

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ КЫРГЫЗСТАНА**

Диссертационный совет Д 14.18.583

На правах рукописи
УДК: 616.36-002.2/616.36-004

ТАШПОЛОТОВА АНАРКАН ШАБОЛОТОВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

14.01.09 - инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2020

Работа выполнена в Республиканском научно-практическом центре по контролю вирусных инфекций Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Научный руководитель:

Суранбаева Гулмира Сайбилдаевна
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры инфекционных болезней
Кыргызской государственной медицинской
академии имени И. К. Ахунбаева.

Официальные оппоненты:

Кутманова Айнура Зарылбековна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой инфекционных болезней
Международной высшей школы медицины
Академического консорциума «Международный
университет Кыргызстана» Министерства
образования и науки Кыргызской Республики.

Айткулуев Нарынбек Сабыркулович
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры инфекционных болезней
медицинского факультета Кыргызско-Российского
славянского университета имени Б. Н. Ельцина.

Ведущая организация: Акционерное общество «Казахский медицинский университет непрерывного образования» кафедра инфекционных болезней (050057, Республика Казахстан, г. Алматы, Бостандыкский район, ул. Манаса, 34).

Защита диссертации состоится 18 декабря 2020 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.18.583 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения и УНПК «Международный университет Кыргызстана» Министерства образования и науки Кыргызской Республики по адресу: 720005, г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34. Код доступа к вебинару защиты диссертации: 338-160-4413.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» (720005, г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34), УНПК «Международный университет Кыргызстана» (720001, г. Бишкек, проспект Чуй, 255) и на сайте: www.nprpm.kg.

Автореферат разослан 17 ноября 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Байызбекова Д.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Вирусные гепатиты занимают одно из ведущих причин смертности в мире, которым до недавнего времени не уделялось достаточного внимания как приоритетной проблеме общественного здравоохранения. По оценкам, в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от причин, связанных с вирусными гепатитами, ежегодно умирают около 171 000 человек (приблизительно 2% от всех случаев смерти), что соответствует более чем 400 случаям смерти в день. Приблизительно 98% этих смертей вызваны отдаленными последствиями хронических вирусных гепатитов В и С, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), (по оценкам, соответственно 56 000 и 112 500 случаев смерти в 2013 г.). По имеющимся оценкам, более 15 миллионов человек в Европейском регионе живут с вирусным гепатитом В (ВГВ), и более 14 миллионов - с вирусным гепатитом С (ВГС) (ВОЗ, 2017).

Установлена высокая частота формирования цирроза печени в исходе ВГС генотипа 1b [Юджин Р. Шифф, 2013; Мурзакулова А. Б., 2015; Forns X. et al., 2017]. Согласно наблюдениям других авторов, частота формирования цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), вызванным различными генотипами HCV, имеют близкие друг другу значения [Asselah T. et al., 2018; Gane E. et al., 2018]. Противоречивые сведения в отношении генотипов HCV, играющие ведущую роль в развитии цирроза печени, требуют дальнейших исследований.

Цирроз печени вирусного происхождения имеет очень высокие темпы прогрессирования, определяющие меньшую продолжительность жизни, так, через 5 лет после установления диагноза летальность достигает 70%. В США 4 миллиона человек инфицированы вирусом хронического ГС, в 80-85% случаев в дальнейшем может развиваться цирроз печени, но в то же время, приблизительно, в 10-20% случаев причину цирроза печени установить не удастся.

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести наиболее частых причин смерти у пациентов в возрасте от 35 до 60 лет, составляя 14-30 случаев на 100 тыс. населения [Balistreri W. F. et al., 2017]. В странах СНГ цирроз печени встречается у 1% населения [Ивашкин В. Т., 2017]. Заболевание может развиваться во всех возрастных группах, но, чаще среди лиц старше 40 лет мужского пола, соотношение мужчин и женщин составляет, в среднем, 3:1. Риск развития цирроза печени заметно возрастает при злоупотреблении алкоголем [Lim J. K. et al., 2014] и при наличии ко-инфекции ВГВ или ВИЧ-инфекции [Kirk G. D. et al., 2013; Lo Re V. et al., 2014; Klein M. B. et al., 2016]. Исследования применения даклатасвира, велпатасвира и софосбувира при декомпенсированном циррозе печени продемонстрировали безопасность и эффективность использования этих препаратов в данной группе пациентов [ВОЗ, 2018].

В Кыргызской Республике показатель распространенности цирроза печени за 10-летний период увеличился с 30,6⁰/₀₀₀₀ (2008 г.) до с 37,6⁰/₀₀₀₀ (2017 г.) (в 1,3 раза). Наибольшие изменения показателей наблюдались в южном регионе республики, так, в Жалал-Абадской области значения возросли в 1,9 раз за данный период. Высокую тревогу вызывает высокий показатель смертности среди трудоспособного населения и рост числа случаев инвалидности, в целом, по республике в 1,2 раза и в 1,2-1,4 раза по регионам.

В Кыргызской Республике имеются всего лишь несколько работ, посвященных клинике и лечению хронического вирусного гепатита С [Абдикеримов М. М., 2003; Ибраева И. А., 2008], а исследований, посвященных клинической и эпидемиологической характеристике, эффективности противовирусной терапии цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, практически не проводились, данная работа восполняет этот пробел.

Высокие показатели цирроза печени в республике, рост инвалидизации и смертности среди трудоспособного населения послужили основанием проведения данного исследования для разработки своевременных адекватных лечебно-диагностических мер.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами. Диссертация выполнена в рамках темы НИР «Комплексное изучение эпидпроцесса актуальных внутрибольничных инфекций и усовершенствование их диагностики и профилактики» (2007-2011 гг.) (№ госрегистрации - 0005492; 0005319) и Национальной программы «Вирусные гепатиты 2011-2015 гг.» (Бишкек, 2011).

Цель исследования: Представить клинический, лабораторный и эпидемиологический анализ цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С для разработки мер, направленных на повышение качества ее диагностики и лечения.

Задачи исследования:

1. Дать эпидемиологическую характеристику цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

2. Выявить клинико-биохимические особенности течения цирроза печени в исходе ХВГС.

3. Оценить функциональное состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных циррозом печени.

4. Определить терапевтическую эффективность противовирусных препаратов прямого действия при лечении цирроза печени в исходе ХВГС.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые представлен эпидемиологический анализ цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

2. Дана клинико-биохимическая и иммунологическая характеристика изменений на разных стадиях цирроза печени в исходе ХВГС.

3. Впервые проведена оценка эффективности противовирусной терапии с применением препаратов прямого действия (софосбувира и даклатавира) при циррозе печени в исходе ХВГС.

Практическая значимость полученных результатов. Установлены клинико-биохимические и иммунологические изменения на разных стадиях цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

Внедрение противовирусных препаратов прямого действия с использованием комбинированной противовирусной терапии софосбувира и даклатавира, позволит повысить эффективность терапии больных циррозом печени в исходе ХВГС и проводить своевременную коррекцию лечения, позволяющая отсрочить потребность в трансплантации печени.

Своевременный анализ биохимических, иммунологических и вирусологических показателей, позволит прогнозировать исход болезни у больных циррозом печени при ХВГС.

Внедрить в систему клинического надзора за циррозом печени в исходе ХВГС, обследование всех больных на альфа-фетопротеин для своевременной диагностики и терапии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Экономическая значимость полученных результатов. Предложенные схемы лечения противовирусной терапии цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, путем замены пегиллированных интерферонов (ИФН) на противовирусные препараты прямого действия позволяют в 4-4,5 раз сократить затраты на лечение.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В Кыргызской Республике (КР) за 10-летний период распространенность цирроза печени увеличилась в 1,3 раза с ростом инвалидизации в 1,2 раза, наибольшие показатели наблюдаются в южном регионе. Заболеваемость циррозом печени наиболее высока в возрастной группе 51-60 лет среди лиц мужского пола. Этиологическая роль вируса гепатита С в развитии цирроза печени составила $24 \pm 2,6\%$, факторами риска явились санация ротовой полости; хирургические операции и инъекции в процедурных кабинетах, внутрисемейные контакты.

2. Для цирроза печени класса А по Child-Pugh в исходе хронического гепатита С ранним симптомом является гепатомегалия с минимальными клиническими симптомами; для класса В характерными являются астеновегетативный синдром, спленомегалия, носовые кровотечения и диспепсические проявления; класс С проявляется печеночной энцефалопатией, портальной гипертензией, отечно-асцитическим синдромом, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода.

3. По мере прогрессирования патологического процесса при циррозе печени наблюдались выраженные изменения функциональных показателей печени, увеличение частоты повышения альфа-фетопротеина (АФП) и показателя апоптоза ($r=0,99$, $p<0,001$), значительное угнетение и клеточного и гуморального звена иммунной системы.

4. Терапия противовирусными препаратами прямого действия в лечении цирроза печени класса А по Child-Pugh в исходе хронического гепатита С позволила достигнуть стойкой биохимической ремиссии, устойчивого вирусологического ответа, регенерации из стадии цирроза печени в сторону уменьшения степени фиброза, тем самым позволяя отсрочить потребность в трансплантации печени.

Личный вклад соискателя. Сбор статистических данных по заболеваемости, распространению цирроза печени в исходе ХВГС, их обработка и анализ лично проведены автором. Полученные результаты внесены в базу данных. Полученные результаты послужили основанием к внедрению клинико-эпидемиологической карты заболеваемости и лечения больных циррозом печени в исходе ХВГС.

Апробации результатов диссертации: Материалы работы были доложены и обсуждены на: «III конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням» (Россия, Екатеринбург, 2014), Международной конференции «Диагностика и лечение социально значимых инфекционных заболеваний» (Иссык-Куль, 2014), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященной 200-летию Казанского государственного медицинского университета и 90-летию кафедры инфекционных болезней КГМУ (Казань, 2014); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии и гепатологии» (Ош, 2015); Евро-Азиатском конгрессе «IV конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням» (Россия, Санкт-Петербург, 2016); Международной конференции «Indications and innovations in liver transplantation “The way forward”» (India, New Delhi, 2019); на Международной научно-клинической конференции «Хронические вирусные гепатиты сегодня и завтра» (Ош, 2019).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 8 научных трудов в республиканских и зарубежных изданиях, выпускаемых издательствами по списку, утвержденному ВАК КР.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов и 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 20 таблицами, 19 рисунками, 5 клиническими примерами и указателя литературы, включающего 186 источников, в том числе, 138 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлены актуальность исследования, цель и задачи, научная новизна, практическая значимость. Отражены основные положения диссертации, выносимые на защиту, раскрыты научная новизна и научно-практическая значимость диссертации.

В главе 1 «Современные представления о циррозе печени в исходе ХВГС (обзор литературы)» представлены обзор и анализ публикаций отечественных и зарубежных ученых по состоянию и степени изученности цирроза печени в исходе ХВГС в мире и в Кыргызской Республике. Цирроз печени в исходе ХВГС представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире и имеет большое социальное значение, вследствие его перехода в гепатоцеллюлярную карциному. Отсутствие сведений об особенностях клинико-биохимического течения цирроза печени в исходе ХВГС наличие неоднозначных подходов к терапии больных и высокая медико-социальная значимость данной инфекции, предопределили выбор проведенного нами исследования.

Глава 2 «Материал и методы исследования». Данная работа по изучению эпидемиологических и клинико-биохимических особенностей течения цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С и эффективности его лечения выполнена в инфекционном отделении Ошской межобластной клинической больницы (ОМОКБ), Жалал-Абадской областной клинической больницы (ЖОКБ), в Республиканском научно-практическом центре по контролю вирусных инфекций НПО «Профилактическая медицина», в иммунологической лаборатории Республиканского диагностического центра, лабораториях «Интермедикал» и «HUMAN» города Бишкек.

Для оценки уровня заболеваемости хроническими вирусными гепатитами использованы материалы официальной регистрации вирусных гепатитов за 19 летний период (2000-2019 гг.), материалы Республиканского центра электронного здравоохранения (РЦЭЗ) Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (МЗ КР) за тот же период, Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ДПЗиГСЭН) МЗ КР и областных центров эпиднадзора, данные дозорного эпидемиологического надзора (ДЭН). Клинические, эпидемиологические и лабораторные показатели были занесены в разработанные нами тематические карты. На основе этих карт была создана база данных в компьютерном обследовании по программе EPI INFO.

Под нашим наблюдением находились 224 больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Диагноз цирроз печени был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов биохимического, серологического и вирусологического исследования сывороток крови, а также УЗИ, фиброскан исследование.

Для изучения взаимосвязи между изучаемыми признаками использовался корреляционный анализ. Для выяснения роли поведенческих факторов риска использовали расчеты коэффициентов детерминации. Оценка достоверности различия сравниваемых выборок проводили по критерию Стьюдента (t) и уровню значимости (p).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики, с использованием персонального компьютера, по программе Microsoft Excel и ANALYSIS (EpiInfo 6, США).

Глава 3. Эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе ХВГС. В Республике в течение последних десяти лет отмечается повышение показателей распространенности цирроза печени с 30,6⁰/₀₀₀₀ (2008 г.) до 37,6⁰/₀₀₀₀ (2017 г.) или в 1,3 раза. На рисунке 1 приведены данные заболеваемости циррозом печени по различным регионам КР.

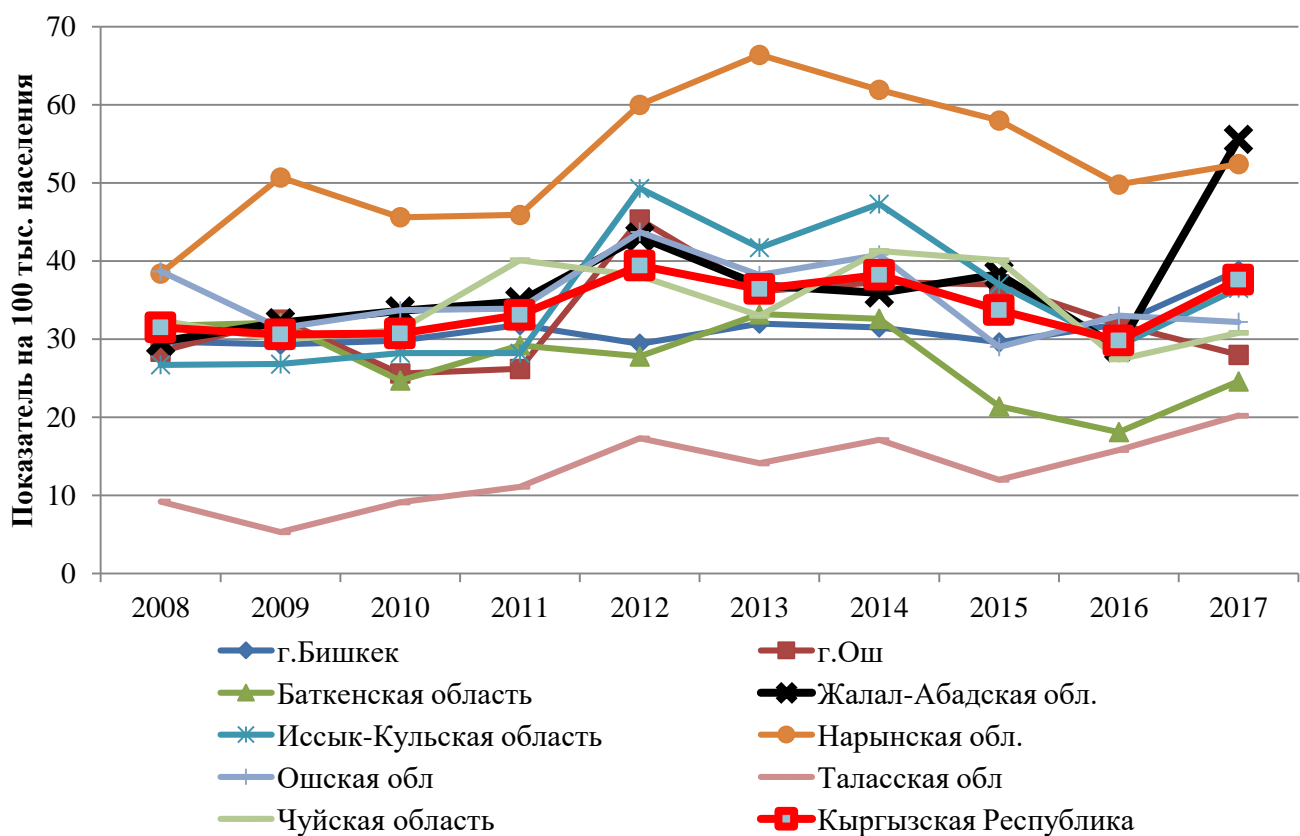


Рис. 1. Циррозы печени среди населения Кыргызской Республики (2008-2017 гг.)

Отмечено значительное увеличение распространенности цирроза печени на юге Республики (Жалал-Абадская область, 29,7⁰/₀₀₀₀ против до 55,6⁰/₀₀₀₀ (или в 1,9 раза)). В других регионах за этот же период также отмечается рост

распространенности цирроза печени (Иссык-Кульская - с 26,7⁰/₀₀₀₀ до 36,5⁰/₀₀₀₀, Нарынская - с 38,4⁰/₀₀₀₀ до 52,4⁰/₀₀₀₀, Таласская - с 9,2⁰/₀₀₀₀ до 20,2⁰/₀₀₀₀, Бишкек - 38,8⁰/₀₀₀₀ против 29,7⁰/₀₀₀₀, соответственно. Наибольший рост показателя, более чем в 2 раза, зарегистрирован в Таласской области.

Необходимо отметить, наибольшие значения показателя смертности от цирроза печени регистрируются в возрастных группах начиная 55 лет и далее (табл. 1).

Таблица 1 - Смертность от цирроза печени в различных возрастных группах населения Кыргызской Республики (на 100 тыс. населения)

Годы	0-14	15-24	25-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-84	ВСЕГО
2008	0,3	4,45	17,7	42,2	62,0	92,5	112,3	142,0	137,4	233,4	162,7	208,5	41,7
2009	0,1	4,0	18,2	39,2	65,8	89,3	98,2	123,4	169,5	165,6	178,6	185,2	34,7
2010	0	2,6	17,3	43,6	60,2	78,2	107,0	140,1	161,3	149,1	167,1	297,6	34,3
2011	0,1	2,5	17,7	39,3	63,5	75,5	118,1	117,8	147,9	157,8	176,3	184,8	34,3
2012	0,4	3,6	16,2	39,9	60,1	82,0	98,9	127,8	140,8	131,7	176,7	172,0	33,4
2013	0,2	2,6	13,4	42,4	61,2	78,8	104,9	135,8	135,1	150,9	132,0	199,2	33,6
2014	0,4	2,1	14,4	39,9	55,3	69,7	91,4	107,3	135,0	140,7	182,1	167,5	31,2
2015	0,2	2,7	9,6	34,6	54,6	70,8	86,7	111,3	129,7	137,7	119,0	143,2	29,3
2016	0,2	1,4	10,3	28,2	52,6	62,7	74,0	109,9	98,2	126,7	154,9	150,6	27,1
2017	0,3	2,6	9,3	27,0	42,6	61,8	77,6	89,5	103,9	124,9	134,3	124,2	25,5

Установлено наличие сильной взаимосвязи смертности от цирроза печени и возрастом ($r=0,72$), т.е. чем старше больной, тем больше вероятность его смерти от цирроза печени.

Вызывает особую тревогу в Кыргызской Республике также высокая степень инвалидизации от цирроза печени. В таблице 2 представлены данные по инвалидности от цирроза печени взрослого населения КР. Анализ полученных данных за период с 2008 по 2017 гг., свидетельствует о том, что отмечается рост показателя инвалидности в Кыргызской Республике, от 12,9⁰/₀₀₀₀ (2008 г.) до 15,4⁰/₀₀₀₀ (2017 г.) или в 1,2 раза.

Высокие значения показателей инвалидности от цирроза печени и их рост отмечаются с 2008 по 2017 гг. следующих областях: Жалал-Абадской с 12,9⁰/₀₀₀₀ (2008 г.) до 15,4⁰/₀₀₀₀ (2017 г.) или в 1,2 раза; Ошской (с 15,5⁰/₀₀₀₀ до 18,5⁰/₀₀₀₀, или в 1,2 раза); Иссык-Кульской (с 8,5⁰/₀₀₀₀ до 11,9⁰/₀₀₀₀, или в 1,4 раза), Нарынской (с 10,7⁰/₀₀₀₀ до 13,1⁰/₀₀₀₀, или в 1,2 раза). В городе Ош показатель инвалидности увеличился с 17,2⁰/₀₀₀₀ до 25,6⁰/₀₀₀₀, или в 1,5 раза, а в Бишкеке показатель возрос с 8,9⁰/₀₀₀₀ до 10,8⁰/₀₀₀₀, или в 1,2 раза. Таким образом, наибольшее увеличение показателя инвалидности наблюдается в г. Ош.

Таблица 2 - Инвалидность от цирроза печени на 100 тыс. населения в Кыргызской Республике (взрослые)

Кыргызская Республика	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Кыргызская Республика	12,9	12,6	11,9	13,1	13,9	15,3	14,8	14,4	14,9	15,4
Баткенская обл.	17,9	17,0	18,1	20,4	20,1	20,9	21,0	20,8	16,9	17,3
Жалал-Абадская обл.	15,8	14,7	15,8	16,5	18,2	20,7	19,7	19,7	20,1	20,4
Иссык-Кульская обл.	8,5	8,4	10,2	10,1	11,1	11,0	10,4	9,4	7,6	11,9
Нарынская обл.	10,7	12,4	8,8	11,4	8,6	10,0	10,6	11,6	12,9	13,1
Ошская обл.	15,5	15,7	13,6	15,8	16,3	18,4	16,2	16,6	17,8	18,5
Таласская обл.	12,0	10,6	10,4	10,7	11,8	11,6	15,1	10,8	11,5	10,5
Чуйская обл.	9,1	7,8	5,8	6,6	8,1	9,0	9,7	7,1	9,2	9,0
г. Бишкек	8,9	8,6	8,6	9,4	9,2	9,2	8,7	10,1	11,3	10,8
г. Ош	17,2	20,9	17,1	17,2	21,3	25,8	25,4	22,7	24,7	25,6

В целях этиологической верификации возбудителя цирроза печени нами были отобраны 260 пациентов амбулаторно-поликлинической сети и стационарных учреждений, имевших диагноз цирроз печени.

Рисунок 2 показывает, что основной причиной цирроза печени является инфицирование вирусами гепатитов. У обследуемых пациентов этиологическая роль гепатитов в развитии цирроза печени распределены следующим образом: хронический гепатит В с дельта агентом - 48,0%, хронический гепатит С - 24,0%, хронический гепатит В без дельта агента - 18,0%, алкогольный гепатит - 2,6%, аутоиммунный гепатит - 1,6%, 0,8% - токсический гепатит. В 5,0% случаев причину цирроза печени выявить не удалось.

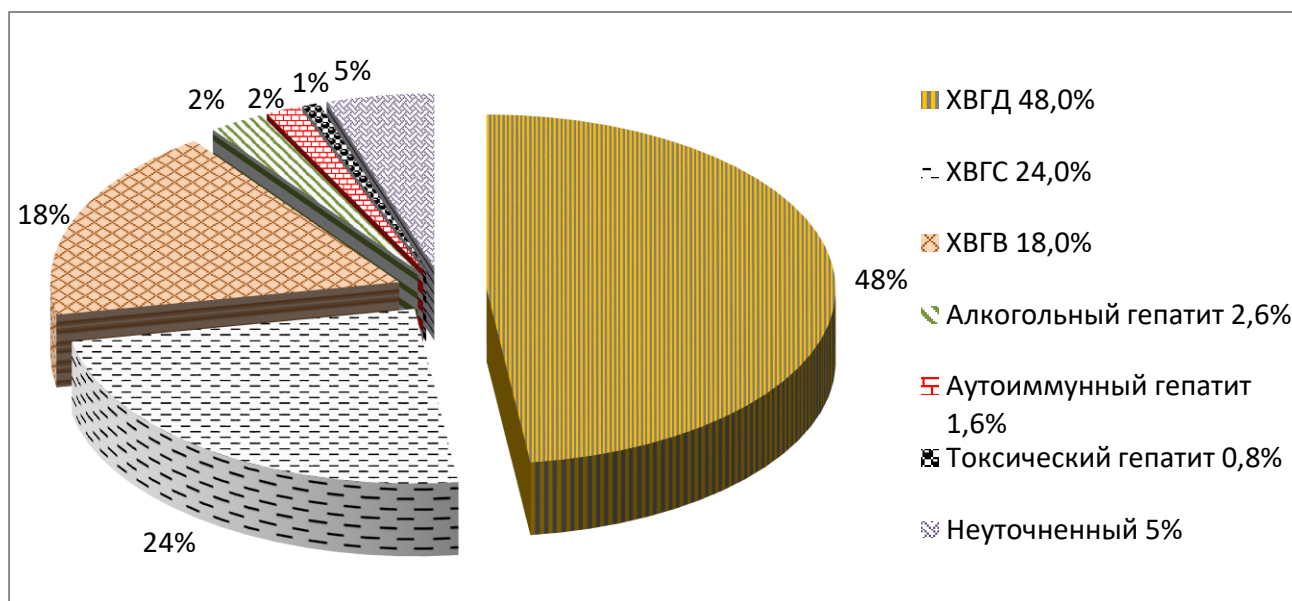


Рис. 2. Этиологическая структура циррозов печени (n=260)

Возрастная структура больных показана на рисунке 3. Представленные сведения демонстрируют, что заболеваемость циррозом печени наиболее высока в возрастной группе 41-60 лет, с максимальным показателем в группе больных 51-60 лет (35,8% от общего числа случаев). В возрастной группе 61-80 лет этот показатель составил 10,7%. При этом, наиболее часто заболевают лица мужского пола - 59% (n=132) против 41% (n=92) - среди женщин.

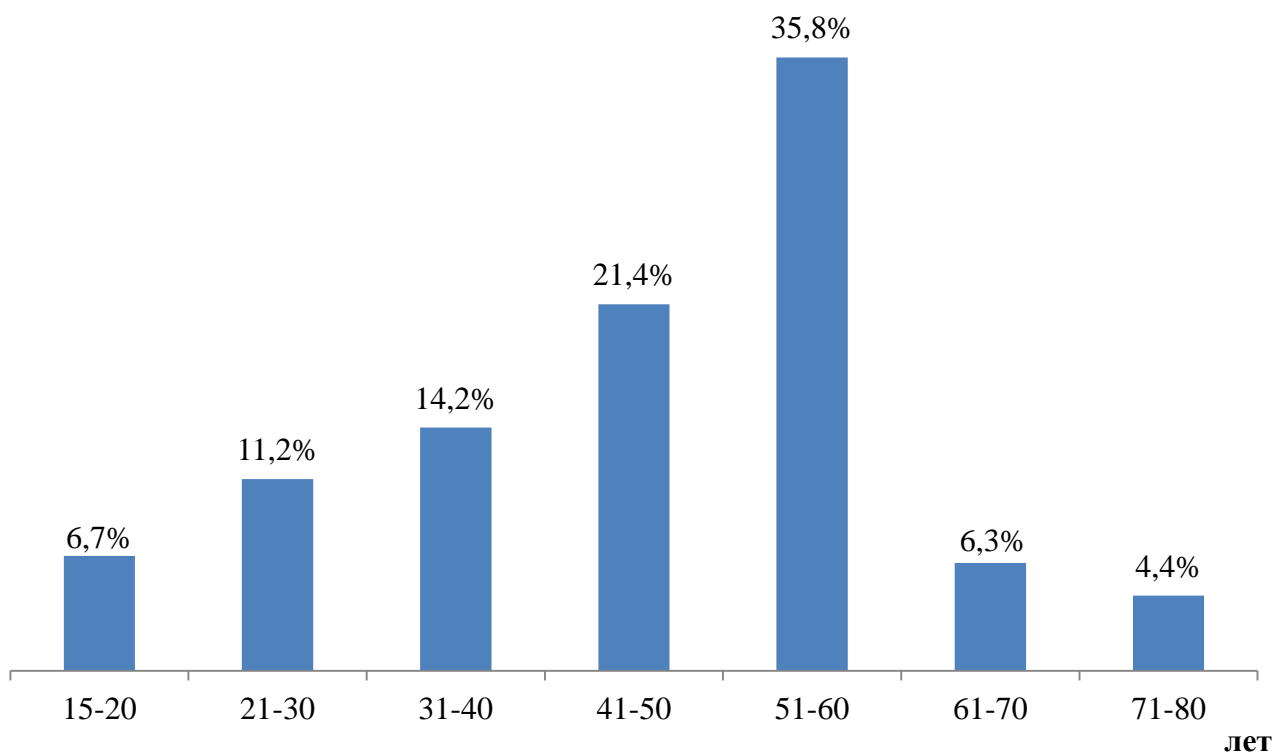


Рис. 3. Возрастная структура больных циррозом печени при ХВГС, % (n=224)

Для цирроза печени в исходе хронического ГС были характерны множество разнообразных факторов заражения.

В 90% случаев заражения реализуется парентеральным путем передачи вируса ГС, ученые всего мира связывают с переливанием крови [Allen A. M. et al., 2016]. Эпидемиологические исследования проведенные нами, с использованием однофакторного дисперсионного анализа, показали, что в 35% случаев инфицирования, их причина связана с санацией ротовой полости (RR=2,3; P<0,05).

Изучение генотипов HCV у 54 больных в зависимости от тяжести заболевания и исхода представлены на рисунке 4. Определение генотипов HCV показало: 1a выявлен у 5 (9%) больных, 1b - у 36 (67,0%), 2 - у 4 (7%), 3a - у 7 пациентов (13%), у 2 человек (4%) генотип не типирован.

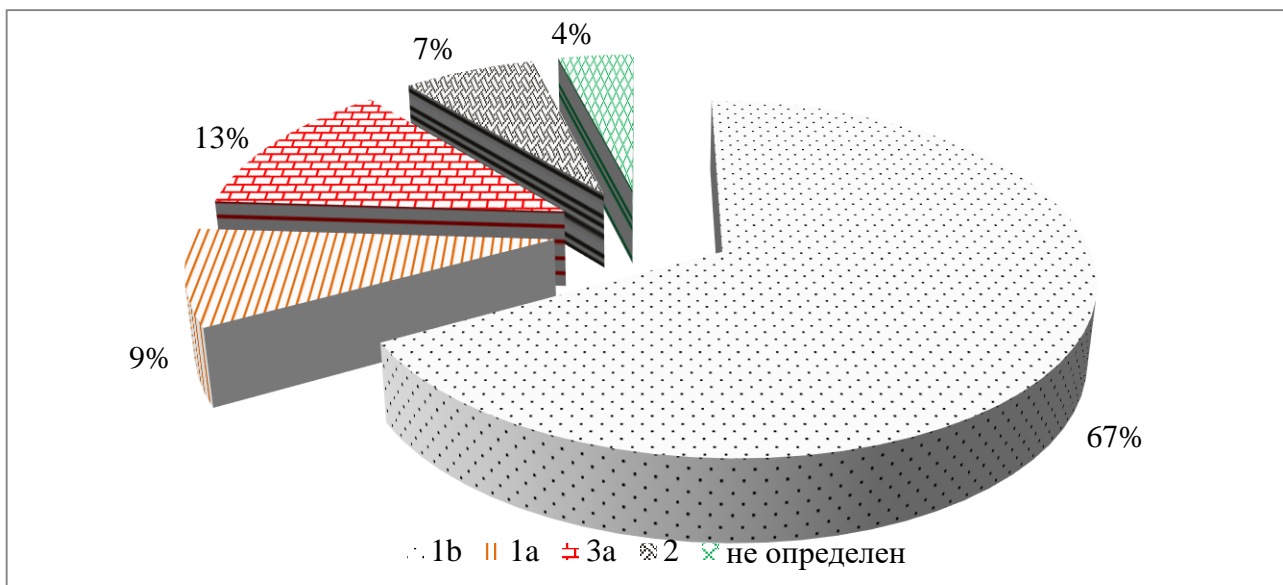


Рис. 4. Распределение генотипов HCV (n=54)

Глава 4. Клинико-биохимическая и иммунологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГС). В данной главе представлены результаты клинико-биохимического и иммунологического обследования 224 больных, в возрасте от 16 до 80 лет.

При изучении клинических проявлений цирроза печени в исходе ГС (табл. 3) выявлен ведущий синдром (астеновегетативный), который проявлялся общей слабостью (89,0%). Диспептические проявления характеризовались плохим аппетитом (78,5%), тошнотой (58,7%), рвотой (19,5%), ноющими болями в правом подреберье (79,4%). Артралгия и зуд кожи встречались у 56,0% и 55,0% больных, соответственно. Частыми симптомами явились депрессия, нервозность (67% и 66%, соответственно), носовые кровотечения и кровоточивость дёсен - 63,4%. Такие характерные для ХВГС симптомы, как телеангиэктазия и «печеночные» ладони, наблюдались в 79,4% случаев. Спленомегалия была весьма частым симптомом хронического гепатита и отмечалась у (83,4%) пациентов молодого возраста. Печень выступала на 2,0-3,0 см ниже реберной дуги и была умеренной плотности. Печень пальпировалась у больных (68,7%).

Субиктеричность кожи и склер отмечена - у 34 (15%) больных. Следовательно, желтуха не является ведущим симптомом при циррозе печени в исходе хронического гепатита С.

Гепатопривный синдром у пациентов проявился в основном печеночной энцефалопатией (эмоциональная лабильность - 57,1%, нарушение сна - 49,0%, нервозность - 66,0% случаев). Длительное персистирующее течение хронического гепатита С, зачастую, негативная информация по течению и прогноза заболевания или отсутствие её приводили к депрессии у (67%) пациентов.

Таблица 3 - Клиническая характеристика цирроза печени в исходе ХВГС (n=224)

Клинические симптомы	Абс. число	%
Слабость	200	89,0
Боли в правом подреберье	178	79,4
Внепеченочные знаки (телеангиэктазия, пальмарная эритема)	178	79,4
Снижение аппетита	176	78,5
Тошнота	156	70,7
Депрессия	150	67,0
Нервозность	148	66,0
Кровотечение (носовое, кровоточивость дёсен)	142	63,4
Эмоциональная лабильность	128	57,1
Рвота	127	56,6
Зуд кожи	123	55,0
Боли в животе	120	53,5
Нарушение сна	110	49,0
Головные боли	101	45,1
Снижение массы тела	86	38,3
Анорексия	45	20,0
Желтуха	44	20
Гепатомегалия	154	68,7
Спленомегалия	187	83,4
Портальная гипертензия	142	63,0
Отечно-асцитический синдром	138	61,6
Варикозное расширение вен пищевода	127	57,1
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода	65	29
Боли в суставах	132	56,0

Варикозное расширение вен пищевода в различной степени диагностировано у более половины больных (57,1%). Очень тяжелым, угрожающим для жизни проявлением портальной гипертензии являлся кровотечение из варикозно расширенного вен пищевода (29%).

Для определения тяжести цирроза печени классифицировали по Child-Pugh: класс А определен у 52,2% больных, класс В - у 30,5%, класс С - у 17,3% больных (рис. 5).

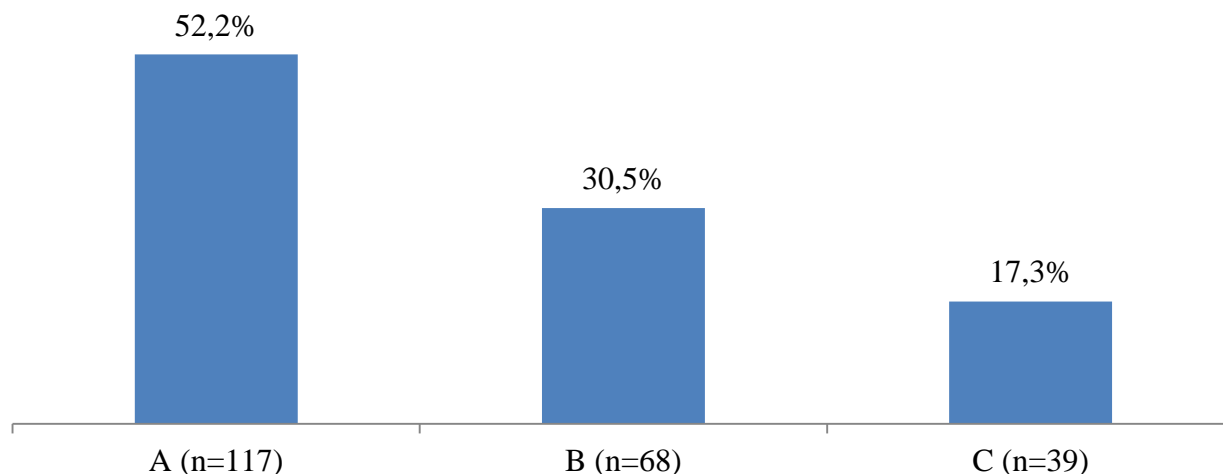


Рис. 5. Распределение больных по классам Child-Pugh, % (n=224)

Для выявления ранних симптомов цирроза печени в исходе ГС клиническая характеристика представлена в зависимости от класса Child-Pugh (табл. 4). Для класса А ведущим симптомом является гепатомегалия (64,9%), внепеченочные знаки, астеновегетативный синдром и носовые кровотечения встречаются примерно в половине случаев (47,8%, 47,0% и 46,1%, соответственно). При классе В доминирует астеновегетативный синдром (88,2%), спленомегалия (85,2%), носовые кровотечения и диспепсические проявления (79,4% и 76,4%, соответственно). Частыми симптомами являются печеночная энцефалопатия (68,8%) и портальная гипертензия (61%), появляется отечно-асцитический синдром (40,5%). Класс С характеризуется выраженной слабостью, геморрагическим синдромом, признаками портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии.

При анализе биохимических показателей отмечено, что уровень общего билирубина в крови оставался нормальным у 184 человек, повышение до $35,3 \pm 5,1$ ммоль/л выявлен у 44 (20%) больных. Цитолитическая активность у наблюдаемых пациентов в большинстве случаев превышала норму в 2-3 раза, повышенный уровень АЛТ обнаружен у 128 (57,1%) больных, показатель составил $0,33 \pm 0,02$ мккат/л (от 0,32 до 0,48 мккат) (табл. 4).

Таблица 4 - Клиническая характеристика цирроза печени по классу Child-Pugh (n=224), %

Клинические симптомы	А n=117	В n=68	С n=39
Гепатомегалия	64,9	55,8	23,0
Внепеченочные знаки (телеангиэктазия, пальмарная эритема)	47,8	60,8	77
Астено-вегетативный синдром	47	88,2	100
Кровотечение (носовое)	46,1	79,4	100
Диспептический синдром	38,4	76,4	77
Желтуха	35	57,3	46,1
Спленомегалия	32,4	85,2	100
Портальная гипертензия	29	61	100
Зуд кожи	27,3	36,7	56,4
Снижение массы тела	21,3	52,4	89,7
Печеночная энцефалопатия	-	68,8	100
Отечно-асцитический синдром	-	40,5	100
Гепаторенальный синдром	-	23,5	77
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода	-	-	28,2

Уровень альбумина снижался у большинства пациентов и составил в среднем $31,0 \pm 0,6$ г/л. Также был снижен альбумино-глобулиновый коэффициент у 197 (87,9%) пациентов. Значительное повышение концентрации γ - глобулина отмечалась у всех больных ($34,53 \pm 5,0$). И этот показатель оставался все время на высоких значениях. Показатель тимоловой пробы был значительно повышен, составляя в среднем $14,4 \pm 2,1$ ед. Обострения заболевания больные в основном связывали с нарушением диеты и с приемом гепатотоксических препаратов по поводу других сопутствующих заболеваний.

Показатели протромбинового индекса и общего холестерина у наблюдаемых больных были снижены в среднем составив - $52,2 \pm 2,0\%$; $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л (табл. 5).

Протромбиновый индекс, являющийся биохимическим индикатором тяжелого течения болезни имеет прямую корреляционную зависимость с носовым кровотечением ($r=0,93$), рвотой ($r=0,4$) и γ - глобулином ($r=0,5$). Протромбиновый индекс имел отрицательную корреляцию связь со слабостью ($r=-0,3$), что свидетельствует об отсутствии зависимости между этими показателями.

Таблица 5 - Биохимические показатели больных циррозом печени в исходе ХВГС (n =224)

Показатель	M±m	Норма
АСТ (мккат)	0,33±0,02	0,14
АЛТ (мккат)	0,48±0,02	0,06
Общий билирубин (ммоль/л)	34,3±4,1	8,5-20,5
Общий белок (г/л)	52,3±0,6	65-85
Сулемовая проба (мл)	2,01±0,1	2,2-2,8
Креатинин (мкмоль/л)	86,5±2,8	44-115
Мочевина (ммоль/л)	5,9±0,2	2,5-8,3
Протромбиновый индекс (%)	52,2±2,0	80-105
Тимоловая проба (ед.)	14,4±2,1	0-6
Альбумин (г/л)	31,0±0,6	60 (50-70)
α1-глобулин (%)	3,5±1,4	5 (3-6)
α2-глобулин бета (%)	7,4±1,6	12 (9-15)
β -глобулин гамма (%)	11,5±2,3	13 (7-13)
γ- глобулин (%)	34,53±5,0	10 (8-19)
Альбумино-глобулиновый коэффициент	1,2±0,1	3,0
Остаточный азот (ммоль/л)	22,0±3,1	8-29
Холестерин (ммоль/л)	1,8±0,2	3,35-6,45
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	133,0±14,0	до 280

Результаты биохимических исследований крови в зависимости от тяжести цирроза печени по классификации Child-Pugh (табл. 6) демонстрируют снижение цитолитической активности и белково-синтетической функции печени по мере нарастания тяжести патологического процесса. При классе А ранними лабораторными изменениями были 2-х кратное повышение активности АЛТ, тимоловой пробы и γ-глобулинов. Класс В преимущественно проявлялся снижением белково-синтетической функции печени (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипер-γ-глобулинемия). При классе С отмечено истощение функции печени, приводящие к декомпенсации процесса.

При оценке состояния Т-клеточного звена иммунитета определялись что, уровень Т-лимфоцитов был более достоверно низким при выраженной степени активности болезни у больных класса С по Child-Pugh $35,2 \pm 1,5$ ($P_{1-2} < 0,05$; $P_1 < 0,01$). В данной группе больных Т-лимфоциты (Т-хелперы) также были низкими составляя соответственно $26,3 \pm 2,0\%$, что оказалось статистически недостоверным ($P_{1-2} > 0,05$; $P_1 > 0,05$). Содержание Т-супрессоров изменялось неоднозначно при всех степенях активности цирроза печени.

Таблица 6 - Изменение биохимических и иммунологических показателей при различной степени тяжести цирроза печени (по Child-Pugh)

Показатели	Класс А (1)	Класс В (2)	Класс С (3)	Р
АСТ (мккат)	0,32±0,1	0,26±0,2	0,20±0,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,001
АЛТ (мккат)	0,28±0,1	0,32±0,2	0,24±0,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,001
Общий билирубин, ммоль/л	15,7±1,2	26,7±1,8	38,9±1,6	P ₁₋₂ <0,01 P ₁₋₃ <0,001
Общий белок, г/л	72,1±3,0	60,4±4,2	52,3±5,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Протромбиновый индекс, %	70,1±3,2	58,2±2,4	54,2±2,3	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Тимоловая проба, ед.	12,1±0,4	14,3±0,4	18,4±0,7	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05
Альбумин, г/л	52,0±1,3	45,0±1,2	30,4±1,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
γ- глобулин, %	28,2±0,9	32,0±0,7	38,0±0,8	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,001
Количество лейкоцитов, тыс/мкл	4,5±2,9	4,1±1,7	3,0±1,4	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Т-лимфоциты, %	46,1±2,5	38,0±1,2	35,2±1,5	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,01
Т-хелперы, %	33,5±2,4	28,4±2,7	26,3±2,0	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Т-супрессоры, %	31,0±4,0	32,3±4,0	33,3±4,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
В-лимфоциты, %	32,7±3,9	28,7±1,3	26,2±3,4	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Фагоцитарный индекс	67,7±5,3	50,2±5,2	40,5±3,2	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,001
СД 95 (Апоптоз)	28,1±2,2	40,1±3,1	58,2±3,6	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05

Уровень фагоцитарного индекса у больных класса А по Child-Pugh и класса В оставался в пределах нормальных значений в отличие от класса С по Child-Pugh. Содержание В-лимфоцитов снижалось недостоверно у пациентов класса С по Child-Pugh составляя 26,2±3,4 (P>0,05).

Показатель апоптоза был достоверно выше среди пациентов с выраженной активностью болезни (класс С) по сравнению с минимальной активностью при классе А ($P < 0,05$). Для прогноза хронического гепатита С важное значение имеют как показатели апоптоза, так и индекс цитопролиферации и их соотношение, что важно и для своевременной диагностики гепатоцеллюлярной карциномы.

Всем пациентам было проведено определение РНК-ВГС методом ПЦР-анализа. РНК-ВГС был обнаружен в 80,5% случаев, верификация генотипа РНК ВГС установило: генотип 1b у 57,2% больных, генотип 1a - у 7,2%, генотип 2 - у 21,4% , генотип 3a - у 14,2% больных.

Особое внимание необходимо уделять на максимально эффективную профилактику и диагностику ГЦК при хроническом вирусном гепатите С на ранних этапах развития инфекционного процесса. В связи, с чем всем наблюдаемым пациентам было проведено определение уровня альфа-фетопротеина (рис. 6).

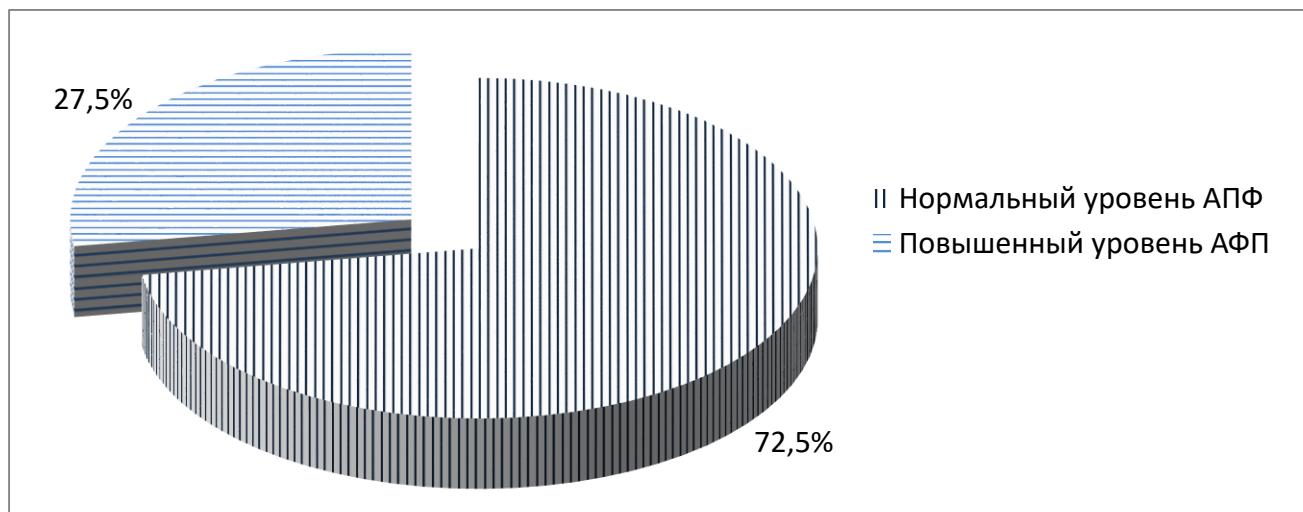


Рис. 6. Показатель альфа-фетопротеина у больных циррозом печени в исходе ХВГС (n=224)

По мере прогрессирования патологического процесса частота повышения АФП увеличивалась (класс А - $18 \pm 4,9\%$, класс В - $34 \pm 6,1\%$, класс С - $48 \pm 6,4\%$, $p < 0,001$) (рис. 7). Нами выявлено влияние генотипа ВГС на частоту повышения АФП: у больных с генотипом 1b обнаружено в 17% случаев, генотипом 2 - 11%, генотипом 3a - 8% случаев) (рис. 8). Проведенный анализ изменений уровня альфа-фетопротеина выявил, что у пациентов в первые шесть месяцев наблюдения этот показатель имел тенденцию к повышению независимо у всех больных с различными генотипами HCV. Показатель апоптоза имел однонаправленный характер и был достоверно выше среди пациентов выраженной активности болезни ($p < 0,05$).

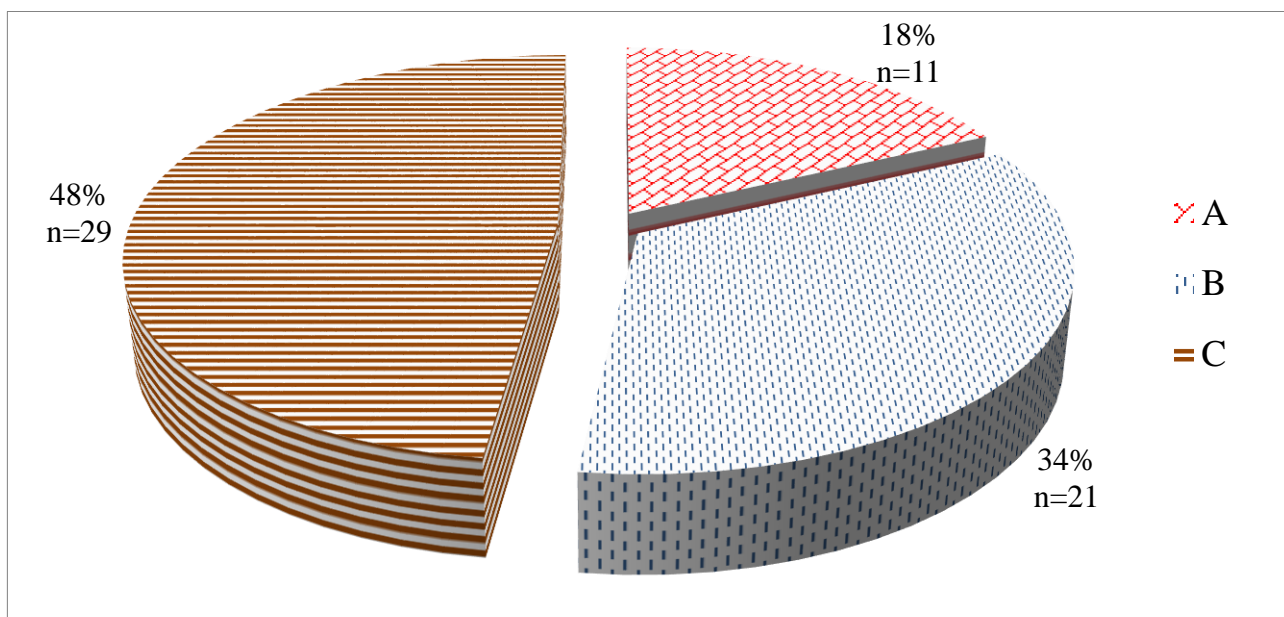


Рис. 7. Частота повышения АФП у больных циррозом печени по классу Child-Pugh (n=61)

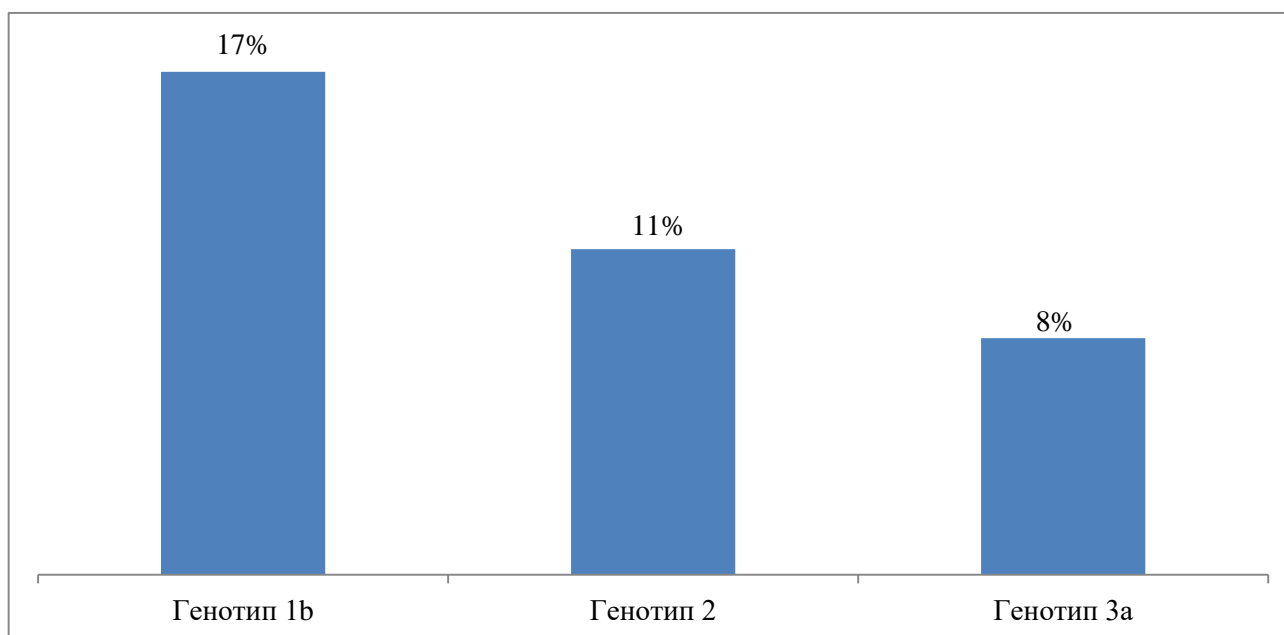


Рис 8. Частота обнаружения альфа-фетопротеина у больных циррозом печени при разных генотипах ХВГС

Глава 5. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. В процессе выполнения данного исследования нами была проведена оценка безопасности и эффективности препарата софосбувир в комбинации с препаратами даклатасвир и рибавирин у пациентов с циррозом

печени в исходе ХВГС с 1b генотипом. У всех наблюдаемых пациентов заболевание было в фазе компенсации (класс А по Child - Pugh).

Проведена противовирусная и патогенетическая терапия 122 больным циррозом печени в исходе ХВГС с генотипом 1b в возрасте 20-60 лет. В соответствии с требованиями рандомизации нами были сформированы 3 группы пациентов: в первую группу вошли 41, получавших только софосбувир (2014 г. согласно EASL). 2-ю группу составили 38 больных, которым назначены софосбувир и рибавирин (в рамках программы раннего доступа ПППД, Европа 2014). Продолжительность противовирусной терапии в первой и второй группах составила 24 недели. В 3-ю группу вошли 43 больных, получающие софосбувир и даклатасвир с рибавирином. Длительность терапии составила, согласно клиническому протоколу, 12 недель.

В ходе лечения мониторинг клинико-лабораторных показателей проводили каждые 3 месяца. Снижение активности аминотрансфераз свидетельствовало о наличии положительной динамики лечения и установлении биохимической ремиссии, которая наблюдалась в первый месяц лечения (табл. 7).

Стойкая биохимическая ремиссия наблюдалась у всех больных, получавших тройную комбинированную противовирусную терапию (софосбувир+даклатасвир+рибавирин), которая сохранялась и после окончания терапии.

Таблица 7 - Динамика изменения уровня АЛТ и частота биохимических ремиссий у больных циррозом печени, получавших противовирусную и патогенетическую терапию

Сроки обследования	Уровень АЛТ (N=0,06 - 0,14 мккат)			Частота биохимических рецидивов (n/%)		
	1 группа (n=41)	2 группа (n=38)	3 группа (n=43)	1 группа n=41	2 группа n=38	3 группа n=43
До лечения	0,38±0,2	0,42±0,2	0,36±0,2	-	-	-
4 нед. терапии	0,25±0,2	0,17±0,1*	0,11±0,1	11/26,8	8/21	0/0
12 нед. терапии	0,32±0,2	0,18±0,2	0,13±0,1	14/34,1	10/26,3	4/9,3
24 нед. терапии	0,42±0,2	0,27±0,2	0,12±0,1	16/39	7/18,4	3/7
После оконч. ПВТ через 48 нед.	0,36±0,2	0,29±0,1	0,12±0,1	16/39	9/23,6	1/2,3

Примечание:

* P<0,05

1-я группа (n=41) - софосбувир

2-я группа (n=38) - софосбувир+рибавирин

3-я группа (n=43) - софосбувир+даклатасвир+рибавирин

После завершения противовирусной терапии наблюдалась значительное улучшение клинико-лабораторных показателей. Из клинических симптомов сохранялись: слабость (20,0%), головная боль (5,8%), снижение аппетита (4,3%), боли в правом подреберье (13,0%). Геморрагический синдром не отмечался ни у одного больного. Кроме того, мы выявили существенную разницу в частоте диффузных изменений паренхимы печени, при проведении УЗИ, и в показателях общего белка и тимоловой пробы у больных до и после лечения ($P < 0,01$).

До начала лечения, у ряда пациентов отмечалось умеренное снижение альбумина до 35,7%, повышение γ -глобулинов до 34,3%. Проведенная терапия способствовала улучшению белково-синтетической функции печени. Об этом свидетельствовало не только повышение концентрации общего белка, но и отчетливая тенденция к снижению частоты гипоальбуминемии и γ -глобулинемии ($P < 0,05$) (табл. 8).

Таблица 8 - Динамика изменения клинических и лабораторных показателей у больных циррозом печени

Клинические и биохимические показатели	До лечения (n=43) n/%	После лечения (n=43) n/%	P
Гепатомегалия:			
- до 2 см	20/46,5±0,9	9/21,0±8,9	P<0,001
- более 2,5 см	5/11,6±0,8	-	
Общий билирубин (ммоль/л)	36,3±1,2	27,6±1,0	P<0,001
Тимоловая проба (ед.)	14,4±0,3	5,4±0,3	P<0,001
Общий белок (г/л)	65,3±0,1	77,6±0,7	P<0,01
Альбумин (%)	35,7±1,5	45,9±0,4	P<0,01
γ - глобулин (%)	34,3±1,4	24,6±1,9	P<0,05
Протромбиновый индекс (%)	60,2±2,0	72,0±2,4	P>0,05
Гемоглобин (г/л)	132,2±1,7	133,3±1,6	P>0,05
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,2±0,3	4,3±0,1	P>0,05
Лейкоциты $\times 10^9/л$	5,1±0,1	4,8±0,2	P>0,05
палочкоядерные (%)	2,7±0,2	2,7±0,2	P>0,05
сегментоядерные (%)	54±0,8	53,7±1,3	P>0,05
эозинофильные (%)	2,0±0,1	1,5±0,1	P>0,05
базофильные (%)	0	0	-
Лимфоциты (%)	34,7±1,8	34,7±1,5	P>0,05
Моноциты (%)	5,6±0,2	4,7±0,3	P<0,05
Тромбоциты $\times 10^9/л$	136,6±3,4	152,1±3,6	P>0,05
СОЭ (мм/час)	5,5±0,4	6,5±0,6	P>0,05
Анемия	5/16,6±8,8	2/6,6±0,9	P>0,05
Лейкопения	-	4/20,0±8,7	P>0,05

Как видно из таблицы 8, видимых изменений в показателях клинического анализа крови, ее формулы не наблюдалось. После проведения противовирусной терапии, у всех больных количество тромбоцитов значительно увеличивалось.

При оценке противовирусной терапии наиболее значимым показателем является вирусологический ответ. Сравнивая эффективность противовирусной терапии (рис. 9) у больных циррозом печени в исходе ХВГС (1b HCV), отмечены некоторые особенности. Так, у больных, получавших тройную терапию (софосбувир+даклатасвир+рибавирин) устойчивый вирусологический ответ составил 96,2%. У пациентов, где противовирусная терапия проводилась только софосбувиром вирусологический ответ составил наименьший показатель (42,5%).

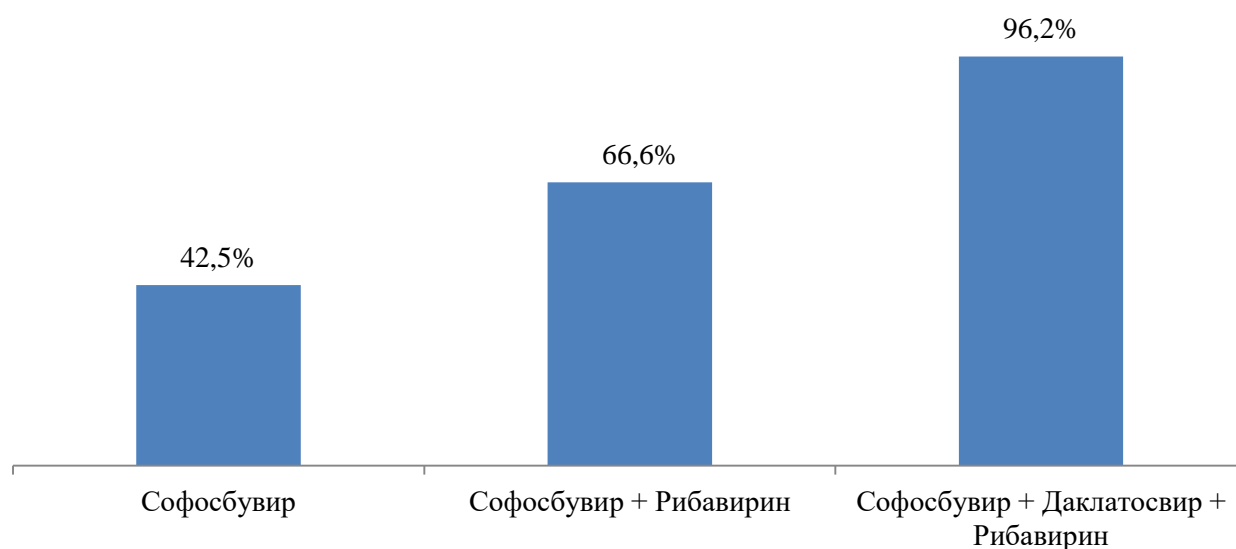


Рис. 9. Показатели вирусологического ответа у больных циррозом печени в исходе ХВГС, 1b генотипом, при лечении тремя схемами

Примечание: 1-я группа (n=41) - софосбувир;

2-я группа (n=38) - софосбувир+Рибавирин

3-я группа (n=43) получавшие - софосбувир+даклатасвир+рибавирин

Исследования эластичности ткани на аппарате «Фиброскан» проводились до начала противовирусной терапии всем пациентам, после окончания курса терапии в группе больных, получивших вирусологический ответ на прием препаратов софосбувир+даклатасвир+рибавирин. Результаты показали переход из стадии цирроза печени в сторону уменьшения степени фиброза у 15 больных, из них у 7,0% (3 человек) с регенерацией в стадию умеренного фиброза (<7,1-9,5 кПа), у 28% (12 человек) - в стадию выраженного фиброза (9,5-12,5 кПа), цирроз печени (>16,1 кПа) сохранился - у 65,0% (28 человек).

У пациентов, получавших (софосбувир) и (софосбувир+даклатасвир) по данным эластометрии в динамике изменения не произошли.

У больных, имеющих устойчивый вирусологический ответ на комбинированную противовирусную терапию, по данным эластометрии через 6 мес после окончания курса лечения, наблюдалось значительное улучшение эластических свойств ткани печени, которое свидетельствовало об уменьшении степени выраженности фиброза (табл. 9).

Таблица 9 - Показатели эластометрии при оценке динамики фиброза у больных циррозом печени в исходе ХВГС n=43 (n/%)

Стадии	До начала лечения					После окончания лечения				
	Фиброз отсутствует	Минимальный фиброз	Умеренный фиброз	Выраженный фиброз	Цирроз печени	Фиброз отсутствует	Минимальный фиброз	Умеренный фиброз	Выраженный фиброз	Цирроз печени
F0< (5,8 кПа)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F1< (7,1 кПа)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F2. (7,1-9,5 кПа)	-	-	-	-	-	-	-	3/7,0	-	-
F3. (9,5-12,5 кПа)	-	-	-	-	-	-	-	-	12/28,0	
F4.> (16,1 кПа)	-	-	-	-	43/100	-	-	-	-	28/65,0

Переносимость противовирусной терапии расценивалась нами как удовлетворительная. Серьезных, нежелательных явлений у больных, которые могли бы повлиять на отмену противовирусной терапии, не отмечено.

Таким образом, доказана безопасность включения противовирусных препаратов прямого действия (софосбувир+даклатасвир+рибавирин) в схему ПВТ, при лечении цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, класса А по Child-Pugh. Применение противовирусных препаратов прямого действия у больных циррозом печени в исходе ХВГС с генотипом HCV 1, свидетельствует о высокой эффективности и удовлетворительной переносимости данной схемы лечения. Полный вирусологический ответ был зарегистрирован у 96,2% больных.

ВЫВОДЫ

1. В Кыргызской Республике распространенность цирроза печени за 10-летний период увеличилась в 1,3 раза с наибольшими показателями в Жалал-Абадской области, где повышение отмечено в 1,9 раз. Наряду с этим наблюдается рост инвалидизации от цирроза печени в 1,2 раза. Заболеваемость циррозом печени наиболее высока в возрастной группе 51-60 лет ($35,8 \pm 3,2\%$) среди лиц мужского пола ($59 \pm 3,3\%$). Ведущая этиологическая роль в развитии цирроза печени принадлежит вирусам гепатитов В, D и С ($90 \pm 1,9\%$). Факторами риска развития цирроза печени в исходе хронического ГС явились санация ротовой полости ($35 \pm 3,2\%$ ($RR=2,3$; $P<0,05$)); хирургические операции и инъекции в процедурных кабинетах ($8 \pm 1,8\%$ и $15 \pm 2,4\%$, соответственно), внутрисемейный контакт ($11 \pm 2,1\%$ ($RR=3,1$; $P<0,05$)).

2. Для цирроза печени в исходе хронического ГС ранним симптомом является гепатомегалия ($64,9 \pm 3,2\%$) при минимальных клинических симптомах (класс А по Child-Pugh). Для класса В по Child-Pugh характерными являются астеновегетативный синдром ($88,2 \pm 2,2\%$), спленомегалия ($85,2 \pm 2,4\%$), носовые кровотечения ($79,4 \pm 2,7\%$) и диспепсические проявления ($76,4 \pm 2,8\%$). Класс С по Child-Pugh проявляется печеночной энцефалопатией ($68,8 \pm 3,1\%$), портальной гипертензией ($61 \pm 3,3\%$), отечно-асцитическим синдромом ($40,5 \pm 3,3\%$), кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода ($29 \pm 3,1\%$).

3. В функциональных показателях печени выявлялись нарушения белково-синтетической функции, цитолитической активности и мезенхимально-воспалительного синдрома, выраженность изменений наблюдалась при классе С цирроза печени. Скрининг ГЦК показал увеличение частоты повышения АФП по мере прогрессирования патологического процесса и имел однонаправленный характер с показателем апоптоза ($r=0,99$, $p<0,001$). Выявлено влияние 1b генотипа ВГС на большую частоту повышения АФП ($17 \pm 2,5\%$, $p<0,001$).

4. У больных класса С по Child-Pugh выявлено значительное угнетение и клеточного и гуморального звена иммунной системы, проявляющееся достоверно низким уровнем Т-лимфоцитов ($35,2 \pm 1,5\%$, $p<0,05$) и В-лимфоцитов ($26,2 \pm 3,4\%$, $p<0,05$), снижением содержания Т-хелперов ($26,3 \pm 2,0\%$ при норме 33-46%), фагоцитарного индекса ($40,5 \pm 3,2\%$, $p<0,05$).

5. Терапия противовирусными препаратами прямого действия в лечении цирроза печени класса А по Child-Pugh в исходе хронического ГС позволила достигнуть стойкой биохимической ремиссии, устойчивого вирусологического ответа в $96,2 \pm 1,7\%$ случаев, регенерации из стадии цирроза печени в сторону уменьшения степени фиброза у 15 ($12,3 \pm 2,9\%$) больных, из них в $7,0 \pm 2,3\%$ случаев в стадию умеренного фиброза, в $28 \pm 4,1\%$ - в стадию выраженного фиброза, тем самым позволяя отсрочить потребность в трансплантации печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении гепатомегалии с минимальными клиническими симптомами необходимо проведение биохимических, иммунологических и вирусологических исследований для ранней диагностики цирроза печени и осуществления своевременного мониторинга.

2. Скрининг ГЦК рекомендуется всем пациентам с циррозом печени вирусного генеза с использованием УЗИ и альфа-фетопротеина (АФП) каждые 6 месяцев.

3. Больным циррозом печени в исходе ХВГС на стадии компенсированной фазы (класс А по Child-Pugh) рекомендовано своевременное назначение противовирусных препаратов прямого действия.

4. Пациентам с ХВГС на стадии субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени (класс В и С по Child-Pugh), при отсутствии эффективности патогенетической и этиотропной терапии, прогрессировании патологического процесса показана трансплантация печени.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Ташполотова, А. Ш.** Клинико-эпидемиологические особенности вирусного гепатита не уточненной этиологии в Кыргызской Республике [Текст]: Метод. рекомендации / [А. Ш. Туркменов, Г. С. Суранбаева, А. Ш. Ташполотова и др.]. - Бишкек, 2013. - 14 с.

2. **Ташполотова, А. Ш.** Клинические и эпидемиологические особенности хронического вирусного гепатита дельта в Кыргызской Республике [Электронный ресурс] / [Ж. А. Анарбаева, Г. С. Суранбаева, А. Ш. Ташполотова и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - Т. ХСV, № 6. - С. 161-168. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27694966>.

3. **Ташполотова, А. Ш.** Клиническая характеристика больных хроническим вирусным гепатитом дельта в зависимости репликативной активности HBV и HDV- инфекции [Электронный ресурс] / [Г. С. Суранбаева, Ж. А. Анарбаева, А. Ш. Ташполотова и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - Т. ХСV, № 6. - С. 196-202. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27695003>.

4. **Ташполотова, А. Ш.** Изучение эффективности комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом дельта (ХВГD) [Текст] / [Ж. А. Анарбаева, Г. С. Суранбаева, А. Ш. Ташполотова и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. -

М., 2017. - № 5. - С. 53-58. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29148169>.

5. **Ташполотова, А. Ш.** Хронический вирусный гепатит дельта [Текст] / [Ж. А. Анарбаева, А. Ш. Ташполотова, Г. С. Суранбаева и др.] // Здоровоохранение Кыргызстана, 2017. - № 2. - С. 9-13. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29801586>.

6. **Ташполотова, А. Ш.** Цирроз печени и его распространенность в Кыргызской Республике [Текст]: / А. Ш. Ташполотова, Г. С. Суранбаева, А. Б. Мурзакулова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2019. - № 6. - С. 63-67. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38489005>.

7. **Ташполотова, А. Ш.** Роль вирусных гепатитов в развитии цирроза печени [Текст]: / А. Ш. Ташполотова, Г. С. Суранбаева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2019. - № 7. - С. 68-72. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39190307>.

8. **Ташполотова, А. Ш.** Эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С [Текст] / А. Ш. Ташполотова // Наука и новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2019. - № 10. - С. 53-58. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42595939>.

Ташполотова Анаркан Шаболотовнанын «Өнөкөт гепатит С оорусунун натыйжасында пайда болгон боор циррозунун клиникалык жана эпидемиялык мүнөздөмөсү» аттуу темада 14.01.09 - инфекциялык оорулар адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты деген илимий даражасына изденүү үчүн жазылган диссертациясынын кыскача

КОРУТУНДУСУ

Негизги сөздөр: өнөкөт вирустуу гепатит С, боордун цирроз оорусу, клиника, эпидемиология, иммунология, диагностика, дарылоо.

Изилдөөнүн максаты: өнөкөт гепатит С оорусунун натыйжасында пайда болгон боордун циррозун аныктоодо жана дарылоодо клиникалык, лабораториялык жана эпидемиологиялык анализ жүргүзүү.

Изилдөөнүн объектиси: өнөкөт гепатит С оорусунун натыйжасында пайда болгон боордун циррозуна чалдыккан 224 оорулуу.

Изилдөө предмети: цирроз оорусу, өлүмгө дуушар болуусу, клиникалык жана биохимиялык мүнөздөмө, цирроз оорусун аныктоо жана дарылоо.

Изилдөө ыкмалары: клиникалык жана эпидемиологиялык анализдер, кандын биохимиялык жана иммунологиялык, серологиялык (ИФА) жана вирусологиялык (ПЦР) изилдөөлөрү, инструменталдык диагностика (УЗИ, Фиброскан, КТ), статистикалык.

Алынган жыйынтыктар жана алардын илимий жаңылыгы:

Биринчи жолу өнөкөт вирустуу гепатит С оорусунун натыйжасында боордун циррозго айлануусуна эпидемиологиялык, клиникалык-биохимиялык жана иммунологиялык мүнөздөмө берилди. Бул ооруга каршы биринчи жолу түздөн түз таасир этүүчү софосбувир жана даклатасвир дарыларын колдонуудагы эффективдүүлүгүн баалоо иши жүргүзүлгөн. Эпидемиологиялык мүнөздөмө берүүдө парентералдык жол менен болгон жугуштуулук өтө чоң мааниге ээ. Башкы клиникалык синдромунун өзгөчөлүктөрү анын клиникалык жактан көп түрдүү болуусунда: астеновегетатив, диспептикалык, геморрагиялык, шишик-асцит, чөгүү жана гепатоприв синдромдору. Жана ошондой эле бул ооруда клеткалык иммунитеттин айрым бир субпопуляциясында өзгөрүүлөр байкалган. Өнөкөт вирустуу гепатит С оорусунун натыйжасында пайда болгон боордун циррозуна каршы түздөн түз таасир этүүчү дарыларды колдонуу жогорку натыйжаны көрсөткөн. Толук вирусологиялык жооп 96,2% оорулууда аныкталган. Өз убагында вируска каршы колдонулган дарылар боордун цирроз оорусун турукташтырып, оорулуулардын абалын жакшырткан жана боордун көчүрүлүүсүндөгү муктаждыкты азайткан.

Колдонуу тармактары: жугуштуу оорулар, гастроэнтерология, гепатология, эпидемиология, коомдук саламаттык сактоо.

РЕЗЮМЕ

Диссертации Ташполотовой Анаркан Шаболотовны на тему «Клиническая и эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, этиология, эпидемиология, клиника, иммунология, диагностика, лечение.

Цель исследования: Представить клинический, лабораторный и эпидемиологический анализ цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, для разработки мер, направленных на повышение качества ее диагностики и лечения.

Объект исследования: 224 больных с диагнозом цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

Предмет исследования: заболеваемость и смертность от цирроза печени, клиничко-биохимическая характеристика, диагностика, лечение цирроза печени.

Методы исследования: клинический и эпидемиологический анализ, биохимические и иммунологические, серологические (ИФА) и вирусологические (ПЦР) исследования крови, инструментальная диагностика (УЗИ, Фиброскан, КТ), статистические методы.

Полученные результаты и их новизна. Впервые проведена эпидемиологическая оценка цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С и его клиничко-биохимическая, иммунологическая характеристика. Дана оценка эффективности противовирусных препаратов прямого действия с использованием софосбувира и даклатасвира. Эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе ХВГС определяется наличием различных источников инфекции. Для ХВГС с исходом в цирроз печени было характерно многообразие клинических проявлений: астеновегетативный синдром, диспептический, геморрагический, отечно-асцитический, депрессивный и гепатопривный синдром. Наблюдаются также более выраженные сдвиги в состоянии клеточного иммунитета, выражающиеся в супрессии отдельных субпопуляций лимфоцитов. Применение комбинированных противовирусных препаратов прямого действия в схему противовирусной терапии, при лечении цирроза печени в исходе ХВГС, свидетельствует о высокой эффективности данной схемы лечения. Полный вирусологический ответ зарегистрирован у 96,2% больных. Своевременная противовирусная терапия больных циррозом печени в исходе ХВГС приводит к стабилизации состояния пациентов и снижает необходимость проведения трансплантации.

Область применения: инфекционные болезни, гастроэнтерология, гепатология, эпидемиология, общественное здравоохранение.

SUMMARY

of the dissertation of Tashpolotova Anarkan Shabolotovna «Clinical and epidemiological characteristics of liver cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C» for a degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.09 - infectious diseases

Key words: chronic viral hepatitis C, cirrhosis of the liver, etiology, epidemiology, clinic, immunology, diagnosis, treatment.

Objective: to present a clinical, laboratory and epidemiological analysis of liver cirrhosis in the outcome of chronic viral hepatitis C, in order to develop measures aimed at improving the quality of its diagnosis and treatment.

Object of study: 224 patients diagnosed with cirrhosis of the liver in the outcome of chronic viral hepatitis C.

Subject of study: morbidity and mortality from liver cirrhosis, clinical and biochemical characteristics, diagnosis, treatment of cirrhosis of the liver.

Research methods: clinical and epidemiologic analysis, biochemical and immunological, serologic (EIA) and virological (PCR) blood tests, instrumental diagnosis (ultra-sound, Fibroscan, CT), statistical methods.

The results obtained and their novelty. For the first time, an epidemiological assessment of liver cirrhosis in the outcome of chronic viral hepatitis C and its clinical, biochemical, and immunological characteristics were performed. The effectiveness of direct-acting antiviral drugs using sofosbuvir and daclatasvir is evaluated. The epidemiological characteristics of liver cirrhosis in the outcome of HCV are determined by the presence of various sources of infection. For HCV with an outcome in cirrhosis of the liver was characterized by a variety of clinical manifestations: astenovegetative syndrome, dyspeptic, hemorrhagic, edematous-ascetic, depressive and hepatoprival syndrome. There are also more pronounced shifts in the state of cellular immunity, expressed in the suppression of individual subpopulations of lymphocytes. The use of combined direct-acting antiviral drugs in the antiviral therapy regimen, in the treatment of cirrhosis of the liver in the outcome of HCV, indicates the high effectiveness of this treatment regimen. A complete virological response was registered in 96.2% of patients. Timely antiviral therapy of patients with cirrhosis of the liver in the outcome of HCV leads to stabilization of the patient's condition and reduces the need for transplantation.

Scope: infectious diseases, gastroenterology, hepatology, epidemiology, public health.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АФП	- альфа-фетопроtein
ВАК	- Высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
ДПЗиГСЭН	- Департамент профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ДЭН	- дозорный эпидемиологический надзор
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИФН	- интерферон
КГМУ	- Казанский государственный медицинский университет
КТ	- компьютерная томография
НИР	- научно-исследовательская работа
ПВТ	- противовирусная терапия
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СНГ	- Содружество независимых государств
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ХВГС	- хронический вирусный гепатит С
РЦЭЗ	- Республиканский центр электронного здравоохранения
НСV	- Hepatitis C virus

Подписано к печати 16.11.2020 г. Формат 60 х 90/16
Бумага офсетная. Объем 1,3 п.л.; тираж 100 экз.
Отпечатано в НПО «ПМ»
г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34
Тел. 54-45-78

