGF- $\beta$ 1 стимулирует транскрипцию OPN, что указывает на возможный механизм взаимодействия этих факторов в фиброгенезе [107].

В ходе исследования, проведенного в 2017 году, было обнаружено, что уровень экспрессии OPN и HMGB1 (*англ.* high-mobility group protein B1 – белок группы высокой подвижности B1, также известный как амфотерин) связан со стадией фиброза у людей и мышей. По мере развития фиброза печени, повышение концентрации OPN приводит к увеличению HMGB1. Этот белок действует как вторичный мессенджер, регулирующий синтез коллагена I типа ЗКП [149].

В исследовании 2019 г. была продемонстрирована ключевая роль остеопонтинина в развитии фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. В работу включены три группы по 100 человек: пациенты с ХВГВ, ХВГС и здоровые лица контрольной группы. Уровень OPN в сыворотке крови оказался достоверно выше в обеих группах больных по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Выявлена положительная корреляция между концентрацией OPN и стадией фиброза как при ХВГВ, так и при ХВГС. Диагностическая эффективность OPN в отношении прогнозирования фиброза оказалась чрезвычайно высокой (площадь под ROC-кривой составила более 0,9; чувствительность и специфичность также выше 90% как для ХВГВ, так и для ХВГС) [150].

В работе К. De Muynck и соавторов 2024 г. было показано, что нейтрализация гена SPP1, кодирующего белок OPN, с помощью моноклональных антител обеспечивала защиту печени при первичном склерозирующем холангите (ПСХ). Также у пациентов с ПСХ уровень OPN в сыворотке был повышен по сравнению с контрольной группой и значительно повышен на поздней стадии ПСХ, что может отражать прогноз по выживаемости пациентов [106].

В этом же году опубликован литературный обзор роли OPN при различных заболеваниях гепатобилиарной зоны. Важным итогом обзора стало заключение о том, что остеопонтин может служить не только инструментом диагностики, но и основой для разработки новых терапевтических стратегий при заболеваниях печени и смежных органов [114].

Bruha и соавторы опубликовали обзор, в котором рассмотрели роль OPN в развитии фиброза печени при различных заболеваниях (вирусных, метаболических и др.). Они обнаружили, что уровень OPN в плазме связан со стадией фиброза, а также с такими факторами, как печёночная недостаточность, портальная гипертензия и наличие ГЦК. Авторы считают, что воздействие на пути активации OPN может стать перспективным методом лечения хронических заболеваний печени [26].

В исследовании, опубликованном в 2025 г., остеопонтин был идентифицирован как ключевой фактор прогрессирования хронических заболеваний печени. Авторами продемонстрировано, что OPN стимулирует секрецию хемокинов и способствует моноцитарной инфильтрации ткани печени при алкогольном стеатогепатите. Полученные результаты обосновывают целесообразность использования OPN в качестве потенциальной мишени для разработки противовоспалительных и антифибротических терапевтических стратегий [110]. Другие авторы также рассматривали возможности терапевтического воздействия на остеопонтин и его эффекты. Среди возможных подходов особого внимания заслуживают методы РНК-интерференции с использованием экзосом в качестве векторов для доставки. Это приводит к снижению экспрессии OPN в соединительной ткани. Альтернативным направлением является применение моноклональных антител, блокирующих биологическую активность данного белка [41, 108, 109].

Таким образом, OPN играет ключевую роль в развитии заболеваний печени, включая ХВГС, и может быть прогностическим маркером ЦП. Необходимы дальнейшие исследования для понимания его патофизиологического влияния на

фиброз и цирроз. Это позволит использовать OPN как биомаркер в клинической практике.

Существенная роль в развитии фиброза и цирроза печени отводится дисрегуляции иммунных механизмов. Одним из ключевых компонентов иммунорегуляции являются иммунологические контрольные точки (ИКТ) – специализированные ингибиторные пути, обеспечивающие контроль за интенсивностью и продолжительностью иммунного ответа. Их основная функция заключается в предотвращении гиперактивации иммунной системы, предупреждении аутоиммунной агрессии и ограничении иммуноопосредованного повреждения тканей [5]. Одной из таких молекул является белок программируемой клеточной гибели-1 (англ. Programmed cell death protein 1 – PD-1). В норме он выполняет протективную роль, угнетая избыточную активность Т-клеток и предотвращая тем самым аутоиммунное повреждение тканей. При хроническом течении инфекций постоянная антигенная стимуляция приводит к гиперэкспрессии PD-1, что смещает баланс в сторону иммуносупрессии и ослабляет защиту против возбудителя [43].

Функциональная активность PD-1 реализуется через его взаимодействие с лигандами – *PD-L1* (англ. Programmed death-ligand) и PD-L2. PD-L1 характеризуется широкой экспрессией на клетках различного происхождения, включая иммунные и неиммунные (в т.ч. гепатоциты). PD-L2 имеет более узкий профиль экспрессии. Функциональное разделение лигандов проявляется в преимущественном влиянии PD-L2 на CD8<sup>+</sup> Т-клетки, а PD-L1 – на Т-регуляторные клетки. Взаимодействие с PD-1 запускает иммуносупрессивные механизмы: подавление аутореактивных клонов, продукцию противовоспалительных цитокинов, угнетение пролиферации и индукцию апоптоза. Определение сывороточного PD-L1 может использоваться для неинвазивной оценки его экспрессии в тканях [43, 118, 143, 166].

Как показывают исследования, рецептор программируемой клеточной гибели-1 обладает широким спектром тканевой экспрессии. В печени он обнаружен не только в иммунocyтах, но и в гепатоцитах, макрофагах и ЗКП, что указывает на

его потенциальную роль в регуляции локальных иммунных процессов. В активированных иммунных клетках экспрессия PD-1 индуцируется преимущественно через T-клеточный рецептор, а также с участием некоторых цитокинов. Примечательно, что уровень его экспрессии напрямую зависит от антигенной нагрузки, что позволяет рассматривать этот рецептор как динамический маркер функциональной активности T-лимфоцитов и использовать его для оценки характера иммунного ответа [43, 115].

Современные научные исследования демонстрируют, что ось PD-1/PD-L1 играет ключевую роль в развитии онкологических и аутоиммунных заболеваний, сепсиса, сердечно-сосудистых патологий, нейродегенеративных процессов, фиброзов и хронических инфекций [118]. Благодаря своей ключевой роли в негативной регуляции иммунитета, PD-1 и его лиганды привлекли внимание исследователей в качестве терапевтических мишеней. На сегодняшний день таргетное воздействие на эту сигнальную ось признано одним из наиболее эффективных подходов в онкологии и успешно применяется при лечении широкого спектра злокачественных новообразований [62].

В случае острых инфекций экспрессия PD-1 проявляется временно, тогда как при хронических инфекциях она становится длительной и стабильной. Это вызывает дисфункцию и истощение T-клеток [43, 143, 166]. Ряд исследований свидетельствует о том, что PD-1 может играть протективную роль, способствуя сохранению функционального потенциала истощенных T-клеток. Показано, что в отсутствие PD-1 T-лимфоциты подвергаются необратимому истощению, тогда как стабильная экспрессия этого рецептора, наблюдаемая при хронических инфекциях (в том числе и при гепатите C), ассоциирована с развитием T-клеточной дисфункции, но при этом, возможно, предотвращает полную утрату их эффекторных функций [166].

Истощение и подавление иммунной системы, направленной на борьбу с вирусами, могут позволить вирусу избежать иммунного ответа [143]. Хроническое воспаление в печени создаёт условия, подавляющие иммунную активность, что способствует развитию рака печени [172]. CD8<sup>+</sup> T-лимфоциты играют ведущую

роль в противовирусной защите при ВГС, но при ХВГС их активность подавляется через ось PD-1/PD-L1. Блокирование этого пути может восстановить функцию дисфункциональных Т-лимфоцитов [141].

Сигнальный путь PD-1/PD-L1 вовлечен в регуляцию активации фибробластов, которые играют важную роль при образовании соединительной ткани. Ключевым индуктором дифференцировки фибробластов в миофибробласты выступает TGF- $\beta$ , который, как было показано, способен также усиливать экспрессию PD-L1, создавая тем самым условия для поддержания активированного фенотипа этих клеток. Формирующееся при активном фиброгенезе иммуносупрессивное микроокружение, в свою очередь, создает благоприятный фон для развития гепатоцеллюлярной карциномы. В связи с этим таргетное ингибирование PD-L1 рассматривается как перспективная стратегия, способная одновременно ослабить фибротические процессы и восстановить противоопухолевый иммунный надзор [118].

Согласно данным S. Yamagiwa и соавторов, у больных ХВГС до начала противовирусной терапии отмечался значимо более высокий уровень сывороточного PD-L1 по сравнению с пациентами с ХВГВ. Авторами также установлена прямая зависимость между концентрацией этого маркера и показателями цитолиза (АЛТ) и АФП. Примечательно, что исходный уровень данного белка не различался у пациентов, достигших и не достигших устойчивого вирусологического ответа, несмотря на то что все участники получали одинаковую схему лечения: 3 месяца тройной терапии ПППД, затем 3 месяца двойной терапии, включающей рибавирин и интерфероновые препараты [75].

В исследовании, охватившем период с 2019 по 2021 гг., были проанализированы образцы 62 пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС. Установлено, что повышенные концентрации некоторых белков иммунологических контрольных точек, в частности PD-L1, определяемые до начала противовирусной терапии гепатита С, ассоциированы с последующим (после достижения УВО) увеличением индекса стеатоза печени. Полученные данные позволяют рассматривать PD-L1 в качестве перспективного предиктивного маркера,

способного выявлять риск прогрессирования стеатоза у пациентов с ВИЧ/ВГС-коинфекцией еще на этапе планирования терапии [127].

В исследовании 2019 г. продемонстрировано, что прогрессирование фиброза печени гепатите В ассоциировано с усилением экспрессии PD-1 и PD-L1. При этом сывороточный уровень PD-1 оказался значимо выше у пациентов с умеренным и тяжелым фиброзом по сравнению с больными, имеющими минимальные фибротические изменения. Важно, что уровень PD-1 не был связан с активностью АЛТ, что свидетельствует о его независимости от цитолитического синдрома и открывает перспективы использования данного показателя для неинвазивной оценки фиброза [153].

Работа, опубликованная в 2021 г., продемонстрировала, что Т-лимфоциты селезенки и периферической крови высоко экспрессируют PD-1 у пациентов с ЦП и ПГ при гепатите С, что свидетельствует об угнетении работы Т-клеток. Также установлено, что полное хирургическое удаление селезенки отчасти восстанавливает функцию лимфоцитов. Это может снизить риск развития рака печени у пациентов с ЦП [154].

В обзоре литературы 2023 г. подчеркивается ключевая роль оси PD-1/PD-L1 в патогенезе фиброза печени. Показано, что PD-L1 интегрирует множество сигнальных путей, контролирующих активацию фибробластов. У больных ХВГС сывороточный PD-1 повышается и коррелирует со стадией фиброза. Вместе с тем механизмы, опосредующие влияние PD-1/PD-L1 на трансдифференцировку клеток Ито в миофибробласты, изучены недостаточно. Имеются также данные о потенциальном антифибротическом эффекте не прямой активации PD-L1, что указывает на сложность и многогранность этого сигнального пути и обосновывает необходимость его дальнейшего исследования при хронической патологии печени [118].

В исследовании, опубликованном в 2025 г., было продемонстрировано, что сывороточные концентрации PD-1 у пациентов с ХВГС значимо различаются в зависимости от стадии фиброза: при выраженных фибротических изменениях (F2–F3) уровень PD-1 был достоверно выше, чем при начальных стадиях (F0–F1).

Важно отметить, что независимо от исходной степени фиброза после проведенной противовирусной терапии наблюдалось значительное снижение уровня PD-1. Полученные данные свидетельствуют о том, что сывороточный PD-1 ассоциирован с тяжестью заболевания при ХВГС, а эффективное лечение сопровождается закономерным уменьшением его концентрации, что позволяет рассматривать этот маркер в качестве потенциального индикатора ответа на терапию [122].

Дальнейшее углубленное изучение механизмов активации PD-1 на Т-клетках при гепатите С и механизмов развития Т-клеточной дисфункции открывает новые перспективы для разработки инновационных вакцинных препаратов, предназначенных как для профилактики, так и, потенциально, для терапии данной инфекции. Реализация этих исследований позволит оптимизировать существующие терапевтические подходы, что в конечном итоге будет способствовать повышению выживаемости пациентов и улучшению их качества жизни [141].

*Трансформирующий фактор роста-β1* (англ. Transforming growth factor-β1 – TGF-β1) представляет собой плеiotропный цитокин, который модулирует огромное множество различных процессов (в т.ч. образование сосудов, синтез и разрушение межклеточного вещества). Семейство этого белка включает три изоформы, функции которых частично перекрываются, но не являются полностью идентичными. Ввиду недостаточной изученности роли TGF-β2 и TGF-β3 в прогрессирующем фиброзе, в научной литературе термин TGF-β чаще всего используется как синоним TGF-β1. В интактной печени клетки Ито продуцируют TGF-β1 в минимальных количествах, однако при остром или хроническом повреждении органа наблюдается резкое усиление его активности за счет высвобождения из внеклеточного матрикса и продукции различными клеточными типами. В результате ЗКП становятся главной мишенью действия TGF-β1, что инициирует каскад фиброгенных реакций [24, 159, 160, 173]. Передача сигналов, опосредованная TGF-β1, осуществляется в тесном взаимодействии с другими сигнальными молекулами. Такая интеграция сигналов играет ключевую

роль в регуляции функциональной активности клеток Ито и стимуляции продукции компонентов внеклеточного матрикса [47, 159].

Помимо ЗКП, источниками TGF- $\beta$ 1 в печени являются эндотелиальные клетки синусоидов, макрофаги, гепатоциты, холангиоциты и фибробласты. Недавно тромбоциты были также описаны как важный источник TGF- $\beta$ 1 при фиброзе печени [125, 159].

TGF- $\beta$ 1 секретируется в виде пропептида, образующего с другими белками латентный комплекс, который содержится во внеклеточном матриксе. Активация фактора происходит быстро при изменении pH, действии протеаз или интегринов. Большинство клеток фиброгенеза находятся под его контролем, что определяет ключевую роль TGF- $\beta$ 1 в развитии фиброза печени. В печени TGF- $\beta$ 1 участвует в физиологических и патологических процессах, регулируя все стадии прогрессирования — от воспаления до фиброза, цирроза и ГЦК [24, 82, 159]:

1. Эпителиально-мезенхимальный переход рассматривается как один из ключевых механизмов формирования фиброза. Экспериментально подтверждено, что под воздействием TGF- $\beta$ 1 гепатоциты способны утрачивать эпителиальные свойства (межклеточные контакты и апикально-базальную полярность) и приобретать фенотип, характерный для фибробластов, тем самым непосредственно вовлекаясь в процесс фиброгенеза [24, 165].

2. TGF- $\beta$ 1 играет определяющую роль в процессе трансдифференцировки клеток Ито в миофибробласты. Активированные ЗКП продуцируют фактор роста соединительной ткани, а TGF- $\beta$ 1 модулирует его влияние на продукцию внеклеточного матрикса, что создает устойчивый профибротический сигнал [47, 159].

3. АФК активируют ЗКП, вызывают апоптоз гепатоцитов и опосредуют действие TGF- $\beta$ 1, способствуя фиброгенезу. Антиоксидантные системы могут ингибировать трансдифференцировку ЗКП в миофибробласты, что подтверждает решающую роль АФК в активации ЗКП и прогрессировании фиброза печени [24, 35, 61].

4. Макрофаги играют двойственную роль в патогенезе фиброза печени, что обусловлено их фенотипической пластичностью. В острой фазе повреждения преобладают макрофаги M1, секретирующие ферменты, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс. При хронизации процесса происходит переключение на M2-фенотип: эти клетки продуцируют TGF- $\beta$ 1, способствуя накоплению внеклеточного матрикса. Парадоксально, но сами M2-макрофаги также генерируют АФК и обладают антигенпрезентирующей функцией, что поддерживает воспаление. Важным механизмом усиления фиброза является TGF- $\beta$ 1-опосредованная трансдифференцировка M1-макрофагов в клетки, напоминающие M2, что увеличивает пул профибротических макрофагов [24, 28, 92].

5. В процессе фиброгенеза TGF- $\beta$ 1 вступает в сложные взаимодействия с различными компонентами микроокружения (протеазами, интегринами и молекулами внеклеточного матрикса). Хотя фибробласты признаны основными клетками-мишенями TGF- $\beta$ 1, профибротические эффекты этого белка реализуются также через активацию других клеточных популяций, включая макрофаги, эпителиальные и эндотелиальные клетки, что свидетельствует о плейотропном характере действия этого цитокина [52].

Работа Valva и соавт. 2011 г. показала эффективность комбинации биомаркеров (гиалуроновая кислота, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 и TGF- $\beta$ 1) у взрослых и детей при прогнозировании прогрессирования фиброза при ХВГС у детей и взрослых. В исследовании были проанализированы результаты биопсии печени и образцы сыворотки крови от 22 детей и 22 взрослых пациентов с ВГС со значительным ( $F \geq 2$ ) и выраженным ( $F \geq 3$ ) фиброзом [167].

В 2015 г. показана обратная корреляция TGF- $\beta$ 1 с FIB-4 и жесткостью печени в группах ВГС, ВИЧ, ВИЧ/ВГС и здоровых людей ( $n = 20$  в каждой группе). Авторы связали это с длительностью фиброгенеза: TGF- $\beta$ 1 отражает активность процесса, а не стадию фиброза, и его снижение может указывать на прогрессирование [87].

В исследовании 2021 г. было установлено, что сывороточная концентрация TGF- $\beta$ 1 у пациентов с хроническим гепатитом С оказалась достоверно ниже, чем у

здоровых лиц. При этом была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем TGF- $\beta$ 1 и показателями жесткости печени. Авторы предложили два возможных объяснения наблюдаемому феномену. Во-первых, низкое содержание TGF- $\beta$ 1 в сыворотке может быть следствием его активного накопления в печеночной ткани. Во-вторых, снижение уровня этого цитокина может быть связано с уменьшением количества тромбоцитов и лейкоцитов, развивающимся на фоне гиперспленизма при циррозе печени [99].

Исследование 2018 г., проведенное на крысах и клеточной ЗКП печени человека, выявило антифибротический потенциал феруловой кислоты, реализуемый через ингибирование сигнального пути TGF- $\beta$ 1/Smad<sup>1</sup>. Это обосновывает целесообразность дальнейшего изучения трансформирующего фактора в качестве основы для разработки препаратов, предотвращающих или замедляющих фиброз печени [48].

В 2024 г. было показано, что введение пептида, имитирующего рецептор TGF- $\beta$ , полученного из кишечной палочки, демонстрировало антифибротические эффекты. Об этом судили по ингибированию пролиферации и миграции клеток, снижению экспрессии маркеров фиброза ( $\alpha$ -актин гладких мышц) и блокировке каскада Smad3/ TGF- $\beta$ . Данный пептид не показал побочных эффектов при лечении как *in vitro* на клеточной модели, так и *in vivo* у мышей [158].

Исследование 2025 г. (препринт) продемонстрировало, что повышенный синтез TGF- $\beta$  в лимфатических эндотелиальных клеток печени вызывает редукцию лимфатической сети, что является одним из механизмов декомпенсации цирроза печени [89].

Как уже отмечалось, внепеченочные проявления хронического гепатита С значительно утяжеляют течение заболевания, ухудшая прогноз и качество жизни пациентов. В этом контексте отдельного внимания заслуживает доказанная роль

---

<sup>1</sup> Smad – акронимом из названий двух белков-предшественников, обнаруженных у разных организмов: SMA (от гена *sma* у *C. elegans*, «small») и MAD (от гена *Mad* у *Drosophila*, «mothers against decapentaplegic»).

TGF- $\beta$ 1 в развитии ВП при ХВГС [60]. Данный факт подчеркивает системный характер влияния этого цитокина при хронической HCV-инфекции.

Вышеизложенное показывает, что TGF- $\beta$ 1 играет центральную роль в фиброгенезе, выступая основным индуктором трансдифференцировки звездчатых клеток печени в миофибробласты, стимулируя продукцию компонентов внеклеточного матрикса и регулируя воспалительные реакции. Однако его диагностическая эффективность требует уточнения т.к. данные об уровнях этого цитокина, приведенные в литературе, являются противоречивыми.

Важным регулятором гомеостаза печени является *фактор роста гепатоцитов* (англ. Hepatocyte Growth Factor – HGF). Секретируемый клетками Купфера и эндотелием в форме неактивного про-HGF, он подвергается протеолитической активации под действием протеаз (в т.ч. факторов свертывания). Активный фактор связывается с рецептором c-Met, что ведет к запуску каскада внутриклеточных реакций, включая мезенхимально-эпителиальный переход. Биологические эффекты HGF многообразны: он стимулирует регенерацию гепатоцитов, ингибирует активацию звездчатых клеток, препятствует развитию фиброза и апоптозу, уменьшает хроническое воспаление и способствует синтезу новых кровеносных сосудов при вирусных поражениях печени [22, 44, 140].

В исследовании Ido с соавторами, опубликованном в 2011 г. была продемонстрирована перспективность применения рекомбинантного фактора роста гепатоцитов в качестве терапевтического средства при фульминантной форме гепатита. Полученные авторами данные свидетельствуют о потенциальной эффективности HGF в лечении этой тяжелой патологии печени [140].

В 2013 г. было проведено исследование на мышах, которое показало, что введение гена HGF в ЗКП приводит к увеличению его экспрессии в областях фиброза. Это, в свою очередь, значительно усиливает антифибротический эффект, что было определено по снижению уровня TGF- $\beta$  [44].

Исследование 2015 г. на 20 донорах и 20 пациентах с терминальной печеночной недостаточностью (в т.ч. с ВГВ/ВГС-коинфекцией, ЦП, аутоиммунным гепатитом) показало: при циррозе уровень HGF в печеночной вене

выше, чем в воротной, а коэффициент выведения HGF и TGF- $\beta$  отрицательный, тогда как в здоровой печени элиминация преобладает над синтезом. Это указывает на активную продукцию этих факторов в пораженной печени и их роль в фиброгенезе [85].

Экспериментальная работа 2020 г. показала, что трансплантация генетически модифицированных клеток с высоким уровнем HGF и ИЛ-10 уменьшает проявления фиброза печени, вызванного тиацетамидом. У мышей, которым пересадили такие клетки, в тканях печени уменьшилась экспрессия провоспалительных веществ, таких как TGF- $\beta$ , ИЛ-6 и MCP-1 (*англ.* Monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1). Это указывает на то, что клеточная терапия с применением гепатоцитов, полученных из стволовых клеток, может стать перспективной альтернативой пересадке печени [71].

В экспериментальных исследованиях последних лет получены убедительные доказательства антифибротического потенциала HGF. В частности, продемонстрировано, что фактор роста гепатоцитов способен уменьшать выраженность фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом и гипергликемией. На моделях *in vitro* (клеточные культуры человека) и *in vivo* (мыши) было показано, что комбинированное применение стволовых клеток жировой ткани и HGF оказывает комплексное положительное действие: снижает активность воспалительного процесса, уменьшает выраженность жирового гепатоза, а также подавляет накопление коллагена и уменьшает количество патологического экстрацеллюлярного матрикса [22].

Работа Rohn 2020 г. показала, что старение печени ассоциировано с уменьшением содержания HGF и ряда структурных белков внеклеточного матрикса, которые обеспечивают микроокружение, необходимое для функционирования клеток Ито и аутокринной регуляции экспрессии HGF. Возрастное снижение этих компонентов ведет к изменению секреции факторов роста ЗКП, в том числе HGF, что ограничивает регенеративные возможности

печени. Это еще раз подтверждает важную роль HGF в поддержании тканевого гомеостаза и восстановлении печени после повреждений [74].

Клиническое наблюдение, описанное в литературе, демонстрирует важную роль HGF в регенерации печени и почек. У пациента с вирусным гепатитом А, осложненным острой печеночной недостаточностью и острым повреждением почек, исходно высокий уровень HGF указывал на неблагоприятный прогноз. Однако положительная динамика на фоне лечения сопровождалась снижением концентрации HGF к 21-м суткам, что подчеркивает его потенциальную ценность как биомаркера, отражающего как тяжесть состояния, так и эффективность терапии [140].

Совокупность представленных данных убедительно свидетельствует о ключевой роли HGF в процессах регенерации печени при фибротических изменениях и циррозе. Это определяет перспективность использования HGF в качестве диагностического биомаркера, а также обосновывает поиск терапевтических стратегий, направленных на модуляцию его активности для предотвращения прогрессирования фиброза.

*Подводя итоги главы 1, можно сделать следующее резюме.* Внедрение в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия произвело революцию в лечении гепатита С, позволив добиться устойчивого вирусологического ответа в подавляющем большинстве случаев. Однако масштаб проблемы не исчерпывается возможностью эрадикации вируса: значительная часть пациентов уже имеет далеко зашедшие стадии фиброза или цирроз печени, что ассоциировано с риском жизнеугрожающих осложнений. Следовательно, ЦП остаётся актуальной проблемой практического здравоохранения, а значит актуальной является задача поиска способов ранней диагностики этого состояния у пациентов с ХВГС. Эти способы должны быть достаточно надёжными и должны включать изучение небольшого числа биологических маркеров. В процессе фиброгенеза вырабатывается множество различных хемокинов, цитокинов и факторов роста. Среди них белки остеопонтин, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1, трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 и

фактор роста гепатоцитов. Эти вещества могут стать новыми диагностическими биомаркерами, о чём свидетельствует повышенный интерес к ним при изучении данных литературы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Материалы и дизайн 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» (ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» – ИКБ №1), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» – ИКБ №2), 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».

Все включенные в работу пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включены 169 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), которые соответствовали *критериям включения*:

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.

Исследование выполнено в формате проспективного, открытого, наблюдательного исследования с последовательным применением клинико-лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических, инструментальных и статистических методов.

На начальном этапе была проведена идентификация пациентов, отвечающих заданным критериям. В исследование включены 169 пациентов: из них 99 мужчин (58,6%) и 70 женщин (41,4%). Медиана возраста пациентов составила 45 [39; 55] лет. Лица в возрасте от 18 до 44 лет составили 49,1% (n = 83), в возрасте от 45 до 60 лет – 35,5% (n = 60), лица старшего возраста (от 61 года до 75 лет) составили 15,4% (n = 26). После изучения всех медицинских данных были сформированы следующие группы больных:

1. Больные хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС, n = 104);
2. Пациенты с циррозом печени в исходе ХВГС (ХВГС-ЦП, n = 65), которые были разделены по классам цирроза по Child-Pugh.

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 соответствовали критериям включения в основную группу, за исключением наличия подтвержденного диагноза ХВГС. Дополнительными критериями исключения лиц из контрольной группы были наличие вирусного гепатита любой этиологии, а также отклонение от референсных значений стандартных лабораторных показателей. В контрольную группу вошло 122 человека: из них 73 мужчины (59,8%) и 49 женщин (40,2%). Медиана возраста составила 45 [40; 56] лет.

Дизайн исследования представлен на *Рисунке 2*.



*Примечание: ХВГС – хронический вирусный гепатит С, ЦП – цирроз печени; OPN – остеоопонтин; 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 2 – Дизайн исследования**

## 2.2 Методы исследования

Диагноз «Хронический вирусный гепатит С» устанавливали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ

«Хронический вирусный гепатит С» (2021 г.): на основании наличия антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) и РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР на протяжении более 6 месяцев (с учетом данных анамнеза) [18].

Диагноз «Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С» устанавливали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Хронический вирусный гепатит С» (2021 г.) и «Цирроз и фиброз печени» (2021 г.), которые были актуализированы в 2025 году: при установлении диагноза «Хронический вирусный гепатит С» и наличии клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических признаков внутрипечёночной портальной гипертензии [18, 20].

Оценку степени тяжести цирроза печени определяли по шкале Child-Pugh (Таблица 3) [18, 20].

**Таблица 3** – Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh

Оцениваемые параметры	Число баллов в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	Отсутствует	Мягкий (легко поддается лечению)	Напряжённый (плохо контролируемый)
Общий билирубин, мкмоль/л	< 34	34-50	>50
Альбумин крови, г/л	>35	28-35	< 28
Печеночная энцефалопатия	Отсутствует	I–II ст. (лёгкая, терапевтически контролируемая)	III–IV ст. (тяжёлая, плохо контролируемая)
ПТИ, % или МНО	>60 или < 1,70	40-60 или 1,71-2,20	< 40 или >2,20
<b>Интерпретация</b>			
5-6 баллов	Класс «А»		
7-9 баллов	Класс «В»		
10-15 баллов	Класс «С»		

Баллы выставляли в зависимости от значения каждого из параметров (от 1 до 3 баллов), после чего суммировались. На основании суммы баллов определяли класс цирроза. Пациентов с циррозом класса «А» считали компенсированными, класса «В» – субкомпенсированными, класса «С» – декомпенсированными.

Объем проведенных работ и методы исследований представлены в *Таблице 4*.

**Таблица 4** – Объем проведенных работ и методы исследования

<b>Методы исследования</b>	<b>Характеристика исследований</b>	<b>Объем</b>
<b>Клинические</b>	Работа с медицинской документацией	169
	Анкетирование	122
	Сбор анамнеза и жалоб, физикальный осмотр	169
<b>Лабораторные</b>	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
<b>Иммунологические</b>	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
	<b>Концентрация остеопонтина, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1, трансформирующего фактора роста-β1, фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови, ИФА</b>	291
<b>Молекулярно-генетические</b>	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
<b>Инструментальные</b>	УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ	169
	Фиброэластометрия	122
	КТ, МРТ брюшной полости (по показаниям)	35

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

*Клинико-лабораторные методы.* У всех пациентов осуществляли сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза, проводили общий осмотр, осмотр органов и систем. Также были изучены истории болезни и предоставленная пациентами медицинская документация. Для набора

лиц контрольной группы использовали метод анкетирования. Выполнялся клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий белок, альбумин, белковые фракции) и коагулограмма (ПТИ, МНО).

*Иммунологический метод.* Анализировали наличие маркеров вирусных гепатитов В и С, а также ВИЧ-инфекции (anti-HCV, HBsAg, anti-HIV). Дополнительно у больных проводили забор венозной крови в объеме 10 мл для исследования биологических маркеров фиброгенеза. Забор крови осуществляли в тот же календарный день, когда у пациентов были собраны клинические и лабораторно-инструментальные данные, что обеспечило возможность определять корреляционные связи между основными клиническими, биохимическими, вирусологическими показателями и биомаркерами. Уровень биомаркеров в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием следующих наборов производства RayBiotech, Inc. (США) в полном соответствии с инструкцией производителя: RayBio® Human Osteopontin (OPN) ELISA Kit; RayBio® Human B7H1/PD-L1 (B7 homolog 1/programmed cell death 1 ligand 1) ELISA kit; RayBio® Human TGF-beta 1 ELISA Kit; RayBio® Human HGF ELISA Kit.

*Молекулярно-генетический метод.* Проводили методом ПЦР качественное и количественное определение РНК ВГС (низкая вирусная нагрузка (ВН) – до  $10^4$  МЕ/мл, умеренная ВН – до  $10^6$  МЕ/мл, высокая ВН –  $10^6$  и выше МЕ/мл), а также генотипирование.

*Инструментальный метод.* Выполнялось ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, КТ и МРТ брюшной полости – по дополнительным показаниям. Для проведения фиброэластометрии использовали аппарат FibroScan® 502 Touch. Жесткость ткани печени измеряли в килопаскалях (кПа). Результат измерения представлен по стадиям фиброза (F) по шкале METAVIR в соответствии со следующими критериями:

- *менее 7,1 кПа – F0-F1* (признаки фиброза отсутствуют или слабовыраженный очаговый фиброз – предполагает отсутствие фиброза или портальный фиброз без септ);

- 7,1–9,5 кПа – F2 (умеренный фиброз – портальный фиброз с единичными септами);
- 9,6–12,4 кПа – F3 (выраженный фиброз – портальный фиброз и множественные септы);
- $\geq 12,5$  кПа – F4 (тяжелый диффузный фиброз, цирроз).

*Статистический метод.* Сбор и систематизацию медико-биологических данных осуществляли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2021. Статистическую обработку проводили с применением программного обеспечения StatTech v. 4.10.3 (© ООО “Статтех”, Россия).

Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и соответствующих процентных долей. Количественные данные проверялись на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка, если объем выборки был менее 50, или критерия Колмогорова-Смирнова, при числе исследуемых более 50. Ввиду отклонения распределения количественных переменных от нормального, их описание осуществлялось посредством медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1–Q3].

Для сравнительного анализа двух групп по количественным показателям применяли U-критерий Манна – Уитни. В случае сравнения трех и более групп использовали критерий Краскела-Уоллиса, дополненный апостериорными сравнениями по критерию Данна с поправкой Холма. Анализ процентных долей при работе с многопольными таблицами сопряженности проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона.

Для оценки взаимосвязи между двумя количественными показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ), т.к. распределение было отличным от нормального.

Построение модели оценки влияния клинических и лабораторных факторов на вероятность наличия цирроза печени выполнял при помощи метода логистической регрессии. Отбор предикторов для многофакторной модели проводили с использованием пошагового алгоритма ( $p < 0,05$  для включения в модель). Результаты представлены в виде нескорректированных и

скорректированных отношений шансов с 95% доверительными интервалами, а также коэффициентов модели логистической регрессии.

Для анализа дискриминационной способности количественных признаков при расчете вероятности определенного исхода использовали метод построения ROC-кривых (*англ.* Receiver Operating Characteristic – рабочая характеристика приемника). Для пороговых значений были рассчитаны чувствительность (истинно-положительная частота), специфичность (истинно-отрицательный показатель), PPV (*англ.* Positive Predictive Value – положительная прогностическая ценность), NPV (*англ.* Negative Predictive Value – отрицательная прогностическая ценность). Разделяющее значение признака в точке cut-off определяли на основе максимального значения индекса Юдена. На графике ROC-кривой по оси ординат отложена чувствительность (%), а по оси абсцисс «100% – специфичность» (%). Диагностическую значимость биомаркера оценивали по площади под ROC-кривой (*англ.* Area Under Curve – AUC). 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).

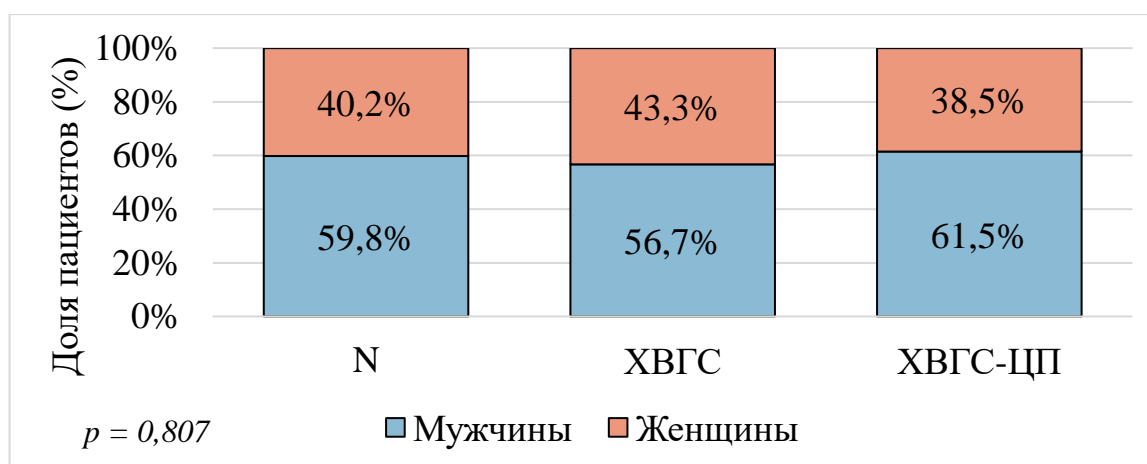
Метод множественной логистической регрессии с одномоментным включением всех изучаемых факторов был применен для определения независимых предикторов, ассоциированных с развитием цирроза печени при построении диагностической модели, что обосновано их клинической значимостью и данными предшествующих исследований. Эффективность модели также оценивали с помощью ROC-анализа (расчет AUC с 95%-м ДИ, чувствительности и специфичности).

Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. 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 хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС),  $n = 104$  и пациенты с циррозом печени (ЦП) в его исходе (ХВГС-ЦП),  $n = 65$ . В контрольную группу вошли 122 условно здоровых человека. Основные клиничко-лабораторные характеристики больных ЦП также были проанализированы в зависимости от класса ЦП по Child-Pugh. Наблюдали 17 человек с ЦП класса А (26,2%), ЦП класса В был выявлен у 19 пациентов (29,2%), ЦП класса С – у 29 лиц (44,6%).

Распределение лиц разных групп по полу представлено на *Рисунке 3*.

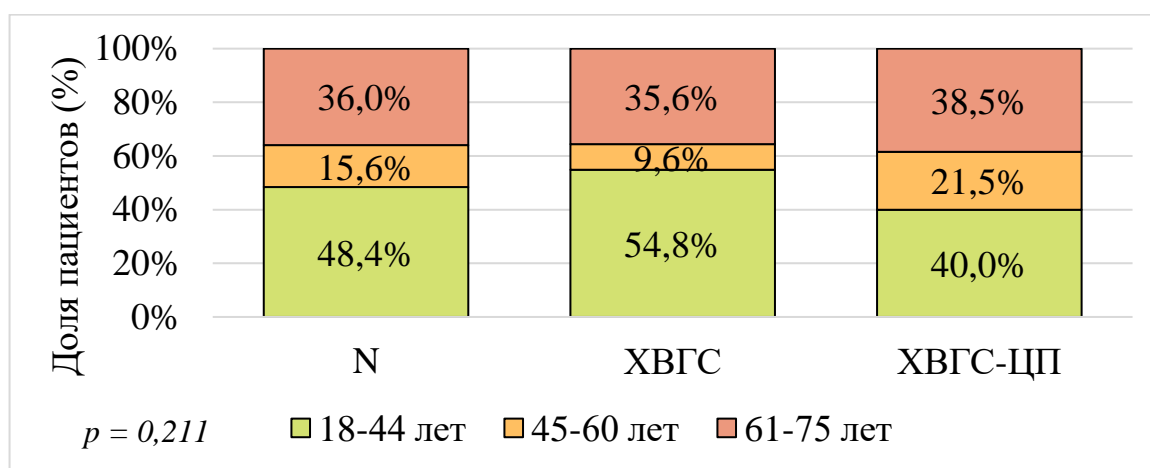


*Примечание:* N – здоровые лица; ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени.

**Рисунок 3** – Гендерные различия исследуемых групп

При анализе *Рисунка 3* установлено, что во всех изучаемых группах преобладали лица мужского пола. Различия в группах были статистически незначимы ( $p = 0,807$ ). Распределение лиц в зависимости от класса цирроза печени по гендерному признаку также не было статистически значимым ( $p = 0,779$ ): среди пациентов всех классов ЦП преобладали мужчины.

Изучили возрастные характеристики пациентов. 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 ( $p = 0,002$ ), у здоровых лиц из контрольной группы – 45,0 [40,0; 56,0] лет ( $p = 0,003$ ). Возраст пациентов из разных групп (как ХВГС, так и ХВГС-ЦП) значимо не отличался от возраста условно здоровых лиц ( $p = 0,061$  и  $p = 0,053$  соответственно). Распределение пациентов по возрастным группам представлено на *Рисунке 4*.



*Примечание:* N – здоровые лица; ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени.

**Рисунок 4** – Различия исследуемых групп по возрасту

Как видно на *Рисунке 4*, среди пациентов во всех группах преобладали лица молодого возраста (от 18 до 44 лет). При этом различия не были статистически значимыми ( $p = 0,211$ ). Возрастные показатели пациентов с разными классами ЦП статистически значимо не различались ( $p = 0,327$ ). Вышеизложенное показывает, что группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам.

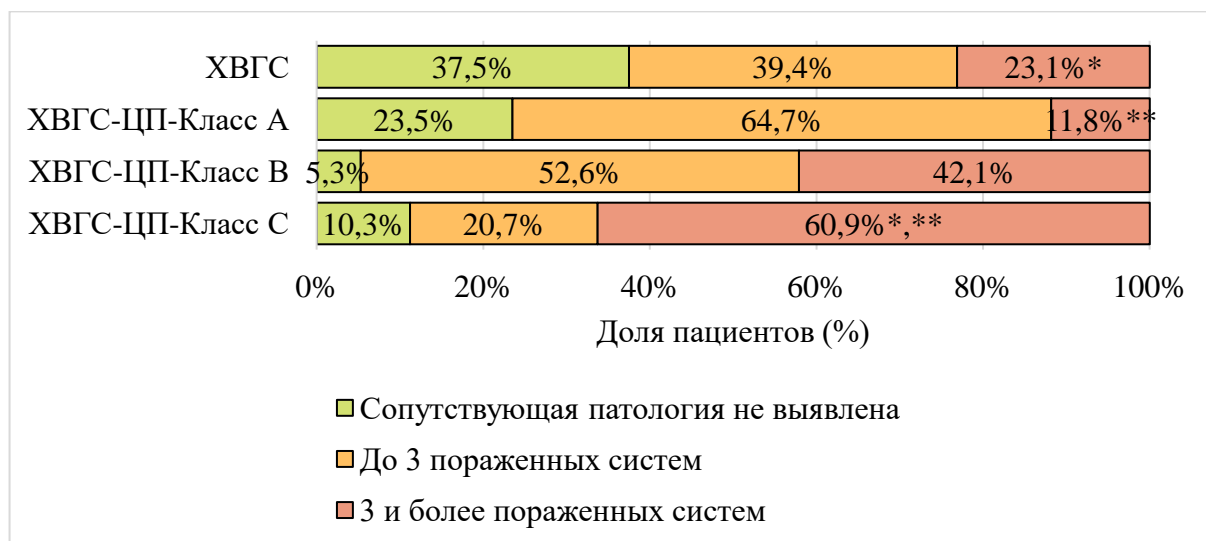
При сборе эпидемиологического анамнеза у пациентов с ХВГС и ХВГС-ЦП ( $n = 169$ ) установлено, что различные медицинские манипуляции (операции, лечение зубов и др.) имели место у 105 пациентов (62,1%), у 17 пациентов (10,1%) в анамнезе было переливание крови, 20 лиц (11,8%) ранее употребляли инъекционные наркотики. У 14 пациентов (8,3%) выявлены половые контакты с

лицами, больными хроническим вирусным гепатитом С. Один пациент (0,6 %) родился от матери, больной ХВГС.

Изучили различия длительности течения заболевания между пациентами с ХВГС и больными с ЦП. Для этого при сборе эпидемиологического анамнеза выявляли наиболее вероятный способ инфицирования у каждого пациента и устанавливали год, в который это событие произошло (со слов пациента, а также при изучении медицинской документации). Установили, что медиана длительности болезни в группе больных ХВГС составила 10,00 [2,75; 20,00] лет, а в группе с ЦП – 24,00 [16,00; 30,00] лет. Данные различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Значимых отличий в длительности болезни у пациентов с разными классами ЦП выявлено не было ( $p = 0,830$ ).

У 122 пациентов (72,2%) выявлена сопутствующая патология. У пациентов с ХВГС сопутствующие болезни выявлены у 62,5% лиц ( $n = 65$ ), а у пациентов с ЦП – у 87,7% ( $n = 57$ ), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

Проанализировали частоту выявления множественной сопутствующей патологии (3 и более пораженных систем) у больных разных групп (Рисунок 5).



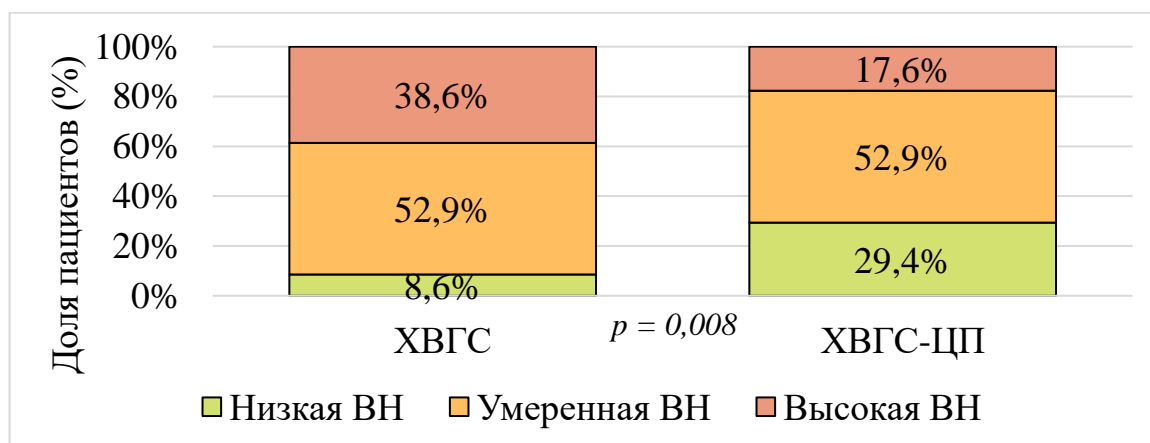
Примечание: ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени; «\*» –  $p < 0,001$ ; «\*\*» –  $p = 0,004$ .

**Рисунок 5** – Распределение пациентов по количеству выявленных сопутствующих болезней

Было установлено (*Рисунок 5*), что существует статистически значимая тенденция к увеличению частоты выявления множественной сопутствующей патологии при прогрессировании заболевания от ХВГС к компенсированному ЦП, а затем и к декомпенсированному ( $p < 0,001$ ). При этом апостериорный анализ показал, что наиболее значимые различия выявлены между больными ХВГС и ЦП класса С ( $p < 0,001$ ), а также между пациентами с ЦП класса А и класса С ( $p = 0,004$ ).

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%,  $n = 24$ ). Также установили, что при прогрессировании ЦП от класса А до класса С значимо увеличивается встречаемость болезней ЖКТ ( $p = 0,034$ ) и сердечно-сосудистой систем ( $p = 0,015$ ).

Вирусная нагрузка (ВН) была определена у 104 пациентов. Низкая ВН (до  $10^4$  МЕ/мл) определялась у 15,4% ( $n = 16$ ) больных, умеренная (до  $10^6$  МЕ/мл) – у 52,9% лиц ( $n = 55$ ), высокая ( $10^6$  и выше МЕ/мл) – у 31,7% ( $n = 33$ ) пациентов. Изучили, различается ли распределение больных ХВГС и ХВГС-ЦП по уровню вирусной нагрузки (*Рисунок 6*). При анализе этого распределения установили, что низкая ВН регистрировалась более чем в 3 раза чаще у больных ЦП по сравнению больными ХВГС ( $p = 0,008$ ).



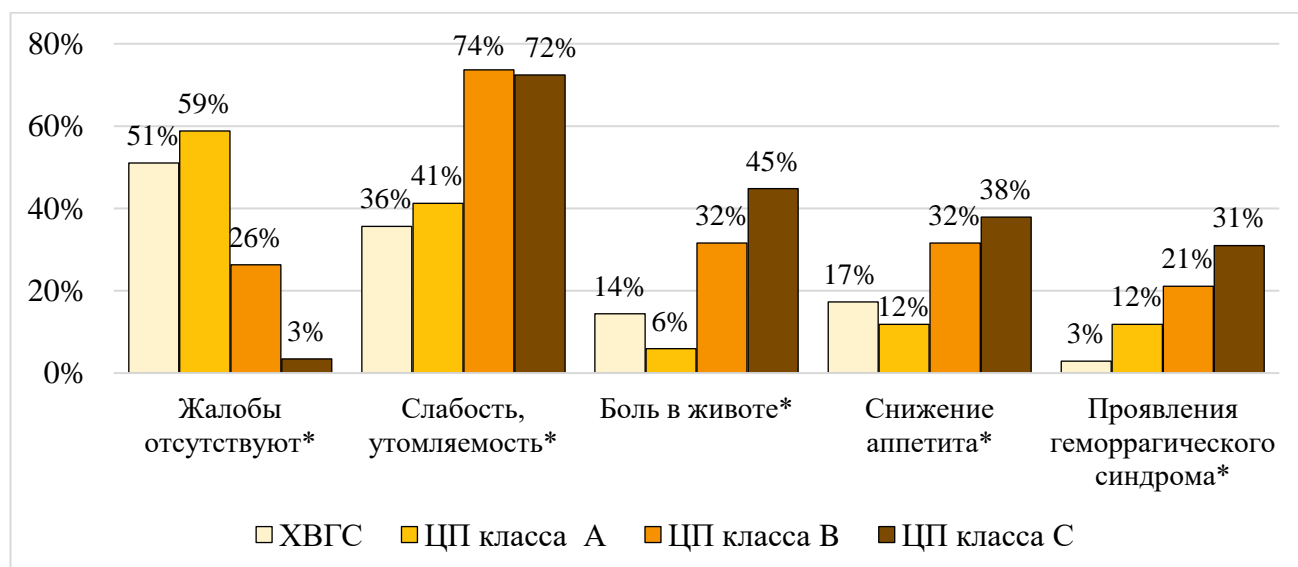
*Примечание*: ВН – вирусная нагрузка (низкая ВН - до  $10^4$  МЕ/мл, умеренная - до  $10^6$  МЕ/мл, высокая -  $10^6$  и выше МЕ/мл); N – здоровые лица; ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени.

**Рисунок 6** – Распределение пациентов по уровню вирусной нагрузки

Медиана ВН у лиц с ХВГС была значимо больше (более чем в 5 раз) по сравнению с больными ЦП:  $5,6 \times 10^5$  [ $8,1 \times 10^4$ ;  $2,0 \times 10^6$ ] МЕ/мл и  $1,1 \times 10^5$  [ $6,2 \times 10^3$ ;  $6,5 \times 10^5$ ] МЕ/мл соответственно ( $p = 0,015$ ). Распределение больных по уровню ВН в зависимости от класса ЦП не было статистически значимым.

Генотип ВГС определен у 83 больных. Установлено, что генотип 1 встречался у 51,8% пациентов ( $n = 43$ ), генотип 3 – у 41,0% больных ( $n = 34$ ). Двойной генотип (2k/1b; 1b/3a) выявили у 3,6% пациентов ( $n = 3$ ). Частота встречаемости различных генотипов у больных ХВГС и ХВГС-ЦП, а также у пациентов с разными классами ЦП значимо не различалась ( $p = 0,669$  и  $p = 0,855$  соответственно).

Изучили жалобы больных ХВГС и у больных разными классами ЦП в его исходе (Рисунок 7).



*Примечание:* ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени. «\*» – различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Результаты апостериорного анализа приведены в тексте.

**Рисунок 7** – Структура жалоб пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и больных циррозом печени различных классов

При анализе диаграммы на Рисунке 7 установили, что при прогрессировании заболевания от ХВГС до компенсированного ЦП и далее до декомпенсированного происходит статистически значимое снижение частоты бессимптомного течения

болезни ( $p < 0,001$ ), что проявляется в отсутствии жалоб. Апостериорный анализ показал, что эти различия были значимыми между больными ХВГС и пациентами с ЦП класса С ( $p < 0,001$ ), а также между больными ЦП класса А и класса С ( $p < 0,001$ ). Различия между другими группами, в том числе между ХВГС и ЦП класса А, не были статистически значимыми. При дальнейшем анализе показано, что при переходе от бессимптомного компенсированного состояния к декомпенсированному больные чаще предъявляют жалобы на слабость и утомляемость ( $p < 0,001$ ), дискомфорт и боль в животе ( $p < 0,001$ ), снижение аппетита ( $p < 0,001$ ), проявления геморрагического синдрома (образование гематом, носовые кровотечения и т.п.,  $p < 0,001$ ). Частота выявления других жалоб составила менее 10% в каждой группе и различия между ними были статистически незначимыми: артралгии ( $p = 0,527$ ), вздутие живота ( $p = 0,137$ ); тошнота, рвота ( $p = 0,538$ ).

Проанализировали данные клинического осмотра пациентов (Таблица 5).

**Таблица 5** – Данные клинического осмотра больных хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени различных классов в его исходе

Признаки, выявляемые при клиническом осмотре	Группы больных				p	Апостериорный анализ
	ХВГС (n = 104)	Цирроз печени (n = 65)				
		Класс А (n = 17)	Класс В (n = 19)	Класс С (n = 29)		
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Желтуха	4 (3,8%)	0 (0,0%)	5 (26,3%)	22 (75,9%)	< 0,001	РХВГС – ЦП кл. В = 0,002 РХВГС – ЦП кл. С < 0,001 РЦП кл. А – ЦП кл. В = 0,045 РЦП кл. А – ЦП кл. С < 0,001 РЦП кл. В – ЦП кл. С = 0,002
Периферические отеки	8 (7,7%)	1 (5,9%)	7 (36,8%)	16 (55,2%)	< 0,001	РХВГС – ЦП кл. В = 0,002 РХВГС – ЦП кл. С < 0,001 РЦП кл. А – ЦП кл. С = 0,003
Асцит	0 (0,0%)	1 (5,9%)	8 (42,1%)	22 (75,9%)	< 0,001	РХВГС – ЦП кл. А = 0,037 РХВГС – ЦП кл. В < 0,001 РХВГС – ЦП кл. С < 0,001 РЦП кл. А – ЦП кл. В = 0,037 РЦП кл. А – ЦП кл. С < 0,001 РЦП кл. В – ЦП кл. С = 0,037
Расширение венозной сети ПБС	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (21,1%)	5 (17,2%)	< 0,001	РХВГС – ЦП кл. В < 0,001 РХВГС – ЦП кл. С < 0,001

Продолжение таблицы на следующей странице

Таблица 5 – продолжение

Признаки, выявляемые при клиническом осмотре	Группы больных				р	Апостериорный анализ
	ХВГС (n = 104)	Цирроз печени (n = 65)				
		Класс А (n = 17)	Класс В (n = 19)	Класс С (n = 29)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Тахикардия	1 (1,0%)	0 (0,0%)	5 (26,3%)	11 (37,9%)	< 0,001	рХВГС – ЦП кл. В < 0,001 рХВГС – ЦП кл. С < 0,001 рЦП кл. А – ЦП кл. С = 0,014
Пальмарная эритема	10 (9,6%)	8 (47,1%)	6 (31,6%)	5 (17,2%)	< 0,001	рХВГС – ЦП кл. А < 0,001 рХВГС – ЦП кл. В = 0,044
Телеангиэктазии	12 (11,5%)	7 (41,2%)	8 (42,1%)	7 (24,1%)	0,001	рХВГС – ЦП кл. А = 0,009 рХВГС – ЦП кл. В = 0,005
Гепатомегалия	15 (14,4%)	4 (23,5%)	9 (47,4%)	19 (65,5%)	< 0,001	рХВГС – ЦП кл. В = 0,004 рХВГС – ЦП кл. С < 0,001 рЦП кл. А – ЦП кл. С = 0,024
Спленомегалия	3 (2,9%)	3 (17,6%)	8 (42,1%)	17 (58,6%)	< 0,001	рХВГС – ЦП кл. А = 0,028 рХВГС – ЦП кл. В < 0,001 рХВГС – ЦП кл. С < 0,001 рЦП кл. А – ЦП кл. С = 0,027

*Примечание:* ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ПБС – передняя брюшная стенка. В таблице в столбике «р» приведено значение, рассчитанное с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Приведены только статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

При анализе Таблицы 5 и при апостериорном сравнении показано, что при развитии компенсированного ЦП (класс А по Child-Pugh) по сравнению с ХВГС значимо нарастают частота встречаемости асцита ( $p = 0,037$ ), пальмарной эритемы ( $p < 0,001$ ), телеангиэктазий ( $p = 0,009$ ), спленомегалии ( $p = 0,028$ ). Встречаемость остальных признаков у этих больных значимо не различалась и в каждой группе составила менее 10%, за исключением гепатомегалии, которая выявлялась в 14,4% случаев при ХВГС и в 23,5% при ЦП класса А, что было также незначимо.

При прогрессировании ЦП по стадиям (от класса А к классу В и далее к классу С) значимо нарастает встречаемость желтухи ( $p_{\text{ЦП кл. А} - \text{ЦП кл. В}} = 0,045$ ,  $p_{\text{ЦП кл. А} - \text{ЦП кл. С}} < 0,001$ ,  $p_{\text{ЦП кл. В} - \text{ЦП кл. С}} = 0,002$ ) и асцита ( $p_{\text{ЦП кл. А} - \text{ЦП кл. В}} = 0,037$ ,  $p_{\text{ЦП кл. А} - \text{ЦП кл. С}} < 0,001$ ,  $p_{\text{ЦП кл. В} - \text{ЦП кл. С}} = 0,037$ ).

При развитии декомпенсации цирроза (класс С) по сравнению с компенсированной стадией (класс А) происходит значимое увеличение частоты встречаемости периферических отеков ( $p = 0,003$ ), тахикардии ( $p = 0,014$ ), гепатомегалии ( $p = 0,024$ ), спленомегалии ( $p = 0,027$ ).

Для определения роли пола, возраста, жалоб, клинических признаков и данных анамнеза (длительность заболевания с момента предполагаемого инфицирования по данным эпидемиологического анамнеза) в формировании цирроза печени в исходе ХВГС и выявления наиболее значимых из них использовали однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ (Таблица 6).

**Таблица 6** – Длительность болезни и клинические признаки как предикторы, ассоциированные с формированием цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С (логистическая регрессия)

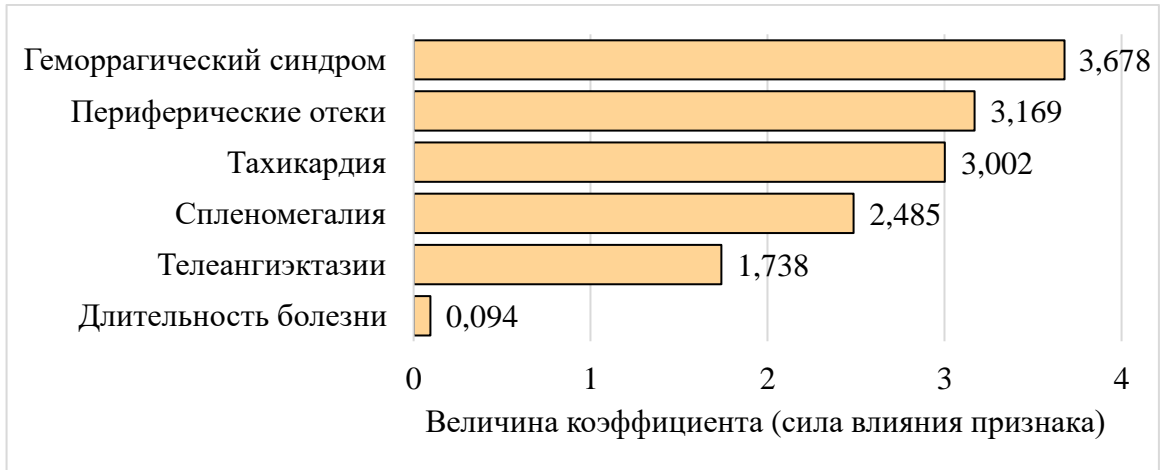
Предикторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*		Коэффициенты модели логистической регрессии
	ОШ; 95%-й ДИ	р	ОШ; 95%-й ДИ	р	
Геморрагический синдром	16,435; 1,876 – 144,027	0,011	39,583; 1,844 – 849,799	0,019	3,678
Периферические отеки	13,950; 2,782 – 69,965	0,001	23,779; 1,754 – 322,467	0,017	3,169
Тахикардия	13,125; 1,458 – 118,155	0,022	20,128; 1,014 – 399,415	0,049	3,002
Спленомегалия	16,520; 4,195 – 65,040	< 0,001	11,998; 2,004 – 71,808	0,006	2,485
Телеангиэктазии	5,162; 1,946 – 13,695	0,001	5,687; 1,246 – 25,972	0,025	1,738
Длительность болезни	1,090; 1,043 – 1,140	< 0,001	1,099; 1,031 – 1,170	0,003	0,094

*Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; «\*» – скорректировано по всем перечисленным признакам.*

Многофакторный анализ (Таблица 6) выявил шесть значимых предикторов цирроза печени: длительность болезни, периферические отеки, тахикардия, телеангиэктазии, геморрагический синдром и спленомегалия. При увеличении длительности заболевания по данным эпидемиологического анамнеза шансы наличия ЦП увеличивались в 1,1 раза за каждый год болезни. Телеангиэктазии увеличивали шансы наличия ЦП в 5,7 раз, геморрагический синдром – в 39,6 раз, спленомегалия – в 12,0 раз, периферические отеки – в 23,8 раза,

тахикардия – в 20,1 раз. Остальные жалобы и клинические признаки, а также пол и возраст пациентов не показали статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Коэффициенты модели логистической регрессии представлены на *Рисунке 8*.



**Рисунок 8** – Относительный вклад клинических признаков в формирование цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С (коэффициенты модели логистической регрессии)

Положительные значения коэффициентов (*Рисунок 8*) указывают на увеличение вероятности присутствия у пациента ЦП при наличии этих признаков. Геморрагический синдром и отеки показали наибольшие коэффициенты (3,678 и 3,169 соответственно), что свидетельствует об их наибольшем независимом вкладе в формирование цирроза.

Проанализировав клинические данные больных ХВГС и пациентов с ЦП класса А с помощью логистической регрессии, установили, что значимым ( $p = 0,004$ ) ранним предиктором является только длительность заболевания по данным эпидемиологического анамнеза: ОШ составило 1,143 (95%-й ДИ 1,043 – 1,254) за каждый год. Других клинических предикторов выявлено не было.

Изучили параметры биохимического анализа крови у больных ХВГС и пациентов с ЦП в его исходе (*Таблица 7*).

**Таблица 7** – Биохимические параметры крови больных хроническим вирусным гепатитом С, циррозом печени в его исходе и условно здоровых лиц

Биохимические параметры	Группы больных			p и апостериорный анализ
	Условно здоровые (n = 122)	ХВГС (n = 104)	ХВГС-ЦП (n = 65)	
АЛТ, ЕД/л	28,71 [22,00; 37,75]	48,50 [28,50; 99,54]*	47,90 [28,00; 74,15]*	< 0,001
АСТ, ЕД/л	34,93 [26,28; 42,00]	38,00 [25,00; 65,00]*	68,27 [45,08; 125,17]*	< 0,001 p <sub>ХВГС-ХВГС-ЦП</sub> < 0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	11,36 [5,80; 16,00]	10,04 [7,70; 13,47]	35,60 [18,15; 105,80]*	< 0,001 p <sub>ХВГС-ХВГС-ЦП</sub> < 0,001
ГГТП, ЕД/л	36,00 [29,00; 44,00]	52,00 [26,00; 80,40]*	103,00 [38,50; 167,00]*	< 0,001 p <sub>ХВГС-ХВГС-ЦП</sub> = 0,016
ЩФ, ЕД/л	86,29 [62,00; 109,94]	75,85 [60,00; 98,00]	152,00 [101,80; 204,50]*	< 0,001 p <sub>ХВГС-ХВГС-ЦП</sub> < 0,001
Альбумин, г/л	47,24 [42,97; 53,87]	36,80 [32,48; 42,16]*	28,40 [24,45; 34,70]*	< 0,001 p <sub>ХВГС-ХВГС-ЦП</sub> = 0,014

*Примечание: ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени. Приведено p-значение, рассчитанное с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. «\*» – имеются значимые различия по сравнению с условно здоровыми лицами (p < 0,001) при апостериорном анализе. Приведены только статистически значимые различия (p < 0,05).*

При анализе *Таблицы 7* установили, что уровень АЛТ значимо не различался у больных ХВГС и ХВГС-ЦП, но значения в каждой группе значимо различались от значений здоровых лиц (p < 0,001). Уровень АСТ был значимо выше у больных ЦП по сравнению с больными ХВГС (p < 0,001), также параметры в группах больных значимо различались от показателей здоровых лиц (p < 0,001), при этом стоит отметить, что АСТ у больных ХВГС незначительно отклонен от нормальных значений. Уровни общего билирубина и ЩФ значимо различались в обеих группах больных и были значимо выше у лиц с ЦП (p < 0,001), в последней же группе данные параметры значимо отличались от уровня здоровых лиц (p < 0,001).

Концентрация ГГТП была значимо выше у пациентов с ЦП по сравнению с больными ХВГС (p < 0,001 и p < 0,001, соответственно), а также достоверно различалась от показателей здоровых лиц (p < 0,001 в обоих сравнениях). Уровень альбумина был значимо ниже в группах больных по сравнению со здоровыми лицами (p < 0,001 в обоих сравнениях). Необходимо подчеркнуть, что у больных

ЦП в исходе ХВГС концентрация альбумина была значимо ниже по сравнению с больными ХВГС ( $p < 0,001$ ). При анализе уровней общего белка и холестерина значимых отличий получено не было.

Изучили, меняются ли показатели биохимического анализа крови у больных ХВГС и пациентов с ЦП различных классов (Таблица 8).

**Таблица 8** – Биохимические параметры крови больных хроническим вирусным гепатитом С, циррозом печени различных классов в его исходе и условно здоровых лиц

Биохимические параметры	Группы больных					p и апостериорный анализ
	Условно здоровые (n = 122)	ХВГС (n = 104)	ЦП класса А (n = 17)	ЦП класса В (n = 19)	ЦП класса С (n = 29)	
АЛТ, ЕД/л	28,71 [22,00; 37,75]	48,50 [28,50; 99,54]*	78,00 [48,97; 137,75]*	34,00 [24,50; 60,75]	45,25 [23,25; 70,17]*	< 0,001 pЦП кл. А – ЦП кл. В = 0,018 pЦП кл. А – ЦП кл. С = 0,033
Общий белок, г/л	69,93 [63,47; 78,67]	70,30 [63,25; 79,45]	82,50 [72,90; 85,00]*	66,90 [57,80; 73,00]	63,50 [55,50; 71,45]*	< 0,001 pХВГС – ЦП кл. А = 0,026 pХВГС – ЦП кл. С = 0,026 pЦП кл. А – ЦП кл. В = 0,011 pЦП кл. А – ЦП кл. С < 0,001
Альбумин, г/л	47,24 [42,97; 53,87]	36,80 [32,48; 42,16]*	40,85 [38,12; 48,22]	30,80 [26,50; 33,75]*	26,00 [22,80; 28,45]*	< 0,001 pХВГС – ЦП кл. С = 0,002 pЦП кл. А – ЦП кл. С = 0,002

*Примечание:* ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени. В таблице приведено p-значение, рассчитанное с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. «\*» – имеются значимые различия по сравнению с условно здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ) при апостериорном анализе. Приведены только статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Анализ Таблицы 8 показал значимую разницу только в содержании общего белка между пациентами с ХВГС и больными ЦП класса А. Остальные параметры в этих группах значимо не различались. Концентрации общего белка и АЛТ значимо различались у больных ЦП класса А и класса В ( $p = 0,018$  и  $p = 0,011$  соответственно), а также у пациентов с ЦП класса А и класса С ( $p = 0,033$  и  $p < 0,001$  соответственно), однако можно отметить, что уровни этих параметров незначительно отклоняются от референсных значений. Отметим, что при декомпенсации ЦП (переходе ЦП от класса А до класса С) происходит значимое снижение альбумина ( $p = 0,002$ ).

У пациентов с ХВГС и больных ЦП в его исходе были проанализированы показатели коагулограммы (Таблица 9).

**Таблица 9** – Параметры коагулограммы у больных хроническим вирусным гепатитом С, циррозом печени в его исходе и условно здоровых лиц

Показатели коагулограммы	Группы больных			p и апостериорный анализ
	Условно здоровые (n = 122)	ХВГС (n = 104)	ХВГС-ЦП (n = 65)	
Протромбиновый индекс, %	96,50 [85,00; 112,00]	86,00 [77,25; 95,75]*	56,00 [46,50; 67,00]*	< 0,001 p <sub>ХВГС-ХВГС-ЦП</sub> < 0,001
МНО	1,01 [0,91; 1,10]	1,15 [1,04; 1,22]*	1,52 [1,38; 1,79]*	< 0,001 p <sub>ХВГС-ХВГС-ЦП</sub> < 0,001
Концентрация фибриногена, г/л	2,81 [2,39; 3,33]	3,98 [2,79; 5,07]*	2,15 [1,79; 3,17]*	< 0,001 p <sub>ХВГС-ХВГС-ЦП</sub> < 0,001

*Примечание:* ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени. В таблице приведено p-значение, рассчитанное с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. «\*» – имеются значимые различия по сравнению с условно здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ) при апостериорном анализе. Приведены только статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

В Таблице 9 показано, что при формировании ЦП происходит значимое снижение протромбинового индекса ( $p < 0,001$ ), нарастание МНО ( $p < 0,001$ ) и снижение концентрации фибриногена ( $p < 0,001$ ), что отражает снижение синтетической функции печени и развитие гипокоагуляции.

Анализ параметров коагулограммы у больных хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени различных классов показал, что при прогрессировании ЦП происходит значимое снижение ПТИ ( $p < 0,001$ ) и нарастание МНО ( $p < 0,001$ ). Уровень фибриногена значимо не менялся в зависимости от класса ЦП. Уровень ПТИ был значимо ниже, а МНО выше у больных ЦП класса А по сравнению с больными ХВГС ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно).

Проанализировали показатели клинического анализа крови у больных ХВГС и ЦП, а также у здоровых лиц (Таблица 10).

**Таблица 10** – Параметры клинического анализа крови у больных хроническим вирусным гепатитом С, циррозом печени в его исходе и условно здоровых лиц

Показатели клинического анализа крови	Группы больных			p и апостериорный анализ
	Условно здоровые (n = 122)	ХВГС (n = 104)	ХВГС-ЦП (n = 65)	
Гемоглобин, г/л	140,50 [129,25; 151,00]	138,00 [120,00; 147,00]	116,00 [94,50; 130,75]*	< 0,001 p <sub>ХВГС – ХВГС-ЦП</sub> < 0,001
Эритроциты, х 10 <sup>12</sup> /л	4,83 [4,22; 5,18]	4,52 [4,19; 4,92]***	3,67 [2,94; 4,32]*	< 0,001 p <sub>ХВГС – ХВГС-ЦП</sub> < 0,001
Тромбоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	278,00 [222,00; 326,50]	230,00 [190,00; 296,50]**	114,00 [73,00; 174,00]*	< 0,001 p <sub>ХВГС – ХВГС-ЦП</sub> < 0,001

*Примечание: ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени. В таблице приведено p-значение, рассчитанное с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. «\*» – имеются значимые различия по сравнению с условно здоровыми лицами (p < 0,001), «\*\*» – p = 0,009, «\*\*\*» – p = 0,031 при апостериорном анализе. Приведены только статистически значимые различия (p < 0,05)*

При анализе *Таблицы 10* установили, что уровень гемоглобина не отличался у пациентов с ХВГС и условно здоровых лиц. При этом отметили статистически значимые различия в уровне гемоглобина, количестве эритроцитов и тромбоцитов у больных ЦП по сравнению с больными ХВГС (p < 0,001 при каждом сравнении), которые отражают развитие цитопении при формировании ЦП. Значимых различий в уровне лейкоцитов и параметров лейкоцитарной формулы между группами получено не было.

Анализ показателей клинического анализа крови показал статистически значимое снижение гемоглобина и количества эритроцитов при прогрессировании ЦП. Выявлена статистически значимая разница в количестве тромбоцитов у больных ХВГС и ХВГС-ЦП, однако при апостериорном анализе выявлено, что различия между классами недостоверны, а общая достоверность связана со значимыми отличиями по сравнению со здоровыми лицами.

Определили роль лабораторных показателей (биохимических, коагулограммы, клинического анализа крови, вирусологических показателей) в формировании цирроза печени в исходе ХВГС и выявили наиболее значимые из

них с помощью однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа (Таблица 11).

**Таблица 11** – Лабораторные параметры (предикторы), ассоциированные с формированием цирроза печени (логистическая регрессия)

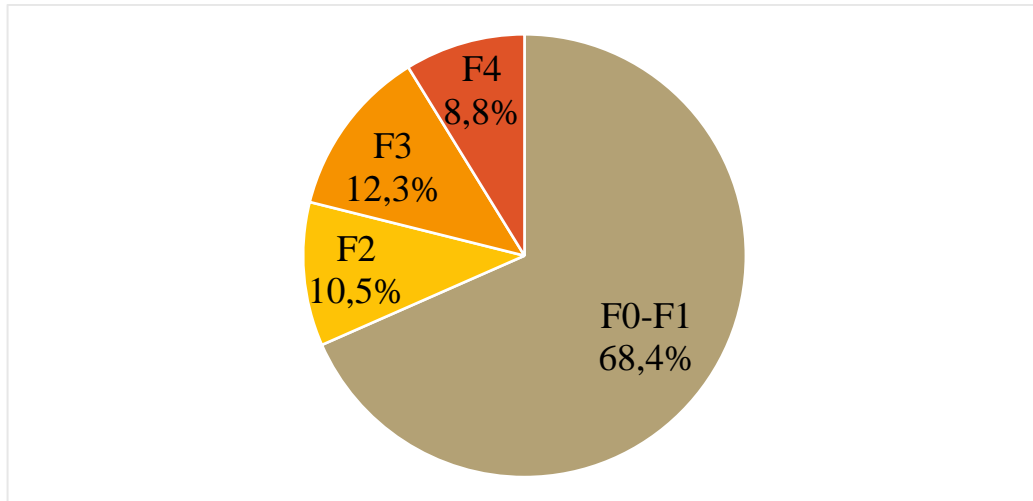
Предикторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*			Коэффициенты модели логистической регрессии
	ОШ; 95%-й ДИ (для изменения показателя на 1 пункт)	р	ОШ; 95%-й ДИ (для изменения показателя на 1 пункт)	ОШ; 95%-й ДИ (для изменения показателя на 10 пунктов)	р	
ПТИ, %	1,125; 1,062 – 1,192	< 0,001	1,095; 1,031 – 1,163	2,481; 1,360 – 4,483	0,003	-0,091
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,018; 1,009 – 1,026	< 0,001	1,013; 1,004 – 1,023	1,138; 1,041 – 1,256	0,008	-0,013

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ПТИ – протромбиновый индекс; «\*» – скорректировано по всем перечисленным признакам.

Многофакторный анализ (Таблица 11) из всех лабораторных показателей выявил только два значимых предиктора цирроза печени: протромбиновый индекс и количество тромбоцитов. Снижение протромбинового индекса на 10% ассоциировано с увеличением шансов цирроза в 2,5 раза. Снижение количества тромбоцитов на  $10 \times 10^9/\text{л}$  увеличивало вероятность цирроза в 1,14 раза. Остальные рассмотренные лабораторные показатели не показали статистической значимости. Коэффициенты модели логистической регрессии составили - 0,091 и -0,013 для протромбинового индекса и тромбоцитов соответственно. Отрицательные коэффициенты для лабораторных показателей свидетельствуют об обратной зависимости: более высокие значения этих параметров ассоциированы со сниженной вероятностью наличия цирроза.

Проанализировав лабораторные данные больных ХВГС и пациентов с ЦП класса А с помощью логистической регрессии, не выявили значимые ранние лабораторные признаки ЦП у больных ХВГС.

Проанализировали данные фиброэластометрии (ФЭМ) 57 пациентов с ХВГС (54,8% от группы ХВГС). Распределение пациентов по стадиям фиброза печени представлено на *Рисунке 9*.



**Рисунок 9** – Распределение пациентов с хроническим вирусным гепатитом С по стадиям фиброза

Из диаграммы, представленной на *Рисунке 9*, видно, что почти 70% лиц имели фиброз стадии F0-F1. Остальные стадии были представлены примерно в равном соотношении и в сумме составили примерно одну треть пациентов.

У всех больных ЦП ( $n = 65, 100\%$ ) методом ФЭМ подтверждено наличие F4 стадии фиброза.

*Подводя итоги главы 3, можно сделать следующее резюме.* Исследуемые группы были сопоставимы по основным демографическим показателям. Во всех группах преобладали лица мужского пола ( $p = 0,807$ ). Пациенты относились преимущественно к молодому возрасту (от 18 до 44 лет). Медиана возраста в группе ХВГС составила 43,5 лет, в группе ЦП – 48,0 лет ( $p = 0,002$ ), что косвенно указывает на роль временного фактора в формировании ЦП.

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 ЦП ( $p < 0,001$ ).

Частота сопутствующей патологии была достоверно выше у пациентов с ЦП (87,7%), чем при ХВГС (62,5%) ( $p < 0,001$ ). Отмечена четкая тенденция к увеличению частоты множественной сопутствующей патологии (поражение 3 и более систем) по мере прогрессирования от ХВГС к декомпенсированному ЦП класса С ( $p < 0,001$ ).

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 ( $p = 0,008$ ). 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 ( $p = 0,855$ ).

При прогрессировании заболевания достоверно снижалась доля пациентов с отсутствием жалоб ( $p < 0,001$ ) и увеличивалась частота жалоб на слабость, боль в животе, снижение аппетита и геморрагический синдром.

При клиническом осмотре частота объективных признаков печеночной недостаточности и портальной гипертензии статистически значимо увеличивалась при переходе от ХВГС к ЦП и при утяжелении его класса по Child-Pugh. Например, частота желтухи достигала 75,9% при ЦП класса С против 3,8% при ХВГС ( $p < 0,001$ ), асцита – 75,9% против 0% ( $p < 0,001$ ).

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;  $p = 0,003$ ).

Значимым ранним клиническим предиктором формирования компенсированного ЦП у больных ХВГС является только длительность заболевания: ОШ составило 1,143 (95%-й ДИ 1,043 – 1,254;  $p = 0,004$ ) за каждый год.

Формирование ЦП сопровождалось характерными лабораторными сдвигами: достоверное повышение АСТ, общего билирубина, ГГТП, ЩФ и снижение альбумина у больных ЦП по сравнению с группой ХВГС ( $p < 0,001$ ).

В клиническом анализе крови отметили развитие цитопении – значимое снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и тромбоцитов у больных ЦП по сравнению с группой ХВГС ( $p < 0,001$ ). В коагулограмме отмечено развитие гипокоагуляции со значимым снижением протромбинового индекса (ПТИ) и концентрации фибриногена, а также повышением МНО ( $p < 0,001$  при сравнении ХВГС и ЦП).

При анализе молекулярно-генетических показателей отмечено значимое снижение медианы вирусной нагрузки (ВН) у больных ЦП по сравнению с ХВГС (более чем в 5 раз,  $p = 0,015$ ). Распределение генотипов ВГС значимо не различалось между группами.

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;  $p = 0,008$ ).

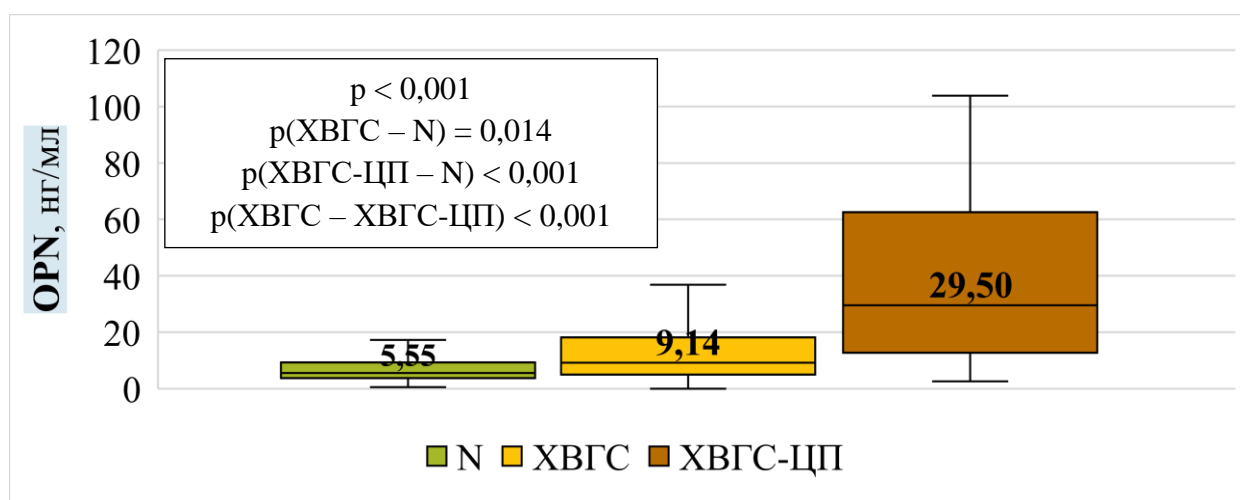
Среди пациентов с ХВГС, которым проводилась фиброэластометрия, у большинства (68,4%) был выявлен фиброз начальной стадии (F0-F1).

Значимых ранних лабораторных предикторов формирования компенсированного ЦП у больных ХВГС не выявлено, что подчеркивает необходимость поиска новых ранних лабораторных биологических маркеров цирроза печени.

## ГЛАВА 4. АНАЛИЗ УРОВНЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФИБРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЕГО ИСХОДЕ

Как уже указывалось выше, в гепатоцитах осуществляются различные метаболические реакции, а значит в печени образуется большое количество различных биологически активных веществ. Кроме того, звездчатые клетки печени активируются различными молекулами, что запускает процесс фиброгенеза. Активированные звездчатые клетки выделяют большое количество цитокинов, хемокинов и т.п. Следовательно, определение в сыворотке крови этих белков может иметь диагностическое значение.

В сыворотке крови у больных хроническим вирусным гепатитом С и у пациентов с ЦП в исходе ХВГС методом ИФА определили уровень остеопонтина (OPN) и сравнили эти показатели со здоровыми лицами (*Рисунок 10*).



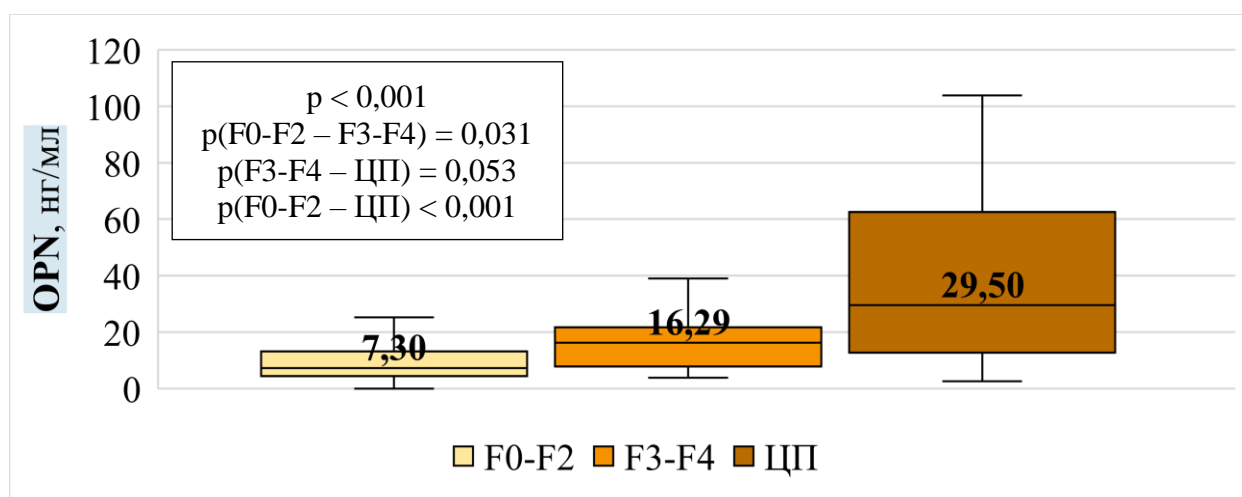
*Примечание:* указаны значения медиан. OPN – остеопонтин; N – здоровые лица; ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени.

**Рисунок 10** – Содержание остеопонтина в сыворотке крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, циррозом печени и у здоровых лиц

*Рисунок 10* показывает различия в содержании OPN у лиц из разных групп. У здоровых лиц (N) он составил 5,55 [3,73 – 9,28] нг/мл, у больных ХВГС – 9,14

[4,92 – 18,15] нг/мл, у пациентов с ЦП в исходе ХВГС – 29,50 [12,74 – 62,50] нг/мл. Данные различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ), что подтвердилось и при апостериорном сравнении. Таким образом, уровень OPN достоверно различается у здоровых лиц, больных ХВГС и пациентов с ЦП.

Изучили, меняется ли уровень OPN у больных по мере прогрессирования заболевания. Из-за неравномерного распределения пациентов по стадиям от F0-F1 до F4 статистически значимых результатов получено не было. Поэтому все пациенты, которым была выполнена ФЭМ ( $n = 122$ ), были распределены на следующие группы: 1) больные ХВГС с начальными стадиями фиброза (F0-F2) –  $n = 45$  (36,9%); 2) больные ХВГС с продвинутым фиброзом (F3-F4) –  $n = 12$  (9,8%); 3) больные ЦП в исходе ХВГС –  $n = 65$  (53,3%). Таким образом, сравнили уровень OPN у больных с фиброзом F0-F2, фиброзом F3-F4 и лицами с ЦП (Рисунок 11).



*Примечание:* указаны значения медиан. OPN – остеопонтин; F – стадия фиброза (METAVIR); ЦП – цирроз печени.

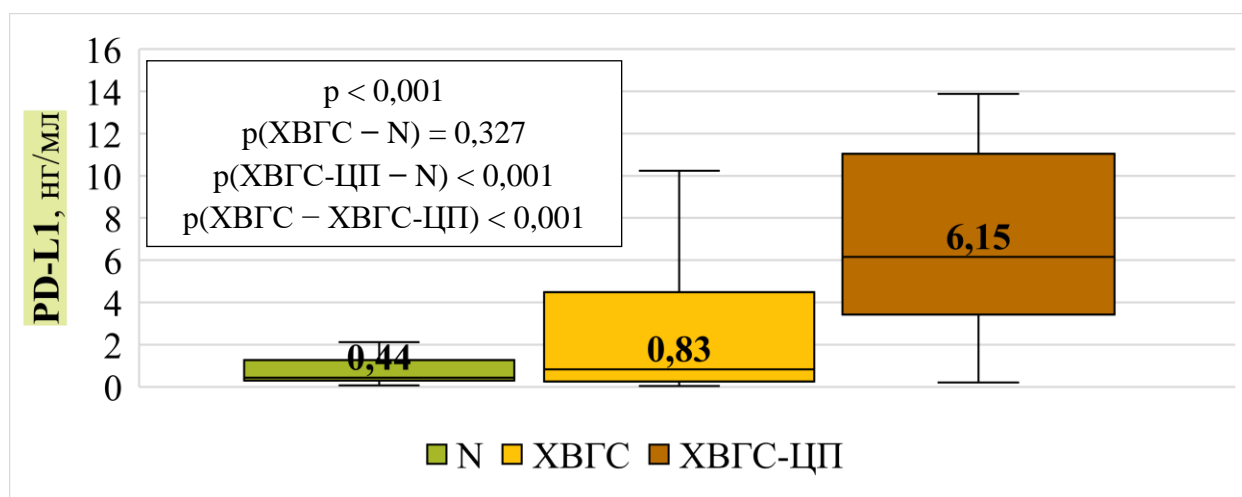
**Рисунок 11** – Содержание остеопонтина у больных хроническим вирусным гепатитом С на разных стадиях фиброза и у пациентов с циррозом печени

Рисунок 11 продемонстрировал, что уровень OPN у пациентов с ХВГС с фиброзом F0-F2 составил 7,30 [4,43 – 13,15] нг/мл, у больных ХВГС с фиброзом F3-F4 – 16,29 [7,81 – 21,65] нг/мл, у пациентов с ЦП – 29,50 [12,74 – 62,50] нг/мл. Данные различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). При апостериорном сравнении установлено, что различия были статистически значимыми между

показателями больных с начальным и продвинутом фиброзом ( $p = 0,031$ ), а также между показателями лиц с F0-F2 и пациентами с ЦП ( $p < 0,001$ ), между группами F3-F4 и ЦП значения были недостоверными.

Была изучена взаимозависимость уровня OPN от пола и возраста больных ХВГС. Различия в концентрациях между мужчинами и женщинами были статистически незначимыми ( $p = 0,084$ ). Установлена слабой тесноты прямая связь ( $p = 0,269$ ) между возрастом и концентрацией биомаркера, однако эта связь также была статистически недостоверна. Достоверных различий в содержании OPN в зависимости от генотипа ВГС выявлено не было ( $p = 0,307$ ).

Был проведен анализ содержания PD-L1 в сыворотке крови у пациентов с ХВГС, у больных ЦП в исходе ХВГС и у здоровых лиц (Рисунок 12).



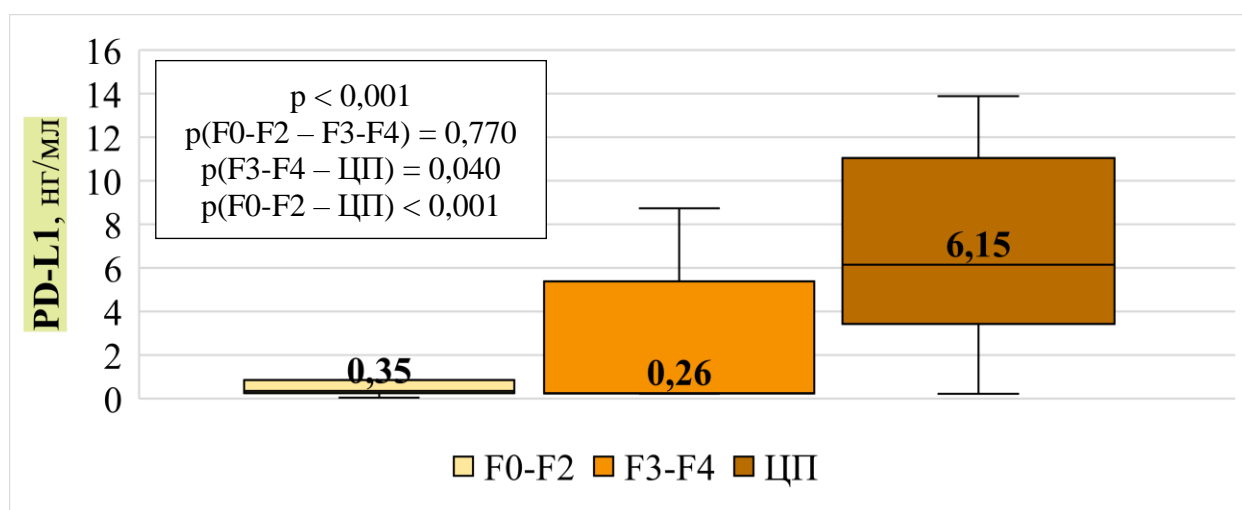
*Примечание:* указаны значения медиан. PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1; N – здоровые лица; ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени.

**Рисунок 12** – Содержание лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 в сыворотке крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, циррозом печени и у здоровых лиц

Диаграмма на Рисунке 12 показывает различия в содержании PD-L1 у лиц из разных групп. У здоровых лиц (N) уровень составил 0,44 [0,30 – 1,28] нг/мл, у пациентов с ХВГС – 0,83 [0,26 – 4,48] нг/мл, а у больных ЦП – 6,15 [3,42 – 11,04] нг/мл. Данные различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). При

апостериорном анализе выявлено отсутствие статистически значимых различий в содержании PD-L1 у больных ХВГС по сравнению со здоровыми лицами.

С целью изучения динамики PD-L1 в зависимости от стадии заболевания, аналогично OPN, сравнили его концентрацию у пациентов ХВГС с начальными стадиями фиброза (F0-F2) с его уровнем у больных ХВГС с продвинутым фиброзом (F3-F4) и пациентами с ЦП. Результаты сравнения отражены на диаграмме (Рисунок 13).



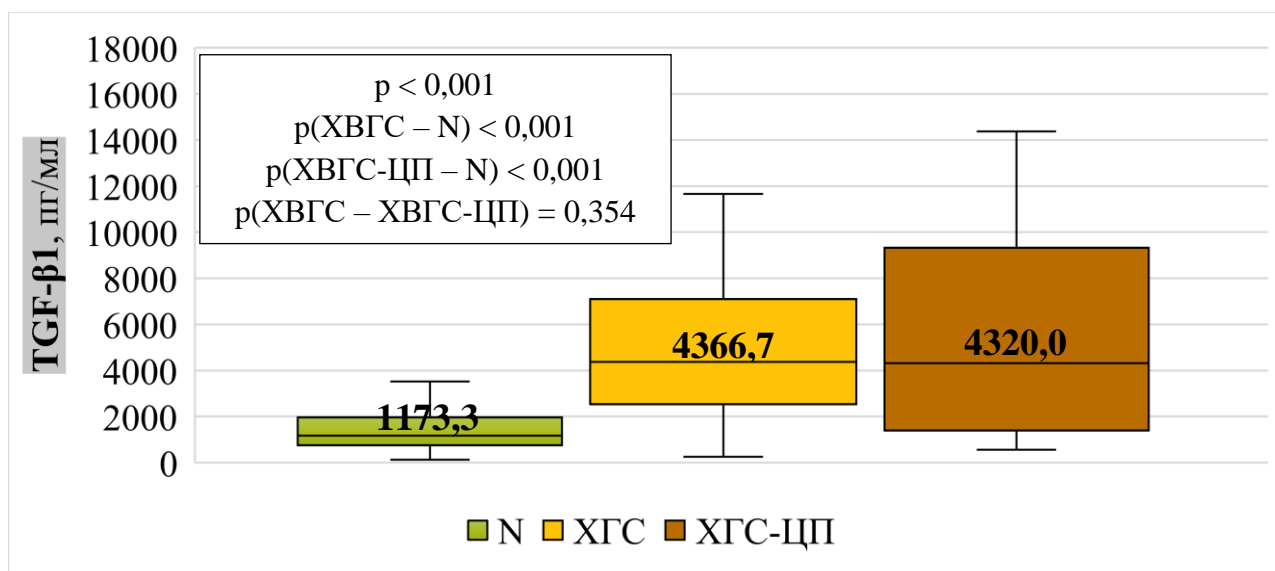
*Примечание:* указаны значения медиан. PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1; F – стадия фиброза (METAVIR); ЦП – цирроз печени.

**Рисунок 13** – Содержание лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 у больных хроническим вирусным гепатитом С на разных стадиях фиброза и у пациентов с циррозом печени

При анализе диаграммы (Рисунок 13) отметили, что уровень PD-L1 у лиц с ХВГС и фиброзом F0-F2 составил 0,35 [0,25 – 0,85] нг/мл, у больных ХВГС с фиброзом F3-F4 – 0,26 [0,23 – 5,39] нг/мл, у пациентов с ЦП в исходе ХВГС – 6,15 [3,42 – 11,04] нг/мл. Данные различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ), а при апостериорном анализе было показано, что различия были статистически значимыми между показателями больных ХВГС с фиброзом F3-F4 и пациентами с ЦП ( $p = 0,040$ ), а также между показателями больных ХВГС с фиброзом F0-F2 и пациентами с ЦП ( $p < 0,001$ ).

Проанализирована зависимость уровня PD-L1 в сыворотке от пола и возраста пациентов. Различия в концентрациях у мужчин и женщин были статистически недостоверными ( $p = 0,219$ ). Установлена слабой тесноты прямая связь ( $\rho = 0,245$ ) между содержанием PD-L1 и возрастом больных, однако эта связь также была статистически не значима ( $p = 0,103$ ). Значимых различий в уровне PD-L1 в зависимости от генотипа ВГС выявлено не было ( $p = 0,356$ ).

Была определена сывороточная концентрация TGF- $\beta$ 1 у больных хроническим вирусным гепатитом С, у пациентов с ЦП в его исходе и у здоровых лиц (Рисунок 14).



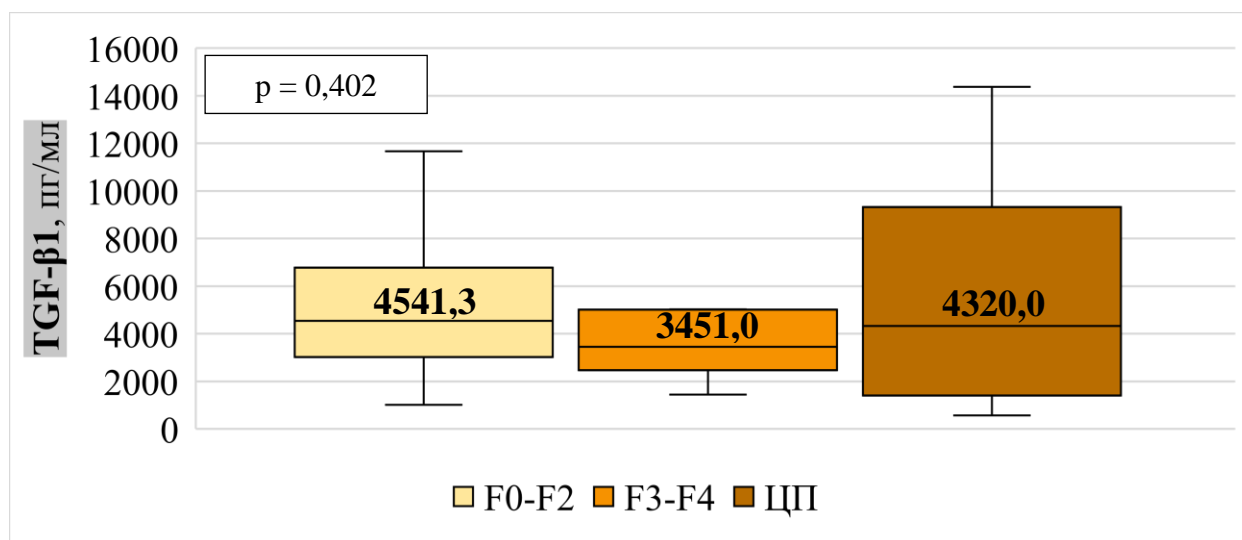
*Примечание:* указаны значения медиан. TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1; N – здоровые лица; ХГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени.

**Рисунок 14** – Содержание трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 в сыворотке крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, циррозом печени и у здоровых лиц

На Рисунке 14 представлена диаграмма, демонстрирующая различия в сывороточном уровне TGF- $\beta$ 1 у лиц из разных групп. У здоровых лиц (N) концентрация составила 1173,30 [761,65 - 1966,60] пг/мл, у больных ХВГС – 4366,70 [2540,00 - 7100,00] пг/мл, а у пациентов с ЦП – 4320,00 [1397,00 - 9328,00] пг/мл. Данные различия были статистически достоверными ( $p < 0,001$ ), но апостериорная оценка показала, что статистически значимые

различия присутствуют только у здоровых лиц и пациентов с ХВГС ( $p < 0,001$ ), а также у здоровых лиц и больных с ХВГС-ЦП ( $p < 0,001$ ). А уровни TGF- $\beta$ 1 в группах ХВГС и ХВГС-ЦП статистически достоверно не различались ( $p = 0,354$ ).

Изучили изменения уровня TGF- $\beta$ 1 у больных ХВГС с начальными стадиями фиброза (F0-F2), у пациентов с ХВГС с продвинутым фиброзом (F3-F4) и у больными циррозом. Результаты отражены на диаграмме (Рисунок 15).



*Примечание:* указаны значения медиан. TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1; F – стадия фиброза (METAVIR); ЦП – цирроз печени.

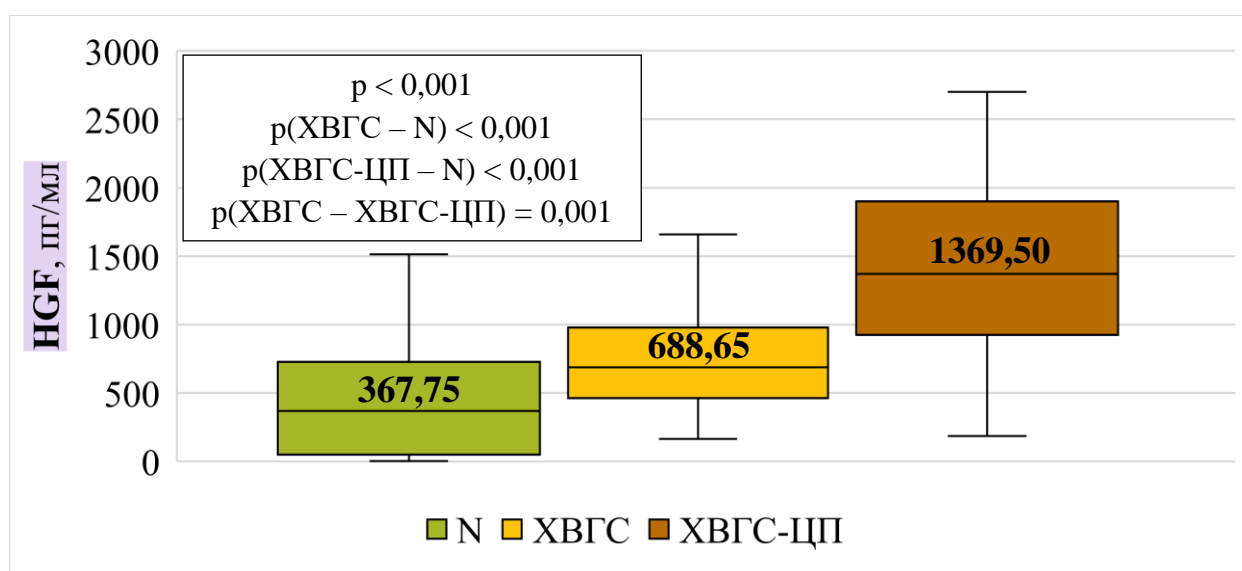
**Рисунок 15** – Содержание трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 у больных хроническим вирусным гепатитом С на разных стадиях фиброза и у пациентов с циррозом печени

Анализ диаграммы (Рисунок 15) показал, что концентрация TGF- $\beta$ 1 у пациентов с ХВГС и фиброзом F0-F2 составила 4541,30 [3017,02 – 6782,00] пг/мл, у больных с фиброзом F3-F4 – 3451,00 [2471,61 – 5012,00] пг/мл, а у пациентов с ЦП – 4320,00 [1397,00 – 9328,00] пг/мл. Однако эти различия не были статистически значимыми ( $p = 0,402$ ).

Не обнаружено статистически достоверных ( $p = 0,397$ ) отличий содержания TGF- $\beta$ 1 в зависимости от пола. Установлена слабой тесноты обратная связь ( $\rho = -0,156$ ) между уровнем TGF- $\beta$ 1 и возрастом, однако эта связь статистически не

значима ( $p = 0,131$ ). Уровень данного белка достоверно не различался у пациентов, инфицированных различными генотипами ВГС ( $p = 0,620$ ).

Была определена сывороточная концентрация HGF у больных хроническим вирусным гепатитом С, у пациентов с ЦП в исходе ХВГС и у здоровых лиц (Рисунок 16).



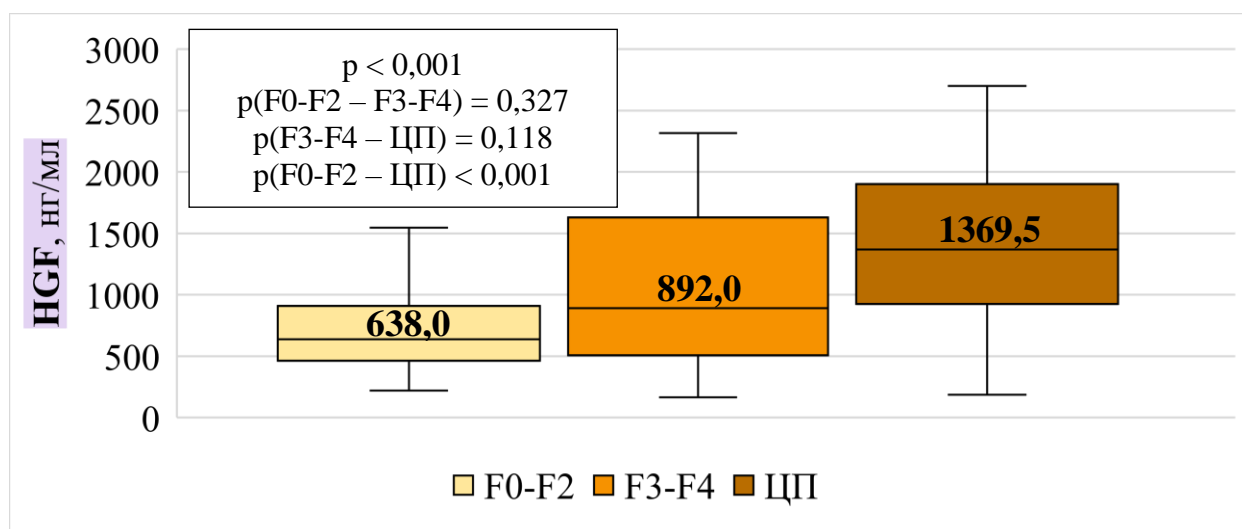
*Примечание:* указаны значения медиан. HGF – фактор роста гепатоцитов; N – здоровые лица; ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени.

**Рисунок 16** – Содержание фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, циррозом печени и у здоровых лиц

Анализ диаграммы (Рисунок 16) показывает, что уровень HGF у здоровых лиц (N) составил 367,75 [49,83 – 728,80] пг/мл, у больных ХВГС – 688,65 [462,50 – 978,00] пг/мл, а у больных ЦП – 1369,50 [924,25 – 1900,25] пг/мл. Указанные различия были статистически достоверными ( $p < 0,001$ ). При апостериорном сравнении показано, что различия статистически значимы между группами пациентов ( $p = 0,001$ ), а также между больными ХВГС и здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ), между больными ЦП и здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ).

Была изучена динамика концентрации HGF при прогрессировании заболевания от начальной стадии фиброза до цирроза печени. Для этого сравнили его уровень у пациентов с ХВГС с начальными стадиями фиброза (F0-F2) и у

больных ХВГС с продвинутым фиброзом (F3-F4), а также у пациентов с циррозом печени. Результаты сравнения отражены на диаграмме (Рисунок 17).



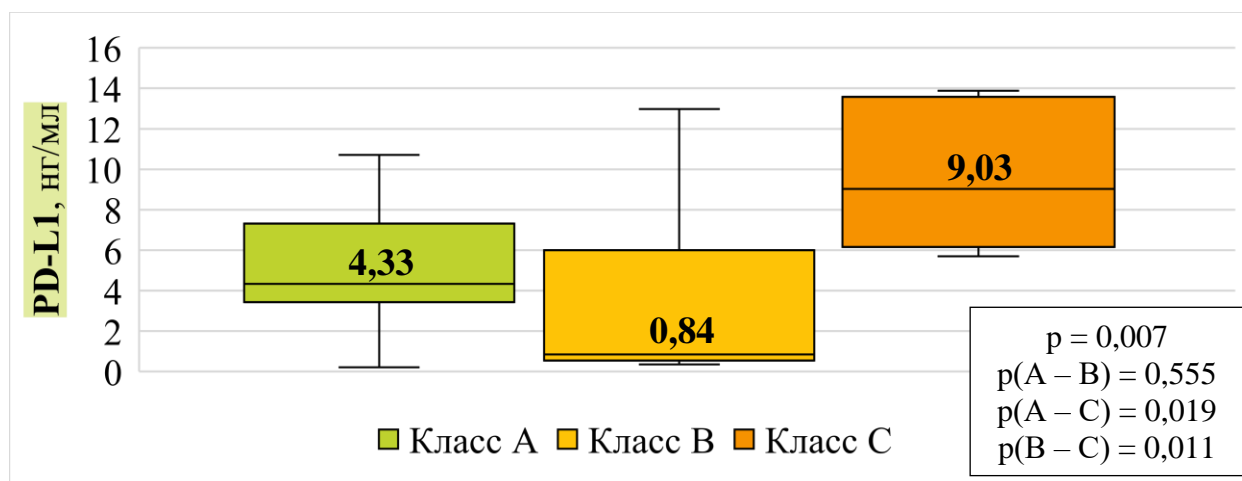
*Примечание:* указаны значения медиан. HGF – фактор роста гепатоцитов; F – стадия фиброза (METAVIR); ЦП – цирроз печени.

**Рисунок 17** – Содержание фактора роста гепатоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С на разных стадиях фиброза и у пациентов с циррозом печени

Анализ диаграммы (Рисунок 17) показал, что содержание HGF у больных ХВГС с начальным фиброзом (F0-F2) составило 638,00 [462,00 – 908,90] пг/мл, у больных ХВГС с продвинутым фиброзом (F3-F4) – 892,00 [644,00 – 1302,00] пг/мл, а у пациентов с ЦП – 1369,50 [924,25 – 1900,25] нг/мл. Данные различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ), но при апостериорном анализе подтверждена значимая разница только между уровнем этого фактора у больных с начальным фиброзом (F0-F2) и у пациентов с ЦП ( $p < 0,001$ ).

Было изучено влияние пола и возраста пациентов на уровень HGF у больных ХВГС. Различия в концентрациях у женщин и мужчин были статистически недостоверными ( $p = 0,609$ ). Установлена слабой тесноты прямая связь между содержанием HGF и возрастом ( $p = 0,150$ ), но эта связь также была статистически незначима ( $p = 0,169$ ). Уровень данного белка значимо не различался у пациентов, инфицированных различными генотипами ВГС ( $p = 0,307$ ).

Определили, меняется ли концентрация биомаркеров в зависимости от класса цирроза печени по Child-Pugh. При анализе различий в содержании OPN, TGF- $\beta$ 1 и HGF статистически значимых результатов не получено. При анализе уровня PD-L1 в зависимости от класса ЦП по Child-Pugh были получены следующие результаты (Рисунок 18).



*Примечание:* указаны значения медиан. PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1.

**Рисунок 18** – Уровень лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 у больных с разными классами цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С

При изучении диаграммы (Рисунок 18) были выявлены статистически значимые различия в уровне PD-L1 в зависимости от класса ЦП ( $p = 0,007$ ): у пациентов с ЦП класса А концентрация составила – 4,33 [3,42 – 7,31] нг/мл, класса В – 0,84 [0,55 – 6,00] нг/мл, класса С – 9,03 [6,15 – 13,57] нг/мл. При апостериорном сравнении отметили, что наибольшие отличия отмечались при сравнении больных с ЦП класса А и класса С ( $p = 0,019$ ), а также класса В и класса С ( $p = 0,011$ ). При этом показатели PD-L1 у пациентов с ЦП класса А и класса В статистически достоверно не различались ( $p = 0,555$ ).

Разница в содержании всех четырех биологических маркеров фиброгенеза у больных ХВГС с фиброзом F4 и у пациентов с ЦП класса А была статистически недостоверна.

*Подводя итоги главы 4, можно сделать следующее резюме.* Показано, что уровень остеопонтина (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 ( $p < 0,001$ ). Также установлено, что уровень OPN у пациентов с продвинутым фиброзом (F3-F4) был значимо выше в 2,2 раза по сравнению с группой с начальным фиброзом (F0-F2) ( $p = 0,031$ ), а у пациентов с циррозом печени (ЦП) – выше в 4,0 раза по сравнению с группой F0-F2 ( $p < 0,001$ ).

Содержание лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1) было выше в 1,9 раз 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 ( $p < 0,001$ ). Показано, что концентрация PD-L1 у пациентов с ЦП была значимо выше в 23,7 раза по сравнению с группой ХВГС с фиброзом F3-F4 ( $p = 0,040$ ) и в 17,6 раза по сравнению с группой ХВГС и фиброзом F0-F2 ( $p < 0,001$ ).

Установлено, что уровень трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) был одинаково достоверно ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению со здоровыми лицами и у больных с ХВГС и ЦП, но значимо ( $p = 0,354$ ) не различался между пациентами с ХВГС и ЦП. Следовательно, TGF- $\beta 1$  не является значимым диагностическим биомаркером цирроза. Концентрация этого белка также достоверно не различалась у больных ХВГС с разными стадиями фиброза печени и ЦП.

Уровень фактора роста гепатоцитов (HGF) у пациентов с ХВГС был в 1,8 раз выше по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ). Уровень этого биомаркера был в 1,9 раз 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 ( $p < 0,001$ ). Показано, что содержание фактора роста гепатоцитов у больных ЦП было значимо выше в 2,1 раза по сравнению с группой с начальным фиброзом (F0-F2); ( $p < 0,001$ ).

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 показатели у пациентов с ЦП класса А и класса В статистически значимо не различались ( $p = 0,555$ ).

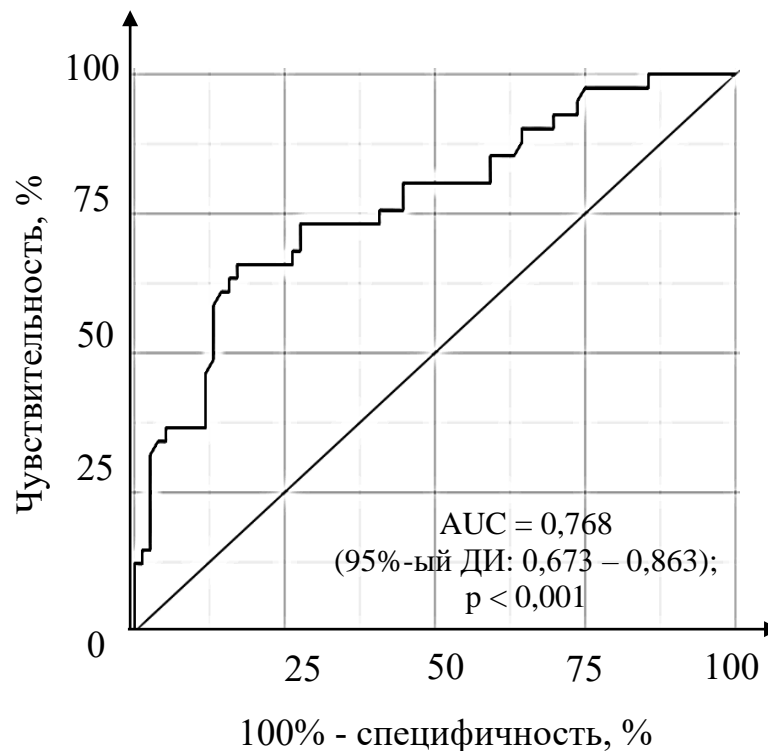
Выявлено, что содержание всех биомаркеров (OPN, PD-L1, TGF- $\beta$ 1 и HGF) не зависит от половозрастных характеристик пациентов, а также генотипа ВГС.

Резюмируя, можно отметить, что при формировании ЦП происходит статистически значимое нарастание только трех биомаркеров из четырех изучаемых – OPN, PD-L1 и HGF. Достоверных различий по уровню TGF- $\beta$ 1 между группами ХВГС и ЦП не выявлено, что свидетельствует об отсутствии диагностической ценности данного показателя для выявления цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

## ГЛАВА 5. ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФИБРОГЕНЕЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

В главе 4 было показано, что уровни остеопонтинина, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 и фактора роста гепатоцитов значительно различаются у пациентов с ХВГС и у больных с ЦП в его исходе. Следовательно, это можно использовать для ранней диагностики цирроза печени.

Определили дискриминационную способность OPN в диагностике ЦП у пациентов с ХВГС помощью ROC-анализа (*Рисунок 19*).



*Примечание:* AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 19** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С от концентрации остеопонтинина в сыворотке крови

При анализе графика (*Рисунок 19*) установлено, что площадь под кривой (*англ.* Area Under Curve – AUC) составила 0,768 (95%-й ДИ: 0,673 – 0,863), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение OPN в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 23,00 нг/мл (*Таблица 12*).

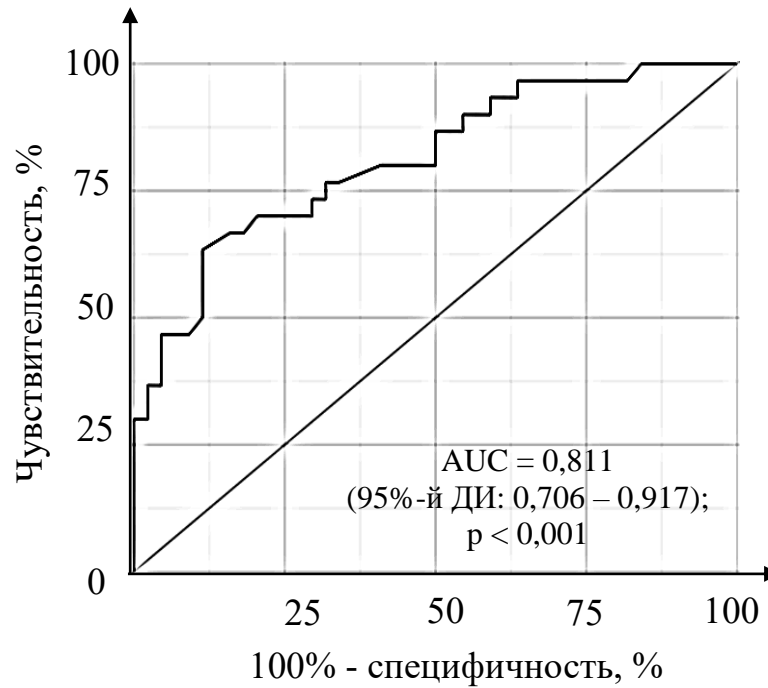
**Таблица 12** – Пороговые значения сывороточного остеопонтинина

Порог (нг/мл)	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
27,50	58,5	86,8	70,6	79,5
26,50	61,0	85,5	69,4	80,2
25,20	61,0	84,2	67,6	80,0
25,00	63,4	84,2	68,4	81,0
24,80	63,4	82,9	66,7	80,8
<b>23,00*</b>	<b>65,9</b>	<b>82,9</b>	<b>67,5</b>	<b>81,8</b>
22,50	65,9	81,6	65,9	81,6
22,00	65,9	78,9	62,8	81,1
18,10	65,9	73,7	57,4	80,0
17,80	68,3	73,7	58,3	81,2
17,40	68,3	72,4	57,1	80,9
16,92	73,2	72,4	58,8	83,3
13,60	73,2	67,1	54,5	82,3
13,50	73,2	64,5	52,6	81,7
13,20	73,2	61,8	50,8	81,0
13,00	73,2	59,2	49,2	80,4
12,74	75,6	59,2	50,0	81,8
12,50	75,6	55,3	47,7	80,8
11,70	80,5	55,3	49,3	84,0

*Примечание:* PPV (Positive Predictive Value) – положительная прогностическая ценность; NPV (Negative Predictive Value) – отрицательная прогностическая ценность; «\*» - пороговое значение с наибольшим индексом Юдена.

Наличие ЦП у пациентов с ХВГС можно предполагать при сывороточной концентрации OPN выше данной величины или равном 23,00 нг/мл. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 65,9% и 82,9% соответственно (*Таблица 12*).

Была определена дискриминационная способность PD-L1 в диагностике цирроза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при помощи ROC-анализа (*Рисунок 20*).



*Примечание:* AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 20** - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С от концентрации лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 в сыворотке крови

Площадь под кривой (*Рисунок 20*) составила 0,811 (95%-й ДИ: 0,706 – 0,917), что было статистически достоверно ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение PD-L1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 6,00 нг/мл (*Таблица 13*).

**Таблица 13** – Пороговые значения сывороточного лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1

Порог (нг/мл)	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
6,30	50,0	88,6	75,0	72,2
<b>6,00*</b>	<b>63,3</b>	<b>88,6</b>	<b>79,2</b>	<b>78,0</b>
5,70	66,7	84,1	74,1	78,7
5,39	66,7	81,8	71,4	78,3
4,79	70,0	79,5	70,0	79,5
4,48	70,0	72,7	63,6	78,0
4,18	70,0	70,5	61,8	77,5
3,88	73,3	70,5	62,9	79,5
3,58	73,3	68,2	61,1	78,9

*Продолжение таблицы на следующей странице*

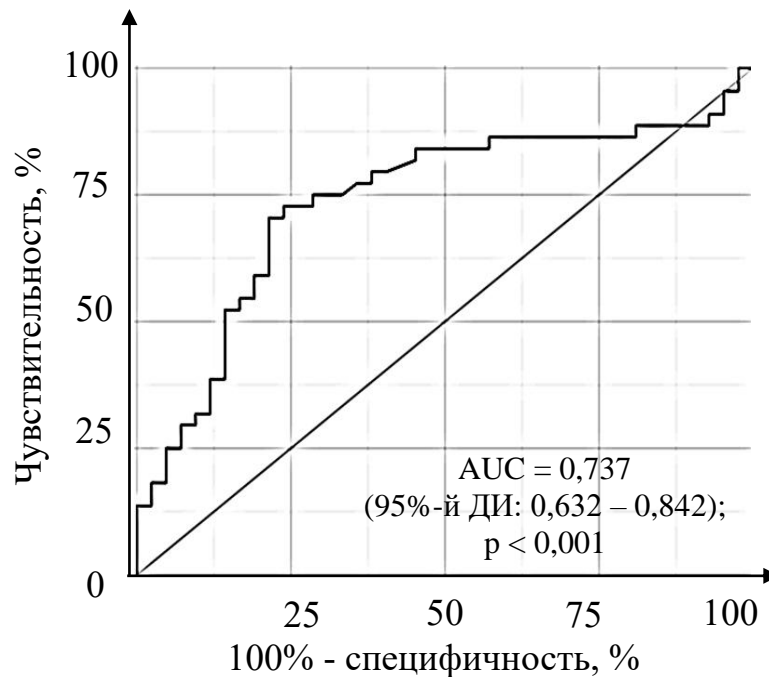
Таблица 13 – продолжение

Порог (нг/мл)	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
3,27	76,7	68,2	62,2	81,1
2,75	76,7	65,9	60,5	80,6
1,76	80,0	59,1	57,1	81,3
1,15	80,0	56,8	55,8	80,6
0,85	80,0	50,0	52,2	78,6
0,84	86,7	50,0	54,2	84,6

Примечание: PPV (Positive Predictive Value) – положительная прогностическая ценность; NPV (Negative Predictive Value) – отрицательная прогностическая ценность; «\*» - пороговое значение с наибольшим индексом Юдена.

Наличие ЦП у пациентов с ХВГС предполагается при уровне PD-L1 в сыворотке крови выше данной величины или равном 6,00 нг/мл. Чувствительность полученной модели составила 63,3%, специфичность – 88,6% (Таблица 13).

Изучили дискриминационную способность HGF в диагностике ЦП у пациентов с ХВГС помощью ROC-анализа (Рисунок 21).



Примечание: AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 21** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С от концентрации фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови

Площадь под ROC-кривой (Рисунок 21) составила 0,737 (95%-й ДИ: 0,632 – 0,842), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение HGF в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1048,00 пг/мл (Таблица 14).

**Таблица 14** – Пороговые значения сывороточного фактора роста гепатоцитов

Порог (пг/мл)	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
1369,00	52,3	84,8	69,7	72,7
1302,00	52,3	83,3	67,6	72,4
1301,00	54,5	83,3	68,6	73,3
1291,10	54,5	81,8	66,7	73,0
1249,00	56,8	81,8	67,6	74,0
1204,40	56,8	78,8	64,1	73,2
1200,00	59,1	78,8	65,0	74,3
1180,00	59,1	75,8	61,9	73,5
<b>1048,00*</b>	<b>70,5</b>	<b>75,8</b>	<b>66,0</b>	<b>79,4</b>
1033,20	70,5	74,2	64,6	79,0
1000,00	72,7	74,2	65,3	80,3
951,00	72,7	71,2	62,7	79,7
935,00	75,0	71,2	63,5	81,0
895,00	75,0	68,2	61,1	80,4
892,00	77,3	66,7	60,7	81,5
871,00	77,3	63,6	58,6	80,8
865,00	79,5	63,6	59,3	82,4
762,00	79,5	60,6	57,4	81,6

*Примечание:* PPV (Positive Predictive Value) – положительная прогностическая ценность; NPV (Negative Predictive Value) – отрицательная прогностическая ценность; «\*» - пороговое значение с наибольшим индексом Юдена.

Наличие ЦП у пациентов с ХВГС предполагается при концентрации HGF в сыворотке крови выше или равной 1048,00 пг/мл. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 70,5% и 75,8% соответственно (Таблица 14).

Учитывая отсутствие разницы в концентрациях TGF- $\beta$ 1 у пациентов с ХВГС и у больных ЦП, можно сделать вывод, что TGF- $\beta$ 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 ( $p = 0,432$ ).

Рассмотрим 2 клинических примера, которые демонстрируют клиническую значимость полученных результатов.

### *КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1*

*Больной Ш., мужчина, 44 лет, обратился в НК КДЦ с жалобами на быструю утомляемость, слабость.*

*Рост – 173 см, Вес – 77 кг. ИМТ – 25,7 (избыточная масса тела) кг/м<sup>2</sup>.*

*Анамнез заболевания: впервые антитела к вирусу гепатита С выявлены в 2010 г. К врачам не обращался и не лечился.*

*Эпид.анамнез: аппендэктомия в возрасте 16 лет, ДТП в 2006 г. – операция, переливание крови.*

*Наследственность: не отягощена.*

*Аллергоанамнез: аллергических реакций не отмечал.*

*Объективно: по органам – без патологии. Вторичных печеночных знаков нет.*

*Лабораторное обследование: клинический анализ крови - в пределах нормы (тромбоциты –  $210 \times 10^9/\text{л}$ ), Биохимический анализ крови: билирубин общий 22,4 мкмоль/л; АЛТ 91 Ед/л, АСТ 61 Ед/л, ГГТ 61 Ед/л, остальные показатели – в пределах нормы. РНК ВГС – обнаружена, 3а генотип.*

*Инструментальное обследование:*

*УЗИ органов брюшной полости: Эхографические признаки гепатоспленомегалии. Диффузные изменения поджелудочной железы. Перегиб желчного пузыря в области шейки, полипы в желчном пузыре.*

*Фиброэластометрия печени: Фиброз F2 по Metavir (ср. кПа – 8,1).*

*Диагноз:*

*Основной: Хронический вирусный гепатит С, умеренная биохимическая активность, генотип 3а, фиброз F2.*

*Лечение: показана терапия препаратами прямого противовирусного действия (софосбувир/велпатасвир) в течение 12 недель.*

Дополнительно в рамках проведения исследовательской работы было получено согласие пациента на исследование сыворотки крови с целью определения уровня биомаркеров (Таблица 15).

**Таблица 15** – Уровни биомаркеров в сыворотке крови у пациента Ш., мужчины, 44 лет с хроническим вирусным гепатитом С

<b>Биомаркеры</b>	<b>OPN (нг/мл)</b>	<b>PD-L1 (нг/мл)</b>	<b>HGF (нг/мл)</b>
Уровень у пациента	13,50	1,76	547,00
Точка cut-off	23,00	6,00	1048,00
Интерпретация	↓1,7 раза	↓3,4 раза	↓1,9 раз

Таким образом, у пациента с ХВГС все 3 биомаркера (Таблица 15) определяются в несколько раз меньше пороговых значений, при которых можно предполагать наличие ЦП. Можно сделать вывод, что у данного пациента низкая вероятность наличия ЦП.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

Больной С., мужчина, 40 лет, поступил в гепатологическое отделение ИКБ №1 по направлению из Центра по лечению хронических вирусных гепатитов с целью уточнения тактики ведения. Жалоб активно не предъявляет.

Анамнез заболевания: впервые антитела выявлены более 15 лет назад, не обследовался и не лечился. Последнее время стал отмечать периодическое вздутие живота, слабость, появление жидкого стула.

Эпид.анамнез: много лет назад употреблял ПАВ, ДТП 5 лет назад, в 2011г. – имплантация кава-фильтра.

Наследственность: не отягощена.

Аллергоанамнез: аллергических реакций не отмечал.

Объективно: увеличение печени и селезенки, по остальным органам - без патологии. Небольшое количество телеангиэктазий на коже грудной клетки, легкая пальмарная эритема.

Данные лабораторного обследования приведены в Таблице 16.

**Таблица 16** – Данные лабораторного обследования пациента С., мужчины, 40 лет

<b>Лабораторные показатели</b>	<b>Референсные значения</b>	<b>При поступлении</b>	<b>При выписке</b>
<b>Клинический анализ крови</b>			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,92-5,13	4,1	4,3
Гемоглобин (г/л)	130-160	83↓	86↓
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0-9,0	7,4	6,7
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	47,0-72,0	52	65
Лимфоциты (%)	19-45	47	40
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	180-320	215	407
СОЭ (мм/час)	1-10	38↑	20
<b>Биохимический анализ крови</b>			
Билирубин (мкмоль/л) общий/прямой	3,4–20,4/0-5,1	13,2/3,3	6,1/1,5
АЛТ/АСТ (Ед/л)	40-45	35,3/67,4↑	10,2/20,6
Общий белок (г/л)	66-85	65,2↓	74,4
Альбумин (г/л)	35-50	34↓	38,3

*Инструментальное обследование:*

*УЗИ вен нижних конечностей: посттромботические изменения общих и наружных подвздошных вен, глубоких вен обеих нижних конечностей. Варикозное расширение вен в бассейне большой подкожной вены левой голени. Несостоятельность клапанов сафено-фemorального соустья левой нижней конечности.*

*УЗИ органов брюшной полости: увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени по типу хронического процесса. Эхо-признаки портальной гипертензии: начальное расширение воротной и селезеночной вен. Диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы. Увеличение и диффузные*

изменения в паренхиме селезенки. Умеренные диффузные изменения в паренхиме почек.

*ЭГДС: Антральный гастрит, ремиссия. Недостаточность кардии.*

*Диагноз:*

*Основной: Хронический вирусный гепатит С с исходом в цирроз печени класса А по Чайлд-Пью в стадии компенсации. Антральный гастрит, ремиссия.*

*Фоновый диагноз: Варикозная болезнь вен н/конечностей. Посттромбофлебитическая болезнь вен н/конечностей. Хроническая окклюзия общей подвздошной вены (имплантация кава-фильтра от 2011 г.).*

*Дополнительно в рамках проведения исследовательской работы было получено согласие пациента на исследование сыворотки крови с целью определения уровня биомаркеров (Таблица 17).*

**Таблица 17** – Уровни биомаркеров в сыворотке крови у пациента С., мужчины, 40 лет с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С

<b>Биомаркеры</b>	<b>OPN (нг/мл)</b>	<b>PD-L1 (нг/мл)</b>	<b>HGF (нг/мл)</b>
<i>Уровень у пациента</i>	<i>61,50</i>	<i>11,15</i>	<i>4800,00</i>
<i>Точка cut-off</i>	<i>23,00</i>	<i>6,00</i>	<i>1048,00</i>
<i>Интерпретация</i>	<i>↑2,7 раз</i>	<i>↑1,9 раз</i>	<i>↑4,6 раз</i>

*Таким образом, у пациента с компенсированным ЦП все 3 биомаркера определяются в несколько раз выше пороговых значений (Таблица 17), что подтверждает повышение уровня биомаркеров при формировании цирроза.*

*Подводя итоги главы 5, можно сделать следующее резюме. Проведенный ROC-анализ диагностической значимости исследованных биологических маркеров фиброгенеза позволил определить их диагностическую ценность в выявлении цирроза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Для каждого из трех биомаркеров – остеопонтина (OPN), лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1) и фактора роста гепатоцитов (HGF) – были рассчитаны оптимальные пороговые значения (на основе максимального значения индекса*

Юдена), а также оценены чувствительность и специфичность, что является необходимым условием для потенциального внедрения данных показателей в клиническую практику.

При ROC-анализе зависимости вероятности наличия цирроза печени в исходе ХВГС от концентрации OPN в сыворотке крови показано, что площадь под кривой составила 0,768 (95%-й ДИ: 0,673 – 0,863), что соответствует приемлемой диагностической возможности. Пороговое значение OPN в крови, свидетельствующее о наличии ЦП, составило 23,00 нг/мл. Чувствительность и специфичность составили 65,9% и 82,9%, соответственно. Полученные данные свидетельствует о том, что сывороточный уровень OPN может рассматриваться как достаточно информативный маркер для разграничения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и больных, у которых уже сформировался цирроз печени в его исходе.

Площадь под ROC-кривой для диагностики ЦП в исходе ХВГС для PD-L1 составила 0,811 (95%-й ДИ: 0,706 – 0,917), что свидетельствует об отличной диагностической возможности. Наличие ЦП у пациентов с ХВГС прогнозировали при концентрации PD-L1 в сыворотке крови выше или равном 6,00 нг/мл. Чувствительность составила 63,3%, специфичность – 88,6%. Обращает на себя внимание высокая специфичность маркера, превышающая 88%, что делает его особенно ценным для подтверждения диагноза цирроза у пациентов с сомнительными результатами других методов исследования.

Анализ ROC-кривой вероятности наличия цирроза печени в исходе ХВГС от концентрации фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови показал, что AUC составила 0,731 (95%-й ДИ: 0,626 – 0,836). Это свидетельствует о приемлемой диагностической возможности биомаркера детерминировать прогрессирующий фиброз. Пороговое значение HGF составило 1048,00 пг/мл. Чувствительность и специфичность составили 70,5% и 75,8% соответственно. Интересно отметить, что среди всех трех исследованных биомаркеров HGF показал наиболее высокую чувствительность, превышающую 70%, что делает его особенно полезным в

качестве скринингового теста, направленного на выявление максимального числа пациентов с цирротической трансформацией на ранних стадиях.

Таким образом, все три биомаркера могут использоваться для выявления ЦП в исходе ХВГС. Важно подчеркнуть, что все они продемонстрировали статистически значимую связь с наличием цирроза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Полученные AUC, превышающие 0,7 для всех исследованных показателей, свидетельствуют о том, что каждый из них может быть использован в клинической практике как самостоятельный диагностический тест. Вместе с тем, учитывая различные механизмы патогенеза, отражаемые каждым из маркеров (фиброгенез для OPN, иммуносупрессия для PD-L1, регенераторные процессы для HGF), можно предположить, что их комбинированное использование позволит повысить общую диагностическую точность и обеспечить более надежное выявление цирроза печени на ранних стадиях его формирования. Данное предположение требует дальнейшей проверки при разработке интегральных диагностических алгоритмов, учитывающих совокупность исследованных биомаркеров.

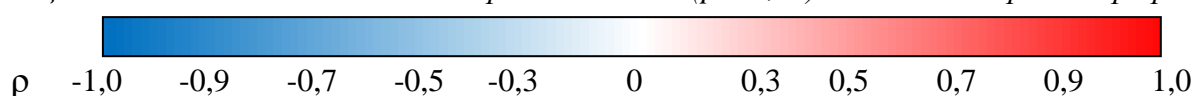
## ГЛАВА 6. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ БИОЛОГИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ ФИБРОГЕНЕЗА И ОСНОВНЫМИ ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ

В главе 4 было показано, что уровни всех факторов фиброза не зависят от пола и возраста пациентов. Требуется изучить влияние и других показателей на содержание биомаркеров, а также зависимости между разными биологическими маркерами. Для этого были рассчитаны коэффициенты корреляции Спирмена  $\rho$  (в связи с отклонением количественных переменных от нормального распределения) 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 ( $n = 169$ ). В дальнейшем изложении акцент сделан на взаимосвязях с силой корреляции  $|\rho| > 0,5$ , имеющих статистическую значимость ( $p < 0,05$ ). Корреляционные связи между разными биомаркерами представлены в *Таблице 18*.

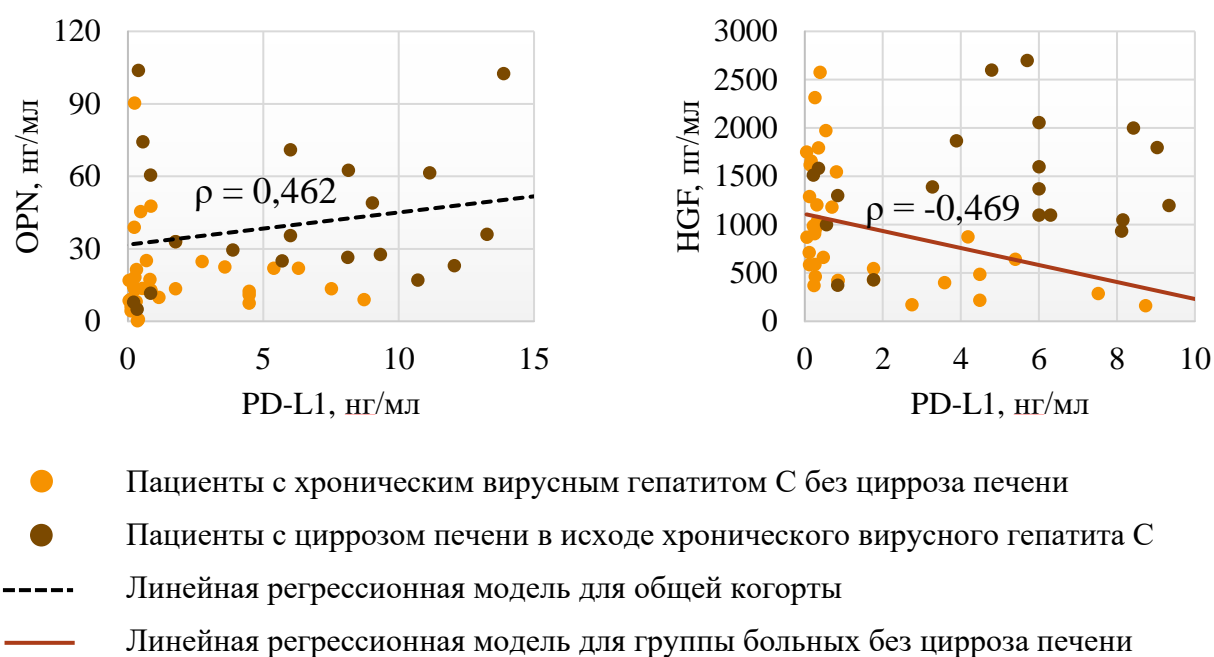
**Таблица 18** – Матрица корреляций между биологическими маркерами фиброгенеза

Группы пациентов	ХВГС (n = 104)			ХВГС-ЦП (n = 65)			ХВГС + ХВГС-ЦП (n = 169)		
	OPN	PD-L1	HGF	OPN	PD-L1	HGF	OPN	PD-L1	HGF
OPN	1,000	0,237	0,056	1,000	0,171	0,088	1,000	0,462	0,245
PD-L1	0,237	1,000	<b>-0,469</b>	0,171	1,000	0,320	0,462	1,000	0,178
HGF	0,056	<b>-0,469</b>	1,000	0,088	0,320	1,000	0,245	0,178	1,000

*Примечание:* в таблице приведены коэффициенты корреляции Спирмена ( $\rho$ ). ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени; OPN – остеоопонтин; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1; HGF – фактор роста гепатоцитов. Статистически достоверные значения ( $p < 0,05$ ) выделены жирным шрифтом.



Анализ корреляционных связей между биомаркерами фиброгенеза (Таблица 18) показал, что в группе пациентов с ХВГС без цирроза выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между PD-L1 и HGF ( $\rho = -0,469$ ;  $p = 0,005$ ). В группе ХВГС-ЦП значимых корреляций между биологическими маркерами фиброгенеза не выявлено, однако в объединённой группе (ХВГС + ХВГС-ЦП) выявлены положительные корреляции с наибольшей значимостью между OPN и PD-L1 ( $\rho = 0,462$ ;  $p < 0,001$ ). Статистически значимых корреляций между TGF- $\beta$ 1 и другими биомаркерами выявлено не было. Диаграммы рассеяния и линейные регрессионные модели, характеризующие значимые зависимости между уровнями биологических маркеров фиброгенеза представлены на Рисунке 22.



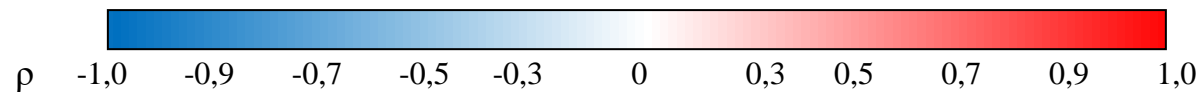
**Рисунок 22** – Диаграммы рассеяния и линейные регрессионные модели, характеризующие зависимости между концентрациями биологических маркеров фиброгенеза

Корреляционные связи между биомаркерами и основными лабораторно-инструментальными показателями и данными анамнеза представлены в Таблице 19.

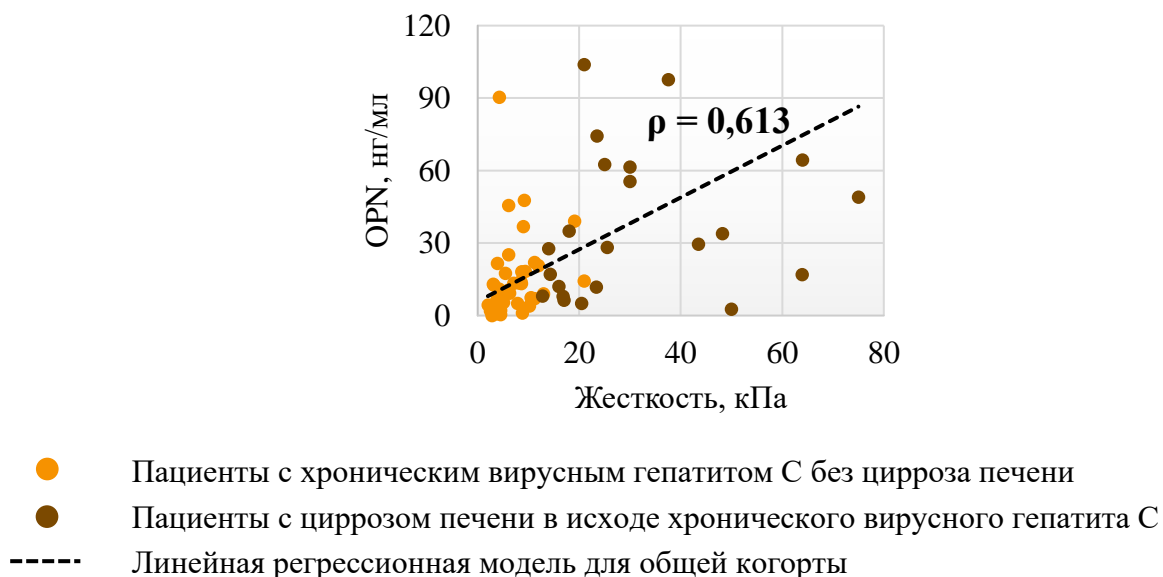
**Таблица 19** – Корреляционные связи между биомаркерами, основными лабораторно-инструментальными показателями и длительностью заболевания

Группы пациентов		ХВГС (n = 104)			ХВГС-ЦП (n = 65)			ХВГС + ХВГС-ЦП (n = 169)		
		OPN	PD-L1	HGF	OPN	PD-L1	HGF	OPN	PD-L1	HGF
Вирусная нагрузка		-0,051	-0,293	0,263	-0,313	0,043	-0,209	<b>-0,254</b>	-0,262	-0,107
Биохимический анализ крови	АЛТ	0,015	-0,158	-0,062	-0,043	-0,119	0,012	-0,035	-0,117	-0,032
	АСТ	0,205	-0,083	-0,070	-0,078	0,059	0,127	<b>0,224</b>	0,21	0,136
	Общий билирубин	-0,221	<b>-0,452</b>	0,036	0,078	0,140	0,226	<b>0,255</b>	<b>0,274</b>	<b>0,414</b>
	Прямой билирубин	-0,377	-0,389	-0,041	0,070	0,069	0,254	0,186	<b>0,326</b>	<b>0,367</b>
	ГГТП	0,131	0,231	-0,090	<b>0,382</b>	-0,095	-0,028	<b>0,302</b>	0,224	0,087
	ЩФ	0,305	0,211	0,075	-0,058	0,055	-0,038	<b>0,378</b>	<b>0,409</b>	0,214
	Общий холестерин	-0,035	0,081	-0,010	-0,008	-0,240	-0,362	-0,156	-0,121	-0,196
	Общий белок	-0,026	<b>-0,602</b>	0,198	0,101	-0,210	-0,185	-0,106	<b>-0,503</b>	-0,11
	Альбумин	-0,222	-0,492	0,289	-0,117	<b>-0,572</b>	-0,110	<b>-0,290</b>	<b>-0,701</b>	-0,218
Клин. анализ крови	Гемоглобин	-0,058	0,174	-0,314	-0,219	-0,249	-0,252	<b>-0,276</b>	<b>-0,313</b>	<b>-0,370</b>
	Эритроциты	-0,210	-0,090	-0,050	-0,182	-0,140	<b>-0,480</b>	<b>-0,336</b>	<b>-0,463</b>	<b>-0,340</b>
	Лейкоциты	0,084	<b>0,504</b>	-0,076	0,130	0,037	0,259	0,001	0,108	0,077
	Тромбоциты	-0,174	-0,030	-0,074	0,219	-0,117	0,241	<b>-0,268</b>	<b>-0,325</b>	-0,16
Коагул.	Протромбиновый индекс	-0,085	-0,065	0,049	-0,186	<b>-0,643</b>	<b>-0,456</b>	<b>-0,335</b>	<b>-0,608</b>	<b>-0,514</b>
	МНО	0,035	0,077	-0,023	0,041	<b>0,505</b>	<b>0,390</b>	0,261	<b>0,543</b>	<b>0,474</b>
ФЭМ	Жесткость печени (кПа)	<b>0,505</b>	-0,013	0,028	<b>0,684</b>	0,544	0,367	<b>0,613</b>	<b>0,378</b>	<b>0,351</b>
Анамнез	Длительность заболевания	-0,004	0,175	-0,117	0,101	0,559	0,132	0,099	<b>0,426</b>	0,081

Примечание: в таблице приведены коэффициенты корреляции Спирмена ( $\rho$ ). ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени; OPN – остеоопонтин; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1; HGF – фактор роста гепатоцитов; «Коагул.» – коагулограмма; «ФЭМ» – фиброэластометрия; «Клин.» – клинический. Статистически достоверные значения ( $p < 0,05$ ) выделены жирным шрифтом.



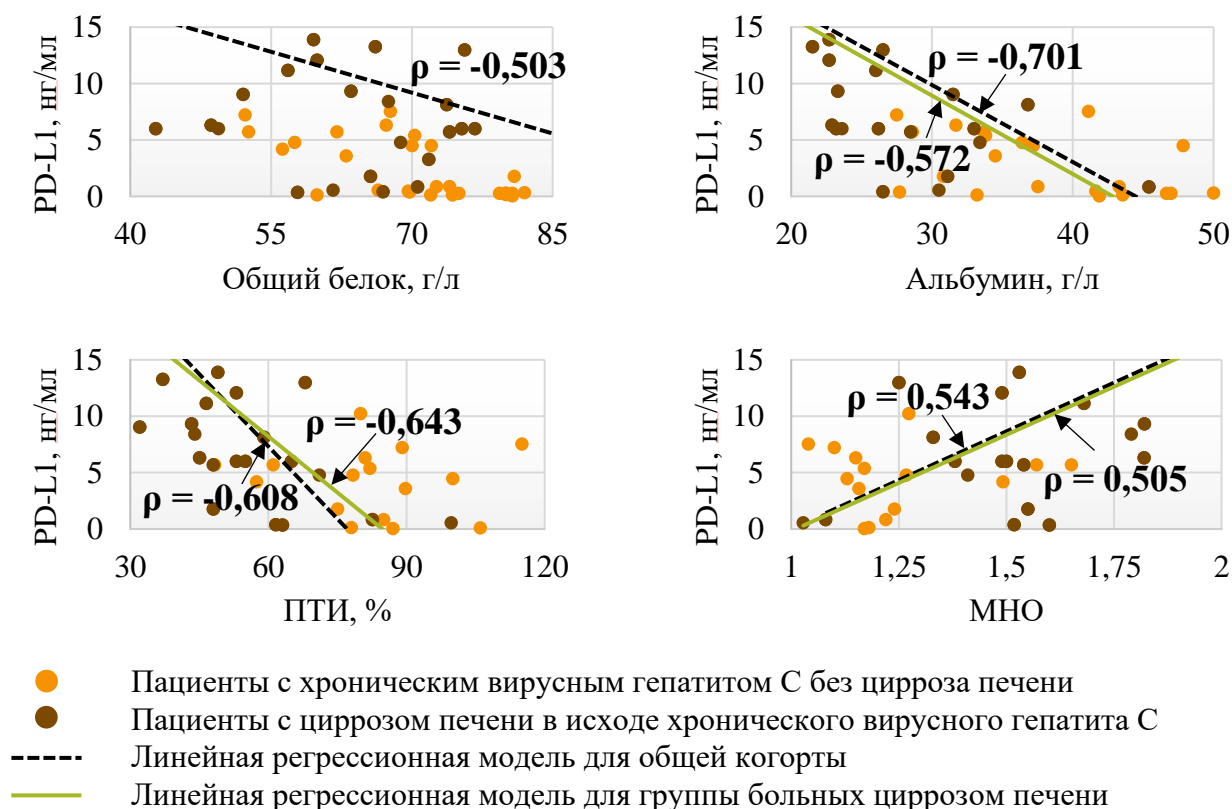
При анализе *Таблицы 19* можно отметить, что остеопонтин (OPN) продемонстрировал наиболее выраженные положительные корреляции с прямым показателем фиброза печени – жесткостью тканей, измеренной методом фиброэластометрии (ФЭМ). Эта связь была значимой и сильной во всех группах:  $\rho = 0,505$  в группе ХВГС ( $p < 0,001$ ),  $\rho = 0,684$  в группе ХВГС-ЦП ( $p = 0,005$ ) и  $\rho = 0,613$  в общей группе ХВГС + ХВГС-ЦП ( $p < 0,001$ ). В объединенной когорте также выявлена значимая, но умеренная положительная связь OPN с ГГТП ( $\rho = 0,302$ ;  $p = 0,007$ ), ЩФ ( $\rho = 0,378$ ;  $p = 0,003$ ), а также показателями периферической крови, где наиболее значимая отрицательная корреляция отмечена для эритроцитов ( $\rho = -0,336$ ;  $p = 0,003$ ). В этой же группе больных выявлена наиболее значимая отрицательная связь с ПТИ ( $\rho = -0,335$ ;  $p = 0,016$ ). В группе цирроза отмечена умеренная положительная связь OPN с ГГТП ( $\rho = 0,382$ ;  $p = 0,026$ ). Таким образом, наиболее значимой зависимостью является корреляция между остеопontiном и жесткостью печени (*Рисунок 23*).



**Рисунок 23** – Диаграмма рассеяния и линейная регрессионная модель, характеризующие зависимости между уровнем остеопонтинина и жесткостью тканей печени

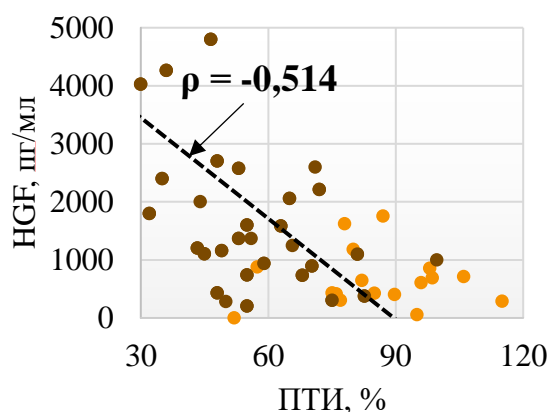
PD-L1 показал наиболее полную картину различных взаимосвязей, особенно в группе ЦП: отмечены сильные отрицательные корреляции PD-L1 с альбумином

( $\rho = -0,572$ ;  $p = 0,005$ ) и ПТИ ( $\rho = -0,643$ ;  $p < 0,001$ ), а также сильная положительная связь с МНО ( $\rho = 0,505$ ;  $p = 0,014$ ). В общей группе эти тенденции сохранились: PD-L1 отрицательно коррелировал с альбумином ( $\rho = -0,701$ ;  $p < 0,001$ ) и ПТИ ( $\rho = -0,608$ ;  $p < 0,001$ ) и положительно с МНО ( $\rho = 0,543$ ;  $p < 0,001$ ). Также в объединенной когорте выявлены значимые отрицательные связи с общим белком ( $\rho = -0,503$ ;  $p < 0,001$ ), с гемоглобином ( $\rho = -0,313$ ;  $p = 0,015$ ), эритроцитами ( $\rho = -0,463$ ;  $p < 0,001$ ) и тромбоцитами ( $\rho = -0,325$ ;  $p = 0,011$ ), а положительная связь – с прямым билирубином ( $\rho = 0,326$ ;  $p = 0,040$ ), ЩФ ( $\rho = 0,409$ ;  $p = 0,005$ ), МНО ( $\rho = 0,543$ ;  $p < 0,001$ ) и жесткостью печени ( $\rho = 0,378$ ;  $p = 0,018$ ). Кроме того, PD-L1 показал прямую корреляцию с длительностью заболевания в общей когорте пациентов ( $\rho = 0,426$ ;  $p = 0,024$ ). У больных ХВГС также выявлены значимые корреляции для PD-L1: положительные с уровнем лейкоцитов ( $\rho = 0,504$ ;  $p = 0,003$ ), отрицательные – с общим билирубином ( $\rho = -0,452$ ;  $p = 0,018$ ) и общим белком ( $\rho = -0,602$ ;  $p < 0,001$ ). Наиболее значимые зависимости отражены на *Рисунке 24*.



**Рисунок 24** – Диаграммы рассеяния и линейные регрессионные модели, характеризующие зависимости для лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1

Фактор роста гепатоцитов (HGF) в группе больных с циррозом был умеренно отрицательно связан с ПТИ ( $\rho = -0,456$ ;  $p = 0,010$ ) и уровнем эритроцитов ( $\rho = -0,456$ ;  $p = 0,010$ ), положительно - с МНО ( $\rho = 0,390$ ;  $p = 0,030$ ). В общей группе эти связи усилились, что отмечено по нарастанию модуля коэффициента корреляции для протромбинового индекса ( $\rho = -0,514$ ,  $p < 0,001$ ) и для МНО ( $\rho = 0,474$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, в объединенной группе больных HGF положительно коррелировал с уровнем общего ( $\rho = 0,414$ ;  $p < 0,001$ ) и прямого ( $\rho = 0,367$ ;  $p = 0,005$ ) билирубина, МНО ( $\rho = 0,474$ ;  $p < 0,001$ ), а также отрицательно - с гемоглобином ( $\rho = -0,370$ ;  $p < 0,001$ ) и эритроцитами ( $\rho = -0,340$ ;  $p = 0,003$ ). Отмечена прямая связь этого биомаркера с жесткостью печени в общей когорте ( $\rho = 0,351$ ;  $p < 0,001$ ). Значимых корреляций у HGF в группе пациентов с ХВГС не выявлено. Наиболее значимые зависимости отражены на *Рисунке 25*.



- Пациенты с хроническим вирусным гепатитом С без цирроза печени
- Пациенты с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С
- Линейная регрессионная модель для общей когорты

**Рисунок 25** – Диаграммы рассеяния и линейные регрессионные модели, характеризующие зависимости между концентрациями биологических маркеров фиброгенеза

Были изучены корреляционные связи у трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), однако ни в одной группе больных значимых коэффициентов выявлено не было.

*Подводя итоги главы 6, можно сделать следующее резюме.* Проведенный корреляционный анализ позволил выявить сложные и многоуровневые взаимосвязи между исследованными биологическими маркерами фиброгенеза, а также оценить их ассоциации с основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени в его исходе.

Анализ корреляций между биомаркерами показал наличие значимой отрицательной связи между PD-L1 и HGF у пациентов с ХВГС без цирроза ( $\rho = -0,469$ ;  $p = 0,005$ ). Данный феномен заслуживает особого внимания, поскольку 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 то же время, при развитии цирроза (группа ХВГС-ЦП) эта связь утрачивает статистическую значимость, что, возможно, отражает смену патогенетических механизмов на этапе формирования ЦП. Это наблюдение может свидетельствовать о глубокой качественной перестройке патогенетических механизмов на этапе перехода от еще обратимого фиброза к необратимой цирротической трансформации.

Усиление корреляционных связей в объединённой группе 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 иммунновоспалительного ответа и процесса фиброгенеза при хроническом вирусном гепатите С, что указывает на существование общих регуляторных механизмов, контролирующих как иммунновоспалительный ответ, так и процессы фиброгенеза.

Особый интерес представляет анализ корреляционных взаимосвязей биомаркеров с основными лабораторными и инструментальными показателями, характеризующими различные аспекты патологического процесса. OPN наиболее тесно ассоциирован с прогрессированием фиброза (жесткость печени) и маркерами

холестаза (ЩФ, ГГТП), что подтверждает его роль в процессах ремоделирования ткани печени и может отражать участие OPN в процессах ремоделирования не только паренхимы, но и билиарной системы печени, что особенно актуально при формировании цирротической трансформации.

PD-L1 и HGF демонстрируют значимые взаимосвязи с параметрами, отражающими синтетическую функцию печени (альбумин, протромбиновый индекс, МНО) и явления гиперспленизма (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты). Это особенно выражено в группе больных с циррозом печени, что указывает на их потенциальную вовлеченность в патогенез печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии.

Важно отметить отсутствие значимых корреляционных связей для трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) – не выявлено корреляций ни с лабораторно-инструментальными показателями, ни с другими биомаркерами. Вероятнее всего, это связано с тем, что активация TGF- $\beta 1$  происходит преимущественно на локальном тканевом уровне, а сывороточные концентрации могут не в полной мере отражать интенсивность процессов в печени. Кроме того, стабильно высокий уровень TGF- $\beta 1$  на всех стадиях заболевания (от ХВГС до ЦП), показанный в предыдущих главах, делает его универсальным, но неспецифическим маркером фиброгенеза, что закономерно приводит к отсутствию дифференцирующих корреляционных связей с конкретными параметрами.

Обобщая результаты корреляционного анализа, 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- $\beta 1$  подчеркивает ограниченную диагностическую ценность этого белка.

Полученные данные не только подтверждают патогенетическую значимость изучаемых молекул, но и раскрывают новые аспекты их взаимодействия на разных стадиях заболевания.

## ГЛАВА 7. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Для диагностики ЦП не может точно и в полной мере использоваться только один параметр, т.к. каждый по отдельности отражает только одно из многочисленных звеньев патогенеза цирроза. Только лишь комбинация биомаркеров позволяет более целостно определить наличие ЦП. Кроме того, каждый биологический маркер фиброгенеза по отдельности показывает достаточные, но не самые высокие диагностические возможности, измеряемые по АУС, чувствительности и специфичности. Поэтому требуется формула, которая бы учитывала все эти биомаркеры, а также, возможно, и другие уже известные и активно применяемые показатели крови.

### 7.1 Диагностика цирроза печени на основании анализа сывороточных биологических маркеров фиброгенеза

Учитывая ранее описанные данные, полученные в нашей работе, в диагностическую модель были включены уровни OPN, PD-L1, HGF в сыворотке крови. С помощью метода логистической регрессии установили коэффициенты модели, отражающие вклад каждого биомаркера в риск развития ЦП. Эти коэффициенты также отражают и возможные нелинейные закономерности. Полученная формула имеет вид:

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

$$z = -4,663 + 0,045x[\text{OPN}] + 0,415x[\text{PD-L1}] + 0,001x[\text{HGF}],$$

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

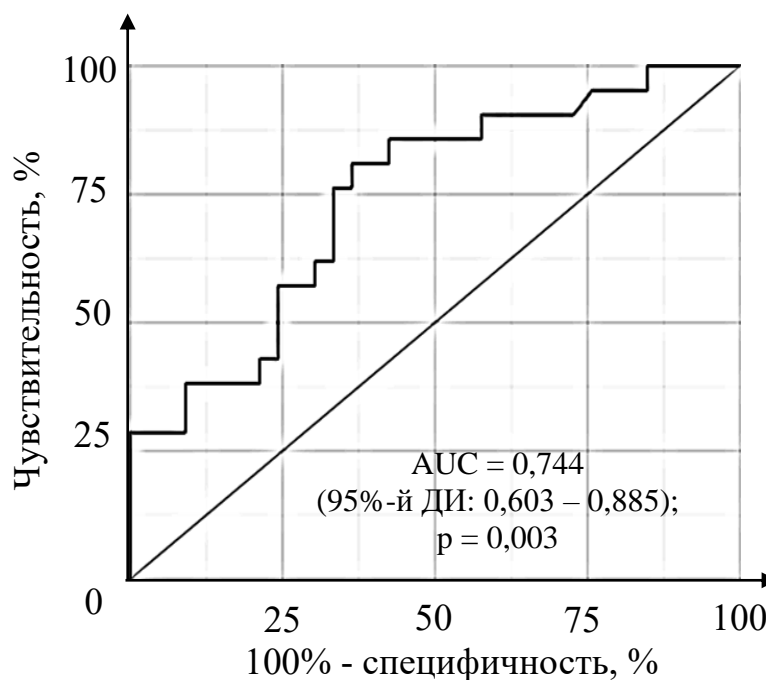
$e$  – основание натурального логарифма; математическая константа, примерно равная 2,72;

$z$  – значение логистической функции;

OPN, PD-L1, HGF – сывороточные концентрации соответствующих биомаркеров.

Полученная регрессионная модель 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 63,7%.

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 26).



*Примечание:* AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 26** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С от значения логистической функции с включением остеопонтина, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 и фактора роста гепатоцитов

При анализе ROC-кривой (Рисунок 26) установлено, что площадь под ней составила 0,744 (95%-й ДИ: 0,603 – 0,885), это было статистически значимо ( $p = 0,003$ ). Пороговое значение вероятности  $P_{ЦП}$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,532. Наличие ЦП у пациентов с ХВГС вероятно при  $P_{ЦП}$  выше данной величины или равном ей.

Чувствительность и специфичность полученной модели составили 81,0% и 63,6%, соответственно.

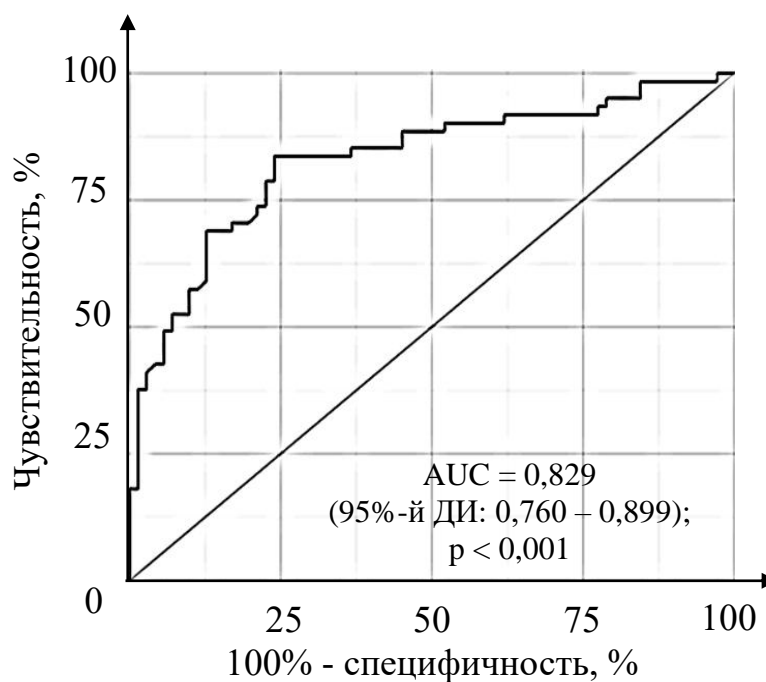
У такой модели видим хорошую, но не очень высокую площадь под кривой (соответствует приемлемой диагностической значимости). Показатели чувствительности и специфичности также достаточные, однако для повышения надёжности системы в нее необходимо добавить параметр, который бы отражал тяжесть ЦП, который изменялся бы на ранних стадиях заболевания, и был бы доступным для определения.

В главе 3 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 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.

Клинические симптомы рассматривались как дополнительные предикторы, однако их наличие зачастую отражает уже развернутую стадию цирроза, тогда как лабораторные маркеры позволяют оценить риск на более ранних этапах.

Перед включением уровня тромбоцитов в модель провели ROC-анализ для оценки дискриминационной способности этого параметра определять ЦП (*Рисунок 27 – см. следующую страницу*). Площадь под кривой составила 0,829 (95%-й ДИ: 0,760 – 0,899), что было статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение уровня тромбоцитов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило  $190,00 \times 10^9/\text{л}$  (*Таблица 20 – см. следующую страницу*).



*Примечание:* AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 27** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С от количества тромбоцитов

**Таблица 20** – Пороговые значения уровня тромбоцитов

Порог (x 10 <sup>9</sup> /л)	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
226,00	88,5	54,9	62,8	84,8
221,00	85,2	54,9	61,9	81,2
212,00	85,2	57,7	63,4	82,0
211,00	85,2	60,6	65,0	82,7
206,00	85,2	63,4	66,7	83,3
205,00	83,6	63,4	66,2	81,8
204,00	83,6	67,6	68,9	82,8
192,00	83,6	73,2	72,9	83,9
<b>190,00*</b>	<b>83,6</b>	<b>76,1</b>	<b>75,0</b>	<b>84,4</b>
185,00	78,7	76,1	73,8	80,6
183,00	78,7	77,5	75,0	80,9
174,00	73,8	77,5	73,8	77,5
172,00	73,8	78,9	75,0	77,8
171,00	72,1	78,9	74,6	76,7
169,00	70,5	80,3	75,4	76,0
152,00	70,5	83,1	78,2	76,6

*Примечание:* PPV (Positive Predictive Value) – положительная прогностическая ценность; NPV (Negative Predictive Value) – отрицательная прогностическая ценность; «\*» - пороговое значение с наибольшим индексом Юдена.

Наличие ЦП у пациентов с ХВГС высоко вероятно при уровне тромбоцитов ниже или равном  $190,00 \times 10^9/\text{л}$ . Чувствительность полученной модели составила 83,6%, специфичность – 76,1% (Таблица 20). Таким образом, тромбоциты также являются значимым показателем, отражающим развитие ЦП.

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

$$P_{\text{ЦП}} = \frac{1}{(1 + e^{-z})}, \quad (2)$$

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

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

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

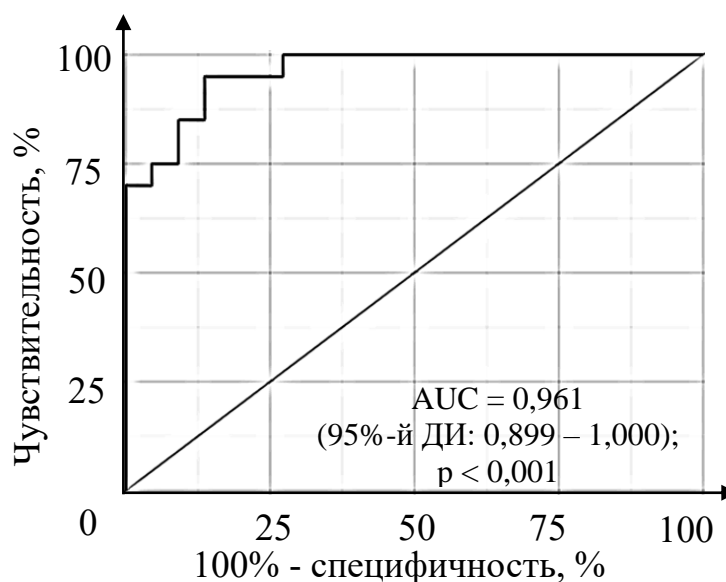
$z$  – значение логистической функции;

OPN, PD-L1, HGF – сывороточные концентрации соответствующих биомаркеров;

PLT – содержание тромбоцитов в крови (клеток,  $\times 10^9/\text{л}$ ).

Полученная регрессионная модель 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%.

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 28).



*Примечание:* AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 28** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С от значения логистической функции с включением остеопонтина, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1, фактора роста гепатоцитов и количества тромбоцитов

При анализе графика (*Рисунок 28*) установлено, площадь под кривой составила 0,961 (95%-й ДИ: 0,899 – 1,000), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение вероятности  $P_{ЦП}$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,452 (*Таблица 21*).

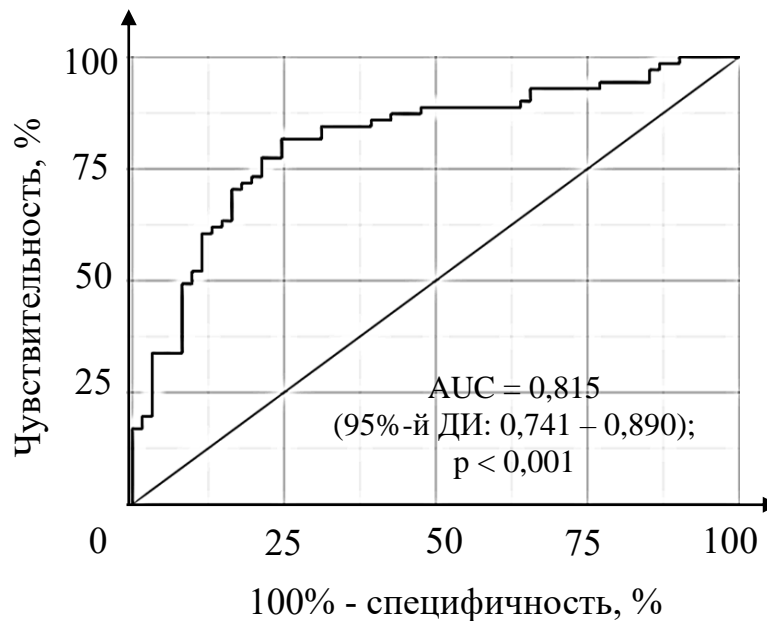
**Таблица 21** – Пороговые значения регрессионной функции

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
0,914	70,0	100,0	100,0	76,9
0,711	70,0	95,5	93,9	76,1
0,688	75,0	95,5	94,3	79,2
0,678	75,0	90,9	89,2	78,4
0,516	85,0	90,9	90,3	85,8
0,508	85,0	86,4	86,2	85,2
<b>0,452*</b>	<b>95,0</b>	<b>86,4</b>	<b>87,4</b>	<b>94,5</b>
0,155	95,0	72,7	77,7	93,6
0,152	100,0	72,7	78,6	100,0

*Примечание:* PPV (Positive Predictive Value) – положительная прогностическая ценность; NPV (Negative Predictive Value) – отрицательная прогностическая ценность; «\*» - пороговое значение с наибольшим индексом Юдена.

Наличие ЦП у пациентов с ХВГС вероятно при  $R_{ЦП}$  выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 95,0% и 86,4% соответственно (Таблица 21).

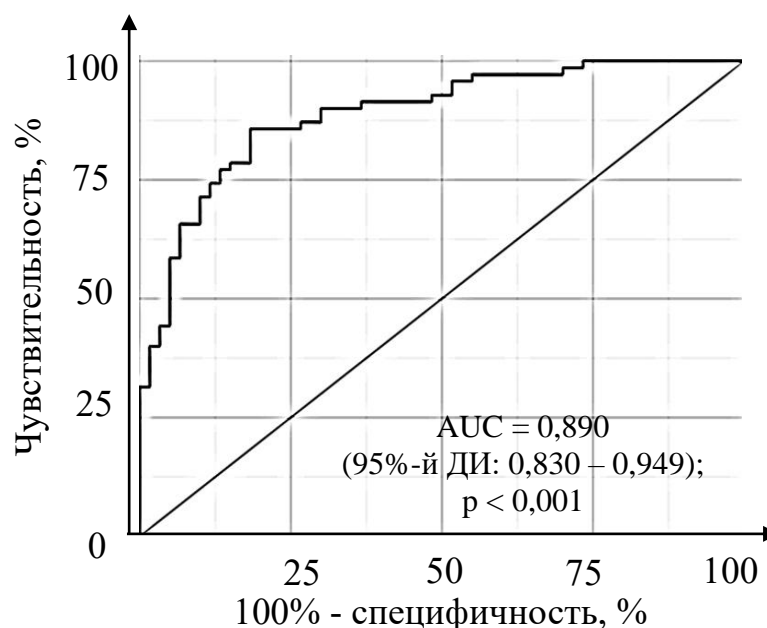
Для того, чтобы оценить клиническую значимость полученной модели, сравнили ее дискриминационную способность с индексами APRI и FIB-4 (в данном контексте расчетные индексы использовались для разграничения больных с ХВГС и ХВГС-ЦП) с помощью ROC-анализа. Для индекса APRI получена кривая (Рисунок 29). Площадь под кривой составила 0,815 (95%-й ДИ: 0,741 – 0,890), что было статистически достоверно ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение индекса в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,901. Цирроз печени у пациентов с ХВГС определяется при значении индекса выше данной величины или равном ей. Чувствительность полученной модели составила 81,7%, специфичность – 74,5%.



*Примечание:* AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 29** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С от индекса APRI

Для индекса FIB-4 получены следующие данные (Рисунок 30):



*Примечание:* AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 30** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С от индекса FIB-4

Анализ ROC-кривой (*Рисунок 30*) показал, что AUC была 0,890 (95%-й ДИ: 0,830 – 0,949), что было статистически достоверно ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение индекса в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,466. ЦП может быть диагностирован при индексе выше данного значения или равном ему. Чувствительность и специфичность составили 85,7% и 81,7% соответственно.

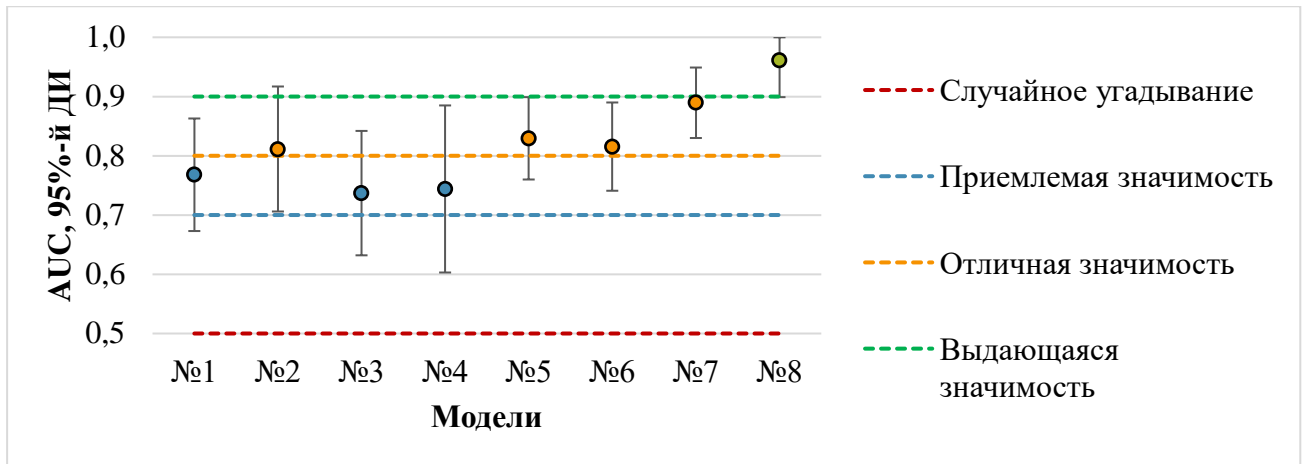
В *Таблице 22* (см. следующую страницу) приведено сравнение показателей ROC-анализа для различных диагностических моделей. Установлено, что для модели, учитывающей 3 биомаркера и тромбоциты (модель №8), 95%-й ДИ не перекрывается с аналогичными ДИ большей части других моделей (№1, №3, №4, №6), а значит предложенный нами способ можно считать статистически значимым ( $p < 0,05$ ) при сравнении с этими моделями.

**Таблица 22** – Надёжность различных диагностических моделей цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С по данным ROC-анализа

№	Модель	AUC	95%-й ДИ	Диагностическая значимость	Чувствительность	Специфичность
1	OPN	0,768	0,673 – 0,863	Приемлемая	65,9%	82,9%
2	PD-L1	0,811	0,706 – 0,917	Отличная	63,3%	88,6%
3	HGF	0,737	0,632 – 0,842	Приемлемая	70,5%	75,8%
4	OPN, PD-L1, HGF	0,744	0,603 – 0,885	Приемлемая	81,0%	63,6%
5	PLT	0,829	0,760 – 0,899	Отличная	83,6%	76,1%
6	APRI	0,815	0,741 – 0,890	Отличная	81,7%	74,5%
7	FIB-4	0,890	0,830 – 0,949	Отличная	85,7%	81,7%
8	<b>OPN, PD-L1, HGF, PLT</b>	<b>0,961</b>	<b>0,899 – 1,000</b>	<b>Выдающаяся</b>	<b>95,0%</b>	<b>86,4%</b>

*Примечание:* все приведенные в таблице диагностические модели были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ), AUC – площадь под ROC-кривой (англ. Area Under Curve), 95%-й ДИ – 95% доверительный интервал. Диагностическая значимость оценивалась следующим образом: AUC в диапазоне от 0,7 до 0,8 соответствовала приемлемой возможности, от 0,8 до 0,9 – отличной, а более 0,9 – выдающейся диагностической возможности (Mandrekar, 2010).

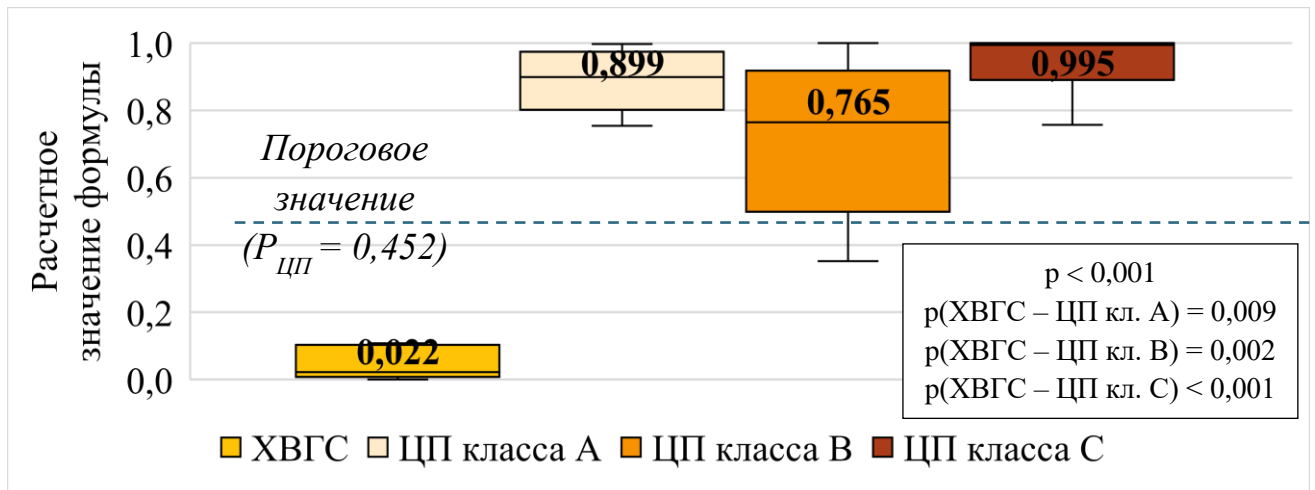
Стоит учесть, что ранжирование моделей по величине AUC показывает, что предложенная модель с 3-мя маркерами и тромбоцитами демонстрирует наибольшую дискриминационную способность (оцениваемую по AUC), которая лежит в диапазоне больше 0,9, несмотря на перекрытие ДИ модели №8 с моделями №2 (только PD-L1), №5 (только PLT), №7 (FIB-4). Кроме того, эта модель имеет самый «узкий» ДИ из всех предложенных, она обладает наибольшими показателями специфичности и чувствительности. Следовательно, можно сделать вывод, что использование OPN, PD-L1 и HGF в сочетании с тромбоцитами в качестве биомаркеров ЦП, демонстрирует более высокие показатели по всем указанным параметрам, а значит наиболее оптимальна для использования в клинической практике (Рисунок 31).



*Примечание:* номера диагностических моделей указаны в соответствии с Таблицей 22: №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 31** – Сравнение площадей под ROC-кривой диагностических моделей цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С

Изучили, как меняются значения  $P_{ЦП}$  у пациентов с ХВГС и у больных ЦП различных классов в его исходе (Рисунок 32).



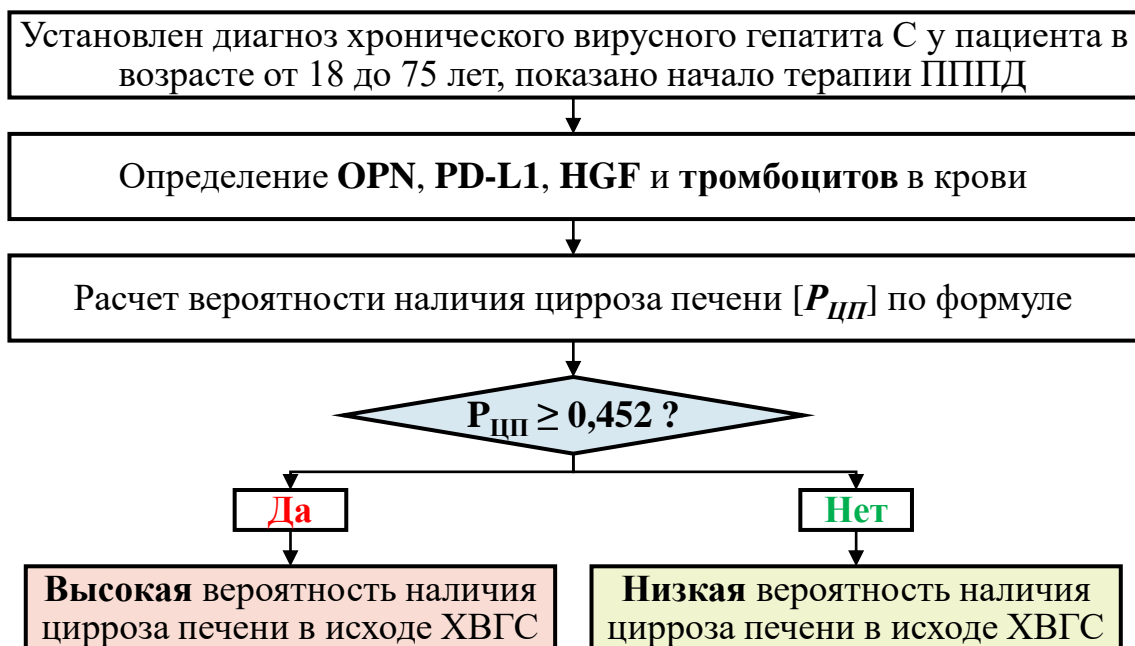
*Примечание:* указаны значения медиан. ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ЦП – цирроз печени. Различия в значениях формулы у пациентов разных классов ЦП не были статистически достоверными.

**Рисунок 32** – Значение логистической функции ( $P_{ЦП}$ ) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и у больных разными классами цирроза печени в его исходе

Как видно на диаграмме на *Рисунке 32*, расчетное значение  $P_{ЦП}$  у пациентов с разными классами цирроза печени значимо не различается и одинаково выше по сравнению с больными ХВГС. Обращает внимание, что вероятность  $P_{ЦП}$  значимо выше порогового значения уже у больных ЦП класса А по сравнению с пациентами с ХВГС ( $p = 0,009$ ). Это говорит о том, что уже на ранних стадиях процесса, когда клиническая картина малосимптомна или очень скудна, формула позволит выявлять больных ЦП, а значит предложенный способ можно использовать для ранней диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

## 7.2 Алгоритм диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С

С учетом полученных данных предложен следующий алгоритм диагностики ЦП в исходе ХВГС (*Рисунок 33*).



*Примечание:* ЦП – цирроз печени; 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 33** – Алгоритм диагностики цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С

Первым этапом в предложенном алгоритме (Рисунок 33) является установление диагноза ХВГС в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, что является показанием к началу терапии ПППД. Далее исключаются факторы, которые могут повлиять на результат определения биомаркеров в крови т.к. алгоритм валидирован на группе пациентов, которая соответствовала определенным критериям 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.

Если у пациента выявлены данные факторы, то алгоритм к нему не может быть применен, т.к. полученный результат может быть ненадежным.

Если пациент соответствует критериям включения, то далее он проходит комплексное обследование, а также у него дополнительно в сыворотке крови определяются биомаркеры методом ИФА.

После этого производится расчет по формуле (2). Если полученное значение  $R_{ЦП} \geq 0,452$ , то у пациента имеется высокая вероятность наличия ЦП. Такому пациенту показано безотлагательное начало терапии ПППД, а также выполнение ФЭМ в приоритетном порядке. Учитывая высокий риск наличия ЦП, пациенту

показано выполнение ЭГДС с целью исключения ВРВП. При подтверждении диагноза ЦП, производится стадирование по шкале Child – Pugh, MELD. Больному показано диспансерное наблюдение в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Учитывая, что ЦП – это фактор риска ГЦК, показано динамическое определение АФП. Если у пациента по результатам расчета по формуле высока вероятность наличия ЦП ( $P_{\text{ЦП}} > 0,452$ ), но этот диагноз пока не подтверждается, то ему также рекомендована терапия ПППД, а по достижении УВО, необходимо рекомендовать диспансерное наблюдение даже при F0-F2, но не один, а два раза в год, т.к. пациент относится к группе высокого риска.

Если изначальное значение  $P_{\text{ЦП}} < 0,452$ , то у пациента диагноз цирроза печени в исходе ХВГС маловероятен, ему показана терапия ПППД и выполнение ФЭМ в плановом порядке.

Таким образом, предложенный алгоритм имеет следующие преимущества:

1. Деление пациентов на категории приводит к их стратификации, что позволяет определить больных, которым ФЭМ показана в срочном порядке, а кому – в плановом. С помощью предложенного алгоритма можно выделить больных с высоким риском наличия ЦП и начать их обследование в приоритетном порядке, что улучшит их качество жизни и выживаемость.

2. Алгоритм дополняет ФЭМ и УЗИ, т.к. диагноз, подтвержденный несколькими методами, считается более достоверным. Это очень важно при назначении дорогостоящего лечения препаратами ПППД.

3. Алгоритм учитывает индивидуальные особенности пациентов. Например, разным пациентам может быть рекомендована разная тактика: при высоком риске наличия ЦП рекомендуется выполнение ФЭМ, УЗИ, ЭГДС в приоритетном порядке, а пациентам с низким риском может подойти стандартный алгоритм ведения.

4. Алгоритм не может заменить ФЭМ и УЗИ, а только лишь их дополняет, повышает достоверность результатов диагностики, помогает в сложных случаях, позволяет расставить приоритеты и, в некотором смысле, осуществлять персонализированный подход к ведению больных.

Приведем клинические примеры, которые демонстрируют применение данного алгоритма в клинической практике.

### *КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №3*

*Пациентка П., женщина, 59 лет, поступила в ИКБ №1 в гепатологическое отделение по направлению из Центра по лечению хронических вирусных гепатитов для проведения комплексного обследования с жалобами на общую слабость, утомляемость, горечь во рту и увеличение живота в объеме.*

*Анамнез заболевания: впервые выявлены антитела к вирусу гепатита С выявлены более 10 назад, перенесла дважды кровотечения из варикозных вен пищевода (лигирование). Противовирусную терапию не получала.*

*Анамнез жизни:*

*Хронические заболевания: пупочная грыжа, трофическая язва правой голени, железо-дефицитная анемия, хронический гастрит, хронический холецистит, хронический панкреатит, мочекаменная болезнь, деформирующий артроз мелких суставов стопы II степени, гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск ССО 3; ожирение 1 степени; диффузная кистозная мастопатия; узловой зоб; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.*

*Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа, новая коронавирусная инфекция;*

*Перенесенные травмы: закрытый перелом дистального метаэпифиза левой лучевой кости со смещением;*

*Постоянно принимает: карведилол 12,5 мг x 2 р/сут; препараты железа (курсами);*

*Вредные привычки: отрицает.*

*Эпидемиологический анамнез: кесарево сечение (1992 г.), лигирование варикозно-расширенных вен пищевода (2012 г., 2018 г.), гемотрансфузии в 2016-2017 гг.*

При поступлении: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Цвет кожного покрова, видимых слизистых обычной окраски. Трофические нарушения нижних конечностей по типу гиперпигментации. ЧДД 20/мин. Дыхание жесткое, хрипов нет. АД 125/70 мм рт.ст. Пульс 90/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. На языке налет белого цвета. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Стул оформленный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Психоневрологический статус: тест связи чисел выполняет за 1 мин 03 сек, что соответствует 1-2 стадии ПЭ. Данные лабораторного обследования приведены в Таблице 23.

**Таблица 23** – Данные лабораторного обследования пациентки П., 59 лет

Клинический анализ крови									
Даты	Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )		Гемоглобин (г/л)		Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )		Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )		СОЭ (мм/ч)
норма	3,8–5,1		120–150		4–8		180–320		до 12
26.08	3,26		89		6,5		137		36
01.09	3,15		88		6,1		169		–
Биохимический анализ крови									
Даты	Бил. общ., мкмоль/л	Бил. пр., мкмоль/л	АЛТ, ЕД/л	АСТ, ЕД/л	Общ белок, г/л	Альб., г/л	ГГТ, ЕД/л	ЩФ, ЕД/л	Глюкоза, ммоль/л
норма	3,4–20,0	0–5,1	до 40	до 40	65–85	35–50	до 50	40–150	4,1–6,1
27.08	–	–	15,8	19,1	67	–	27,9	–	8,8
30.08	13	3,3	13	19	59	22,7	–	60	4,8
Коагулограмма									
Даты	АЧТВ (с)		Фибриноген (г/л)		МНО		ПТИ (%)		
норма	25–37		2–4		0,8–1,2		70–130		
27.08	33,4		3,91		1,49		53		

Примечание: «Альб.» - альбумин, «Общ.» - общий, «–» – нет данных на указанную дату.

Anti-HCV (ИФА) – обнаружены. РНК HCV – положительно.

Инструментальное обследование:

*УЗИ органов брюшной полости (29.08) – заключение: увеличение и выраженные диффузные изменения структуры печени по типу хронического процесса. Выраженный отек перипузырной клетчатки желчного пузыря. Расширение воротной (16 мм) и селезеночной вен (8 мм). Диффузные изменения поджелудочной железы. Увеличение и диффузные изменения селезенки. Значительное количество жидкости в брюшной полости во всех отделах.*

*Диагноз:*

*Основное заболевание: Хронический вирусный гепатит С с исходом в цирроз класс С по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия. Асцит, анемия средней степени тяжести, латентная энцефалопатия.*

*Дополнительно в рамках проведения исследовательской работы было получено согласие пациента на исследование сыворотки крови с целью определения уровня биомаркеров (Таблица 24).*

**Таблица 24** – Уровни биомаркеров в сыворотке крови у пациентки П., 59 лет с декомпенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С

<b>Биомаркеры</b>	<b>OPN (нг/мл)</b>	<b>PD-L1 (нг/мл)</b>	<b>HGF (нг/мл)</b>
<i>Уровень у пациента</i>	<i>23,00</i>	<i>12,06</i>	<i>2575,00</i>
<i>Точка cut-off</i>	<i>23,00</i>	<i>6,00</i>	<i>1048,00</i>
<i>Интерпретация</i>	<i>Равна порогу</i>	<i>↑2,0 раза</i>	<i>↑2,5 раз</i>

*Таким образом, у пациентки с декомпенсированным ЦП 2 биомаркера (PD-L1, HGF) определяются в несколько раз выше пороговых значений (Таблица 24), что подтверждает повышение уровня биомаркеров при формировании цирроза. Однако данный случай интересен тем, что уровень OPN определяется равным порогу, что также говорит о наличии цирротической трансформации, но данный факт требует осторожной интерпретации. Именно этот пример показывает, что в практике необходимо использовать прогностическую модель, которая использует несколько параметров.*

Проведем расчеты с использованием формулы (2), тогда получим:

$$z = 0,259 + 0,049x[23,00] + 0,466x[12,06] + 0,002x[2575] - 0,033x[137] = 7,63$$

$$P_{\text{ЦП}} = \frac{1}{(1 + e^{-z})} = \frac{1}{(1 + e^{-7,63})} \approx 0,99$$

Таким образом, у пациентки  $P_{\text{ЦП}}$  превышает порог (0,452) более чем в 2 раза, что подтверждает наличие у нее ЦП.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №4

Больной Г., мужчина, 18 лет, обратился в НК КДЦ с целью дальнейшего обследования. Жалоб на момент осмотра не предъявляет

Анамнез заболевания: антитела к вирусу гепатита С и РНК выявлены с рождения. Наблюдался у гепатолога, биохимические параметры были в пределах нормальных значений. ПВТ не проводилась.

Эпид.анамнез: родился от матери, больной ХВГС.

Наследственность: не отягощена.

Аллергоанамнез: аллергических реакций не отмечал.

Объективно: по органам – без патологии. Вторичных печеночных знаков нет.

Лабораторное обследование: клинический анализ крови – незначительное снижение сегментоядерных нейтрофилов и незначительная эозинофилия, уровень тромбоцитов –  $230 \times 10^9/\text{л}$ ; биохимический анализ крови, общий анализ мочи – в пределах нормы. РНК ВГС – обнаружена ( $5,4 \times 10^6$  МЕ/мл).

Инструментальное обследование:

УЗИ органов брюшной полости: Эхографические признаки гепатоспленомегалии. Диффузные изменения поджелудочной железы. Перегиб желчного пузыря в области шейки, полипы в желчном пузыре.

Фиброэластометрия печени: Фиброз F0 по METAVIR (ср. кПа – 4,3)

*Диагноз:*

*Основной: Хронический вирусный гепатит С, умеренная вирусная активность, нормальная биохимическая активность.*

*Лечение: показана терапия препаратами прямого противовирусного действия по месту жительства.*

*Дополнительно в рамках проведения исследовательской работы было получено согласие пациента на исследование сыворотки крови с целью определения уровня биомаркеров (Таблица 25).*

**Таблица 25** – Уровни биомаркеров в сыворотке крови у пациента Г., мужчины, 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С

<b>Биомаркеры</b>	<b>OPN (нг/мл)</b>	<b>PD-L1 (нг/мл)</b>	<b>HGF (нг/мл)</b>
<i>Уровень у пациента</i>	90,30	0,25	908,90
<i>Точка cut-off</i>	23,00	6,00	1048,00
<i>Интерпретация</i>	↑3,9 раз	↓24 раза	↓1,1 раз

Таким образом, у пациента с ХВГС 2 биомаркера (PD-L1, HGF) определяются в несколько раз ниже пороговых значений биомаркеров (Таблица 25), что подтверждает низкую вероятность наличия ЦП. Однако данный случай интересен тем, что уровень OPN определяется почти в 4 раза выше по сравнению с точкой отсечения, что говорит о высоком риске цирротической трансформации. Кроме того, у пациента уровень OPN говорит и о наличии ЦП, в то время как другие маркеры говорят об обратном. Этот пример также показывает, что в практике необходимо использовать модель, которая учитывает несколько параметров. Проведем расчеты с использованием формулы (2), получим:

$$z = 0,259 + 0,049x[90,30] + 0,466x[0,25] + 0,002x[908,90] - 0,033x[230] = -0,97,$$

тогда

$$P_{\text{ЦП}} = \frac{1}{(1 + e^{-z})} = \frac{1}{(1 + e^{0,97})} \approx 0,27$$

Таким образом у пациента  $P_{\text{ЦП}}$  ниже порога (0,452), что говорит о низкой вероятности наличия ЦП у данного больного, даже несмотря на высокий уровень остеопонтина.

Также данный пациент повторно сдал сыворотку крови для определения уровня биомаркеров после завершения терапии ПППД (Таблица 26), уровень тромбоцитов составил  $280 \times 10^9/\text{л}$ :

**Таблица 26** – Уровни биомаркеров в сыворотке крови у пациента Г., мужчины, 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С до и после лечения

Биомаркеры	OPN (нг/мл)	PD-L1 (нг/мл)	HGF (нг/мл)
Уровень у пациента до лечения	90,30	0,25	908,90
Уровень у пациента после лечения	64,50	0,13	748,90
Точка cut-off	23,00	6,00	1048,00
Динамика	↓1,4 раза	↓1,9 раз	↓1,2 раза

Как видно из Таблицы 26 после противовирусной терапии отмечается снижение уровня всех биомаркеров, однако уровень OPN все еще выше точки отсечения. Проведем расчеты с использованием формулы (2) повторно, получим:

$$z = 0,259 + 0,049x[64,50] + 0,466x[0,13] + 0,002x[748,90] - 0,033x[280] \approx -2,6,$$

тогда

$$P_{\text{ЦП}} = \frac{1}{(1 + e^{-z})} = \frac{1}{(1 + e^{2,6})} \approx 0,07$$

Таким образом, у пациента  $P_{\text{ЦП}}$  ниже порога (0,452), а также ниже в 3,8 раз по сравнению с  $P_{\text{ЦП}}$  до лечения, что говорит о том, что после лечения ПППД риск прогрессирования заболевания и формирования ЦП также снизился.

Вернемся к клиническому примеру №1 (глава 5, стр. 87). У пациента с ХВГС все 3 биомаркера (Таблица 15) определялись в несколько раз меньше пороговых значений, при которых можно предполагать наличие ЦП (OPN – 13,50 нг/мл, PD-L1 – 1,76 нг/мл, HGF – 547,00 нг/мл). Проведем расчеты с использованием формулы (2), получим:

$$z = 0,259 + 0,049x[13,50] + 0,466x[1,76] + 0,002x[547,00] - 0,033x[210] = -4,09,$$

тогда

$$P_{\text{ЦП}} = \frac{1}{(1 + e^{-z})} = \frac{1}{(1 + e^{4,09})} \approx 0,02$$

Таким образом, у пациента  $P_{\text{ЦП}}$  ниже порога (0,452) более чем в 22 раза, что подтверждает у него отсутствие ЦП в исходе ХВГС.

Вернемся к клиническому примеру №2 (глава 5, стр. 88). У пациента с компенсированным ЦП все 3 биомаркера определяются в несколько раз выше пороговых значений (Таблица 17), что подтверждает повышение уровня биомаркеров при формировании цирроза (OPN – 61,50 нг/мл, PD-L1 – 11,15 нг/мл, HGF – 4800,00 нг/м). Проведем расчеты с использованием формулы (2):

$$z = 0,259 + 0,049x[61,50] + 0,466x[11,15] + 0,002x[4800] - 0,033x[215] = 10,97,$$

тогда

$$P_{\text{ЦП}} = \frac{1}{(1 + e^{-z})} = \frac{1}{(1 + e^{-10,97})} \approx 0,99$$

Таким образом, у пациента  $P_{\text{ЦП}}$  значимо выше порога (0,452), что подтверждает наличие у него ЦП в исходе ХВГС.

Подводя итоги главы 7, можно сделать следующее резюме. На основании комплексного анализа полученных данных была разработана интегральная диагностическая модель, направленная на раннее выявление цирроза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Использование метода логистической регрессии позволило объединить в единую диагностическую систему три наиболее информативных биологических маркера фиброгенеза – остеопонтин, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 и фактор роста гепатоцитов, а также стандартный лабораторный показатель клинического анализа крови – количество тромбоцитов. Выбор именно этих параметров был обоснован результатами предыдущих глав, где была доказана их достоверная связь с наличием цирроза печени и продемонстрирована высокая дискриминационная способность каждого из них в отдельности.

Предложенная модель статистически значима ( $p < 0,001$ ) и характеризуется площадью под ROC-кривой равной 0,961, что соответствует выдающейся

диагностической возможности. Данный показатель существенно превосходит AUC, полученные для каждого из биомаркеров по отдельности (0,768 для OPN, 0,811 для PD-L1, 0,737 для HGF), а также для стандартных неинвазивных индексов фиброза – APRI (0,815) и FIB-4 (0,890).

Чувствительность модели составила 95,0%, специфичность – 86,4%, что свидетельствует о высокой точности предложенного метода и его способности правильно идентифицировать подавляющее большинство пациентов как с наличием, так и с отсутствием цирроза печени.

Особого внимания заслуживает тот факт, что значение вероятности наличия цирроза превышало порог ( $P_{ци} \geq 0,452$ ) уже у пациентов с компенсированным циррозом класса А по Child-Pugh, причем различия с группой ХВГС без цирроза оказались статистически значимыми ( $p = 0,009$ ). Это принципиально важное наблюдение, поскольку выявление компенсированной стадии цирроза, протекающей зачастую бессимптомно и не сопровождающейся выраженными лабораторными отклонениями, представляет наибольшие сложности. Разработанная же модель позволяет определять пациентов с высоким риском наличия цирроза уже на ранних этапах его формирования, еще до появления клинически значимых признаков портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Предложенный способ положен в основу практического алгоритма ранней диагностики цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С.

Таким образом, разработанная диагностическая модель и алгоритм на ее основе обладают несомненной практической ценностью. Они позволяют с высокой точностью диагностировать цирроз печени на ранних стадиях, эффективно стратифицировать пациентов по группам риска, оптимизировать маршрутизацию и тактику ведения, определять приоритетность проведения инструментальных исследований и своевременно назначать противовирусную терапию. Использование предложенного способа ранней диагностики цирроза печени может внести существенный вклад в улучшение прогноза и качества жизни пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существование эффективных методов лечения ХВГС, данное заболевание по-прежнему представляет серьезную проблему для мировой системы здравоохранения. После развития ЦП в исходе ХВГС у пациентов возрастает вероятность декомпенсации, что увеличивает риск их смерти. В связи с этим перед медицинским сообществом стоит задача найти надежные методы ранней диагностики фиброза и цирроза печени.

В процессе фиброгенеза образуется множество различных хемокинов, цитокинов и факторов роста. Эти вещества обладают потенциалом стать новыми диагностическими биомаркерами, что подтверждается повышенным интересом к ним в научных исследованиях. Однако они требуют валидации на группах пациентов с ХВГС и ЦП в его исходе.

Для исследования были отобраны 169 пациентов, соответствующих критериям включения, которые были разделены на группы: 104 человека с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и 65 пациентов с циррозом печени (ЦП), развившимся в исходе ХВГС. Контрольная группа состояла из 122 условно здоровых людей.

Говоря о пациентах с ЦП, стоит отметить, что доля пациентов с декомпенсированной стадией заболевания (класс С) составила 44,6%. Цирроз класса А встречался с частотой 26,2%, класса В – 29,2%. Полученные нами данные демонстрируют отличное от других исследований распределение пациентов по классам цирроза. В частности, в работе М.Г. Авдеевой и соавт. (2019 г.) [8] преобладали пациенты с ЦП класса А. Объяснением этому расхождению служат особенности маршрутизации пациентов: в исследовании 2019 г. выборка формировалась на базе гепатологического центра, куда преимущественно обращались лица с компенсированным и субкомпенсированным циррозом, в то время как пациенты с декомпенсацией направлялись в многопрофильные стационары. В нашем же исследовании выборка пациентов в основном состояла из

госпитализированных больных, поступавших с осложнениями цирроза, что и обусловило высокую долю пациентов с ЦП класса С.

Во всех группах большинство участников были мужчинами ( $p = 0,807$ ) молодого возраста (от 18 до 44 лет). Медиана возраста в группе ХВГС составила 43,5 года, а в группе с циррозом печени – 48 лет ( $p = 0,002$ ). В работе С.Д. Кузнецова и соавт., 2014 г. [7] также чаще регистрировали молодой возраст (до 40 лет) среди больных ХВГС, а соотношение полов было примерно равным. Похожие данные приводятся в работе Maggi и соавт., 2025 г. [73], где соотношение полов было примерно равным, но при этом медиана возраста составила 62 года. Однако необходимо учитывать, что в эту работу дополнительно включались пациенты с компенсированным циррозом печени и пациенты с ВИЧ-инфекцией. При этом 93% включенных в это исследование были итальянцами. В другой работе, Ryerson и соавт., 2020 г. [175], указано, что среди пациентов с впервые выявленным ХВГС преобладали мужчины (63,1%). Распределение по возрасту было бимодальным среди обоих полов: наибольшая доля всех новых зарегистрированных случаев была среди лиц в возрасте 20-39 и 50-69 лет. Данная работа выполнена в США. Половозрастные показатели больных ЦП согласуются с уже опубликованными данными [132]. Тем не менее, в некоторых работах отмечается преобладание лиц женского пола [8], в других – примерно одинаковое соотношение полов [9]. Можно предположить, что половозрастное распределение пациентов зависит от исследуемой популяции.

Основным путем заражения, зарегистрированным в нашей работе, были медицинские манипуляции (выявлены у 62,1% пациентов). Это соответствует современным представлениям об эпидемиологии гепатита С [142]. Обнаружена статистически значимая разница в медиане продолжительности болезни с момента заражения: 10 лет у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и 24 года у пациентов с циррозом печени ( $p < 0,001$ ), что согласуется с приведенными в литературе данными о сроках формирования цирротической трансформации [139, 155].

Частота сопутствующих болезней была достоверно выше у пациентов с циррозом печени (87,7%) по сравнению с больными ХВГС (62,5%) ( $p < 0,001$ ). Наблюдается достоверная тенденция к росту числа множественных сопутствующих заболеваний (поражение трех и более систем) при переходе от ХВГС к декомпенсированному циррозу печени класса С ( $p < 0,001$ ). Высокая частота встречаемости сопутствующей патологии (75,5%) у больных ХВГС выявлена и в работе С.Д. Кузнецова и соавт., 2014 г. [7]. Выявленная высокая частота сопутствующих заболеваний в нашей работе согласуется и с другими ранними работами, например Sammarota и соавт., 2019 г. [164], где у 48,6% наблюдаемых пациентов было одно или несколько сопутствующих заболеваний, часть из которых можно рассматривать как внепеченочные проявления ХВГС.

Чаще всего в нашей работе встречались сопутствующие болезни ЖКТ (37,9%) и заболевания сердечно-сосудистой системы (30,8%). Отметим, что с прогрессированием цирроза печени от класса А до класса С заметно возрастает частота заболеваний желудочно-кишечного тракта ( $p = 0,034$ ) и сердечно-сосудистой системы ( $p = 0,015$ ). Высокая частота встречаемости болезней ЖКТ, сердца и сосудов отмечена и в более ранних работах, например, в статье Е.Р. Олевской и соавт., 2018 г. [9], однако в эту работу входили больные с ЦП различной этиологии, что не мешает сравнивать эти результаты с нашими, учитывая общие патофизиологические механизмы развития цирротической трансформации вне зависимости от этиологии поражения печени. Также наши данные совпадают с работой Е.В. Эсауленко и соавт., 2023 г. [3].

В ходе анализа распределения пациентов по уровню вирусной нагрузки (ВН) было выявлено, что низкая ВН (менее  $10^4$  МЕ/мл) встречалась более чем в три раза чаще у пациентов с ЦП по сравнению с больными ХВГС ( $p = 0,008$ ). Также было обнаружено существенное уменьшение уровня вирусной нагрузки (ВН) у пациентов с циррозом печени по сравнению с больными ХВГС (более чем в 5 раз,  $p = 0,015$ ). Более половины (51,8%) пациентов имели генотип 1 вируса гепатита С (ВГС). Значимые различия в частоте встречаемости различных генотипов между больными ХВГС и ХВГС-ЦП обнаружены не были ( $p = 0,855$ ). Наши данные

согласуются с общемировыми тенденциями, которые свидетельствуют о преобладании генотипа 1 в нашей стране [8, 16, 44]. Однако в некоторых работах, например, О.Н. Сумливой и соавт., 2021 г. [15], чаще регистрировали генотип 3 ВГС. По последним данным Рап и соавт., 2025 г. [53] доля генотипа 3 увеличивается с каждым годом, что необходимо учитывать в практической деятельности, поскольку этот генотип связан с более низкой скоростью достижения устойчивого вирусологического ответа, более высоким риском прогрессирования фиброза печени и развитием ГЦК.

При прогрессировании болезни достоверно уменьшалась доля пациентов без жалоб ( $p < 0,001$ ), при этом возрастала частота жалоб на слабость, боли в животе, снижение аппетита и геморрагический синдром. Малосимптомное течение ХВГС, выявленное в нашей работе, согласуется с данными и других авторов [1, 7, 19], значит пациенты обращались к врачу только после того, как случайно обнаруживали антитела к ВГС (например, при подготовке к обследованиям, перед планированием беременности или во время диспансеризации).

Частота объективных симптомов печеночной недостаточности и портальной гипертензии значительно, по нашим данным, возрастала по мере перехода от ХВГС к циррозу печени и при увеличении его тяжести по классификации Child-Pugh: частота желтухи достигала 75,9% у пациентов с ЦП класса С по сравнению с 3,8% у пациентов с ХВГС ( $p < 0,001$ ), а частота асцита составляла 75,9% против 0% ( $p < 0,001$ ). Возникновение этих признаков отражает развитие цитолитического синдрома, клинически значимой портальной гипертензии, формирование гиперкинетического типа кровообращения, что полностью согласуется с классическими представлениями о естественном течении ЦП [117].

У пациентов с ХВГС не наблюдалось значимых лабораторных отклонений в анализах крови. При формировании ЦП отмечали характерные лабораторные изменения: достоверное повышение уровня АСТ, общего билирубина, ГГТП и ЩФ, а также снижение альбумина у пациентов с ЦП по сравнению с группой ХВГС ( $p < 0,001$ ). Клинический анализ крови выявил цитопению, проявляющуюся значительным снижением количества эритроцитов, уровня гемоглобина и

тромбоцитов у пациентов с ЦП ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой ХВГС, что является следствием гиперспленизма. В коагулограмме отмечалось развитие гипокоагуляции, что выражалось в значительном снижении протромбинового индекса (ПТИ) и концентрации фибриногена, а также в повышении МНО ( $p < 0,001$  при сравнении больных ХВГС и ЦП). В более ранних работах также отмечается преобладание нормальных показателей ферментов и билирубина или их умеренное повышение (до 3-5 границ норм) при ХВГС, что соответствует нашим данным [1, 7, 15]. Результаты анализа показателей коагулограммы у больных ХВГС совпадают с более ранними работами, например со статьей Rai и соавт., 2017 г. [58], в которой показано, что параметры коагуляции были в пределах нормы в группе больных хроническим гепатитом. Однако в данную работу включались не только больные ХВГС, но и ХВГВ и криптогенным хроническим гепатитом, что, тем не менее, не опровергает полученных выводов. В более ранних работах, например в статье Wrotkowska и соавт., 2014 г. [63] значимые отклонения в показателях клинического анализа крови при ХВГС также выявляли только в одной трети случаев.

Статистически значимое изменение биохимических параметров при прогрессировании ЦП отмечено и в других работах, например, в статье Ranjitha и соавт., 2025 г. [132], где в выборку также включались пациенты с различной этиологией ЦП. Развитие тромбоцитопении при ЦП является известным фактом и продемонстрировано в более ранних работах [8, 132].

Среди пациентов с ХВГС, которым проводилась фиброэластометрия, у большинства (68,4%) был выявлен фиброз начальной стадии (F0-F1). Преобладание начальных стадий фиброза (F0-F1) почти у 70% лиц обусловило скудность симптоматики и лабораторных изменений ввиду компенсированного состояния печени. Наши данные согласуются с результатами других авторов: С.Д. Кузнецова и соавт., 2014 г. [7], О.Н. Сумливой и соавт., 2021 г. [15] и данным представленным в исследовании Г.В. Трифионовой и соавт., 2025 г. [16].

Согласно данным многофакторного регрессионного анализа, клиническими предикторами формирования цирроза печени в исходе ХВГС являются:

геморрагический синдром (ОШ = 39,6; 95%-й ДИ: 1,844–849,799;  $p = 0,019$ ), периферические отеки (ОШ = 23,8; 95%-й ДИ: 1,754–322,467;  $p = 0,017$ ), тахикардия (ОШ = 20,1; 95%-й ДИ: 1,014–399,415;  $p = 0,049$ ), спленомегалия (ОШ = 12,0; 95%-й ДИ: 2,004–71,808;  $p = 0,006$ ), телеангиэктазии (ОШ = 5,7; 95%-й ДИ: 1,246–25,972;  $p = 0,025$ ) и длительность болезни (ОШ = 1,10 за каждый год; 95%-й ДИ: 1,031–1,170;  $p = 0,003$ ). Многофакторный анализ лабораторных показателей выявил два значимых предиктора ЦП: снижение протромбинового индекса на 10% было ассоциировано с увеличением вероятности цирроза в 2,481 раза (95-й ДИ: 1,360–4,483;  $p = 0,003$ ), а снижение количества тромбоцитов на  $10 \times 10^9/\text{л}$  – с увеличением вероятности в 1,138 раза (95-й ДИ: 1,041–1,256;  $p = 0,008$ ). Анализ ранних предикторов формирования цирроза печени (т.е. переход от ХВГС к ЦП класса А) выявил только один значимый клинический предиктор – длительность заболевания (ОШ = 1,143; 95%-й ДИ 1,043 – 1,254;  $p = 0,004$ ). Ранних лабораторных предикторов среди стандартных методов выявлено не было.

Следует отметить, что для некоторых клинических предикторов были получены широкие доверительные интервалы отношений шансов. Это обусловлено низкой частотой их встречаемости в группе ХВГС без цирроза, что закономерно для признаков, характерных для развернутой стадии заболевания. Полученные широкие интервалы отражают низкую выявляемость данных признаков на ранних стадиях цирроза, что существенно ограничивает их использование в качестве раннего скрининга ЦП. С другой стороны, несмотря на ширину интервалов, нижние границы всех доверительных интервалов превышают единицу, что подтверждает статистическую значимость этих факторов. Все это только подчеркивает важность исследования, которое направлено на поиск биологических маркеров фиброгенеза, которые можно использовать для ранней диагностики цирроза печени. В ранее опубликованных исследованиях [17, 128] факторами риска прогрессирования фиброза до ЦП были определены возраст больных, коинфекция ВГВ, наличие сахарного диабета, ожирения и др. В подобных работах исследуются факторы риска развития цирроза, которые действуют на протяжении многих лет. Как правило, цель таких исследований – выявить когорты

больных, которым угрожает цирроз в будущем. В нашей работе рассчитывалось отношение шансов для факторов и признаков, ассоциированных с уже сформировавшимся циррозом на момент обследования, т.е. мы выявляли признаки, которые с наибольшей вероятностью указывают на уже существующий ЦП.

Учитывая вышеизложенные факты, можно резюмировать, что клинико-лабораторная картина ХВГС и ЦП в его исходе в нашей работе в целом соответствует ранее изложенным данным.

Анализ уровней биологических маркеров показал, что концентрация остеопонтин (OPN) в сыворотке крови у пациентов с ХВГС (9,14 [4,92 – 18,15] нг/мл) в 1,6 раза превышала показатели здоровых лиц (5,55 [3,73 – 9,28] нг/мл,  $p = 0,014$ ). У больных с циррозом печени (ЦП) уровень OPN (29,50 [12,74 – 62,50] нг/мл) был еще выше: в 3,2 раза по сравнению с группой ХВГС ( $p < 0,001$ ) и в 5,3 раза относительно контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Кроме того, концентрация OPN была статистически значимо выше (в 4,0 раза) у пациентов с ЦП – 29,50 [12,74 – 62,50] нг/мл, по сравнению с лицами, имеющими начальные стадии фиброза (F0–F2) – 7,30 [4,43 – 13,15] нг/мл ( $p < 0,001$ ). Таким образом, происходит значимое нарастание OPN по мере прогрессирования заболевания, что совпадает с ранее опубликованными работами [123, 124, 145, 150]. Проведенный ROC-анализ подтвердил диагностическую значимость уровня OPN в сыворотке крови для оценки вероятности наличия ЦП, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой (AUC), составившая 0,768 (95%-й ДИ: 0,673 – 0,863), что подтверждает приемлемую диагностическую значимость ( $p < 0,001$ ). В качестве оптимального порогового значения был определен уровень OPN 23 нг/мл, при котором чувствительность составила 65,9%, специфичность 82,9%. Концентрация OPN в нашей работе не зависела от пола и возраста пациентов, что отличается от ранее опубликованных данных: например, в работе Nourkami-Tutdibi и соавт., 2020 г. [121] показано, что содержание OPN в сыворотке значительно снижается с возрастом. Однако такое расхождение может быть объяснено тем, что в нашей работе были определенные возрастные критерии включения (от 18 до 75 лет), а значит в нее не входили дети и лица старше 75 лет, что не позволяет в полной мере

оценить влияние возраста на уровень OPN. Также уровень OPN не имел значимых различий у больных с разными классами ЦП, что не совпадает с ранее опубликованными данными: так в работе Bruha и соавт., 2016 г. [113] содержание в плазме остеопонтина различалось в отдельных группах пациентов в зависимости от класса ЦП. Такое противоречие может быть связано с тем, что в работу 2016 г. включались пациенты с ЦП различной этиологии, а в нашу работу включены только пациенты с ЦП в исходе ХВГС. Кроме того, данное расхождение может быть объяснено тем, что OPN достигает максимума на этапе формирования цирроза (т.е. при активном фиброгенезе) и в дальнейшем уровень стабилизируется, поскольку основные фиброгенные процессы уже завершены. Таким образом, в нашей работе показано, что остеопонтин является маркером прогрессирования фиброза и формирования ЦП, но не отражает декомпенсации патологического процесса.

Концентрация лиганда программируемой смерти-1 (PD-L1) в сыворотке крови у пациентов с ХВГС (0,83 [0,26 – 4,48] нг/мл) была в 1,9 раза выше, чем у здоровых лиц (0,44 [0,30 – 1,28] нг/мл), однако это различие не достигло статистической значимости ( $p = 0,327$ ). В то же время у больных ЦП (6,15 [3,42 – 11,04] нг/мл) уровень PD-L1 был достоверно повышен: в 7,4 раза по сравнению с пациентами с ХВГС ( $p < 0,001$ ) и в 14,3 раза относительно здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Анализ показал, что концентрация PD-L1 у пациентов с циррозом печени (6,15 [3,42 – 11,04] нг/мл) достоверно в 17,6 раз превышала таковую у пациентов с начальными стадиями фиброза (F0-F2) (0,35 [0,25 – 0,85] нг/мл;  $p < 0,001$ ). Это косвенно подтверждает ранее опубликованные результаты не только для PD-L1, но и для PD-1 [122]. Все это служит подтверждением механизма «ускользания» ВГС от иммунного ответа. Обнаруженное нами значительное повышение сывороточного PD-L1 при ЦП может отражать системный характер иммуносупрессии и истощения Т-лимфоцитов на поздних стадиях заболевания [43, 143, 166]. Площадь под ROC-кривой при определении ЦП составила 0,811 (95%-й ДИ: 0,706 – 0,917), что было статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) и соответствовало отличной диагностической значимости. Пороговое значение PD-

L1, выше которого прогнозировалось наличие ЦП, составило 6 нг/мл. Чувствительность при таком уровне составила 63,3%, специфичность - 88,6%. Изучение уровня PD-L1 в зависимости от класса ЦП выявило статистически значимые ( $p = 0,019$ ) различия между классами А (4,33 [3,42 – 7,31] нг/мл) и С (9,03 [6,15 – 13,57] нг/мл), а также между В (0,84 [0,55 – 6,00] нг/мл) и С ( $p = 0,011$ ). При этом различия между классами А и В были незначимы ( $p = 0,555$ ). Концентрация PD-L1 не зависела от пола и возраста пациентов. Таким образом, в результате проведенного нами исследования впервые продемонстрировано, что уровень PD-L1 в сыворотке крови достоверно и прогрессивно нарастает по мере усиления фиброгенеза при ХВГС, достигая максимальных значений у пациентов с ЦП. Высокие значения площади под ROC-кривой для диагностики цирроза, позволяют рассматривать сывороточный PD-L1 в качестве перспективного неинвазивного диагностического биомаркера. Хотя исследований уровня PD-L1 при гепатите С в литературе на момент написания работы нами не обнаружено, результаты нашего исследования согласуются с работами, демонстрирующими повышение этого лиганда, например, при идиопатическом легочном фиброзе [97]. Это позволяет предположить общность механизмов иммунной дисрегуляции при различных этиологиях хронических заболеваний, которые сопровождаются развитием фиброза.

Анализ уровня трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) показал, что, несмотря на его значительное повышение как при ХВГС (4366,7 [2540,0 – 7100,0] пг/мл), так и при ЦП (4320 [1397 – 9328] пг/мл), данный показатель не обладает дискриминационной способностью: показатель в равной степени повышен в обеих группах пациентов ( $p = 0,354$ ), что подтвердилось и при ROC-анализе (AUC составила 0,547 (95%-й ДИ: 0,431 – 0,663),  $p = 0,432$ ). Также уровень маркера в обеих группах значимо отличается от показателей здоровых лиц - 1173,30 [761,65 – 1966,60] пг/мл ( $p < 0,001$ ). Наши данные отличаются от исследования De Brito и соавт., 2020 г. [168], в котором было показано, что у больных ЦП отмечен более высокий уровень TGF- $\beta 1$ . Однако большинство опубликованных работ демонстрируют обратную зависимость между прогрессированием заболевания и

уровнем TGF- $\beta$ 1 [87, 99, 167]. Мы предполагаем, что ключевой подъем концентрации TGF- $\beta$ 1 происходит на ранних стадиях хронического процесса, достигая своего максимума еще до формирования цирроза. Таким образом, стабильно высокий уровень этого маркера отражает относительно постоянную активность фиброгенеза на всех стадиях процесса, в отличие от других биомаркеров (например, PD-L1). Это позволяет рассматривать TGF- $\beta$ 1 в качестве универсального маркера наличия активного фиброгенеза. Таким образом, TGF- $\beta$ 1 не является значимым маркером цирроза или прогрессирующего фиброза. В то же время, стабильно высокая концентрация этого биомаркера однозначно указывает на активный и непрерывный процесс фиброгенеза, патогенетической основой которого служит активация ЗКП.

Концентрация фактора роста гепатоцитов (HGF) в сыворотке крови у пациентов с ХВГС (688,65 [462,50 – 978,00] пг/мл) была в 1,8 раза выше, чем у здоровых лиц (367,75 [49,83 – 728,80] пг/мл,  $p < 0,001$ ). При циррозе печени уровень данного маркера дополнительно возростал (1369,50 [924,25 – 1900,25] пг/мл), превышая показатели группы пациентов с ХВГС в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) и превышая показатели контрольной группы в 3,7 раза ( $p = 0,001$ ). Это подтверждает более ранние результаты [42, 70]. У пациентов с ХВГС с исходом в ЦП уровень HGF был достоверно в 2,1 раза выше (1369,50 [924,25 – 1900,25] пг/мл), чем у больных с начальными стадиями фиброза (F0–F2) (638,00 [462,00 – 908,90] пг/мл;  $p < 0,001$ ). Концентрация HGF не зависит от класса ЦП по Чайлд-Пью, пола и возраста пациентов. Однако в работе Karabulut и соавт., 2014 г. [32] было показано, что у мужчин уровни HGF выше по сравнению с женщинами, однако необходимо брать во внимание, что в эту работу включались лица с ГЦК, а объем выборки составил всего лишь 54 пациента и 20 лиц в контрольной группе. Дискриминационная способность для этого биомаркера подтверждена при ROC-анализе: площадь под кривой составила 0,737 (95%-й ДИ: 0,632 – 0,842), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение HGF составило 1048,00 пг/мл. Чувствительность и специфичность составили 70,5% и 75,8%, соответственно.

Таким образом, наша работа подтвердила уже опубликованные данные по OPN, HGF и внесла некоторые новые сведения для определения значения PD-L1 и TGF- $\beta$ 1 в патогенезе цирроза печени. При этом показано, что дискриминационной способностью в диагностике цирроза печени обладают только OPN, PD-L1 и HGF. Определение уровня TGF- $\beta$ 1 не может быть использовано для диагностики ЦП, однако данный маркер является признаком активного фиброгенеза, который идет как при фиброзе, так и при циррозе, что согласуется с его патофизиологической ролью в этих процессах.

Говоря о корреляционных взаимодействиях, стоит упомянуть, что они в большей степени изучены для OPN. Как уже говорилось, в литературе приводятся данные о том, что сывороточный уровень OPN коррелирует со стадией фиброза [123, 124, 145, 150], что подтвердилось и в нашей работе, в т.ч. наличием прямых корреляций между OPN и жесткостью тканей печени по данным ФЭМ. Исследований корреляций между биохимическими параметрами и OPN на момент написания работы найдено не было, однако в исследовании Sugi и соавт., 2021 г. [156] приводятся данные о том, что имеются значительные положительные корреляции OPN с АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП у больных с хроническим алкогольным поражением печени, что частично подтвердилось и в нашей работе.

Положительные корреляции PD-L1 с уровнем АЛТ уже раньше приводились в литературе [75], однако в нашей работе значимых корреляций между этими параметрами выявлено не было, что можно объяснить гетерогенностью нашей выборки (как больные с ХВГС, так и ЦП), а также тем, что на этапе цирроза связь между иммунной дисфункцией, которую отражает PD-L1, и цитолитической активностью, которую отражает АЛТ, может ослабевать. Полученные нами данные, а именно выявление значимых корреляций PD-L1 с показателями печеночно-клеточной недостаточности и гиперспленизма в исходе ПГ позволяют предположить, что в нашей выборке PD-L1 в большей степени отражал не активность воспаления, а хроническую иммуносупрессию, в развитии которой ключевую роль играет PD-L1.

Обнаруженная отрицательная связь между PD-L1 и HGF в группе ХВГС (без цирроза), учитывая, при этом, что оба маркера демонстрируют увеличение концентраций при ЦП, может быть объяснена с позиций различных патогенетических фаз заболевания. На стадии хронического гепатита PD-L1 может подавлять активность провоспалительных и пролиферативных процессов, частью которых является HGF. Это может приводить к обратной взаимосвязи между биомаркерами. При формировании цирроза происходит значительная перестройка микроокружения печени: нарастает фиброз, нарушается архитектоника, активируются альтернативные пути регенерации и иммуносупрессии. В этих условиях уровни как PD-L1, так и HGF могут повышаться независимо, что объясняет отсутствие значимой корреляции в группе ХВГС-ЦП, а также возможность их совместного роста как параллельных, но не обязательно взаимосвязанных процессов. Данное наблюдение подчёркивает важность стадийного подхода при оценке роли биомаркеров в патогенезе хронических заболеваний печени.

Значимых корреляций для TGF- $\beta$ 1 в ходе работы установлено не было. Данных литературы о значимых корреляциях для HGF при ХВГС и ХВГС-ЦП, а также между биомаркерами на момент написания работы нам найти не удалось.

В основе предложенного нами способа диагностики ЦП лежит метод логистической регрессии, который является удобным способом прогнозирования и диагностики бинарных исходов в биомедицинских исследованиях. Например, поиск по ключевым словам «logistic regression» в поисковой системе PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) только за последние 10 лет (т.е. с 2015 по 2025 гг.) выдает более 400 000 результатов, что подтверждает актуальность данного метода. Он также используется с различными модификациями и для прогнозирования цирроза печени в исходе различных заболеваний [102, 100]. Е.И. Темник с соавт., 2024 г. [14] разработали модель тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ХВГС. Особенностью нашей модели является то, что она использует лабораторные показатели и не требует проведения инструментальных методов, имеет экономический и организационный потенциал: применение модели

может служить эффективным способом отбора пациентов с циррозом, оптимизируя потоки и расходы. Наша модель основана на патогенетически обоснованной комбинации биомаркеров, что сделано впервые. Необходимость данной модели для ранней диагностики ЦП, напрямую способствует выполнению цели ВОЗ по снижению смертности от осложнений ХВГС. Предложенный способ включает определение в крови OPN, PD-L1, HGF и тромбоцитов с подстановкой их значений в формулу:

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

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

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,  $\times 10^9/\text{л}$ ).

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа установлено, что площадь под 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. Наличие ЦП у пациентов с ХВГС вероятно при  $P_{\text{ЦП}}$  выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 95,0% и 86,4%, соответственно. Расчетное значение вероятности  $P_{\text{ЦП}}$  значимо выше уже при компенсированном циррозе (класс А по Child-Pugh) по сравнению с больными без цирроза. Это свидетельствует о возможности использования предложенного нами способа для ранней диагностики цирроза.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Во-первых, исследование проводилось на базе трех клинических центров г. Москвы, что обеспечило однородность выборки. Однако это может

ограничивать обобщаемость результатов на другие популяции. Во-вторых, из исследования были исключены пациенты с ВИЧ-инфекцией, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, а также лица, употребляющие наркотики, что ограничивает возможность применения разработанной модели для более широкого круга пациентов с ХВГС. В-третьих, разработанная диагностическая модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность на исследуемой выборке. Однако эти данные в дальнейшем требуют обязательного подтверждения на независимой крупной выборке пациентов для оценки ее надежности. В-четвертых, в группе пациентов с циррозом печени преобладали лица с декомпенсированной стадией, что могло повлиять на значения биомаркеров и полученные пороговые значения, которые могут отличаться на других выборках при другом соотношении классов ЦП. В-пятых, в исследование включались пациенты, не получавшие ранее противовирусную терапию, а значит результаты отражают естественное течение заболевания и не могут быть распространены на пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа, у которых динамика биомаркеров может быть иной. Перечисленные ограничения формируют основу для дальнейшей разработки темы.

Таким образом, проведенное диссертационное исследование посвящено решению актуальной задачи для практического здравоохранения в т.ч. для области инфекционных болезней, а именно поиску надежных и доступных предикторов прогрессирования ХВГС до цирроза печени.

Клинико-лабораторный анализ включенных в работу пациентов подтвердил, что ХВГС и компенсированный ЦП характеризуются малосимптомным течением, усложняющим своевременную диагностику.

Установлено, что уровни OPN и HGF в сыворотке крови статистически значимо выше у пациентов с ХВГС по сравнению со здоровыми людьми и достигают максимальных значений в группе пациентов с ЦП. Уровень PD-L1 не отличался у здоровых лиц и больных ХВГС, но аналогичным образом был значимо выше у больных циррозом по сравнению с пациентами с ХВГС. Наибольшая площадь под ROC-кривой также наблюдалась при использовании PD-L1. Уровень

TGF- $\beta$ 1 повышен во всех группах больных (ХВГС и ХВГС-ЦП) в одинаковой степени, что ограничивает его диагностическую ценность.

Корреляционный анализ выявил специфические взаимосвязи между изучаемыми молекулами и патогенетическими звеньями заболевания. OPN наиболее тесно связан с жесткостью печеночной ткани, подтверждая свою роль в ремоделировании печени. PD-L1 и HGF демонстрируют значимые связи с показателями синтетической функции печени и гиперспленизма, особенно у пациентов с ЦП, что указывает на их участие в развитии печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии.

На основе приведенных данных была разработана интегральная модель, которая учитывает 3 наиболее значимых биомаркера (OPN, PD-L1, HGF) и количество тромбоцитов. Эта модель легла в основу алгоритма выявления пациентов с циррозом печени. Практическая значимость данного алгоритма и предложенной модели заключается в возможности их использования для определения приоритетной группы пациентов, которым показан неотложный старт терапии, выполнение ФЭМ и диспансерное наблюдение 2 раза в год.

Таким образом, цель и задачи исследования были достигнуты. Впервые на репрезентативной выборке доказана значимость и диагностическая ценность сывороточных уровней биомаркеров фиброгенеза для выявления цирроза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Полученные результаты дополняют современные представления о патогенезе фиброгенеза и открывают новые возможности для неинвазивной стратификации риска.

**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: остеопонтин – 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: остеопонтин  $\geq 23$  нг/мл, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1  $\geq 6$  нг/мл, фактор роста гепатоцитов  $\geq 1048$  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 (остеопонтина, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

АФП – альфа-фетопротеин

ВГВ – вирус гепатита В

ВГС – вирус гепатита С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВП – внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

ЗКП – звездчатые клетки печени (клетки Ито)

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот

МНО – международное нормализованное отношение

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НИР – научно-исследовательская работа

ОВГС – острый вирусный гепатит С

ОШ – отношение шансов

ПГ – портальная гипертензия

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

ПППД – препараты прямого противовирусного действия

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РНК – рибонуклеиновая кислота

соавт. – соавторы

ТЭ/ФЭМ – транзиторная эластометрия/фиброэластометрия (FibroScan)

УВО – устойчивый вирусологический ответ

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С

AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой

HGF (Hepatocyte growth factor) – фактор роста гепатоцитов

MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – модель оценки терминальной стадии заболевания печени

OPN (Osteopontin) – остеопонтин

PD-L1 (Programmed death-ligand 1) – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1

PLT (Platelets) – тромбоциты

ROC (Receiver Operating Characteristic) – рабочая характеристика приемника (анализ ROC-кривых)

TGF- $\beta$ 1 (Transforming Growth Factor Beta 1) – трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Билалова, А. Р. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии / А. Р. Билалова, В. В. Макашова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 2. – С. 8–14. – DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-2-8-14.
2. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация / Е. С. Дон, А. В. Тарасов, О. И. Эпштейн, С. А. Тарасов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 1. – С. 52–59. – DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59.
3. Вирусные циррозы печени: клинический профиль современного пациента, танатогенез и патоморфология / Е. В. Эсауленко, К. Е. Новак, А. А. Дземова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 70–79. – DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-70-78.
4. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н. Н. Пименов, С. В. Комарова, И. В. Карандашова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 37–45. – DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45.
5. Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов») / А. В. Боголюбова, Г. А. Ефимов, М. С. Друцкая, С. А. Недоспасов // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 395–406. – DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406.
6. Клинико-гемостазиологические особенности хронических гепатитов различного генеза / А. Р. Билалова, В. В. Макашова, О. С. Астрина [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 11. – С. 50–54.
7. Клинико-лабораторные особенности естественного течения хронического гепатита С / В. В. Макашова, С. Д. Кузнецов, А. И. Флоряну [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 2. – С. 88–92.
8. Клинико-эпидемиологическая характеристика цирроза печени HCV-этиологии на ранних стадиях его формирования / М. Г. Авдеева, М. И. Кулбужева,

А. А. Ганжа [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – Т. 24, № 5–6. – С. 220–228. – DOI: 10.17816/EID34792.

9. Коморбидность больных циррозом печени: влияние на течение и исходы / Е. Р. Олевская, А. И. Долгушина, А. Н. Тарасов, А. О. Хихлова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9. – С. 57–63. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-57-63.

10. Конради, А. О. Биомаркеры, их типы и основы применения в персонализированной медицине / А. О. Конради // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, № 3. – С. 6–16. – DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-6-16.

11. Кулебина, Е. А. Прогресс неинвазивной диагностики фиброза печени: обзор современных лабораторных методик / Е. А. Кулебина, А. Н. Сурков // Медицинский совет. – 2020. – № 11. – С. 215–223. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-11-224-232.

12. Малов, С. И. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваний : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.22 / С. И. Малов. – М., 2023. – 47 с.

13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. – 424 с.

14. Прогнозирование тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хроническим гепатитом С / Е. И. Темник, Д. Ю. Константинов, Л. Л. Попова, Н. П. Перстенева // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 6–11. – DOI: 10.20340/vmi-rvz.2024.2.COVID.1.

15. Современные клинико-лабораторные аспекты хронического гепатита С / О. Н. Сумливая, М. С. Невзорова, А. Т. Сайфитова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 7. – С. 37–42. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-37-42.

16. Современные эпидемиологические тенденции гепатита С / Г. Ф. Трифонова, К. Е. Новак, У. Е. Клыс [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2025. – Т. 17, № 2. – С. 71–80. – DOI: 10.22328/2077-9828-2025-17-2-71-80.

17. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С / С. Е. Щаницына, Э. З. Бурневич, Е. Н. Никулкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 2. – С. 59–66. – DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000082.

18. Хронический вирусный гепатит С: клинические рекомендации [утв. Министерством здравоохранения РФ 29 декабря 2021 г.] [Электронный ресурс] // Гарант: [сайт]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/403544138/> (дата обращения: 28.11.2025).

19. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы / Д. А. Лиознов, Н. В. Дунаева, Н. Х. Чунг [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 36–46. – DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46.

20. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации [утв. Министерством здравоохранения РФ 15 августа 2025 г.] [Электронный ресурс] // Гарант: [сайт]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/412492662/> (дата обращения: 08.12.2025).

21. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy / C. Mazzaro, L. Quartuccio, L. E. Adinolfi [et al.] // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 11. – Art. 2249. – DOI: 10.3390/v13112249.

22. Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) Supplemented with Hepatocyte Growth Factor (HGF) Attenuate Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis by Inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad Signaling Pathway in Chemical-Induced Liver Fibrosis Associated with Diabetes / S. Gharbia, S. R. Nazarie, S. Dinescu [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 21. – Art. 3338. – DOI: 10.3390/cells11213338.

23. Alfulayw, K. H. Factors associated with needlestick injuries among healthcare workers: implications for prevention / K. H. Alfulayw, S. T. Al-Otaibi, H. A. Alqahtani // BMC Health Services Research. – 2021. – Vol. 21, № 1. – Art. 1074. – DOI: 10.1186/s12913-021-07110-y.

24. Association of TGF- $\beta$ 1 Polymorphism and TGF- $\beta$ 1 Levels With Chronic Hepatitis C and Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / V. Punia, N. Agrawal, A. Bharti [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 6. – Art. e41157. – DOI: 10.7759/cureus.41157.

25. Bedossa, P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24, № 2. – P. 289–293. – DOI: 10.1002/hep.510240201.

26. Bruha, R. Osteopontin – A potential biomarker of advanced liver disease / R. Bruha, L. Vitek, V. Smid // *Annals of Hepatology*. – 2020. – Vol. 19, № 4. – P. 344–352. – DOI: 10.1016/j.aohep.2020.01.001.

27. Brunetto, M. R. The Natural History of Hepatitis C Virus Infection and Disease in the Era of Curative Therapy with Direct-Acting Antivirals / M. R. Brunetto, F. Bonino // *Viruses*. – 2025. – Vol. 17, № 3. – Art. 319. – DOI: 10.3390/v17030319.

28. Chronic hepatitis C infection-induced liver fibrogenesis is associated with M2 macrophage activation / M. T. Bility, K. Nio, F. Li [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. 39520. – DOI: 10.1038/srep39520.

29. Chronic Hepatitis C Pathogenesis: Immune Response in the Liver Microenvironment and Peripheral Compartment / D. A. Rios, P. C. Casciato, M. S. Caldirola [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – Art. 712105. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.712105.

30. Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy / N. Abu-Freha, B. M. Jacob, A. Elhoashla [et al.] // *European Journal of General Practice*. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 102–108. – DOI: 10.1080/13814788.2022.2056161.

31. Clinical effects of simvastatin in chronic hepatitis C patients receiving sofosbuvir/daclatasvir combination. A randomized, placebo-controlled, double-blinded study / H. Z. Mohamed, N. A. Sabri, H. M. Zaki, S. M. Shaheen // *Clinical and Experimental Hepatology*. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 99–105. – DOI: 10.5114/ceh.2020.95566.

32. Clinical significance of serum hepatocyte growth factor (HGF) levels in hepatocellular carcinoma / S. Karabulut, F. Tas, F. Akyüz [et al.] // *Tumor Biology*. – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 2327–2333. – DOI: 10.1007/s13277-013-1308-8.

33. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis / M. Friedrich-Rust, W. Rosenberg, J. Parkes [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 10. – Art. 103. – DOI: 10.1186/1471-230X-10-103.

34. Contextual Regulation of TGF- $\beta$  Signaling in Liver Cancer / S. Tu, W. Huang, C. Huang [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 10. – Art. 1235. – DOI: 10.3390/cells8101235.

35. Crosas-Molist, E. Role of NADPH oxidases in the redox biology of liver fibrosis / E. Crosas-Molist, I. Fabregat // *Redox Biology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 106–111. – DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.005.

36. Desmet, V. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging / V. Desmet // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 19, № 6. – P. 1513–1520. – DOI: 10.1016/0270-9139(94)90250-XH.

37. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R. K. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, № 6. – P. 1317–1325. – DOI: 10.1002/hep.21178.

38. Durand, F. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD / F. Durand, D. Valla // *Journal of hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – № S1. – P. 100–107. – DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.015.

39. EASL Clinical Practice Guidelines on noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update / European Association for the Study of the Liver // *Journal of hepatology*. – 2021. – Vol. 75, № 3. – P. 659–689.

40. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series / European Association for the Study of the Liver, J.-M. Pawlotsky, F. Negro, A. Aghemo [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1170–1218. – DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.

41. Effective delivery of osteopontin small interference RNA using exosomes suppresses liver fibrosis via TGF- $\beta$ 1 signaling / M. Tang, C. Guo, M. Sun [et al.] //

Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 882243. – DOI: 10.3389/fphar.2022.882243.

42. El Deen, H. S. Significance of hepatocyte growth factor concentrations in serum of patients with liver cirrhosis and patients with hepatocellular carcinoma / H. S. El Deen, H. E. El Haddad // Egyptian Journal of Internal Medicine. – 2015. – Vol. 27. – P. 92–101. – DOI: 10.4103/1110-7782.165437.

43. Emerging Role of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Chronic Liver Diseases / V. Singh, A. Khurana, P. Allawadhi [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 790963. – DOI: 10.3389/fphar.2021.790963.

44. Epidemiology and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus in Russia / N. Pimenov, D. Kostyushev, S. Komarova [et al.] // Pathogens. – 2022. – Vol. 11, № 12. – Art. 1482. – DOI: 10.3390/pathogens11121482.

45. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection / M. H. Lee, H. I. Yang, Y. Yuan [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 28. – P. 9270–9280. – DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9270.

46. Estimating hepatitis C prevalence in the United States, 2017-2020 / E. W. Hall, H. Bradley, L. K. Barker [et al.] // Hepatology. – 2025. – Vol. 81, № 2. – P. 625–636. – DOI: 10.1097/HEP.0000000000000927.

47. Fabregat, I. Transforming Growth Factor- $\beta$ -Induced Cell Plasticity in Liver Fibrosis and Hepatocarcinogenesis / I. Fabregat, D. Caballero-Díaz // Frontiers in Oncology. – 2018. – Vol. 8. – Art. 357. – DOI: 10.3389/fonc.2018.00357.

48. Ferulic acid attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation via inhibition of TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway / M. Mu, S. Zuo, R. M. Wu [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2018. – Vol. 12. – P. 4107–4115. – DOI: 10.2147/DDDT.S186726.

49. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection, comparison with liver biopsy and fibrotest / A. Vallet-Pichard, V. Mallet, B. Nalpas [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, № 1. – P. 32–36. – DOI: 10.1002/hep.21669.

50. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C / M. Koda, Y. Matunaga, M. Kawakami [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45, № 2. – P. 297–306. – DOI: 10.1002/hep.21520.

51. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // *Hepatology*. – 1981. – Vol. 1. – P. 431–435. – DOI: 10.1002/hep.1840010511.

52. Frangogiannis, N. Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis / N. Frangogiannis // *Journal of Experimental Medicine*. – 2020. – Vol. 217, № 3. – Art. e20190103. – DOI: 10.1084/jem.20190103.

53. Genotype 3 is linked to worse liver disease progression in hepatitis C patients even after SVR following DAA therapy / X. Ran, Y. Xu, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2025. – Vol. 15. – Art. 1510939. – DOI: 10.3389/fcimb.2025.1510939.

54. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes / J. P. Messina, I. Humphreys, A. Flaxman [et al.] // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 77–87. – DOI: 10.1002/hep.27259.

55. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 [Электронный ресурс] // World Health Organization: [сайт]. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf> (дата обращения: 02.12.2025).

56. Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 122 p. – Режим доступа: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111747/9789241548755\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111747/9789241548755_eng.pdf) (дата обращения: 02.12.2025).

57. Gungor, M. Z. The Bright and the Dark Side of TGF- $\beta$  Signaling in Hepatocellular Carcinoma: Mechanisms, Dysregulation, and Therapeutic Implications / M. Z. Gungor, M. Uysal, S. Senturk // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, № 4. – Art. 940. – DOI: 10.3390/cancers14040940.

58. Haemostatic Profile of Patients with Chronic Liver Disease- its Correlation with Severity and Outcome / V. Rai, N. Dhameja, S. Kumar [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 24–26. – DOI: 10.7860/JCDR/2017/24975.10451.

59. Hao, Y. TGF- $\beta$ -Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Metastasis / Y. Hao, D. Baker, P. Ten Dijke // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 11. – Art. 2767. – DOI: 10.3390/ijms20112767.

60. HCV Extrahepatic Manifestations / L. Kuna, J. Jakab, R. Smolic [et al.] // *Journal of clinical and translational hepatology*. – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 172–182. – DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049.

61. HCV induces transforming growth factor  $\beta$ 1 through activation of endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response / P. Chusri, K. Kumthip, J. Hong [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. 22487. – DOI: 10.1038/srep22487.

62. He, X. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy / X. He, C. Xu // *Cell Research*. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 660–669. – DOI: 10.1038/s41422-020-0343-4.

63. Hematological Complications in chronic Hepatitis C Virus Infection / M. Wrotkowska, P. Stalke, T. Smiatacz, J. M. Zaucha // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 21. – Art. 2169. – DOI: 10.1182/blood.V124.21.2169.2169.

64. Hepatic stellate cell-targeted delivery of hepatocyte growth factor transgene via bile duct infusion enhances its expression at fibrotic foci to regress dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis / B. C. Narmada, Y. Kang, L. Venkatraman [et al.] // *Human Gene Therapy*. – 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 508–519. – DOI: 10.1089/hum.2012.158.

65. Hepatitis A complicated with acute renal failure and high hepatocyte growth factor: A case report / S. Oe, M. Shibata, K. Miyagawa [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, № 32. – P. 9671–9674. – DOI: 10.3748/wjg.v21.i32.9671.

66. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers / N. Coppola, S. De Pascalis, L. Onorato [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 273–281. – DOI: 10.4254/wjh.v8.i5.273.

67. Hepatitis C [Электронный ресурс] // World Health Organization: [сайт]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (дата обращения: 28.11.2025).

68. Hepatitis C Virus-Lipid Interplay: Pathogenesis and Clinical Impact / W. Elgretli, T. Chen, N. Kronfli, G. Sebastiani // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – Art. 271. – DOI: 10.3390/biomedicines11020271.

69. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy / H. Li, M. H. Huang, J. D. Jiang, Z. G. Peng // *World Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24, № 47. – P. 5297–5311. – DOI: 10.3748/wjg.v24.i47.5297.

70. Hepatocyte growth factor levels in Croatian healthy and alcoholic liver cirrhosis patients / N. Antoljak, E. Topić, M. Duvnjak [et al.] // *Collegium Antropologicum*. – 2001. – Vol. 25, № 1. – P. 341–348.

71. HGF and IL-10 expressing ALB::GFP reporter cells generated from iPSCs show robust anti-fibrotic property in acute fibrotic liver model / J. S. Choi, I. S. Jeong, Y. J. Park, S. W. Kim // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – Art. 332. – DOI: 10.1186/s13287-020-01745-0.

72. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. Ishak, A. Baptista, L. Bianchi [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1995. – Vol. 22, № 6. – P. 696–699. – DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.

73. Impact of Age and Sex on Viral Load in Hepatitis C Virus Infection / A. Magri, G. F. Manfredi, C. Smirne [et al.] // *Viruses*. – 2025. – Vol. 17, № 1. – Art. 21. – DOI: 10.3390/v17010021.

74. Impaired integrin  $\alpha 5 / \beta 1$  -mediated hepatocyte growth factor release by stellate cells of the aged liver / F. Rohn, C. Kordes, T. Buschmann [et al.] // *Aging Cell*. – 2020. – Vol. 19, № 4. – Art. e13131. – DOI: 10.1111/accel.13131.

75. Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C / S. Yamagiwa, T. Ishikawa, N. Waguri [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 403–411. – DOI: 10.7150/ijms.18784.

76. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors / F. Imbert-Bismut, D. Messous, V. Thibault [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 323–333. – DOI: 10.1515/CCLM.2004.058.

77. Iredale, J. P. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis: Biochemistry and regulation / J. P. Iredale, A. Thompson, N. C. Henderson // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1832, № 7. – P. 876–883. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.11.002.

78. Iwakiri, Y. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy / Y. Iwakiri, J. Trebicka // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3, № 4. – Art. 100316. – DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100316.

79. Kemming, J. Adaptive Immune Response against Hepatitis C Virus / J. Kemming, R. Thimme, C. Neumann-Haefelin // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 16. – Art. 5644. – DOI: 10.3390/ijms21165644.

80. Khanam, A. Pathophysiology and Treatment Options for Hepatic Fibrosis: Can It Be Completely Cured? / A. Khanam, P. G. Saleeb, S. Kottlil // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – Art. 1097. – DOI: 10.3390/cells10051097.

81. Khatun, M. Mechanisms Underlying Hepatitis C Virus-Associated Hepatic Fibrosis / M. Khatun, R. B. Ray // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 10. – Art. 1249. – DOI: 10.3390/cells8101249.

82. Kim, K. K. TGF- $\beta$ 1 Signaling and Tissue Fibrosis / K. K. Kim, D. Sheppard, H. A. Chapman // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2018. – Vol. 10, № 4. – Art. a022293. – DOI: 10.1101/cshperspect.a022293.

83. Kotani, K. Recent Advances in the Pathogenesis and Clinical Evaluation of Portal Hypertension in Chronic Liver Disease / K. Kotani, N. Kawada // *Gut and Liver*. – 2024. – Vol. 18, № 1. – P. 27–39. – DOI: 10.5009/gnl230072.

84. Lingala, S. Natural History of Hepatitis C / S. Lingala, M. G. Ghany // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 717–734. – DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003.

85. Liver Failure Impairs the Intrahepatic Elimination of Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Hepatocyte Growth Factor, and Transforming Growth Factor-

Beta / D. Porowski, A. Wirkowska, E. Hryniewiecka [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol. 2015. – Art. 934065. – DOI: 10.1155/2015/934065.

86. Liver fibrosis phenotyping and severity scoring by quantitative image analysis of biopsy slides. / A. Watson, L. Petitjean, M. Petitjean, M. Pavlides [et al.] // *Liver International*. – 2024. – Vol. 44, № 2. – P. 399–410. – DOI: 10.1111/liv.15768.

87. Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections and in HIV/HCV co-infection / P. Sacchi, S. Cima, M. Corbella [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 218–225. – DOI: 10.1016/j.dld.2014.11.012.

88. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications / J. Berumen, J. Baglieri, T. Kisseleva, K. Mekeel // *WIREs mechanisms of disease*. – 2021. – Vol. 13, № 1. – Art. e1499. – DOI: 10.1002/wsbm.1499.

89. Liver Lymphatic Dysfunction as a Driver of Fibrosis and Cirrhosis Progression / J. Jeong, S. J. Hsu, D. Horikami [et al.] // *Preprint. bioRxiv*. – 2025. – Vol. 11. – Art. 632552. – DOI: 10.1101/2025.01.11.632552.

90. Liver-related effects of chronic hepatitis C antiviral treatment / T. L. Laursen, T. D. Sandahl, K. Kazankov [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26, № 22. – P. 2931–2947. – DOI: 10.3748/wjg.v26.i22.2931.

91. Lok, Z. S. Y. Osteopontin in Vascular Disease / Z. S. Y. Lok, A. N. Lyle // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 613–622. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311577.

92. Macrophage Phenotype in Liver Injury and Repair / Y. Y. Sun, X. F. Li, X. M. Meng [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2017. – Vol. 85, № 3. – P. 166–174. – DOI: 10.1111/sji.12468.

93. Maeda, N. The Roles of Matricellular Proteins in Oncogenic Virus-Induced Cancers and Their Potential Utilities as Therapeutic Targets / N. Maeda, K. Maenaka // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 10. – Art. 2198. – DOI: 10.3390/ijms18102198.

94. Maekawa, S. Risk of hepatocellular carcinoma after viral clearance achieved by DAA treatment / S. Maekawa, S. Takano, N. Enomoto // *Journal of the Formosan*

Medical Association. – 2024. – Vol. 123, № 11. – P. 1124–1130. – DOI: 10.1016/j.jfma.2024.01.015.

95. Maness, D. L. Hepatitis C: Diagnosis and Management / D. L. Maness, E. Riley, G. Studebaker // *American family physician*. – 2021. – Vol. 104, № 6. – P. 626–635.

96. McConnell, M. Biology of portal hypertension / M. McConnell, Y. Iwakiri // *Hepatology International*. – 2018. – Vol. 12, № S1. – P. 11–23. – DOI: 10.1007/s12072-017-9826-x.

97. Membrane PD-L1 expression and soluble PD-L1 plasma levels in idiopathic pulmonary fibrosis-a pilot study / D. Jovanovic, M. Roksandic Milenkovic, J. Kotur Stevuljevic [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, № 12. – P. 6660–6669. – DOI: 10.21037/jtd.2018.11.16.

98. Méndez-Sánchez, N. Chronic Hepatitis C Virus Infection, Extrahepatic Disease and the Impact of New Direct-Acting Antivirals / N. Méndez-Sánchez, C. E. Coronel-Castillo, M. M. Ramírez-Mejía // *Pathogens*. – 2024. – Vol. 13, № 4. – Art. 339. – DOI: 10.3390/pathogens13040339.

99. Modifications of liver stiffness and CXCL4, TGF- $\beta$ 1 and HGF are similar in HCV- and HIV/HCV-infected patients after DAAs / M. Márquez-Coello, A. Arizcorreta, M. Rodríguez-Pardo [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – Art. 9824. – DOI: 10.1038/s41598-021-89370-6.

100. Multiple-response logistic regression modeling with application to an analysis of cirrhosis liver disease data / Y. Jing-Nan, T. Yu-Zhu, W. Yue, C.-H. Wu // *Computational Statistics*. – 2024. – Vol. 40, № 5. – P. 2611–2634. – DOI: 10.1007/s00180-024-01575-1.

101. Negro, F. Natural History of Hepatic and Extrahepatic Hepatitis C Virus Diseases and Impact of Interferon-Free HCV Therapy / F. Negro // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2020. – Vol. 10, № 4. – Art. a036921. – DOI: 10.1101/cshperspect.a036921.

102. New Diagnostic and Prognostic Models for the Development of Alcoholic Cirrhosis Based on Genetic Predisposition and Alcohol History / M. Mischitelli,

A. Spagnoli, A. Abbatecola [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 8. – Art. 2132. – DOI: 10.3390/biomedicines11082132.

103. New Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Patients With Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / V. Pecoraro, R. Banzi, E. Cariani [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. 522–538. – DOI: 10.1016/j.jceh.2018.07.004.

104. Osteopontin as a Link between Inflammation and Cancer: The Thorax in the Spotlight / A. S. Lamort, I. Giopanou, I. Psallidas, G. T. Stathopoulos // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 8. – Art. 815. – DOI: 10.3390/cells8080815.

105. Osteopontin as a therapeutic target for cancer / M. Bandopadhyay, A. Bulbule, R. Butti [et al.] // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2014. – Vol. 18, № 8. – P. 883–895. – DOI: 10.1517/14728222.2014.925447.

106. Osteopontin characterizes bile duct-associated macrophages and correlates with liver fibrosis severity in primary sclerosing cholangitis / K. De Muynck, L. Heyerick, F. F. De Ponti [et al.] // *Hepatology*. – 2024. – Vol. 79, № 2. – P. 269–288. – DOI: 10.1097/HEP.0000000000000557.

107. Osteopontin contributes to TGF- $\beta$ 1 mediated hepatic stellate cell activation / X. Xiao, Y. Gang, Y. Gu [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2012. – Vol. 57, № 11. – P. 2883–2891. – DOI: 10.1007/s10620-012-2248-7.

108. Osteopontin delays resolution of liver fibrosis / T. M. Leung, X. Wang, N. Kitamura [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 2013. – Vol. 93, № 10. – P. 1082–1089. – DOI: 10.1038/labinvest.2013.104.

109. Osteopontin neutralization increases vitamin D receptors on NKT cells and ameliorates liver fibrosis by promoting their activity / J. Amer, A. Salhab, E. Hussini [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1484278. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1484278.

110. Osteopontin Promotes Cholangiocyte Secretion of Chemokines to Support Macrophage Recruitment and Fibrosis in MASH / J. D. Coombes, P. P. Manka, M. Swiderska-Syn [et al.] // *Liver International*. – 2025. – Vol. 45, № 4. – Art. e16131. – DOI: 10.1111/liv.16131.

111. Osteopontin splice variants and polymorphisms in cancer progression and prognosis / M. A. Briones-Orta, S. E. Avendaño-Vázquez, D. I. Aparicio-Bautista [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Cancer*. – 2017. – Vol. 1868, № 1. – P. 93–108A. – DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.02.005.

112. Osteopontin, an oxidant stress sensitive cytokine, up-regulates collagen-I via integrin  $\alpha(V)\beta(3)$  engagement and PI3K/pAkt/NF $\kappa$ B signalling / R. Urtasun, A. Lopategi, J. George [et al.] // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 594–608. – DOI: 10.1002/hep.24701.

113. Osteopontin: A non-invasive parameter of portal hypertension and prognostic marker of cirrhosis / R. Bruha, M. Jachymova, J. Petryl [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 3441–3450. – DOI: 10.3748/wjg.v22.i12.3441.

114. Osteopontin: an indispensable component in common liver, pancreatic, and biliary related disease / L. Liu, K. Niu, Z. Yang [et al.] // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 150, № 12. – Art. 508. – DOI: 10.1007/s00432-024-06038-0.

115. Park, S. J. Hepatocytes infected with hepatitis C virus change immunological features in the liver microenvironment / S. J. Park, Y. S. Hahn // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2023. – Vol. 29, № 1. – P. 65–76. – DOI: 10.3350/cmh.2022.0032.

116. Pathophysiology and management of liver cirrhosis: from portal hypertension to acute-on-chronic liver failure / R. K. Jagdish, A. Roy, K. Kumar [et al.] // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1060073. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1060073.

117. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction / C. Engelmann, J. Clària, G. Szabo [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 75, № S1. – P. 49–66. – DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.002.

118. PD-1/PD-L1 axis in organ fibrosis / Y. Zhao, Y. Qu, C. Hao [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1145682. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1145682.

119. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis / Z. H. Lin, Y. N. Xin, Q. J. Dong [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53, № 3. – P. 726–736. – DOI: 10.1002/hep.24105.

120. Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update / M. H. F. El-Shabrawi, N. M. Kamal, E. A. Mogahed [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2019. – Vol. 16, № 6. – P. 1360–1369. – DOI: 10.5114/aoms.2019.83644.

121. Plasma levels of osteopontin from birth to adulthood / N. Nourkami-Tutdibi, N. Graf, R. Beier [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2020. – Vol. 67, № 7. – Art. e28272. – DOI: 10.1002/pbc.28272.

122. Plasma levels of soluble PD-1, TIM-3, LAG-3 and galectin-3 and the degree of liver fibrosis in CHC and the impact of successful antiviral treatment on their levels / S. Osuch, A. Kumorek, P. Kozłowski [et al.] // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – Art. 15436. – DOI: 10.1038/s41598-025-99096-4.

123. Plasma osteopontin concentration correlates with the severity of hepatic fibrosis and inflammation in HCV-infected subjects / W. Huang, G. Zhu, M. Huang [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2010. – Vol. 411, № 9–10. – P. 675–678. – DOI: 10.1016/j.cca.2010.01.029.

124. Plasma Osteopontin Level in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma / S. A. Fouad, N. A. Mohamed, M. W. Fawzy, D. A. Moustafa // *Hepatitis Monthly*. – 2015. – Vol. 15, № 9. – Art. e30753. – DOI: 10.5812/hepatmon.30753.

125. Platelet TGF- $\beta$ 1 deficiency decreases liver fibrosis in a mouse model of liver injury / S. Ghafoory, R. Varshney, T. Robison [et al.] // *Blood Advances*. – 2018. – Vol. 2, № 5. – P. 470–480. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010868.

126. Poynard, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *Lancet (London, England)*. – 1997. – Vol. 349, № 9055. – P. 825–832. – DOI: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8.

127. Predictive plasma biomarkers of long-term increase in hepatic steatosis index after HCV eradication in HIV/HCV-coinfected patients / R. Martín-Escolano, A.

Virsedá-Berdices, J. Berenguer [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 164. – Art. 114913. – DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114913.

128. Predictors for Liver Cirrhosis in Patients with Hepatitis C Virus: A Cross-Sectional Study / A. Namazi, P. Ebrahimi, A. Sarveazad [et al.] // *Hepat Mon.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – Art. e136164. – DOI: 10.5812/hepatmon-136164.

129. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review / M. Midia, D. Odedra, A. Shuster [et al.] // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 71–80. – DOI: 10.5152/dir.2018.17525.

130. Premkumar, M. Overview of Complications in Cirrhosis / M. Premkumar, A. C. Anand // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 1150–1174. – DOI: 10.1016/j.jceh.2022.04.021.

131. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients / M. DallaPiazza, V. K. Amorosa, R. Localio [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 10. – Art. 116. – DOI: 10.1186/1471-2334-10-116.

132. Ranjitha, E. Clinico-pathological correlation of hematological and biochemical profiles in patients with chronic liver disease: a cross-sectional analysis / E. Ranjitha, V. Parekar, C. S. Rani // *International Journal of Medicine and Public Health*. – 2025. – Vol. 15, № 2. – P. 1–9. – DOI: 10.70034/ijmedph.2025.2.150.

133. Rantala, M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review / M. Rantala, M. J. van de Laar // *European Communicable Disease Bulletin*. – 2008. – Vol. 13, № 21. – Art. 18880. – DOI: 10.2807/ese.13.21.18880-en.

134. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases / L. G. Lu, M. D. Zeng, Y. M. Mao [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 9, № 12. – P. 2796–2800. – DOI: 10.3748/wjg.v9.i12.2796.

135. Roehlen, N. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives / N. Roehlen, E. Crouchet, T. F. Baumert // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – Art. 875. – DOI: 10.3390/cells9040875.

136. Role of Hepatocyte-Derived Osteopontin in Liver Carcinogenesis / R. Desert, X. Ge, Z. Song [et al.] // *Hepatology Communications*. – 2022. – Vol. 6, № 4. – P. 692–709. – DOI: 10.1002/hep4.1845.

137. Role of osteopontin in cancer development and treatment / Z. Yan, X. Hu, B. Tang, F. Deng // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, № 10. – Art. e21055. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e21055.

138. Role of Osteopontin in Liver Diseases / Y. Wen, S. Jeong, Q. Xia, X. Kong // *International Journal of Biological Sciences*. – 2016. – Vol. 12, № 9. – P. 1121–1128. – DOI: 10.7150/ijbs.16445.

139. Roudot-Thoraval, F. Epidemiology of hepatitis C virus infection / F. Roudot-Thoraval // *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. – 2021. – Vol. 45, № 3. – Art. 101596. – DOI: 10.1016/j.clinre.2020.101596.

140. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety / A. Ido, A. Moriuchi, M. Numata [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2011. – Vol. 9. – Art. 55. – DOI: 10.1186/1479-5876-9-55.

141. Salem, M. L. Programmed death-1/programmed death-L1 signaling pathway and its blockade in hepatitis C virus immunotherapy / M. L. Salem, A. El-Badawy // *World Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 7, № 23. – P. 2449–2458. – DOI: 10.4254/wjh.v7.i23.2449.

142. Sallam, M. Contemporary Insights into Hepatitis C Virus: A Comprehensive Review / M. Sallam, R. Khalil // *Microorganisms*. – 2024. – Vol. 12, № 6. – Art. 1035. – DOI: 10.3390/microorganisms12061035.

143. Schönrich, G. The PD-1/PD-L1 Axis and Virus Infections: A Delicate Balance / G. Schönrich, M. J. Raftery // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2019. – Vol. 9. – Art. 207. – DOI: 10.3389/fcimb.2019.00207.

144. Seroconversion rates among health care workers exposed to hepatitis C virus-contaminated body fluids: The University of Pittsburgh 13-year experience / F. M. Egro, C. A. Nwaiwu, S. Smith [et al.] // *American Journal of Infection Control*. – 2017. – Vol. 45, № 9. – P. 1001–1005. – DOI: 10.1016/j.ajic.2017.03.011.

145. Serum osteopontin predicts degree of hepatic fibrosis and serves as a biomarker in patients with hepatitis C virus infection / Y. Matsue, M. Tsutsumi, N. Hayashi [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – Art. e0118744. – DOI: 10.1371/journal.pone.0118744.

146. Sexually transmitted hepatitis C virus infections: current trends, and recent advances in understanding the spread in men who have sex with men / B. M. Nijmeijer, J. Koopsen, J. Schinkel [et al.] // *Journal of the International AIDS Society*. – 2019. – Vol. 22, S6. – Art. e25348. – DOI: 10.1002/jia2.25348.

147. Sharma, S. Recompensation in Cirrhosis: Current Evidence and Future Directions / S. Sharma, A. Roy // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 329–334. – DOI: 10.1016/j.jceh.2022.08.002.

148. Short-course, direct-acting antivirals and ezetimibe to prevent HCV infection in recipients of organs from HCV-infected donors: a phase 3, single-centre, open-label study / J. J. Feld, M. Cypel, D. Kumar [et al.] // *Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 649–657. – DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30081-9.

149. Signalling via the osteopontin and high mobility group box-1 axis drives the fibrogenic response to liver injury / E. Arriazu, X. Ge, T. M. Leung [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, № 6. – P. 1123–1137. – DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310752.

150. Significance of biglycan and osteopontin as non-invasive markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus and chronic hepatitis C virus / A. Sobhy, M. M. Fakhry, H. A. Azeem [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. – 2019. – Vol. 67, № 3. – P. 681–685. – DOI: 10.1136/jim-2018-000840.

151. Significance of soluble PD-L1 in patients with chronic hepatitis B and hepatitis C / R. M. Ke, L. J. Ouyang, W. F. Li [et al.] // *Zhonghua gan Zang Bing za zhi*. – 2023. – Vol. 31, № 2. – P. 133–137 (in Chinese). – DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221019-00565.

152. Smith, A. Cirrhosis: Diagnosis and Management / A. Smith, K. Baumgartner, C. Bosisis // *American Family Physician*. – 2019. – Vol. 100, № 12. – P. 759–770.

153. Soluble programmed death-1 is a useful indicator for inflammatory and fibrosis severity in chronic hepatitis B / L. Zhou, X. Li, X. Huang [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2019. – Vol. 26, № 7. – P. 795–802. – DOI: 10.1111/jvh.13055.

154. Splenic CD4+ and CD8+ T-cells highly expressed PD-1 and Tim-3 in cirrhotic patients with HCV infection and portal hypertension / N. Huang, R. Zhou, H. Chen [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2021. – Vol. 35. – Art. 20587384211061051. – DOI: 10.1177/20587384211061051.

155. Stroffolini, T. Prevalence and Modes of Transmission of Hepatitis C Virus Infection: A Historical Worldwide Review / T. Stroffolini, G. Stroffolini // *Viruses*. – 2024. – Vol. 16, № 7. – Art. 1115. – DOI: 10.3390/v16071115.

156. Suri, A. A Study on the Serum  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase and Plasma Osteopontin in Alcoholic Liver Disease / A. Suri, N. Singh, S. K. Bansal // *Journal of Laboratory Physicians*. – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 101–108. – DOI: 10.1055/s-0041-1729479.

157. Tapper, E. B. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review / E. B. Tapper, N. D. Parikh // *Journal of the American Medical Association*. – 2023. – Vol. 329, № 18. – P. 1589–1602. – DOI: 10.1001/jama.2023.5997.

158. Targeting delivery of a novel TGF- $\beta$  type I receptor-mimicking peptide to activated hepatic stellate cells for liver fibrosis therapy via inhibiting the TGF- $\beta$ 1/Smad and p38 MAPK signaling pathways / X. Liu, X. Wang, L. Xu [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2024. – Vol. 977. – Art. 176708. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176708.

159. TGF- $\beta$  in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019 / B. Dewidar, C. Meyer, S. Dooley, A. N. Meindl-Beinker // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 11. – Art. 1419. – DOI: 10.3390/cells8111419.

160. TGF-B1 & PNPLA3 Genetic Variants and the Risk of Hepatic Fibrosis and HCC in Egyptian Patients with HCV-Related Liver Cirrhosis / A. M. Nomair, L. S. Kandil, H. M. Nomeir, N. S. Kandil // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 3317–3326. – DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.10.3317.

161. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study / A. Trickey, H. Fraser, A. G. Lim [et al.] // *Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 4, № 6. – P. 435–444. – DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30085-8.

162. The critical role of osteopontin (OPN) in fibrotic diseases / Z. Tang, Z. Xia, X. Wang, Y. Liu // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2023. – Vol. 74. – P. 86–99. – DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.08.007.

163. The Epidemiology of Chronic Hepatitis C: Where We Are Now / C. Stasi, C. Milli, F. Voller, C. Silvestri // *Livers*. – 2024. – Vol. 4, № 2. – P. 172–181. – DOI: 10.3390/livers4020013.

164. The inpatient hospital burden of comorbidities in HCV-infected patients: A population-based study in two Italian regions with high HCV endemicity (The BaCH study) / S. Cammarota, A. Citarella, A. Guida [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 7. – Art. e0219396. – DOI: 10.1371/journal.pone.0219396.

165. The ratio of transforming growth factor- $\beta$ 1/bone morphogenetic protein-7 in the progression of the epithelial-mesenchymal transition contributes to rat liver fibrosis / W. R. Bi, G. T. Xu, L. X. Lv [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 1005–1014. – DOI: 10.4238/2014.February.20.2.

166. The Role of PD-1 in Acute and Chronic Infection / J. M. Jubel, Z. R. Barbati, C. Burger [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 487. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.00487.

167. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection / P. Valva, P. Casciato, J. M. Diaz Carrasco [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 8. – Art. e23218. – DOI: 10.1371/journal.pone.0023218.

168. The TGFB1 -509C/T polymorphism and elevated TGF- $\beta$ 1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis / W. B. De Brito, M. A. F. Queiroz, E. da Silva Graça Amoras [et al.] // *Immunobiology*. – 2020. – Vol. 225, № 5. – Art. 152002. – DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152002.

169. The Use of Artificial Intelligence in the Liver Histopathology Field: A Systematic Review / F. Grignaffini, F. Barbuto, M. Troiano [et al.] // *Diagnostics* (Basel). – 2024. – Vol. 14, № 4. – Art. 388. – DOI: 10.3390/diagnostics14040388.

170. Therapeutic Effect of HGF on NASH Mice Through HGF/c-Met and JAK2-STAT3 Signalling Pathway / N. Li, Z. Dou, J. Liu [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 501–510. – DOI: 10.5604/01.3001.0011.7395.

171. Tohme, R. A. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review / R. A. Tohme, S. D. Holmberg // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 54, № 8. – P. 1167–1178. – DOI: 10.1093/cid/cir991.

172. Tumor Immune Microenvironment and Immunosuppressive Therapy in Hepatocellular Carcinoma: A Review / K. Oura, A. Morishita, J. Tani, T. Masaki // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 11. – Art. 5801. – DOI: 10.3390/ijms22115801.

173. Tzavlaki, K. TGF- $\beta$  Signaling / K. Tzavlaki, A. Moustakas // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, № 3. – Art. 487. – DOI: 10.3390/biom10030487.

174. Unraveling the Emerging Niche Role of Hepatic Stellate Cell-derived Exosomes in Liver Diseases / K. L. Yin, M. Li, P. P. Song [et al.] // *Journal of clinical and translational hepatology*. – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 441–451. – DOI: 10.14218/JCTH.2022.00326.

175. Vital Signs: Newly Reported Acute and Chronic Hepatitis C Cases – United States, 2009-2018 / A. B. Ryerson, S. Schillie, L. Barker [et al.] // *Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 69, № 14. – P. 399–404. – DOI: 10.15585/mmwr.mm6914a2.

176. Vo-Quang, E. 'Unusual' HCV genotype subtypes: origin, distribution, sensitivity to direct-acting antiviral drugs and behaviour on antiviral treatment and retreatment / E. Vo-Quang, J. M. Pawlotsky // *Gut*. – 2024. – Vol. 73, № 9. – P. 1570–1582. – DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332177.

177. Wilson, R. Cirrhosis / R. Wilson, D. M. Williams // *Medical Clinics of North America*. – 2022. – Vol. 106, № 3. – P. 437–446. – DOI: 10.1016/j.mcna.2021.12.001.

178. Woo, J. Biomarkers in Detection of Hepatitis C Virus Infection / J. Woo, Y. Choi // Pathogens. – 2024. – Vol. 13, № 4. – Art. 331. – DOI: 10.3390/pathogens13040331.

179. Zhang, D. The Molecular Mechanisms of Liver Fibrosis and Its Potential Therapy in Application / D. Zhang, Y. Zhang, B. Sun // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 20. – Art. 12572. – DOI: 10.3390/ijms232012572.

180. Zhou, K. Assessment of fibrosis in chronic liver diseases / K. Zhou, L. G. Lu // Journal of digestive diseases. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 7–14. – DOI: 10.1111/j.1751-2980.2008.00356.x.