

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАУЧНО ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

На правах рукописи
УДК: 616.36-002.2-036.22-07-08

ТАШПОЛОТОВА АНАРКАН ШАБОЛОТОВНА

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

14.01.09 - инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Суранбаева Гулмира Сайбилдаевна

Бишкек - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХВГС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Вирусный гепатит С	12
1.2. Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С	14
1.3. Клинико-лабораторная характеристика цирроза печени	19
1.3.1. Портальная гипертензия	24
1.3.2. Асцитический синдром	27
1.4. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХВГС	44
3.1. Распространенность цирроза печени в Кыргызской Республике	44
3.2. Роль вирусных гепатитов в развитии цирроза печени	49
3.3. Эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С	56
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С	63
ГЛАВА 5. ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С	84
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	95
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	96
ПРИЛОЖЕНИЯ	117

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

α -ИФН	альфаинтерферон
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФП	альфафетопротеин
ВГ	вирусный гепатит
ВГD	вирусный гепатит D
ВГА	вирусный гепатит A
ВГВ	вирусный гепатит B
ВГЕ	вирусный гепатит E
ВГС	вирусный гепатит C
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГПВД	градиент портального венозного давления
ГППЖ	годы потенциально потерянной жизни
ГССЗ	глобальная стратегия сектора здравоохранения
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК HBV	дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита B
ДПЗиГСЭН	Департамент профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ДЭН	дозорный эпидемиологический надзор
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖОКБ	Жалал-Абадская областная клиническая больница
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФИ	интегральный фагоцитарный индекс
ИФН	интерферон
КПФД	комбинированный препарат фиксированной дозировки
КТ	компьютерная томография
МЗ	Министерство здравоохранения

НПО «ПМ»	Научно производственное объединение «Профилактическая медицина»
НХВГ	неверифицированные хронические вирусные гепатиты
ОВГ	острые вирусные гепатиты
ОГС	острый гепатит С
ОМОКБ	Ошская межобластная клиническая больница
ОПЭ	острая печеночная энцефалопатия
ПГ	портальная гипертензия
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
ПППД	препарат прямого противовирусного действия
ПТВ	протромбиновое время
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭ	печёночная энцефалопатия
РДЦ	Республиканский диагностический центр
РКИБ	Республиканская клиническая инфекционная больница
РНК HCV	рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
РНК HDV	рибонуклеиновая кислота вируса гепатита D
РЦКВИ	Республиканский центр по контролю вирусных инфекций
РЦЭЗ	Республиканский центр электронного здравоохранения
СБП	спонтанный бактериальный перитонит
УВО	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФП	фагоцитарный показатель
ФЧ	фагоцитарное число
ХАГ	хронический активный гепатит
ХАГ с ЦП	хронический активный гепатит с переходом в цирроз печени
ХВГ	хронический вирусный гепатит
ХВГD	хронический вирусный гепатит D
ХВГВ	хронический вирусный гепатит В
ХВГС	хронический вирусный гепатит С
ХГ	хронический гепатит

ХНВГ	хронический неverifiedированный вирусный гепатит
ХПГ	хронический персистирующий гепатит
ЦАР	ЦентральноАзиатский регион
ЦГСЭН	Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦП	цирроз печени
ЭГДС	эзогастродуоденоскопия
ЯМРТ	ядерно-магнитный резонанс
ANA	антитела к ядерным антигенам
APRI	aspartate aminotransferase to platelet ratio index (отношение аспартрансферазы к количеству тромбоцитов)
AMA	антитела к митохондриальным антигенам
CDC	Centeres for Disease Control and Prevention (Центры по контролю за заболеваемостью)
EMA	European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство)
FDA	Food and Drug Administration (Управление по контролю за пищевыми и лекарственными средствами)
HAV	вирус гепатита А
Hb	гемоглобин
HBcAg	кор антиген вируса гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV	вирус гепатита В
HCV	вирус гепатита С
HDV	вирус гепатита D
HGV	вирус гепатита G
IgG, IgM	иммуноглобулины G и M
SEN	новый ДНК вирус
TTV	transfusion-transmitted virus (вирус, передаваемый через кровь)
VEGF	vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелиальных сосудов)

ВВЕДЕНИЕ

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) [185].

Установлена высокая частота формирования цирроза печени в исходе ВГС генотипа 1b [8, 22, 95]. Согласно наблюдениям других авторов, частота формирования цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), вызванным различными генотипами HCV, имеют близкие друг другу значения [110, 161]. 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 [178]. В странах СНГ цирроз печени встречается у 1% населения [32]. 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 [154] и при наличии ко-инфекции ВГВ или ВИЧ-инфекции [103, 113, 156]. Исследования применения даклатасвира, велпатасвира и софосбувира при декомпенсированном циррозе печени продемонстрировали безопасность и эффективность использования этих препаратов в данной группе пациентов [147].

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 [2, 15], 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 приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. 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 клиничко-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 клиничко-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 даклатасвира) при циррозе печени в исходе ХВГС.

Практическая значимость полученных результатов. Установлены клиничко-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

даклатасвира, 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 клинко-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 источника, в том числе, 138 иностранных.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХВГС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Вирусный гепатит С

Вирус гепатита С является основным представителем рода *Hepacivirus*, семейства *Flaviviridae*. Геном HCV заключен в нуклеокапсид, содержащий однонитевую РНК-цепь, длиной около 9600 нуклеотидов. Нуклеокапсид окружен оболочкой, в которую встроен кодируемый вирусом гликопротеин [91]. При электронной микроскопии HCV обнаруживаются частицы, имеющие сферическую форму, диаметром 50 нм [108, 146]. В геноме HCV имеются две области, одна из которых (локус «core», E1, E2/NS1) кодирует структурные белки, входящие в состав вириона (нуклеокапсид, белки оболочки вируса), другая (локусы NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b) - неструктурные белки, не входящие в состав вириона, но обладающие ферментативной активностью и, жизненно необходимые для репликации самого вируса (протеазу, хеликазу, РНК - зависимую, РНК - полимеразу). Изучение функциональной роли белков, кодируемых в неструктурной области генома HCV и участвующих в репликации вируса, имеет исключительно важное значение для создания новых лекарственных средств, которые могли бы блокировать репликацию вируса [18].

Отличительной особенностью HCV является его высокая генетическая неоднородность, гетерогонность, обусловленная быстрой замещаемостью нуклеотидов [25]. Частота спонтанной замены нуклеотидов у HCV очень высока и она составляет 10^{-2} и 10^{-3} замен на 1 нуклеотид, в год [90, 136]. Значительная генетическая гетерогенность вируса гепатита С свидетельствует о существовании разных его генотипов [44]. В настоящее время вариабельность HCV выявлена на трех структурных уровнях: первый - составляют генотипы со

степенью гомологичности около 70%; второй - субтипы, имеющие степень гомологичности от 77 до 80%; третий - составляют изоляты со степенью гомологичности от 91 до 99%. Среди них различают еще и квазивиды [25]. Квазивиды - это те же мутации в геноме HCV, но, в виде замены отдельных нуклеотидов, которые со временем приводят к образованию родственной, но, более гетерогенной популяции изолятов [105]. Особенность строения генома HCV - его высокая мутационная изменчивость и способность постоянно изменять свою антигенную структуру, что позволяет вирусу «избежать» иммунной элиминации и длительно персистировать в организме человека.

В настоящее время выделено 6 генотипов HCV и, более чем, 100 подтипов. Наиболее распространенным является генотип 1 HCV. На его долю приходится от 40 до 80% всех генотипов. В США встречаются преимущественно подтипы 1a и 1b. На долю каждого из этих подтипов приходится около трети, из числа случаев, инфекций, вызванных HCV с генотипом 1 [14, 98]. Однако их соотношение в пределах той или иной страны во многих случаях остается неизвестным [104]. В европейских странах, Турции, Японии и на Тайване наиболее распространен подтип 1b. Вирус с генотипом 2 встречается реже. На его долю приходится 10-40% числа случаев HCV-инфекции. В Индии, Пакистане, Австралии и Шотландии чаще, чем в других странах, встречается генотип 3. Генотип 4 регистрируется, преимущественно, в странах Ближнего Востока и Африки, генотип 5 - в Южной Африке, а генотип 6 - в Гонконге и Макао [44]. В России доминируют генотипы 1b и 3a [18]. В Кыргызской Республике встречаются генотипы: 1a - 16% и 1b - 39,9%, генотип 2 - 9,8%, генотип 3a - 8,5% [36]. Географические различия в распространенности изученных генотипов HCV обусловлены несколькими факторами. Географическая сегрегация генотипов 4 и 6 и филогенетическая отдаленность их от более распространенных, т.е. дивергенция вариантов вируса, все это свидетельствует о том, что основные генотипы HCV эволюционировали изолированно. И что это произошло, примерно, 500-2000 лет назад. В отличие от них, основные подтипы генотипов 1 и 2, имеют более широкое

распространение. Генетически, они менее расходятся друг от друга, что свидетельствует об относительно недавнем начале процесса их эволюции, возможно, 50-300 лет назад. Распространению этих вариантов вируса способствовала, в основном, миграция населения [159, 160, 177].

1.2. Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С

Согласно последним данным, вирусные гепатиты являются основной причиной смерти и инвалидизации больных с инфекционной патологией во всем мире [173, 185]. В 2015 г. с вирусными гепатитами было связано 1,34 млн. случаев летальных исходов, эти показатели сопоставимы с таковыми при туберкулезе и ВИЧ-инфекции [97, 173, 185]. Одной из основных причин развития хронического заболевания печени является инфекция, обусловленная вирусом гепатита С (ВГС) [72, 122].

По оценкам исследования глобального бремени заболевания, число летальных исходов, связанных с заболеваниями, вызванными ВГС, в 1990 г. составляло 333 000, в 2010 г. - 499 000 и в 2013 г. - 704 000 [89, 96, 144, 186]. По оценкам ВОЗ, в 2015 г. общее число людей, живущих с хронической ВГС - инфекцией, составило - 71 миллион (показатель глобальной распространенностью - 1%) и 399 тысяч умерли от цирроза печени или ГЦК [185]. В 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения была одобрена глобальная стратегия сектора здравоохранения (ГССЗ) по борьбе с вирусными гепатитами на 2016-2030 гг., которая предполагает уменьшение числа новых случаев инфицирования на 90%, смертности на 65% с полной ликвидацией проблемы вирусных гепатитов как угрозы для общественного здравоохранения к 2030 г. [48, 97]. Для достижения этих целевых показателей ГССЗ рекомендует наращивать применяемые профилактические мероприятия и внедрять новые программные компоненты, такие как тестирование и лечение [29].

Инфекцию, обусловленную ВГС, выявляют во всех субъектах Российской Федерации [11, 41, 121]. Согласно экспертной оценке, число выявленных

случаев развития хронического гепатита С в Российской Федерации превышает 1,9 млн. более 60% заболевших - это трудоспособные люди в возрасте 20-40 лет [41, 42, 148]. В Кыргызской республике среди здоровой популяции по данным обследования донорской крови, инфицированность ВГС составляет 4%, или 220 тыс. человек. Преобладает среди населения в возрастной группе 41-50 лет (30,4% от общего числа случаев) [22].

Цирроз печени (ЦП) - важная медицинская и социальная проблема [6]. По сведениям ВОЗ, в 2010 г. в мире от ЦП умерли практически 100 тыс. человек [23, 124]. Согласно данным исследователей среднемировая смертность при ЦП составляет 22,0 на 100 тыс. населения. Наиболее высокие показатели регистрируют в Молдове и Египте (72,0-73,0 на 100 тыс. населения), наименее высокие - в Ирландии (8,2 на 100 тыс. населения) [50, 124]. В США ЦП занимает 8-е место среди основных причин смерти [101]. В Восточном Китае, несмотря на снижение летальности с 50,39 до 35,44% за 10-летний период, уровень ее довольно высок, что определяет актуальность проблемы [142]. Как правило, основные этиологические факторы ЦП - гепатотропные вирусы и алкоголь. Показатели смертности при алкогольном ЦП в экономически развитых странах превосходят таковые при ЦП вирусного генеза. В Португалии в период с 2003 по 2012 г. 76% больных ЦП составили пациенты с алкогольными гепатитами [158]. В Швеции также самой частой причиной развития ЦП (у 58% больных) служит чрезмерное потребление алкоголя [116]. В России ЦП ответственен за 47,2 тыс. (2%) всех случаев смерти в год и находится на 7-м месте среди причин смерти [6, 20]. По данным М. В. Маевской [19], основными этиологическими факторами ЦП являются гепатотропные вирусы В, С, D и алкоголь. Первое место занимает алкогольный ЦП (около 40%), второе - вирусные заболевания печени (28%) [26, 35].

Цирроз печени - диффузный процесс, характеризующийся фиброзом, формированием узлов - регенератов и сопровождающийся нарушением архитектоники органа [31]. Рубцовая ткань в печени всегда имеет одинаковое клеточное строение. Миофибробластоподобные клетки продуцируют

фиброзную ткань в печени независимо от этиологического фактора. Активированные звездчатые клетки являются основным источником образования миофибробластов, однако дополнительными источниками фиброгенных клеток могут быть пребилиарные фибробласты, костный мозг, клетки образовавшиеся в результате дифференцировки эпителиальных клеток [8]. Процесс активации звездчатых клеток состоит из двух основных этапов: инициации (так называемого предвоспалительного этапа) и пролонгации (perpetuation - сохранение) [86]. Инициация представляет собой ранние изменения экспрессии генов и фенотипа, что определяется клеточным ответом на цитокины и стимулы, в то время как этап пролонгации возникает в результате ответа на эти стимулы, который поддерживает активированный фенотип и способствует прогрессированию фиброза. Инициация в основном возникает в результате паракринной стимуляции, в то время как пролонгация вовлекает ауто - и паракринную системы. Ранние изменения в звездчатых клетках являются результатом паракринной стимуляции со стороны окружающих клеток, таких как синусоидный эндотелий, купферовые клетки, гепатоциты и тромбоциты. Раннее поражение эндотелиальных клеток стимулирует продукцию клетками фибриноектина, которые в свою очередь активируют звездчатые клетки [84]. Вероятно, эндотелиальные клетки также принимают участие в трансформации TGF- β из латентной в активную, профиброгенную, форму. Эндотелиальные клетки синуса, в норме имеющие поры для двустороннего транспорта растворенных веществ из синусоидальной крови к паренхимальным клеткам и обратно, могут быстро терять поры в ответ на поражение и синтезировать провоспалительные вещества, включая молекулы межклеточной адгезии I типа, VEGF и адгезивные молекулы [51, 145]. Одновременно со звездчатыми клетками они активируют ангиогенные пути в ответ на гипоксию, связанную с местным поражением и малигнизацией [52, 128, 145, 181]. Гепатоциты как самые многочисленные клетки печени являются потенциальным источником фиброгенных липидных пероксидаз. *In situ* наблюдается взаимосвязь между

присутствием альдегида и экспрессией гена коллагена звездчатыми клетками, а пероксидазы стимулируют синтез коллагена культивируемыми звездчатыми клетками [170]. Стеатоз при неалкогольной болезни печени и вирусном гепатите С коррелирует с повышенной активацией звездчатых клеток и образованием соединительной ткани, потому что жировая ткань является мощным источником липидных пероксидаз [168].

Помимо генетически обусловленных механизмов развития фиброза, общих при всех заболеваниях печени у человека и в экспериментальных моделях, были выявлены механизмы, специфичные для некоторых заболеваний, в частности для ВГС и неалкогольного стеатогепатита. На основании выявления предполагаемых рецепторов ВГС индуцирует пролиферацию звездчатых клеток и высвобождение медиаторов воспаления [106]. С - вирусный протеин E2 может напрямую взаимодействовать с CD81, рецепторам плазматической мембраны звездчатых клеток [59]. В культуре клеток гепатоциты, поддерживающие репликацию вируса, выделяются паракринными факторами, которые также стимулируют звездчатые клетки [109]. В печени, пораженной ВГС, происходит индукция синтеза хемокинов и их рецепторов, что стимулирует рекрутинг лимфоцитов [172]. Белки ВГС также могут напрямую воздействовать на синусоидальный эндотелий [107]. Реакция протоков с распространением на воротную вену коррелирует с прогрессированием фиброза [85]. Стеатоз и апоптоз при ВГС могут ускорить фиброз, даже у пациентов без алкогольного стеатогепатита, стеатоз оказался определяющим фактором прогрессирования фиброза при ВГС [129, 169].

Цирроз печени является мировой проблемой здравоохранения. В подавляющем большинстве случаев диагноз «цирроз печени» служит показанием для госпитализации и составляет значительную часть смертности в структуре заболеваний печени. Распространенность цирроза печени в США составляет только 0,15% населения, что является косвенным свидетельством недооценки клинической симптоматики цирроза. Приблизительно в 1% случаев цирроз становится находкой при аутопсии. В европейских странах

распространенность цирроза печени такая же как в США; а в большинстве азиатских и африканских стран эти показатели значительно выше. По данным Российских исследователей, в структуре циррозов печени вирусное поражение занимает второе место после алкогольного [17]. ХВГС - одна из ведущих причин формирования цирроза печени [7, 27, 42, 47]. Причины развития цирроза печени во многом зависят от страны проживания. Так в западных странах ведущими причинами цирроза печени являются злоупотребление алкоголем, хроническая HCV-инфекция. В Японии, например, HCV-инфекция имеет широкое распространение и считается основной причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Цирроз печени развивается у 25% пациентов с хронической HCV-инфекцией в течение 20 лет [133, 175]. При изучении больных циррозом печени (n=100) HVC-инфекция выявлена у 27,0%. Среди больных ЦП генотип 1b HCV превалирует [2, 15]. При ХВГС, если заражение произошло в возрасте 20-30 лет, ЦП развивается приблизительно у каждого пятого, а при инфицировании старше 50 лет частота этого исхода намного возрастает. Факторами риска развития цирроза является инфицирование в пожилом возрасте, мужской пол, злоупотребление алкоголем, иммунодефицит, при наличии коинфекции ВГВ и (или) ВИЧ - инфекции, особенно когда отсутствует доступ к антиретровирусной терапии (АРТ); а также поздняя диагностика HCV-инфекции [14, 113, 154]. Вероятность развития цирроза печени у больных хроническим гепатитом С колеблется от 4-7% в течение первых 20 лет после инфицирования, до 20-45% после 40 лет, в среднем 25% [28]. В результатах других исследователей риск развития цирроза печени в течение последующих 20 лет составляет 15-30% [2, 15, 80]. По данным ВОЗ в мире около 350 тысяч пациентов ежегодно умирает от причин, обусловленных ХВГС [83]. Независимо от этиологии ЦП становится причиной смерти пациентов, как правило, в связи с развитием одного или нескольких осложнений: кровотечения, энцефалопатии, инфекционных осложнений (пневмония, спонтанный бактериальный перитонит, мочевые инфекции) [35,

116]. Для лечения осложнений ЦП требуется использовать значительные ресурсы системы здравоохранения [34, 50, 116].

При ВГС РНК - содержащий вирус не способен интегрировать в ядро гепатоцита, тем не менее развитие ГЦК при HCV-инфекциях происходит вследствие воспалительно-дегенеративных процессов и всегда, как считалось, на фоне цирротических изменений печени. Однако появились данные, что ГЦК при HCV-инфекции, хотя редко, может развиваться при отсутствии цирроза печени [64]. На ретроспективно прослеженной группы больных, инфицированных HCV-инфекцией при гемотрансфузии, показано, что ЦП развивался через 20-25 лет, а ГЦК на его фоне через 5-10 лет. В последнее десятилетие отмечается рост распространенности ГЦК среди населения. Только в западных странах показатель новых случаев ГЦК составляет 1-30 заболеваний в год на 100 000 жителей. Причиной роста ГЦК является увеличение продолжительности жизни, так и улучшение методов ее диагностики [10]. При коинфекции ВГВ/ВГС повышает риск ГЦК, однако причины этого не вполне объяснимы [176].

1.3. Клинико-лабораторная характеристика цирроза печени

Клинико-лабораторные показатели при циррозе печени исходе хронических вирусных гепатитов зависят от активности процесса в печени [14]. Выделяет активный и неактивный ЦП. Активная фаза цирроза печени характеризуется клиническими, биохимическими и морфологическими признаками высокой активности патологического процесса в печени и более или менее быстрым развитием портальной гипертензии и печеночной недостаточности, что обычно оказывает существенное влияние на продолжительность жизни больного. Морфологическая активная фаза ЦП характеризуется массивным некрозом гепатоцитов, выраженной лимфоцитарно-клеточной инфильтрацией паренхимы фиброзной ткани, в связи с чем отсутствует четкая граница между паренхимой печени и фиброзной

тканью [28]. Если на фоне четкой морфологии цирроза не выявляются воспалительные изменения с нарастанием АЛТ, отсутствует синдром холестаза, то ЦП неактивный [12].

Диагноз ЦП не предоставляет трудностей на стадии выраженных клинических и лабораторных признаков. Гораздо сложно диагностировать ЦП при длительном бессимптомном течении заболевания, что довольно часто наблюдается при ХВГ. Цирроз печени с латентным течением имеет место у 15-20% больных. В начальной стадии удельный вес этой формы намного выше [5]. По данным некоторых исследователей среди пациентов ХВГ (110 пациентов) диагноз ЦП выставлен при первичном обращении к врачу в 57,7% [34].

При медленно прогрессирующем варианте болезни, наиболее часто, в начальной стадии ЦП больной жалуется на умеренные боли в правом подреберье, редкие носовые кровотечения, переходящую субиктеричность склер, периодический легкий кожный зуд. Иногда наблюдается субфебрильная температура [14].

В стадии выраженной клиники все симптомы нарастают. У пациентов появляются упорное вздутие живота, частые желудочно-кишечные расстройства, тошнота, рвота. Отмечается постоянное и прогрессирующее увеличение живота. Расширены вены передней стенки живота - «голова медузы». Параллельно развиваются отеки, чаще на ногах. Нередки ректальные кровотечения из расширенных геморроидальных вен. Развиваются интоксикация, астения, «печеночная лень». Отмечаются «малые печеночные знаки» [14, 25].

К характерным симптомам прогрессирующего ЦП относится постепенное развитие следующих признаков: телеангиоэктазия (расширение капилляров венул); артериальные сосудистые «звездочки» (расширенный центральный сосуд с отходящими мелкими кровеносными сосудами); пальмарная эритема; трещины в углах рта; пигментация и шелушение кожи (дефицит витаминов группы В); феминизация у мужчин (изменение оволосенения на лобке, гинекомастия, атрофия яичек), а у женщин - аменорея [12, 28].

Увеличенная печень плотная на ощупь; уплотнена и увеличена селезенка. Обычно спленомегалию сопровождает цитопенический синдром: тромбоцитопения, лейкопения, анемия («гиперспленизм»). В его патогенезе первостепенное значение придается повышенному депонированию и разрушению клеток крови в селезенке. У больного постепенно развивается похудание вплоть до кахексии [12, 14].

В стадии декомпенсации ЦП наблюдаются поражения различных органов. Возникают гепаторенальные, гепатолегочные, гепатопанкреатические и другие синдромы [14, 28].

Для характеристики тяжести и клинических проявлений стадии цирроза печени в последние годы широко используется классификация Child-Pugh, основанная на количественной оценке наиболее важных в прогностическом отношении клинических проявлений цирроза печени: асцита, энцефалопатия, уровня билирубина и альбумина в сыворотке крови и значения протромбинового времени. Выраженности каждого из этих признаков присваивается определенный бал (от 1 до 30). Сумма баллов всех признаков соответствует трем классам тяжести течения цирроза печени:

- класс А (легкая степень тяжести) - 5-6 баллов;
- класс В (среднетяжелое течение) - 7-9 баллов;
- класс С (тяжелое течение) - 10-15 баллов.

При известных допущениях можно считать, что класс А по Child-Pugh, соответствует стадии компенсации ЦП, класс В - стадии субкомпенсации, а класс С - стадии декомпенсации [8]. Более простые и удобные на практике оценки критериев Child-Pugh: А - хороший прогноз, В - умеренное ухудшение, С - плохой прогноз [4] (табл. 1.3.1).

Возможность точной оценки фиброза печени не идеальна. Биопсия печени - инвазивная процедура, хотя она еще признается «золотым стандартом», при отборе образцов не исключены ошибки [57]. Гистологическое исследование биоптата печени для верификации фиброза, из-за высокой, но в условиях ограниченных ресурсов этот метод не получил широкого распростра-

Таблица 1.3.1 - Классификация степени тяжести цирроза печени (по Child-Pugh; с изменениями)

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	небольшой	умеренный или большой
Энцефалопатия	нет	небольшой или умеренная	умеренная или выраженная
Уровень билирубина (мкмоль/л)	<35	35-50	>50
Уровень альбумина, г/л	>35	28-55	<28
Протромбиновое время (в сек.) или ПТИ %	1-3 80-60	4-6 60-40	>6,0 <40

нения из-за высокой стоимости, инвазивности, дискомфорта пациента, риска осложнений и ошибок при получении образца; кроме того, для интерпретации патоморфологических результатов требуется опытный персонал. Разработан ряд систем балльной оценки результатов биопсии печени, из которых особенно широко используется система METAVIR [86].

Прогрессирование фиброза является нелинейным и ускоряется с усилением воспаления и фиброза [151]. В целях упрощения фиброз может быть оценен как прогрессирование на 1 единицу по шкале METAVIR каждые 5 лет (табл. 1.3.2). Прогрессирование ускоряется у пациентов с высоким употреблением алкоголя и с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, у пациентов, инфицированных ВГС в более старшем возрасте. У пациентов с распространенным фиброзом и циррозом имеется риск развития декомпенсации печени и ГЦК [148]. Частота развития ГЦК существенно возрастает также у пациентов с количеством тромбоцитов менее 10^6 [125].

Однако возрастает интерес к неинвазивным маркерам фиброза, которые позволят проводить более частые исследования и избежать рисков, связанных с чрескожной биопсией [45]. В настоящее время имеются неинвазивные тесты на

Таблица 1.3.2 - Шкала METAVIR для оценки результатов биопсии печени [25]

Стадии по шкале METAVIR	F0	F1	F2	F3	F4
Определение	Фиброз отсутствует	Портальный фиброз без образования септ	Портальный фиброз с септами	Многочисленные септы без цирроза	Цирроз

фиброз печени, основанные на анализе крови и визуальных методах обследования печени, которые могут быть более подходящими для страны с низким и средним уровнем доходов. Были предприняты многочисленные попытки выделить серологические маркеры в качестве неинвазивных методов диагностики фиброза печени [60, 65, 83, 157]. К ним относятся сывороточные тесты, такие как индекс соотношения аминотрансферазы и тромбоцитов (APRI), показатели FIB-4, которые измеряют не прямые маркеры фиброза, такие как АЛТ, АСТ и число тромбоцитов - тесты, которые имеются во всех учреждениях, где проводится для лечения пациентов с ВГС-инфекцией. В настоящее время эти разработки включает попытки измерить метаболическую активность клетки, визуализировать печеночную рубцовую ткань и/или непосредственно отобразить или подсчитать количество фиброгенных клеток [123]. Наилучшей разработкой в этой области признан «Фиброскан» - неинвазивный прибор, напоминающий ультразвуковой датчик, который при прикладывании к правому верхнему квадрату измеряет эластичность печени [179]. Достоверность метода снижается при больших отложениях жировой ткани, как например, у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (табл. 1.3.3). Исследователи отмечают хорошее распознавание цирроза еще в ранних стадиях, причем достоверность этого метода может быть увеличена при одновременном использовании с другими неинвазивными серологическими пробами [149].

Таблица 1.3.3 - Отдельные неинвазивные тесты для оценки стадии фиброза печени [66]

Исследование	Параметры	Необходимые условия
APRI	АСТ, тромбоциты	Простые сывороточные и гематологические исследования
FIB-4	Возраст, АЛТ, АСТ, тромбоциты	Простые сывороточные и гематологические исследования
FibroTest	ГГТП, гаптоглобин, билирубин, А1-аполипопротеин, α 2-макроглобулин.	Специализированные тесты Исследование в назначенных лабораториях
FibroScan	Транзиентная эластография	Специальное оборудование

1.3.1. Портальная гипертензия

Портальная гипертензия является распространенным клиническим синдромом, определяемым патологическим повышением давления в воротной вене, при котором градиент давления между воротной нижней полой венами повышает нормальное значение (от 1 до 5 мм рт. ст.). При увеличении ГПВД более 10-12 мм рт. ст. могут развиваться осложнения портальной гипертензии [61]. Внутрпеченочный блок оттока крови более чем в 90% наблюдений развивается как следствие цирротических изменений в печени [21].

Важность данного синдрома определяется частым развитием его тяжелых осложнений: массивных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в результате разрыва варикозно-расширенных пищеводно-желудочных вен и портальной гипертензивной гастропатии; асцита; почечной дисфункции; печеночной энцефалопатии, артериальной гипоксемии, нарушение метаболизма лекарственных препаратов или эндогенных веществ разрушаемых в печени, бактериемии и гиперспленизма [100].

У больных циррозом печени ПЭ является результатом комбинации печеночно-клеточной недостаточности и портосистемного шунтирование крови, вызывают отек и функциональные нарушения асцит [9, 99, 100]. Формирование портосистемного коллатерального кровотока - одно из основных осложнений портальной гипертензии. Образование коллатералей - сложный процесс, включающий открытие, расширение и гипертрофию существующих в организме сосудистых каналов [44]. Коллатерали появляются в ответ на повышение портального давления. Для формирования портосистемных коллатералей варикозного расширения пищеводно-желудочных вен должен быть достигнут минимальный пороговый ГПВД в 10 мм рт. ст. [131, 143]. Кроме повышенного портального давления на образование портосистемных коллатералей при портальной гипертензии влияет VEGF-зависимый процесс ангиогенеза, который значительно ослабляется в результате блокады сигнального пути VEGF/ VEGF - рецептор 2 [54, 118].

Портальная гипертензия является практически неизбежным осложнением цирроза печени. Средняя распространенность варикоза расширенных вен в исследованиях составила 55%; в исследованиях, включающих главным образом компенсированных пациентов - 48%, а среди преимущественно декомпенсированных пациентов, - 61% [67, 184]. В исследованиях установлено, что скорость прогрессирования варикозного расширения пищеводных вен составляет от 0,05 до 0,20 в год (в среднем 0,12) [115, 134, 174]. Различают четыре степени увеличения варикозных вен пищевода:

I ст. - расширенные вены не выходят за пределы слизистой оболочки пищевода;

II ст. - единичные малоизвитые расширенные вены диаметром менее 5 мм вдаются в просвет пищевода, но незначительно его сужают;

III ст. - сильно извитые, узловатые вены диаметром более 5 мм значительно выдаются в просвет пищевода, суживая его;

IV ст. - просвет пищевода практически полностью заполнен узловатыми извитыми венами, выявляются признаки угрожающего кровотечения [3].

Ежегодный риск возможности кровотечения у больных с ЦП при I степени увеличения вен пищевода составляет 5%, II-III степени - 15%, при более значительных изменениях до 30% [38]. Разрыв варикозных узлов пищевода является причиной от 60 до 70% всех кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с портальной гипертензией. Средняя продолжительность острого варикозного кровотечения составляет около 18 ч. Активное лечение позволяет добиться остановки кровотечения в течение 24 часов после поступления в стационар в 80% случаев. Активное кровотечение на момент эндоскопии, бактериальные инфекции, ГПВД более 20 мм рт. ст., гематокрит, уровень аминотрансферазы, класс по Child-Pugh и ТТВ являются важными прогностическими показателями неудачи при контроле кровотечения [68, 143]. Ввиду того что иногда бывает трудно установить истинную причину смерти (то есть от кровотечения либо печеночной недостаточности или другого неблагоприятного события), любую смерть, возникшую в течение 6 недель после поступления пациента с варикозным кровотечением в стационар, принято считать обусловленной кровотечением. Снижение ГПВД более чем на 20% исходного значения уменьшает риск повторных кровотечений, асцита, первичного бактериального перитонита [49, 68]. Кровотечения составляют около 13% среди основных причин смерти от ЦП [13].

УЗИ позволяет визуализировать воротную вену и ее крупные ветви (верхнюю и нижнюю мезентериальную, селезеночную, желудочную вены), а также нижнюю полую вену. Следует помнить, что при ПГ поперечный диаметр воротных вен мало зависит от давления в портальной системе, поэтому ультразвуковая диагностика ПГ основана не столько на оценке диаметра воротной вены, сколько на результатах доплеровского УЗИ и спектрального анализа кровотока [46].

1.3.2. Асцитический синдром

Асцит - это накопление жидкости в брюшной полости. Наиболее часто 75-85% синдром встречается при циррозе печени [1, 25].

Пусковым механизмом является ПП и связанный с ней застой крови в системе воротной вены, приводящей к нарушению гемодинамических и метаболических механизмов. При этом вырабатывается комплекс факторов, способствующих возникновению асцита. Сюда относится гипоальбуминемия, влияющая на снижение онкотического давления крови; активация симпатической нервной системы, повышение секреции ренини-ангиотензин-альдестероновой системы и ряд других механизмов. Все они приводят к снижению эффективности почечного кровотока. В результате происходит задержка натрия и воды в организме. Этот процесс сопровождается увеличением объема циркулирующей плазмы и переходом части жидкости в межклеточное пространство и брюшную полость. Кроме того, из-за обструкции синусоидов и вен формированию асцита способствует усиленное образование лимфы (компенсаторный механизм), избыток которой пропотевает в брюшную полость через глиссонову капсулу. Помимо этого, в брюшную полость активно переносится жидкость через капилляры брюшины [14, 16].

Асцитическая жидкость при циррозе печени обычно прозрачная, янтарно-желтого цвета. У 70% больных общая концентрация белка в асцитической жидкости составляет менее 2,5 г/дл. Приблизительно на 50% он представлен альбумином [8]. Общая концентрация белка в асцитической жидкости хорошо коррелирует с портальным давлением. Она снижается в течение заболевания печени параллельно увеличению портального давления [73, 150]. У больных с низкой концентрацией белка в асцитической жидкости обычно развивается спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Макрофаги асцитической жидкости синтезируют вазодилататоры (например, NO, фактор роста эндотелия сосудов) [37]. Кроме того, в асцитической

жидкости отмечается более высокая, чем в плазме, концентрация лептина и фактора роста эндотелия сосудов [61, 62].

Спонтанный бактериальный перитонит представляет инфицированный асцит при отсутствии повреждения целостности желудочно-кишечного тракта и поступлении в брюшную полость содержимого ЖКТ (табл. 1.3.2.1). СБП - частое (но не всегда диагностируемое) и тяжелое осложнение ЦП у пациентов с асцитом. Развивается при циррозе класса С по Child-Pugh. Частота встречаемости от 4 до 30% [24].

Таблица 1.3.2.1 - Частота клинических признаков спонтанного бактериального перитонита [55]

Симптом	Частота
Боль в животе	76-82%
Лихорадка	69-82%
Рвота	10-14%
Нарушение сознания	15-20%
Диарея	10-11%
Парез кишечника	6-8%
Шок	3-10%

Развитие перитонита связывают с низким содержанием белка в асцитической жидкости. Отмечено, что при низкой концентрации белка 10 г/л и ниже возможность развития СБП возрастает в 6-10 раз. Риск инфицирования асцитической жидкости особенно высок при снижении в сыворотке крови уровня альбумина <27 г/л, удлинении протромбинового времени >12 с, повышении билирубина >42,7 мкмоль/л, тромбоцитопении <98 X10⁹/л и наличии ПЭ [130].

Основным резервуаром возбудителей, вызывающих перитонит, является толстый кишечник. Бактериemia развивается путем транслокации кишечной микрофлоры сначала в лимфатическую систему, затем - в

кровоток. В асцитической жидкости преобладает грамотрицательная микрофлора (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и реже другие), но не исключается и грамположительная [14].

В исследованиях было показано, что у больных ВГВ и ВГС в процессе хронизации отмечается повышенное поступление путем транслокации эндотоксина грамотрицательных бактерий из ЖКТ в системный кровоток. Системная эндотоксинемия выявлена в 69% случаев у пациентов с ХВГВ и 83,8% с ХВГС, что превышает показатели здоровых лиц (31,25%). Повышенное содержание эндотоксина в крови сопровождалось уменьшением концентрации антител к эндотоксину на фоне развития дисбиотических реакций в кишечнике [33, 39].

В зависимости от особенностей бактериальной флоры, высеваемой из асцитической жидкости, и количества полиморфно-ядерных лейкоцитов в настоящее время выделяют несколько вариантов инфицированного асцита (табл. 1.3.2.2).

Таблица 1.3.2.2 - Классификация инфицированных асцитов [56]

Тип инфекции	Количество нейтрофилов в 1 мкл асцитической жидкости	Результаты посева асцитической жидкости
Спонтанный бактериальный перитонит	>250	Положительный (обычно мономикробный)
Мономикробный ненейтрофильный бактериальный асцит	<250	Положительный
Культуронегативный нейтрофильный асцит	>250	Отрицательный
Полимикробный бактериальный асцит	<250	Положительный
Вторичный бактериальный перитонит	>250	Положительный (полимикробный)

При мономикробном ненейтрофильном бактериальном асците, несмотря на отчетливый бактериальный рост, диагностически значимое увеличение нейтрофилов в асцитической жидкости отсутствует (менее 250 клеток/мкл). Этот вариант встречается у пациентов с менее тяжелым поражением печени. У 62% больных асцитическая жидкость самопроизвольно становится стерильной [13]. Для культуронегативного нейтрофильного асцита характерна обратная ситуация: посев асцитической жидкости не сопровождается бактериальным ростом, но числа нейтрофилов в ней превышает 250 в 1 мкл. В этом случае необходимо исключать другие причины нейтрофильного асцита, таких как карциноматоз брюшины, панкреатит, туберкулезный перитонит и др. Больные с доказанным культуронегативным нейтрофильным асцитом должны наблюдаться как больные с СБП [13].

При значительном скоплении жидкости в брюшной полости иногда выявляется правосторонний плевральный выпот, обусловленный пропотеванием асцитической жидкости в плевральную полость через дефекты в диафрагме [43].

1.4. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С

Хронический гепатит С относится к основным причинам развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при отсутствии своевременного лечения. Достижение устойчивого вирусологического ответа ассоциировано со значимым снижением смертности пациентов с HCV-инфекцией [57]. У пациентов с циррозом печени остается минимум времени для лечения, в их случае отсутствие терапии приводит к самым неблагоприятным последствиям, а достижение УФО, наоборот, приносит ощутимую пользу. Лечение ВГС-инфекции необходимо начинать до перехода заболевания в стадию декомпенсации, после развития, которой задача лечения пациента

сильно усложняется, к тому же некоторые препараты для лечения ВГС-инфекции при назначении в эту стадию могут вызвать тяжелое поражение печени и даже привести к гибели пациента [186]. В то же время возможности противовирусной терапии на стадии выраженного фиброза и ЦП, а также при наличии ряда сопутствующих заболеваний долгое время были ограничены, так как стандартом терапии являлся пег-ИФН в сочетании с рибавирином. При лечении пациентов с циррозом печени схемами на основе интерферона необходимо проводить регулярные клинические обследования и мониторинг сывороточного билирубина, альбумина и показателей коагулограммы с целью своевременного выявления признаков декомпенсации болезни [117]. Использование у таких пациентов схем лечения, содержащих интерферон, сопряжено с повышенным риском развития побочных эффектов, поэтому рекомендовалось добавление в терапию стимуляторов кроветворения, если эти препараты имеются в наличии [82]. Помимо выраженных нежелательных явлений (повышение температуры тела, астенический синдром, депрессия, уменьшение количества тромбоцитов и лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина и т.д.) и наличия противопоказаний (аутоиммунные заболевания, детский возраст, сопутствующая иммуносупрессивная терапия), ПВТ с применением пег-ИФН характеризовалась низкой частотой достижения УВО [32].

ВОЗ рекомендует использовать для лечения лиц с хронической ВГС-инфекцией в возрасте 18 лет и старше пангенотипные комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ПППД).

Препараты прямого противовирусного действия рассматриваются как пангенотипные, если они обеспечивают высокую эффективность лечения по всем шести основным генотипам ВГС. Продолжающееся существенное снижение стоимости ПППД дало возможность для активного развертывания программ лечения в ряде стран с низким и средним уровнем дохода [147].

Для взрослых пациентов с компенсированным циррозом печени можно применять следующие пангенотипные комбинации:

- софосбувир/велпатасвир, 12 недель;

- глекапревир/пибрентасвир, 12 недель;
- софосбувир /даклатасвир, 24 недель;
- софосбувир /даклатасвир, 12 недель.

Глекапревир/пибрентасвир - длительность курса лечения для лиц с ВГС генотипа 3, получавших в прошлом интерферон и/или рибавирин, должна составлять 16 недель. Софосбувир /даклатасвир, 12 недель, может использоваться в странах с известным распределением генотипов, где распространенность генотипа 3 <5% [29].

Софосбувир/велпатасвир - это комбинированный препарат фиксированной дозировки (КПФД), включающий пангенотипный ингибитор NS5A. Препарат был одобрен на уровне FDA и EMA в 2016 г. В клинических испытаниях он продемонстрировал высокую эффективность при инфекциях с генотипами 1-6, при коинфекции ВИЧ/ВГС, у наркозависимых, получающих опиоидную заместительную терапию, и у лиц с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени [77, 163, 164, 165, 166]. В объединенной группе пациентов с циррозом печени, ранее проходивших и не проходивших лечение, которые получали софосбувир/велпатасвир в течение 12 недель, сводные уровни УВО для случаев с генотипами 1, 2 и 4 составили соответственно, 90%, 86% и 88%. Сводный уровень УВО в случаях с генотипом 3 составил для пациентов, ранее не проходивших лечение - 97%, у ранее леченных - 90%. В одном дополнительном исследовании был продемонстрирован уровень УВО 100% для генотипа 5 (n=13) и генотипа 6 (n=20) после 12 недель лечения [161].

Глекапревир/пибрентасвир - это КПФД, включающий пангенотипный ингибитор протеазы NS3/4A в сочетании пангенотипным ингибитором NS5A. Препарат был одобрен на уровне FDA и EMA в 2017 г. В клинических испытаниях глекапревир/пибрентасвир демонстрируют высокую эффективность при инфекциях с генотипами 1-6 при компенсированном циррозе печени, в том числе у лиц с почечной недостаточностью и на терминальных стадиях поражения почек. Этот препарат противопоказан для

лиц с декомпенсированным циррозом (класс С по Child-Pugh). В объединенной группе пациентов с компенсированным циррозом печени, ранее проходивших и не проходивших лечение, которые получали глекапревир/пибрентасвир в течение 12 недель, уровни УВО превысили 94% для случаев с генотипами 1, 2, 3, 4 и 6. Удалось добиться УВО при лечении двух пациентов с инфекцией генотипа 5 [74, 78, 92, 93, 94, 95, 110].

Софосбувир/даклатасвир. Даклатасвир, ингибитор NS5A, который был оценен в комбинации с софосбувиром, был одобрен для применения на уровне ЕМА в 2014 г. и FDA в 2015 г. В клинических испытаниях показана высокая эффективность комбинации даклатасвира и софосбувира при инфекциях с генотипами 1-4 у лиц с декомпенсированным поражением печени, при коинфекциях ВИЧ/ВГС [53, 69, 153, 167]. Также исследователями доказано, что комбинация софосбувир/даклатасвир эффективно при инфекциях с генотипами 5-6 [152]. В объединенной группе пациентов, которые получали софосбувир/даклатасвир в течение 12 недель, уровни УВО превысили 93% для случаев с генотипами 1 и 2. Уровни УВО при инфекциях с генотипом 3 были низкими - от 79% до 82%. Однако после 24 недель лечения уровни УВО повысились до 90%. В одном из обсервационных исследований представлены данные о генотипах 5 и 6, а в клинических описаниях из Египта приведена информация о генотипе 4. У одного пациента с циррозом печени и инфекцией с генотипом 5 удалось добиться УВО на фоне приема софосбувира/даклатасвира в течении 12 недель. Среди пациентов с циррозом печени, инфицированных вирусом с генотипом 4, уровни УВО превышали 98% после 12 недель лечения [141].

Для лечения подростков в возрасте 12-17 лет или массой тела не менее 35 кг с хронической ВГС-инфекцией ВОЗ рекомендует:

- софосбувир/ледипасвир в течение 12 недель, для генотипов 1, 4, 5 и 6;
- софосбувир/рибаверин в течение 12 недель, для генотипа 2;
- софосбувир/рибаверин в течение 24 недель, для генотипа 3.

Данная рекомендация при отсутствии цирроза печени, для ранее проходивших лечение и при компенсированном циррозе печени длительность лечения 24 недели. Основной доказательной базой в поддержку клинических рекомендаций для подростков в возрасте 12 лет и старше послужили два исследования, использованные как обоснование регуляторного одобрения этих комбинаций, а также обширная фактическая база по испытаниям ПППД среди взрослых [162, 178, 180]. Не было зафиксировано каких-либо серьезных неблагоприятных эффектов, которые могли бы привести к прекращению лечения или о сколько-нибудь значительных отклонениях в результатах лабораторных исследований. В этой работе также было сообщено об улучшении качества жизни после достижения УВО, в частности в плане социального функционирования и школьной успеваемости [102].

До нормативного одобрения использование ПППД для детей и подростков, инфицированных ВГС, стандартом оказания помощи было назначение двойной терапии пегилированным интерфероном и рибаверином в течении 24 недель для генотипов 2 и 3; и в течении 48 недель - для генотипа 1 и 4. Применение данной комбинации позволила добиться уровня УВО примерно 52% у детей, инфицированных генотипами ВГС 1 и 4; 89% при инфекциях с генотипами 2 и 3. Однако лечение сопровождалось значительными побочными эффектами [75, 76, 111, 120, 132, 138, 139, 140, 155].

В настоящее время единственным лицензированным и одобренным вариантом лечения для детей младше 12 лет является пегилированный интерферон альфа - 2а или альфа - 2б в инъекциях в сочетании с приемом рибаверина два раза в день в течении 24-48 недель в зависимости от генотипа ВГС [75, 76, 111, 120, 132, 138, 139, 140, 155]. Применение пегилированного интерферона и рибаверина сопровождается со значительным, в ряде случаев потенциально необратимыми побочными явлениями, сохраняющимися после завершения терапии, такими как гипертиреоз, диабет 1-го типа, офтальмологические осложнения и задержка роста [58, 87, 111, 126, 137, 138, 180].

Регулярное обследование и наблюдение за прогрессированием болезни, включая отслеживание признаков развития ГЦК, являются важной частью оказания помощи пациентам с циррозом, обусловленным ВГС. Пациенты с циррозом печени (в том числе и те, у которых был достигнут УВО) подлежат скринингу на ГЦК с проведением ультразвукового исследования и/или определением уровня АФП каждые 6 месяцев, а также должны каждые 1-2 года проходить эндоскопическое обследование для исключения варикозного расширения вен пищевода [30, 88].

Таким образом, сведения, приведенные в обзоре литературы, позволяют сделать ряд заключений:

- цирроз печени в исходе ХВГС представляют серьезную проблему для здравоохранения во всем мире, что обусловлено повсеместным распространением и ростом данной формой заболеваемости;

- цирроз печени является полиэтиологической патологией, что определяет необходимость их целенаправленной верификации для обеспечения эффективной терапии и профилактики;

- поскольку территория Кыргызской Республики относится к высокоэндемичным регионам по ХВГС, при этом отсутствие сведений об этиологической структуре цирроза печени и особенностях клинического течения, наличие неоднозначных подходов к терапии 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), референс-лаборатории 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.

При сборе информации особое внимание обращено на наличие сопутствующих заболеваний у обследуемых больных, парентеральных

вмешательств в анамнезе и, ранее перенесенные, вирусные гепатиты, материально-бытовые условия семьи, контакт с больными острыми и хроническими формами ВГ, в семье, или медицинских учреждениях, при хирургических операциях (Таблица. 2.1).

Таблица 2.1 - Материалы, методы и объекты исследований

№	Материалы исследования	Объект и методы исследования	Период исследования годы
1.	Годовые отчеты ДПЗиГСЭН (форма №1)	Заболеваемость ВГ, ХВГ, ХВГС, цирроз печени	2000-2019
2.	Годовые отчеты РЦЭЗ (формы №12, №14)	Заболеваемость ХВГС, летальность от цирроза печени и гепатокарциномы	2000-2019
3.	Истории болезни, амбулаторные карты, сыворотки от больных ВГ (ОМОКБ, ЖОКБ, НПО «ПМ»)	Госпитализированные больные, диспансеризация, биохимический мониторинг	2000-2019
4.	Клинико-эпидемиологические карты	Госпитализированные больные	2013-2019
5.	РНПЦКВИ НПО «ПМ» (журналы регистрации, сыворотки больных ВГ)	Этиологическая верификация вирусов	2013-2019
6.	РДЦ, лаборатория иммунологии (журнал регистрации, сыворотки крови больных)	Иммунологический статус больных ХВГС	2013-2019
7.	ОСОО «Интермедикал» и «HUMAN» г. Бишкек	Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	2011-2019

Для достижения поставленной цели и решения задач нами использован комплекс методов лабораторной диагностики (табл. 2.2).

Наряду с клиническим осмотром больных проводились общепринятые параклинические анализы: общий анализ крови и мочи. Биохимические тесты включали определение общего билирубина, проведение сулемовой и тимоловой

проб. По показаниям, определяли в крови содержание общего белка и белковых фракций, показатели свертывающей системы крови, холестерин, щелочную фосфатазу. Уровень общего билирубина определяли по методу Иендрашика в мкмоль/л. Активность АЛТ, АСТ определялась по методу Френкеля-Райтмана и все показатели выражались в мккат/л. Показатели тимоловой и сулемовой пробы выражали в ед. и мл. соответственно.

Таблица 2.2 - Объем лабораторных исследований

№	Методы исследования	Число обследованных больных	Количество проведенных анализов
1.	Общие клинические методы анализов	224	3780
2.	Биохимические тесты: - АСТ - АЛТ - Общий билирубин - Тимоловая проба - Сулемовая проба - Щелочная фосфатаза - Общий белок и его фракции - Протромбиновый индекс	по 224 каждого теста	по 3780 каждого теста
3.	- HBsAg, anti-HBc IgM, - anti-HBe, - HBeAg, - anti-VГАIgM, - anti-VГС, anti-VГD сумм	224	224
4.	Исследование иммунного статуса	224	224
5	Альфа-фетопротеин	224	224
6.	Ультразвуковое исследование	224	2205
7.	Рентгенологическое исследование	20	20
8.	Полимеразная цепная реакция	224	3465
9.	Фибросканирование	224	2520
10.	Компьютерная томография (КТ)	34	34
10.	Ядерно-магнитный резонанс (ЯМРТ)	5	5
11.	Эзогастродуоденоскопия (ЭГДС)	11	11

Общий белок и белковые фракции крови определялись биуретовым и экспресс методами. Протромбиновый индекс определяли унифицированным методом, и он выражался в процентах. Качественная реакция на билирубин в моче проводилась спиртовым раствором йода (проба Розина).

При проведении серологических исследований, материалом для изучения этиологической структуры вируса использованы сыворотки крови, взятых у больных ХВГС с циррозом печени. Забор крови проводился в первые дни с момента обращения в стационар. Отбирали 5 мл крови из локтевой вены. Лабораторная специфическая диагностика ХВГ в сыворотке крови больных проводилась в Республиканском научно-практическом центре по контролю вирусных инфекций НПО "Профилактическая медицина", частных лабораториях HUMAN, Intermedical.

В сыворотке крови больных ХВГ определялись на маркеры острой и хронической инфекции гепатитов А, В, С и D. Лабораторный диагноз ГА основывался на выявлении антител класса IgM к вирусу гепатита А, ХГВ - HBsAg, HBeAg, анти-HBe и антител класса IgM к HBcAg, ГD - иммуноглобулинов класса IgG к вирусу гепатита D.

При положительных результатах выявления HBsAg и анти - ВГС производилось повторное подтверждение с помощью диагностических наборов фирмы "Вектор-Бест." Такое тестирование с помощью спектрофотометра планшетного типа, производства фирмы "Biotek", при длинах волн 450 и 492 нм предназначены для иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА проводился, согласно инструкции (листка-вкладыша), прилагаемым к диагностическим наборам тест-систем.

Для оценки состояния клеточного звена иммунитета использовались методы флуоресцентного анализа (J. Fenar 1998), радиобиологические исследования (на установке «Бета-2»), предназначенной для измерения активности лимфоцитов, с включением метки Н-гистамина, в синтезируемую ДНК. Произведены расчеты абсолютного и относительного содержания

моноцитов, фагоцитарного показателя (ФП), фагоцитарного числа (ФЧ). Рассчитан интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ) по Н.В. Соколову.

Показатели иммунного статуса у всех больных изучались, до и после лечения. В комплекс иммунологических методов входили также тесты I и II уровней исследования. С помощью реакции розеткообразования определялись абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов ϵ -РОК, регуляторные субпопуляции Т-клеток по чувствительности ϵ -рецепторов к теофиллину (ϵ -тфр-РОК и ϵ -тфч-РОК), абсолютное и относительное содержание В-лимфоцитов (М-РОК).

Фагоцитарную характеристику нейтрофильных гранулоцитов определяли по отношению к частицам латекса с подсчетом фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа. Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов классов G, M, A проводилось методом радиальной диффузии в геле, по Ж. Манчини.

Всем больным хроническим вирусным гепатитом В и D был проведен анализ на маркеры с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

ПЦР основан на многократном избирательном копировании определённого участка ДНК в искусственных условиях (*in vitro*), при которых происходит копирование только того участка, который удовлетворяет заданным условиям, и только в том случае, если он присутствует в исследуемом образце. В отличие от амплификации ДНК в живых организмах, репликации с помощью ПЦР амплифицируются относительно короткие участки ДНК. В обычном ПЦР длина копируемых ДНК-участков составляет не более 3000 пар оснований.

Дополнительно, были применены неинвазивные методы диагностики: ультразвуковая диагностика и эластография с использованием аппарата Фиброскан. По показаниям, проводилось ультразвуковое исследование состояния печени, селезенки, желчных путей, почек и поджелудочной железы. УЗИ дает возможность одновременно анализировать сложную эхограмму среза печени и оценить качество одновременных эхосигналов. Нормальная эхограмма

характеризуется наличием однородной картины, с равномерно распределенными, эхосигналами низкой амплитуды, не превышающими $1/4$ максимальной высоты (отражение от диафрагмы или капсулы печени).

Аппарат Фиброскан - представлен ультразвуковым преобразовательным датчиком, в которой установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию ткани составляет в среднем 6 см^3 , что многократно превышает таковой при пункционной биопсии.

Исследование на аппарате Фиброскан осуществляется в положении пациентов на спине с максимальным отведением правой руки. Трансдюсер датчика устанавливается в шестом - восьмом межреберьях по срединно-подмышечной линии в проекции правой доли печени. Точное позиционирование датчика проводится с помощью окна ультразвуковой визуализации. Для исследования выбирается участок печени, свободный от сосудистых структур, диаметром более 5 мм, однородной структуры. Зона фокусировки датчика 25-65 мм от поверхности кожи. После правильной установки датчика выполняется 10 достоверных замеров, по результатам которых программой вычисляется результирующая величина эластичности печени. Полученная величина выражается в килопаскалях (кПа). Допустимый интерквартильный коэффициент (IQR) - не более $1/4$ показателя эластичности.

Больным циррозом печени, гепатокарциномой дополнительно, проводились компьютерная томография и ЯМРТ исследований.

При изучении основных показателей эпидемического процесса вирусных гепатитов были использованы методы выраженной статистики - определения средних величин, расчеты интенсивных и экстенсивных показателей.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием персонального компьютера по программам Microsoft Excel - 2000 (Microsoft Co, 2000, США) и ANALYSIS (EpiInfo 6, США).

Степень достоверности выбранного наблюдения определяли по величине ошибки репрезентативности (m) рассчитываемой по формуле (2.1):

$$m = \sqrt{\frac{p \times (100 - p)}{n}}, \quad (2.1)$$

где p - показатель признака, выраженный в процентах; m - показатель ошибки репрезентативности изучаемого признака; n - число наблюдений.

Достоверность (t) различий в изучаемых показателях определяли по формуле (2.2):

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.2)$$

где p_1 и p_2 - показатели сравниваемых признаков, выраженные в процентах, m_1 и m_2 - средние ошибки сравниваемых показателей. Величину t сравнивали с табличными данными.

Если разность показателей превышала среднюю ошибку, менее чем в 2 раза ($t < 2$), то она считалась несущественной. При величине ($t > 2$) разность показателей считалась нами как существенное, так как выраженность разницы показателей, в данном случае превышает 95% ($P > 95\%$), а вероятность ошибки - менее 5% ($P < 0,05$).

Для изучения взаимосвязи между изучаемыми признаками использовался метод корреляции, где коэффициент корреляции рассчитывался по способу квадратов Пирсона:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times \sum d_y^2}}, \quad (2.3)$$

где r_{xy} - коэффициент корреляции; x и y - значение показателей коррелируемых рядов, d_x и d_y - отклонения каждого варианта, значение

показателей, ряда от средней величины (\bar{x}), вычисленной для каждого ряда изучаемых признаков.

При статистической обработке фактического материала нами были использованы методические рекомендации, под редакцией К.Д. Абдулина (2004).

Эффективность лечения оценивалась методом наблюдения (обсервационные исследования), либо, путем проведения натурального эксперимента (клинические испытания). Клиническое испытание - специальный вид когортных исследований, в которых рандомизированные контролируемые испытания служат стандартом качества проводимых по выявлению научных исследований эффективности лечения.

Больные ХВГД разделялись на две группы, с использованием метода случайной выборки. Контрольная группа - больные, которые получали противовирусную монотерапию. Вторая (основная группа) - те больные, которые получали комбинированную противовирусную терапию. По результатам наблюдения за ходом лечения оценивалась эффективность вмешательства.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась в соответствии с компьютерной программы EPI INFO путем вычисления относительных показателей и средних величин; достоверность их разности определялась вычислением критериев Стьюдента: достоверности «t» и вероятности безошибочного прогноза «P» при $t < 2$ или $P < 2$ или $P > 0,05$ разность сравниваемых показателей считалось нами недостоверной (случайной) при $t = 2$; $P < 0,05$ - указывало на низкий порог достоверности; при $t = 2,5-3,0$ $P < 0,01$ - средний порог достоверности; при $t = 3$ и $P < 0,001$ - высокий порог достоверности, т.е разность сравниваемых показателей в 99,9% достоверна и только 0,001 часть изучаемого явления недостоверны - случайна.

Для наглядности полученных результатов компьютерная обработка материала включала построение рисунков и таблиц по данной работе.

ГЛАВА 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

3.1. Распространенность цирроза печени в Кыргызской Республике

Анализ показателей заболеваемости и смертности от цирроза печени в Кыргызской Республике и ее регионах основывался на материалах официальной статистической отчетности Департамента профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора МЗ КР и на основании статистических данных Республиканского центра электронного здравоохранения МЗ КР, за период с 2008-2017 гг.

За последние несколько лет, наблюдается рост показателя ущерба от потенциально потерянных лет жизни (ГППЖ) от хронических поражений печени. По данному показателю в ранге наиболее значимых патологий они стали занимать третье место в КР, после травм и легочной патологии.

В Республике в течение последних десяти лет отмечается повышение показателей распространенности цирроза печени с $30,6^{0}/_{0000}$ (2008 г.) до $37,6^{0}/_{0000}$ (2017 г.) или в 1,3 раза. На рис. 3.1.1 приведены данные заболеваемости циррозом печени по различным регионам КР. В связи с вышеизложенным, наши исследования были направлены на оценку показателей заболеваемости, инвалидизации и смертности населения, происходящих от осложнений хронического вирусного гепатита, в том числе от цирроза, как на уровне республики в целом, так и в региональном масштабе.

Отмечено значительное увеличение распространенности цирроза печени на юге Республики (Жалал-Абадская область, $29,7^{0}/_{0000}$ против до $55,6^{0}/_{0000}$ (или в 1,9 раза). В других регионах за этот же период также отмечается

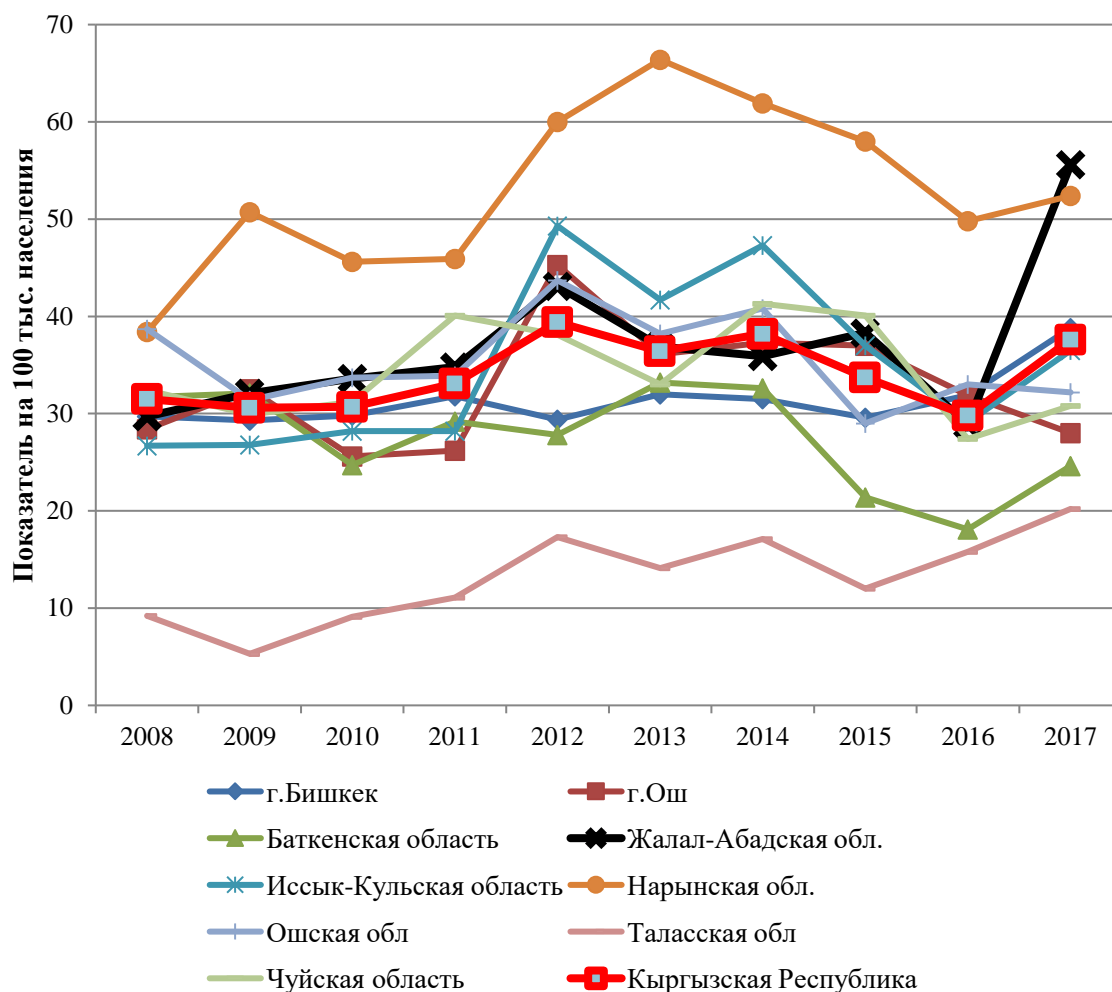


Рис. 3.1.1. Циррозы печени среди населения КР (2008-2017 гг.)

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.

На рисунке 3.1.2 отражена ситуация по циррозу за счет лиц, с впервые установленным диагнозом и у лиц, давность заболевания у которых превышает период данного наблюдения. В целом, по Республике в период 2012-2017 гг. отмечается снижение впервые выявленных случаев цирроза печени. Такое же снижение значений показателя отмечается в Баткенской области (с 9,3⁰/0000 до 4⁰/0000), Нарынской (с 10,3⁰/0000 до 7,1⁰/0000), Таласской (с

4⁰/₀₀₀₀ до 3,1⁰/₀₀₀₀) областях, в городах Ош (с 7,2⁰/₀₀₀₀ до 4,9⁰/₀₀₀₀) и Бишкек (с 7,6⁰/₀₀₀₀ до 4,2⁰/₀₀₀₀) соответственно.

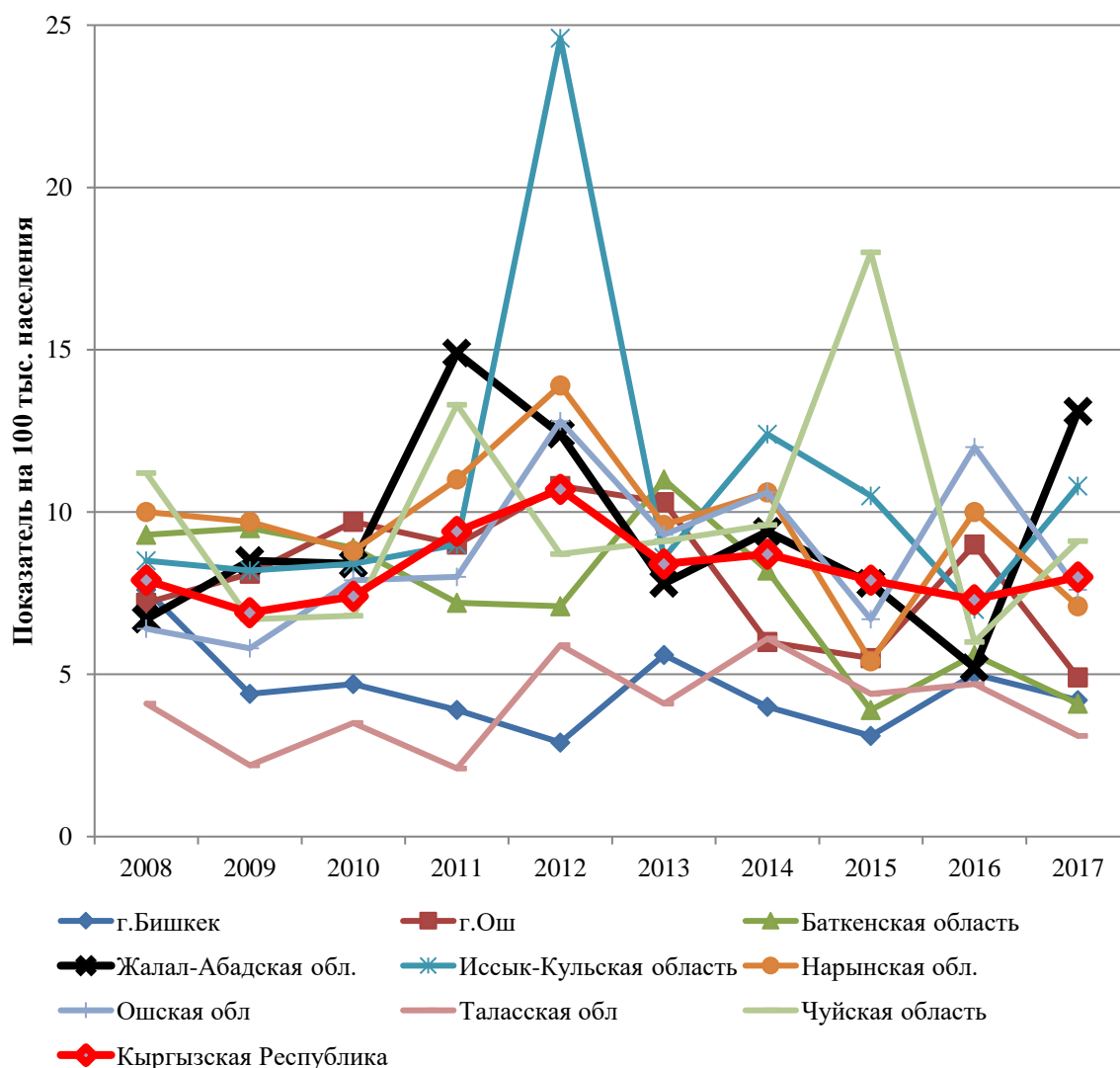


Рис. 3.1.2. Заболеваемость населения впервые выявленным циррозом печени, по регионам Кыргызской Республики (2008-2017 гг.)

В тот же период наблюдения в Жалал-Абадской, Ошской и Иссык-Кульской областях наоборот отмечается рост заболеваемости (6,7⁰/₀₀₀₀ против 13,1⁰/₀₀₀₀, 6,4⁰/₀₀₀₀ против 7,6⁰/₀₀₀₀, 8,5⁰/₀₀₀₀ против 10,8⁰/₀₀₀₀, соответственно).

На рис. 3.1.3 приведены данные показателей смертности населения от цирроза печени. Как видно, отмечается снижение показателей смертности от цирроза печени в Кыргызской Республике, которые за период наблюдения уменьшились с 37,7⁰/₀₀₀₀ (2008 г.) до 25,5⁰/₀₀₀₀ (2017), т.е. в 1,5 раза.

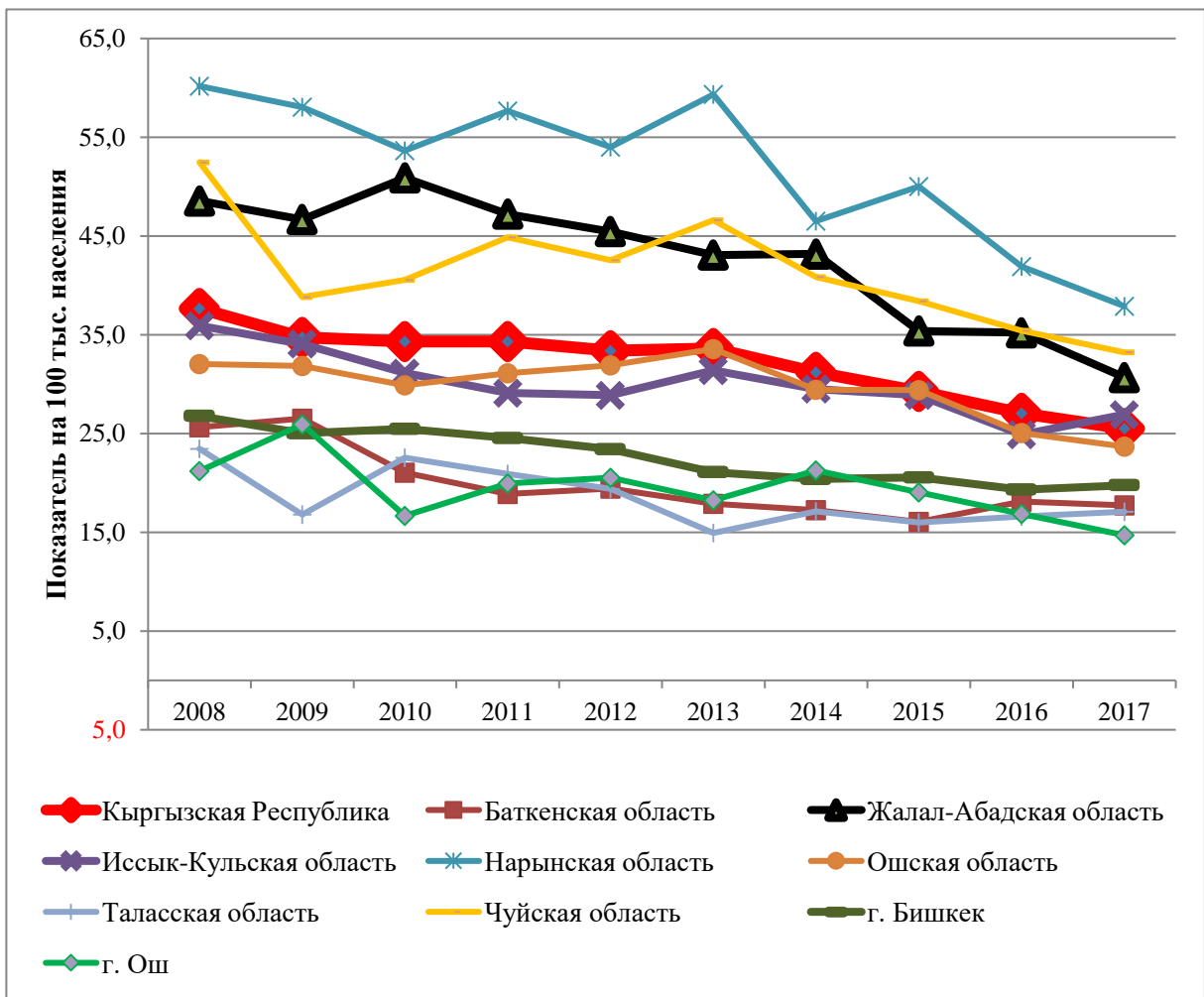


Рис. 3.1.3. Смертность от цирроза печени в различных регионах Кыргызской Республики (на 100 тыс. нас) (2008-2017 гг.)

Необходимо отметить, наибольшие значения показателя смертности от цирроза печени регистрируются в возрастных группах начиная 55 лет и далее (табл. 3.1.1).

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 3.1.2 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 $12,9\text{‰}$ (2008 г.) до $15,4\text{‰}$ (2017 г.) или в 1,2 раза.

Таблица 3.1.1 - 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

Таблица 3.1.2 - 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

Высокие значения показателей инвалидности от цирроза печени и их рост отмечаются с 2008 по 2017 гг. в 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.

Исходя из полученных данных о распространенности цирроза печени в республике и ее регионах можно отметить следующее: в целом по КР показатель за 10-летний период увеличился с 30,6⁰/0000 (2008 г.) до с 37,6⁰/0000 (2017 г.), или в 1,3 раза.

Наибольшие изменения показателей наблюдались на юге республики, в Жалал-Абадской области, значения возросли в 1,9 раз за десятилетний период.

В тот же период имело место снижение показателей смертности населения от цирроза печени, в 1,5 раза в целом по республике. Высокую тревогу составляет высокий показатель смертности среди трудоспособного населения.

За десятилетний период отмечается рост числа случаев инвалидности в целом по республике в 1,2 раза и в 1,2-1,4 раза по регионам.

Высокие значения показателей цирроза печени в республике, рост инвалидности, распространенность заболевания и смертность трудоспособного населения указывают на необходимость этиологической расшифровки в целях уточнения диагноза и своевременного проведения адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

3.2. Роль вирусных гепатитов в развитии цирроза печени

В целях этиологической верификации возбудителя цирроза печени нами были отобраны 260 пациентов амбулаторно-поликлинической сети и стационарных учреждений, имевших диагноз цирроз печени. У них производились биохимические анализы крови, включающие определение активности ферментов АСТ и АЛТ, тимоловой пробы, уровней билирубина, содержание общего белка и его фракций, выявление специфических маркеров вирусных гепатитов.

Этиологически документированный диагноз хронических вирусных гепатитов устанавливали на основании выявления в крови маркеров инфицирования вирусами ВГВ (HBsAg, HBc-IgM IgG, HBeAg), ВГD (HDV-IgG), ВГС (HCVIg - total). Тесты на наличие ДНК - ВГВ и РНК - ВГС

проводили с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР). При неverified случаях нами проводились ANA, AMA исследования в целях исключения аутоиммунного цирроза.

Для диагностики цирроза печени дополнительно использовали следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование, компьютерная томография и фиброскан исследования.

Результаты исследования

Группа обследованных больных состояла из лиц мужского пола - (58%), и женщин составили - (42%). Среди больных с циррозом печени преобладали взрослые люди (рис. 3.2.1).

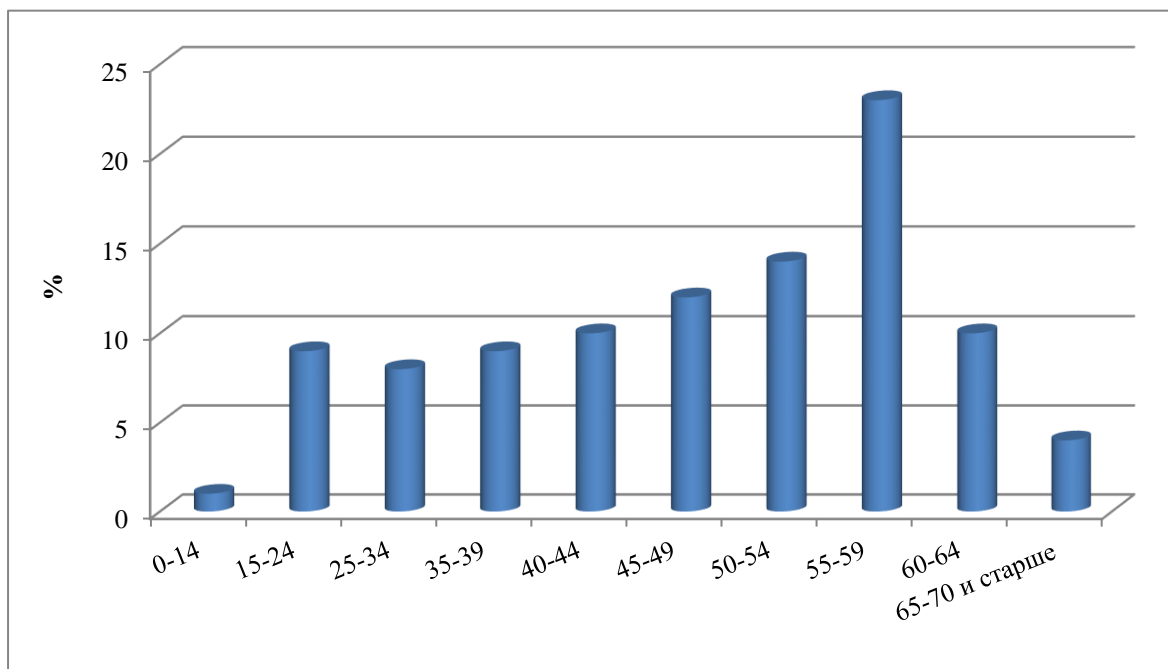


Рис. 3.2.1. Возрастная структура больных с циррозом печени (n=260)

Приведенные на рис. 3.2.1 данные показывают, что заболеванию циррозом печени в наибольшей степени подвержены люди 55-59 летнего возраста. Среди детей отмечен лишь один случай.

Рисунок 3.2.2. 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.

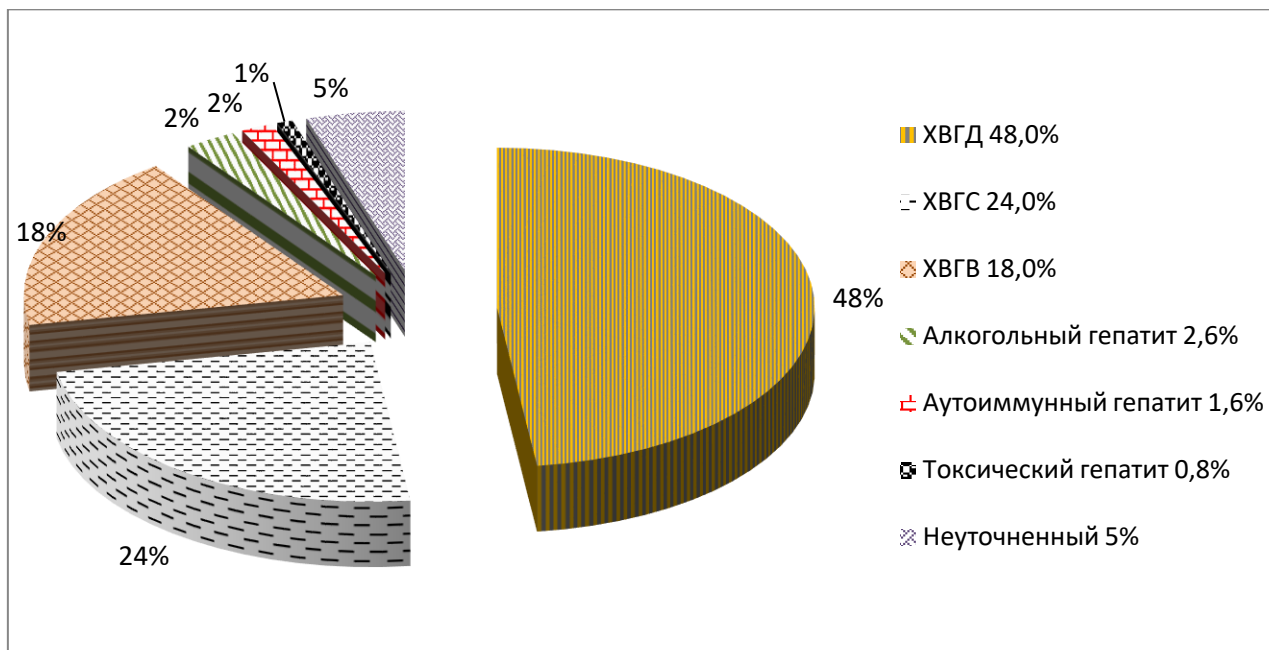


Рис. 3.2.2. Этиологическая структура циррозов печени (n=260)

Существенную роль в развитии прогрессирующего цирроза печени, на наш взгляд, сыграло превалирование репликативной фазы хронических вирусных гепатитов В и С (35/74%, и 54/87%) соответственно. Маркеры гепатитов В и С определялись методом ПЦР, констатирующим виремиею (табл. 3.2.1).

Результаты исследования представленные в таблице 1 показали, что у 125 больных с хроническим вирусным гепатитом D осложнившимся циррозом печени, на момент исследования методом ПЦР была выявлена повышенная репликация вируса HDV-инфекции (91/73%). Эти данные свидетельствует о том, что HDV приводит к подавлению вируса гепатита В, что согласуется с мнением других авторов. У 18% пациентов отмечена одновременная репликация ДНК HBV и РНК HDV-инфекций.

Таблица 3.2.1 - Результаты детекции ДНК HBV, РНК HDV и РНК HCV, в сыворотке крови больных с циррозом печени (n=234)

Диагноз	Вариант ХВГ	Больные с циррозом печени	
		Абс. число	%
ХГВ	Репликативный ДНК HBV (+)	35	74
	Нерепликативный	12	26
	Всего	47	100
ХГС	Репликативный РНК HCV (+)	54	87
	Нерепликативный	8	13
	Всего	62	100
ХГД (ХГВ+D)	Монорепликативный РНК HDV (+) ДНК HBV (-)	91	73
	Монорепликативный РНК HDV (-) ДНК HBV (+)	11	9
	Одновременная репликация РНК HDV (+) ДНК HBV (+)	23	18
	Всего	125	100

Наибольшее число хронических вирусных гепатитов представлено вариантом РНК-HCV. Учитывая клиническую диагностику генотипов HCV было проведено изучение определяющих этих генотипов тяжесть заболевания и исход, во взаимосвязи с циррозом печени. Изучение генотипов HCV у 54 больных в зависимости от тяжести заболевания и исхода представлены на рисунке 3.2.3. Определение генотипов HCV показало: 1a выявлен у 5 (9%) больных, 1b - у 36 (67%), 2 - у 4 (7%), 3a - у 7 пациентов (13%), у 2 человек (4%) генотип не типирован.

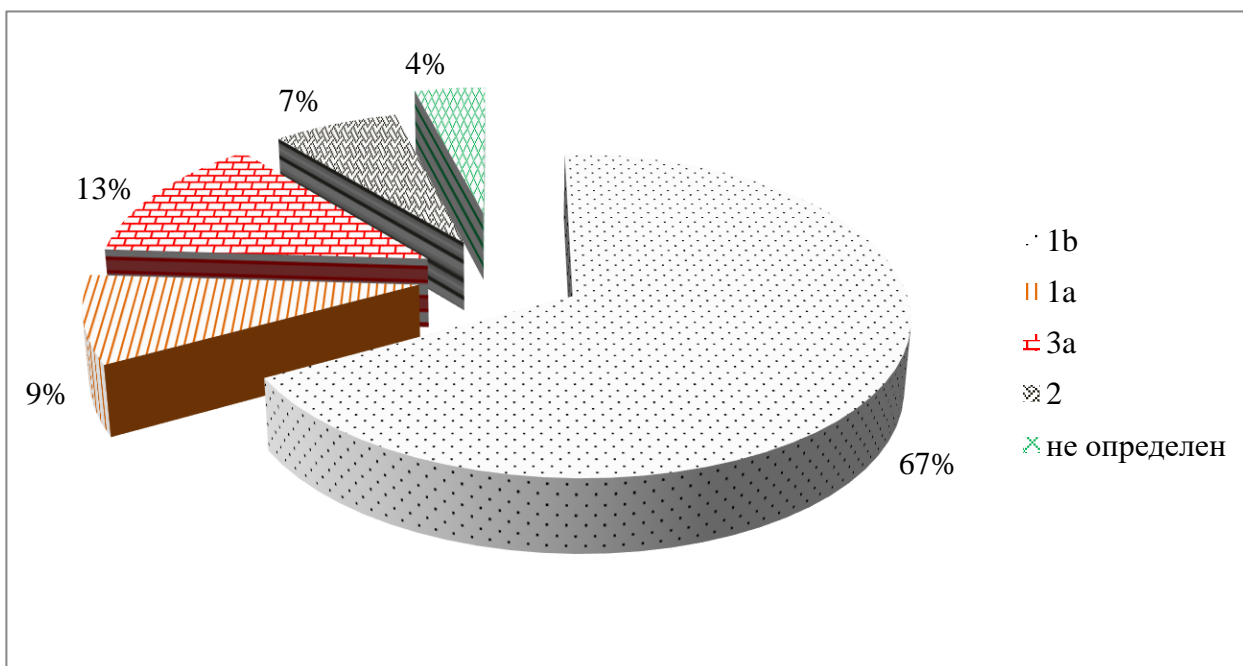


Рис. 3.2.3. Распределение генотипов HCV (n=54)

Впоследствии определения типа генотипов HCV получены следующие итоги: тип 1a выявлен у 5 человек (9%), 1b - у 36 человек (67%), 2 - у 4 (7%) человек. 3a выявлен у 7 пациентов (13%), у 2 человек (4%) генотип РНК HCV не типировался (см. рис. 3.2.3).

Таким образом, из всех форм генотипов хронического вирусного гепатита С, наибольшее количество приходится на HCV генотипа 1b. У всех больных клинически был ярко выражен астеновегетативный синдром, проявлявшийся слабостью и повышенной утомляемостью. Диспепсический синдром (тошнота, рвота) наблюдался у 92% больных. У 8 больных в клинической картине болезни имела место желтуха. Более чем у половины больных течение заболевания осложнялось геморрагическим синдромом, проявлениями которого были носовое кровотечение, кровоточивость из десен, кровотечение из варикозных вен пищевода, петехиальная сыпь. У всех пациентов наблюдался также синдром портальной гипертензии. Большинство пациентов 67% имели клинически выраженные асцит и отеки нижних конечностей. У 87% больных отмечены спленомегалия и внепеченочные знаки (телеангиэктазия и пальмарная эритема).

Далее приведено описание клинической картины и вирусологические, биохимические сведения пациента хроническим гепатитом С, у которого был отмечен цирроз печени.

Поступил на прием пациент А.К. в возрасте 45 лет 12 мая 2016 г. с диагнозом «хронический вирусный гепатит С». При обращении в больницу больной жаловался на следующие проявленные симптомы, такие как головные боли, утомленность, зуд кожи и рвота. У пациента в эпидемиологическом анамнезе были выявлены следующие факторы риска, такие как переливание крови, лечение у стоматолога и неоднократные оперативные вмешательства. При измерении артериального давления, этот показатель был в пределах 132/80 мм. рт. ст. Наблюдалась умеренная желтушность кожных покровов. Консистенция печени была уплотненной. Отмечалось увеличение объема селезенки. Живот был слегка вздут. При пальпации определялось урчание. Согласно сведениям УЗИ - исследования у пациента были выявлены цирроз печени, портальная гипертензия, спленомегалия. Данные биохимического анализа крови были следующие: активность АЛТ составила 0,46 мккат, АСТ - 0,32 мккат, билирубин крови - 52,0 мкмоль/л, %, альбумины - 31,0 г/л, γ-глобулины - 42,0%, тимоловая проба - 18,0 ед., протромбиновый индекс - 58,0. В развернутом анализе крови была выявлена тромбоцитопения, лейкопения и анемия первой степени. Данные иммуноферментного анализа свидетельствовали о наличии в крови маркера вирусного гепатита С.

При проведении фиброскан исследования у пациента была выявлена эластичность печени, составляющая 38,1 КПа. Этот показатель соответствует более 90% стадии F4 по METAVIR. Результаты полимеразной цепной реакции показали наличие в крови РНК HCV с концентрацией 2643000 копий/мл.

Больному периодически проводили патогенетическую и дезинтоксикационную терапию гепатопротекторами, альбумином и витаминами. На фоне проводимой терапии общее состояние не улучшалось. В последующем, у больного появились носовое кровотечение и вздутие живота.

Спустя 3 месяца после выполненной терапии при плановом осмотре, у больного выявлен асцит. У больного показатели альбумина, глобулина и тромбоцита оставались на прежних уровнях. Активность уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина оставались без изменений. Согласно сведениям полимеразной цепной реакции, в организме пациента имела место большая вирусная нагрузка РНК HCV-инфекции. Пациенту была рекомендована трансплантация печени, и был госпитализирован в ноябре 2017 г в одной из больниц города Дели. Он был выписан из больницы на 24-й день после операции в удовлетворительном состоянии. Пациенту регулярно производятся требуемые биохимические анализы крови и назначаются ультразвуковое исследование, фиброскан и ПЦР исследования. В данный момент больной регулярно принимает иммуносупрессорные лекарства.

Данный приведенный клинический случай является подтверждением того, что в случае хронического вирусного гепатита С, с высокой вирусной нагрузкой РНК HCV, больные могут входить в группу риска быстрого перехода гепатита в цирроз печени.

Заключение

Таким образом, результаты проведенной верификации показывает, что в этиологической структуре цирроза печени у населения Кыргызской Республики доминирующее место занимают вирусы гепатитов В, С и D. Важную роль в развитии прогрессирующего цирроза печени играет превалирование репликативной фазы хронических вирусных гепатитов В и С (35/74%, и 54/87%) от общего числа. У больных хроническим вирусным гепатитом D, с циррозом печени, отмечается повышенная репликация вируса HDV-инфекции (91/73%). У 18% пациентов с хроническим вирусным гепатитом D отмечена одновременная репликация ДНК HBV и РНК HDV-инфекций. Выраженная активность печеночной патологии с нарастающим ее течением являются характерными признаками цирроза печени вирусной этиологии. Принимая во внимание неблагоприятные исходы при гепатитах В,

С и D, огромную значимость представляют оперативная диагностика и назначение им соответствующей терапии.

3.3. Эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С

Анализ эпидемиологических данных цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С в южном регионе Кыргызской Республики базировался на статистических сведениях Республиканского центра электронного здравоохранения МЗ КР, материалах официальной статистической отчетности Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора МЗ КР, и на материалах собственных исследований.

Результаты и обсуждение

Изучение эпидемиологических особенностей протекания процесса при циррозе печени в исходе хронического вирусного гепатита С проводилось в сети медицинских учреждений городов Бишкек, Жалал-Абад и Ош, в период с 2014 по 2019 гг. Под нашим наблюдением находились 224 пациентов.

Возрастная структура больных показана на рисунке 3.3.1. 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.

Не выявлено какого-либо преимущественного тропизма вируса к определенной национальности. В национальной структуре заболеваемости среди больных циррозом печени кыргызы составили 72,4%, русские - 13,7%, узбеки - 9,4%, прочие - 4,4%. Больные, проживающие в городе (57%), были чаще всего подвержены заболеваемости циррозом печени. В регионах сельской местности наблюдалась низкая частота заболеваемости (43%) [7].

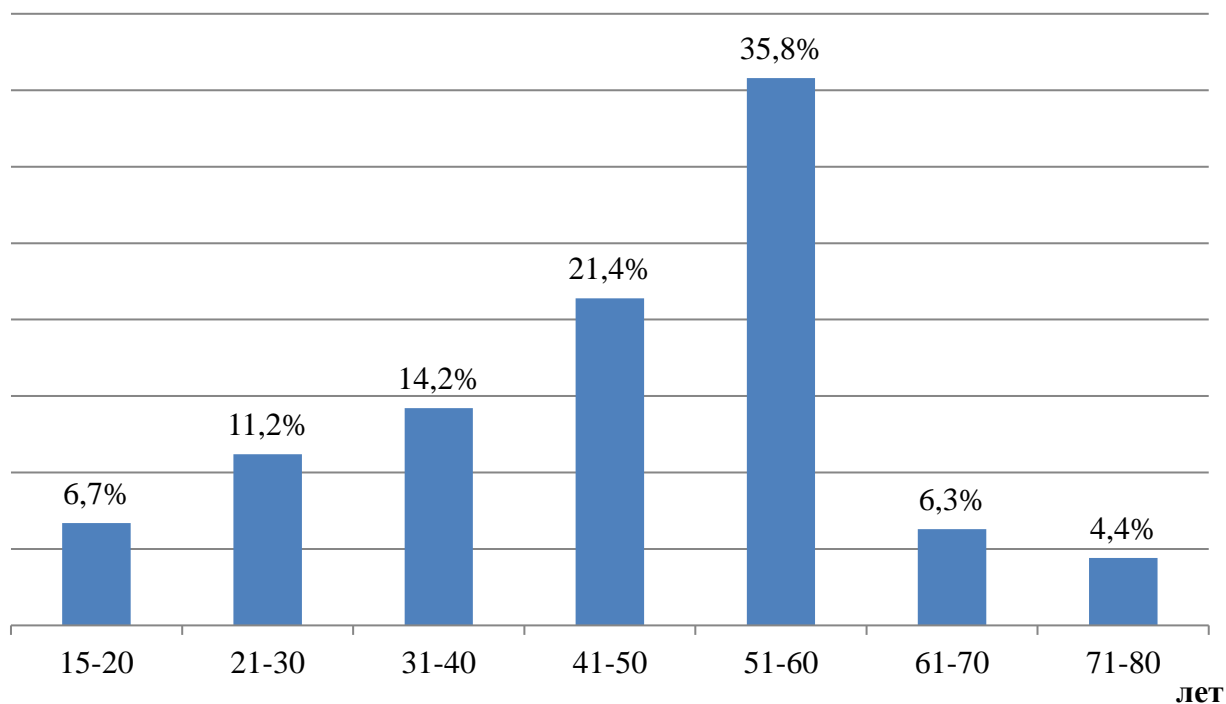


Рис. 3.3.1. Возрастная структура больных циррозом печени при ХВГС, % (n=224)

Для цирроза печени при ХВГС была характерна присутствие разнообразных источников заражения (табл. 3.3.1).

В 90% случаев заражения реализуется парентеральным путем передачи вируса ГС, ученые всего мира связывают с переливанием крови [50].

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). Переливание крови является несколько меньшим фактором риска (14%). Хирургические операции, как и инъекции в процедурном кабинете, имеют примерно тот же порядок риска, что и переливание крови (8% и 15%, соответственно). Другие факторы, где возможен парентеральный путь передачи инфекции, имеют меньшие значения риска. Но, тем не менее, их нельзя отбрасывать, как несущественные. Непарентеральный путь передачи вируса ГС, судя по литературным данным, пока изучен недостаточно. В этой связи, наши исследования показали, что наличие контакта в семье, как возможная

причина инфицирования составляет 11% от общего числа заболевших ($RR=3,1$; $P<0,05$). Немало важными факторами риска являются и половые контакты среди населения.

Таблица 3.3.1 - Основные факторы риска заражения ХВГС и значения относительного риска (RR), при 95%-ном доверительном интервале (n=224)

№ пп	Наименование фактора риска	Абс. число (%)		RR,*в среднем	Доверительный интервал		P
					Мин	Макс	
1.	Лечение у стоматолога	77	35	3,2	1,5	3,1	< 0.05
2.	Переливание крови	32	14	0,6	0,37	1,03	> 0.05
3.	Пользование услугами парикмахеров (маникюр, педикюр)	12	5	0,6	0,37	1,1	> 0.05
4.	Потребители инъекционных наркотиков	6	2	1,7	0,5	6,6	> 0.05
5.	Хирургические операции	18	8	0,8	0,6	1,2	< 0.05
6.	Контакт в семье	24	11	3,1	1,8	4,0	< 0.05
7.	Инъекции в процедурном кабинете (в/в, в/м)	35	15	0,8	0,5	1,2	> 0.05
9.	Половые контакты	9	4	2,5	1,2	5,0	< 0.05
10.	Лечение у гинеколога	9	4	2,0	1,3	4,2	> 0.05
11.	Нанесение татуировки	3	2	0,57	0,3	1,4	> 0.05

Вышеизложенные нами данные результатов эпидемиологического анализа больных циррозом печени в исходе ХВГС совпадают с данными других авторов [7].

Выявлены следующие закономерности в распределении числа заболевших циррозом печени от вида посещения ранее медицинского учреждения различного профиля, где пациенты принимали терапию по поводу различных заболеваний и состояний (рис. 3.3.2). В 36% случаях пациенты обращались в стоматологические медицинские учреждения. 22% и 23% пациентов от общего числа заболевших циррозом печени получали хирургическую терапию,

соответственно, в стационарах и амбулаторных учреждениях. В терапевтическом отделении данный показатель составил всего 4%.

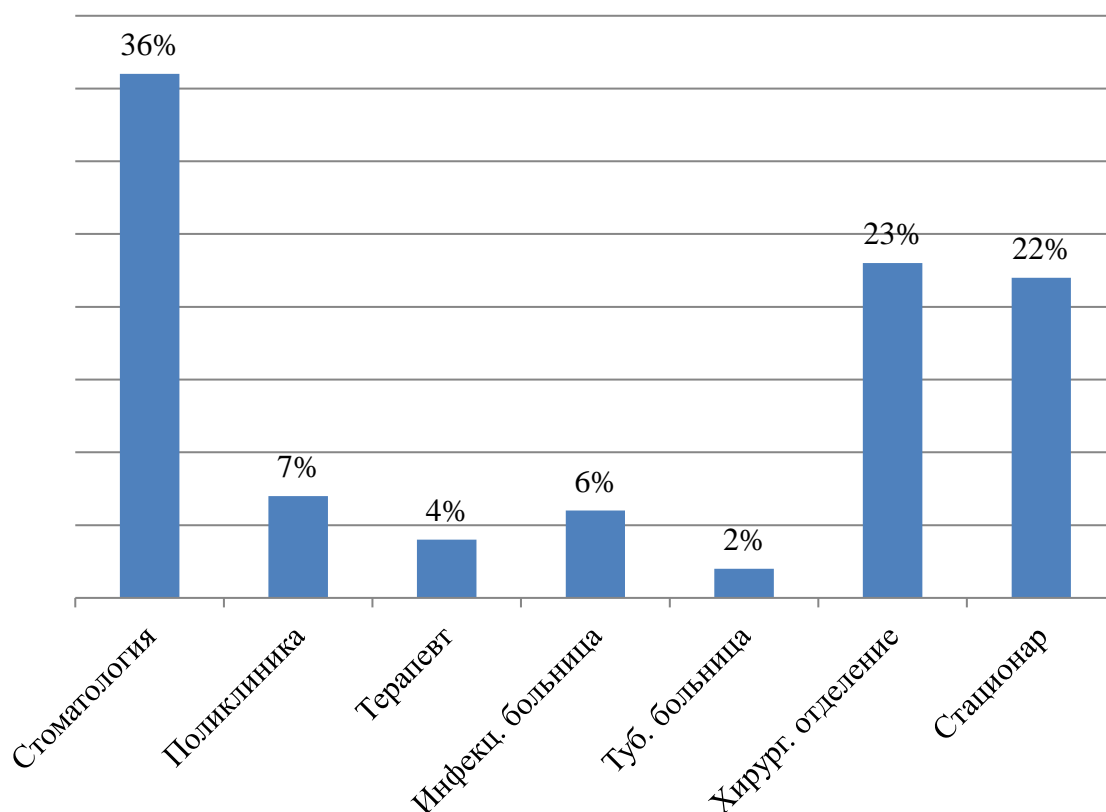


Рис. 3.3.2 Больные циррозом печени, лечившихся в медицинских учреждениях, до их заболевания ХВГС, % (n=224)

Сведения об уровне образования больных представлены на рис. 3.3.3. В 47% случаях заболевания циррозом печени обнаружена в группе с высшим образованием. Далее следовали больные со средним и средне-специальным образованием (29% и 14% соответственно). Возможно, это показывает, что человек относясь серьезно к своему здоровью, в целях терапевтического или профилактического характера часто посещает медицинские учреждения.

Решение вопроса о «группах риска», и их идентификации, дает возможность своевременного выявления и лечения лиц, инфицированных ВГС, осуществлять комплекс мер, направленных на профилактику ВГС-инфекции в этих группах.

Медицинские сотрудники наиболее сильно подвержены риску заражения вирусного гепатита С: сотрудники реанимационных и

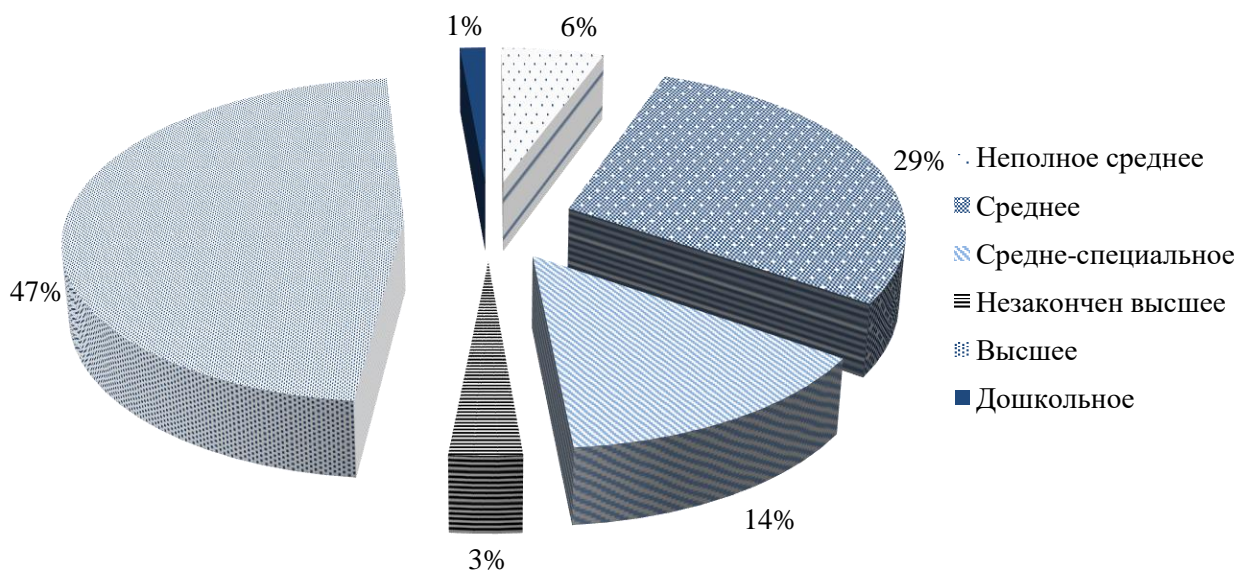


Рис. 3.3.3 Распределение числа больных циррозом печени при ХВГС, по видам полученного ими образования, % (n=224)

хирургических отделений, средний медицинский персонал, сотрудники лабораторий и оперирующие акушер-гинекологи. Следовательно, лица, имеющие в своей работе контакт с кровью больше подвержены риску заражения ВГС. В 23,7% случаях в данной группе лиц выявился ХВГС. Заслуживает также большого внимания тот факт, что 17 человек имели стаж работы свыше 10 лет среди медработников, у которых был обнаружен вирусный гепатит С.

В зависимости от социального положения больных, изучение уровня распространенности цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, показало, что наиболее высокая заболеваемость встречается среди безработных лиц, составив 35%. Далее следуют пенсионеры и медицинские сотрудники (22% и 15% соответственно) (рис. 3.3.4). Больные, употребляющие инъекционные наркотики среди безработного контингента, являются наиболее подверженными заболеванию циррозом печени.

При диспансерном наблюдении было выявлено высокая обращаемость за медицинским лечением у больных в первый год после обнаружения у них хронического вирусного гепатита С (35% от общего числа случаев).

Обращавшиеся к врачам на второй год, после выявления у них хронического вирусного гепатита С составили 14% пациентов.

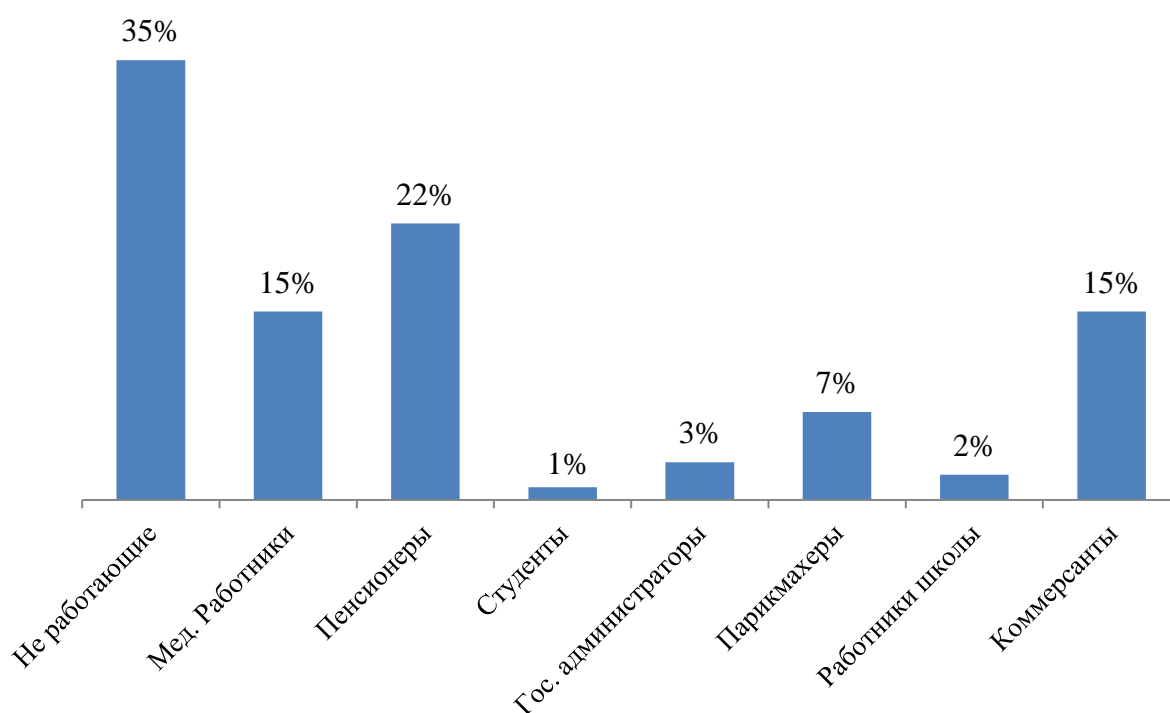


Рис. 3.3.4. Больные циррозом печени при ХВГС по их профессиям и занятости, % (n=224)

Больные циррозом печени в исходе ХВГС, в анамнезе у которых был перенесенный острый вирусный гепатит, составили 7% случаев, а в 93% случаев больные отрицали случаи перенесенных вирусных гепатитов.

В эпидемиологическом отношении, уровень заболеваемости ХВГС, характеризуется неравномерным распространением по регионам республики (рис. 3.3.5). По данным Мурзакуловой А.Б. «в городе Бишкек наблюдался наивысший показатель заболеваемости (42,7% от общего числа случаев), который, по нашему мнению, свидетельствует о доступности лабораторной диагностики гепатита С и о высокой квалификации лечащих врачей. В Жалал-Абадской и Ошской областях показатели составили 22,5% и 19,5%, соответственно. В остальных регионах республики показатели заболеваемости оказались невысокими, что свидетельствует о необходимости улучшения качества лабораторной диагностики ВГС в этих регионах» [7].

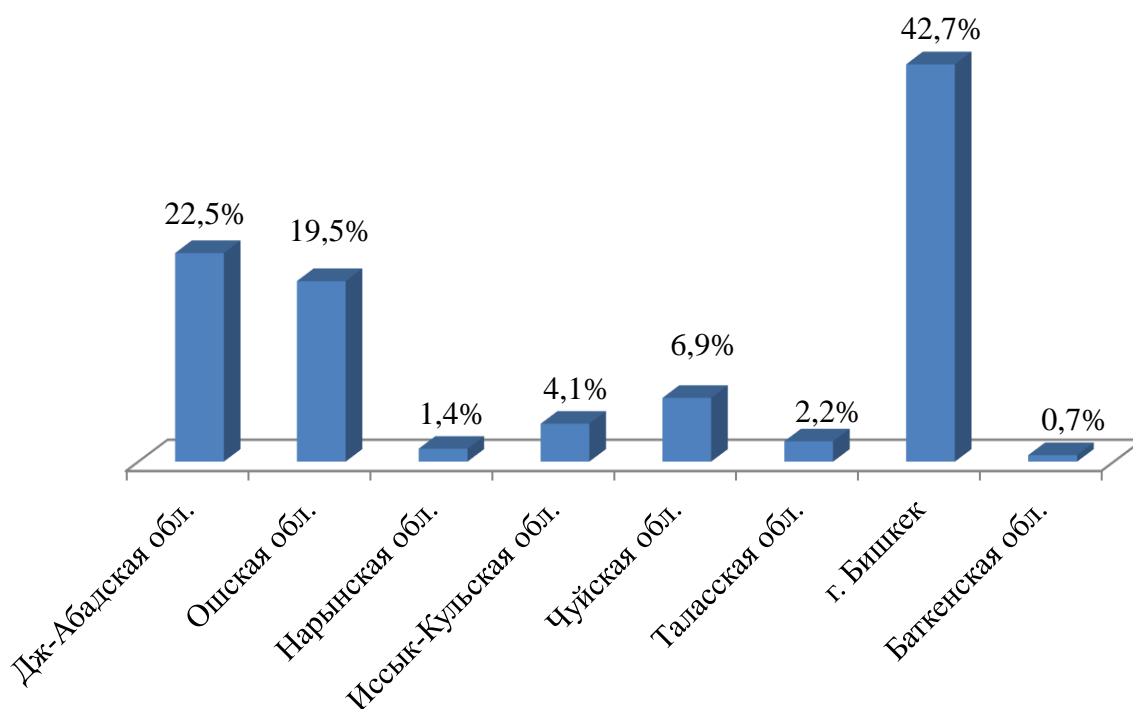


Рис. 3.3.5. Частота случаев заболеваемости ХВГС по регионам Кыргызской Республики, % (n=224)

Таким образом, эпидемиологический анализ заболеваемости циррозом печени в исходе ХВГС, выполненный нами, дал возможность установить некоторые закономерности в распространенности данной инфекции в регионах Кыргызской Республики. Так, заболеваемость высока в городе Бишкек и в южных регионах Республики, кроме Баткенской области. В остальных регионах она не превышает 6,9%. Это связано, по-видимому, с качеством лабораторной диагностики и соответствующей квалификацией медицинского персонала учреждений здравоохранения в регионах.

Выявлена также высокая заболеваемость циррозом печени у работников медицинских учреждений, контактирующих с кровью пациентов. А также у пенсионеров и у неработающих граждан Республики.

ГЛАВА 4

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

На основании результатов проведенного клинико-биохимического и иммунологического обследования пациентов циррозом печени в исходе ХВГС, появилась возможность установить варианты течения HCV-инфекции, в зависимости от генотипов и обосновать своевременность назначения препаратов прямого действия, которое, в данное время для нашей страны, остается важной проблемой.

В данной главе представлены результаты клинико-биохимического и иммунологического обследования 224 больных, в возрасте от 16 до 80 лет, имеющих диагноз «цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГС)», выявленных в стационарах различных лечебных учреждений республики.

У абсолютного большинства пациентов (92,5%) отмечалась латентная форма HCV-инфекции, только у 17 больных (7,5%) в анамнезе установлен ранее перенесенный острый вирусный гепатит С. У всех больных вирусный гепатит С характеризовались преимущественно хроническим персистирующим субклиническим течением.

Диспансерное наблюдение показало обращаемость за медицинской помощью пациентов в 1-й год обнаружения ХВГС, что составило 62,1% случаев. В 17% случаев пациенты приходили к врачам на 2-й год после выявления ХВГС.

Проведенный нами анамнестический анализ показал, средняя длительность времени от момента первого обнаружения анти-HCV до диагностики цирроза выявил, что у 49% больных цирроз печени был диагностирован одновременно после первого выявления антител к HCV-инфекции (табл. 4.1).

Таблица 4.1 - Средняя длительность времени от первого обнаружения анти - HCV до диагностики цирроза (n=224)

Длительность (лет)	Абс. число	%
менее 1	51	22
1-3	62	27
4-6	32	14
7-9	25	12
10-12	18	8
13-15	36	17

Как следует из рис. 4.1 больные циррозом печени в исходе ХВГС имели различные сопутствующие заболевания: 22% больных страдали стеатозом печени, 15% - сахарным диабетом, 29% - полиартритом, 9% пациентов - геморрагическим васкулитом - что касается последних двух состояний не исключена возможность, что это были внепеченочные проявления ХВГС.

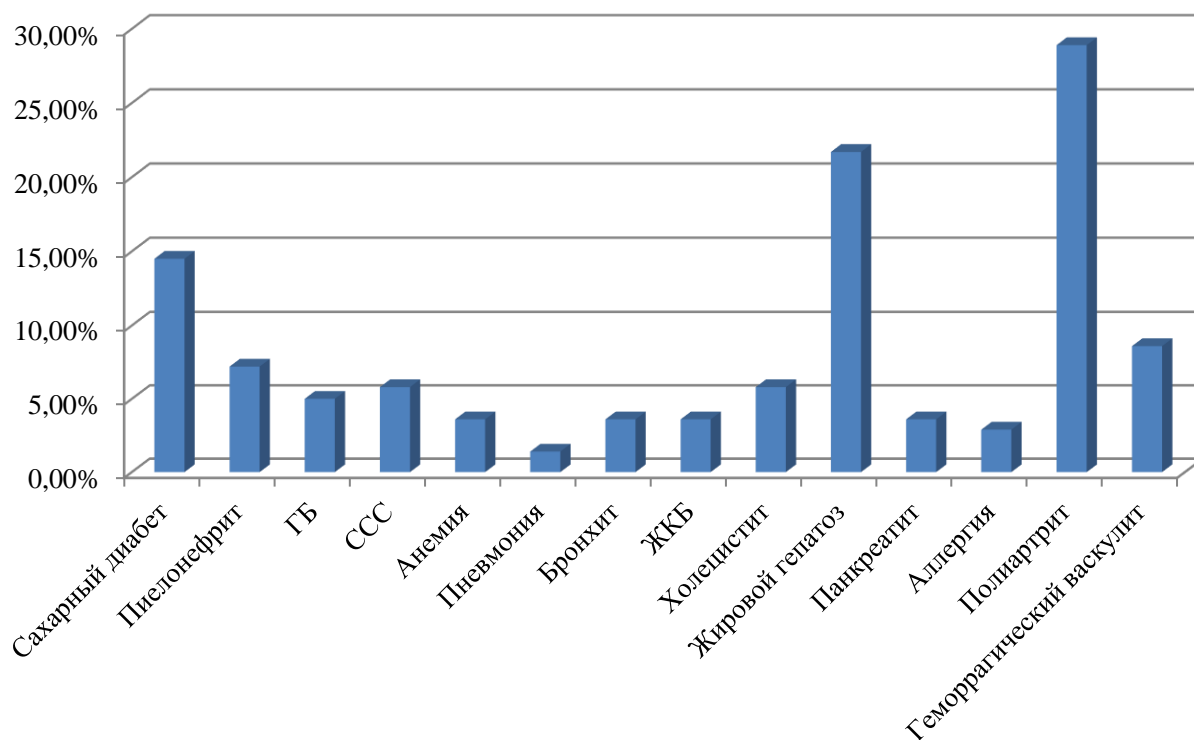


Рис. 4.1. Сопутствующий фон при циррозе печени в исходе ХВГС

Приведем клиническое наблюдение за течением хронического вирусного гепатита С с переходом в цирроз печени на фоне сахарного диабета.

Больная С. 64 года, пенсионерка. Обратилась 11.07.2009 г. в состоянии средней тяжести с диагнозом хронический вирусный гепатит С с переходом в цирроз печени. Заболела 07.08.2000 г.: слабость, тошнота, снижение аппетита, сухость во рту, потемнение мочи. Контакт с больным отрицает. В прошлом вирусным гепатитом не болела. При поступлении были выражены слабость, тошнота, сухость и горечь во рту, отсутствие аппетита, раздражительность, плаксивость, головные боли.

Объективное обследование: состояние средней тяжести, склеры и кожные покровы субиктеричны, сердечно-сосудистая и дыхательная система без особенностей. Артериальное давление (140/90 мм. рт. ст.). Живот мягкий, болезненный в области правого подреберья. Печень на 2 см выступала из-под края реберной дуги по среднеключичной линии. Селезенка также пальпировалась на 2 см ниже реберной дуги.

По данным УЗИ: гепатоспленомегалия, жировая дистрофия печени, липоматоз поджелудочной железы, хронический холецистит.

Данные биохимического обследования: билирубин крови - 35,0 мкмоль/л, активность АЛТ - 0,74 мккат, тимоловая проба - 14,0 ед., протромбиновый индекс - 67,0 %, альбумины - 38,0 г/л, γ - глобулины - 33,0 г/л, сахар в крови - 16,0 г/л, остальные тесты в норме. Серологические данные: обнаружен маркер анти - HCV. Маркеры вирусных гепатитов В, и D не обнаружены.

Методом непрямой эластометрии (Фиброскан исследования) определена эластичность печени, которая составляет 67,3 КПа, что с достоверностью более 90% соответствует стадии фиброза F4 (по METAVIR). По данным ПЦР, выявлена РНК HCV, генотип 1b.

Лечение проводили дезинтоксикационными средствами, гепатопротекторами и витаминами. Врачом - эндокринологом был назначен инсулин. Противовирусная терапия была отменена из-за высокого содержания сахара в крови.

На фоне проводимой терапии общее состояние больной улучшилось. Через 3 мес. снизилась активность цитолиза (АЛТ - 0,45 мккат). Билирубин оставался в пределах нормальных значений. Однако, у больной по-прежнему сохранялась вирусемия и по данным ПЦР определена РНК HCV.

Для хронического вирусного гепатита С с исходом в цирроз печени была характерна многообразие клинических проявлений. Основными из них являлись: астеновегетативный синдром, диспептический, геморрагический, отечно-асцитический, депрессивный и гепатопривный синдром (табл. 4.2).

При изучении клинических проявлений цирроза печени в исходе ГС выявлен ведущий синдром (астеновегетативный), который проявлялся общей слабостью (89,0%). Диспепсические 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% (табл. 4.2).

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%) (табл. 4.2). 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 4.2 - 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

Гепатопривный синдром у пациентов проявился в основном печеночной энцефалопатией (эмоциональная лабильность - 57,1%, нарушение сна - 49,0%, нервозность - 66,0% случаев). Длительное персистирующие течение хрониче-

ского гепатита С, зачастую, негативная информация по течению и прогноза заболевания или отсутствие её приводили к депрессии у (67%) пациентов.

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. 4.2).

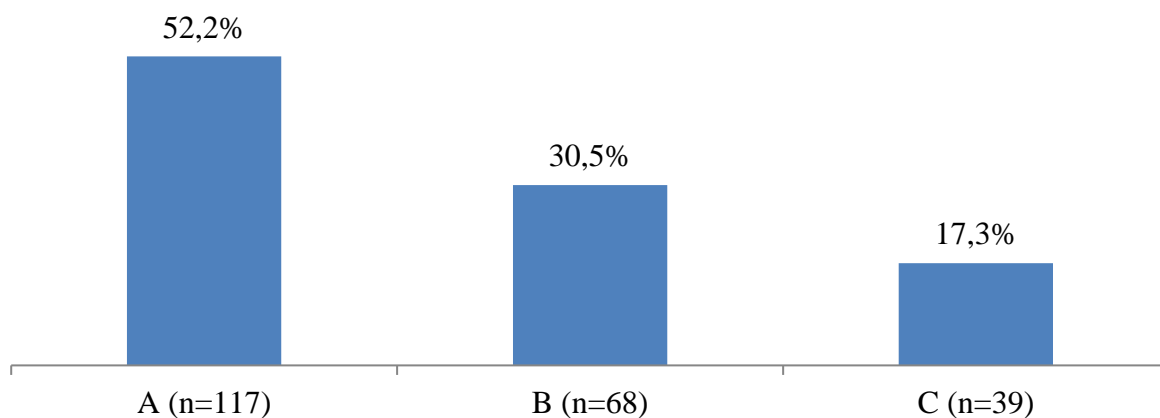


Рис. 4.2. Распределение больных по классам Child-Pugh, % (n=224)

Как видно из рис. 4.2 у подавляющего большинства пациентов отмечалась компенсированная фаза цирроза печени - 52,2%. (класс А по Child-Pugh). У 30,5 % больных зарегистрирован класс В по Child-Pugh. А у остальных пациентов наблюдалась декомпенсированная стадия болезни (класс С по Child-Pugh - 17,3%).

Для выявления ранних симптомов цирроза печени в исходе ГС клиническая характеристика представлена в зависимости от класса Child-Pugh (табл. 4.3). 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.

Таблица 4.3 - 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. 4.4).

Таблица 4.4 - Биохимические показатели больных циррозом печени в исходе ХВГС (n =224)

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

Протромбиновый индекс, являющийся биохимическим индикатором тяжелого течения болезни, имеет прямую корреляционную зависимость с

клинической симптоматикой циррозом печени в исходе ХВГС, определяющие тяжесть состояния больного такими, как носовое кровотечение ($r=0,93$), рвота ($r=0,4$) и γ -глобулина ($r=0,5$). А с клинической симптоматикой астеновегетативного синдрома, в частности со слабостью, протромбиновый индекс имел отрицательную корреляцию связь ($r=-0,3$), что свидетельствует об отсутствии зависимости между этими показателями (рис. 4.3).

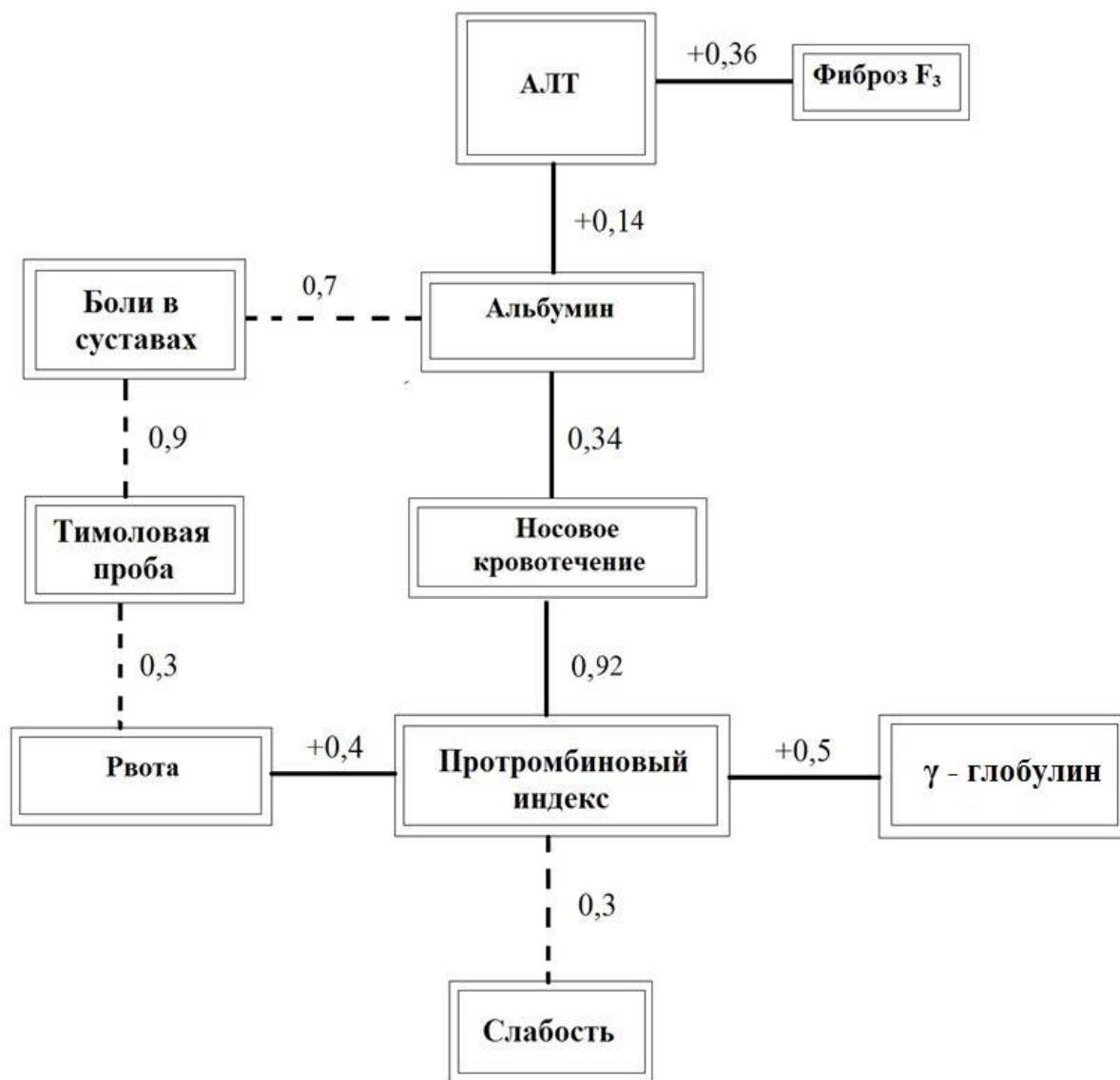


Рис. 4.3. Корреляционная связь клиничко-биохимических показателей больных циррозом печени в исходе ХВГС

При клиническом анализе крови у 43,7% больных отмечалось анемия I степени. А у 17% пациентов была зарегистрирована анемия II степени. У 57,0% пациентов наблюдалась лейкопения и в среднем составило $2,8 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитопения менее 100-150 тыс. была зарегистрирована у 70% больных циррозом печени в исходе ХВГС.

Всем наблюдаемым пациентам была проведена полимеразная цепная реакция. В сыворотке крови 80,5% больных обнаружена РНК вируса гепатита С. Верификация генотипа РНК ВГС выполнено всем пациентам циррозом печени. При анализе генотипов РНК ВГС установлено: генотип 1b, считающийся более патогенным был выявлен у 57,2% больных, генотип 1a - у 7,2%, генотип 2 - у 21,4%, генотип 3a - у 14,2% больных.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) - наиболее частое осложнение и причина смерти пациентов циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Особое внимание необходимо уделять на максимально эффективную профилактику ГЦК при хроническом вирусном гепатите С. Также важную роль играет диагностика ГЦК на ранних этапах развития инфекционного процесса. В связи, с чем всем наблюдаемым пациентам было проведено определение уровня альфа-фетопротейна.

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-фетопротейна (рис. 4.4).

Альфа-фетопротейн - гликопротеин. Он вырабатывается в эмбриональном желточном мешке, печени эпителии кишечника плода. В организме плода альфа-фетопротейн выполняет функции альбумина взрослого человека т.е транспортную, осуществляет транспорт некоторых веществ необходимых для развития плода. В организме взрослого человека альфа-фетопротейн обнаруживается в минимальных количествах. Его резкое повышение связано с тем, что некоторые новообразования приобретают свойства эмбриональных тканей. У больных циррозом печени исследование данного показателя играют важную роль для ранней диагностики

гепатоцеллюлярной карциномы, решения ранней тактики лечения и ведение пациентов в дальнейшем.

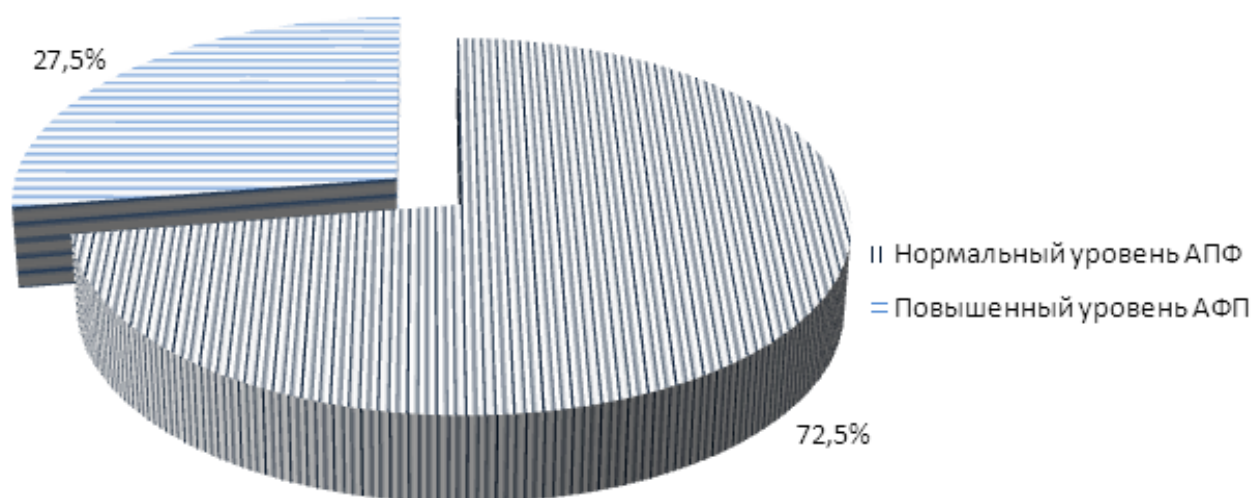


Рис. 4.4. Альфа-фетопротеина у больных циррозом печени в исходе ХВГС (n=224)

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. 4.5).

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. 4.6). 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 ($p < 0,05$).

Повышенный уровень АФП наблюдалась в большинстве случаев у больных с первым генотипом HCV-инфекции. Анализ изменений уровня альфа-фетопротеина выявил, что у пациентов в первые шесть месяцев

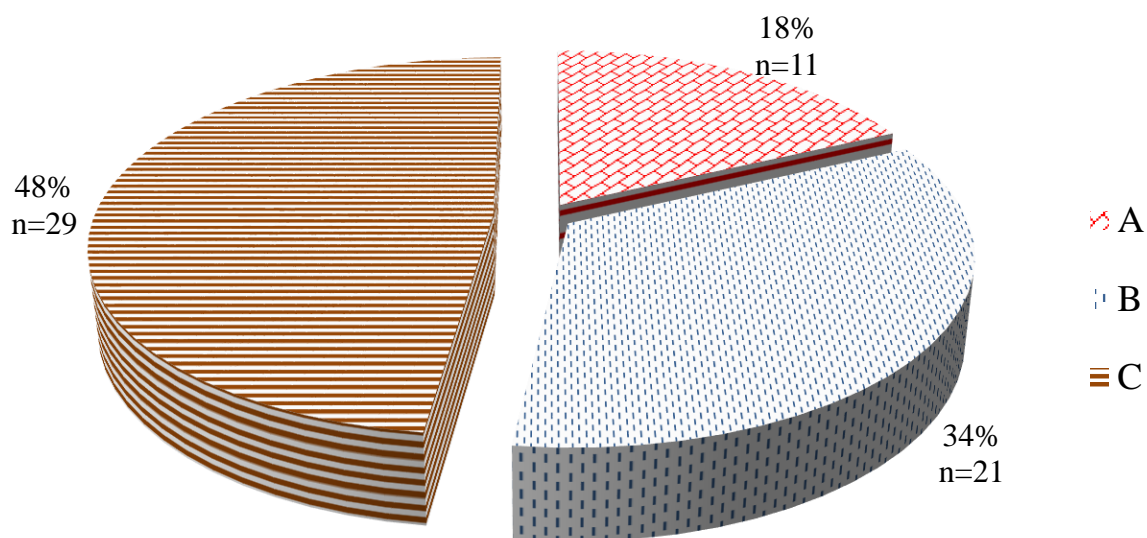


Рис. 4.5. Частота повышения АФП у больных циррозом печени по классу Child-Pugh (n=61)

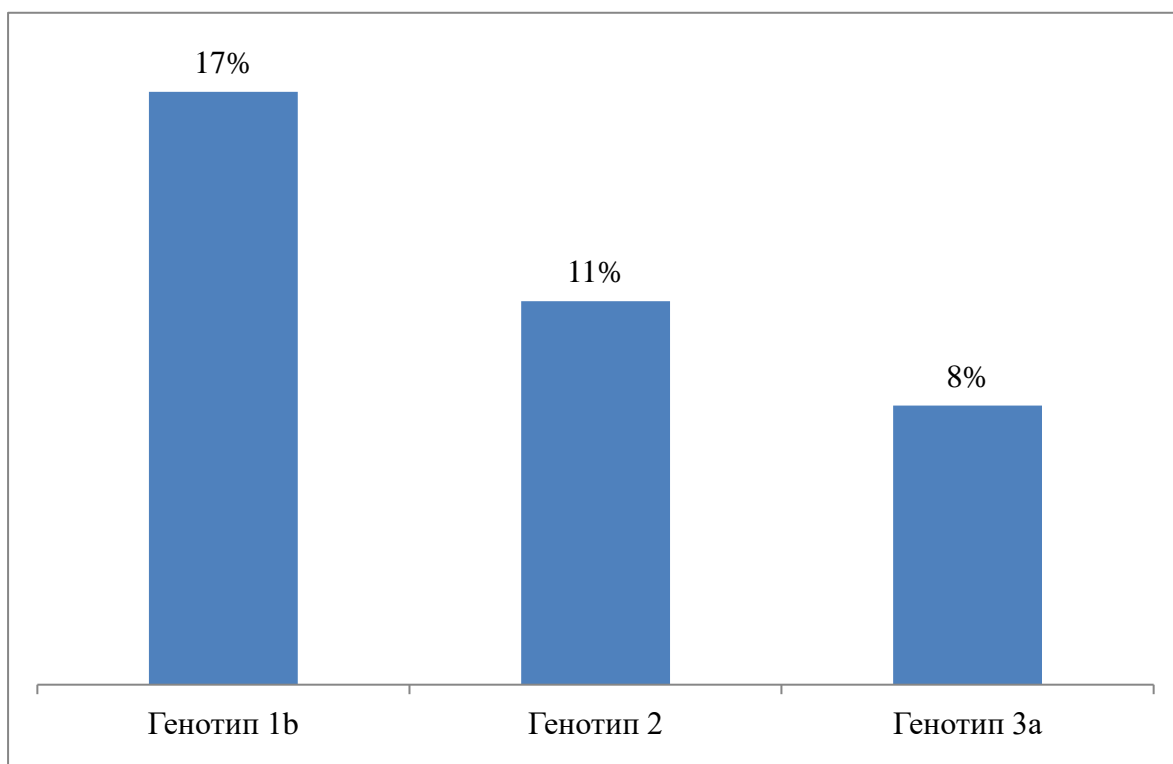


Рис. 4.6. Частота обнаружения альфа-фетопротеина у больных циррозом печени при разных генотипах ХВГС

наблюдения этот показатель имел тенденцию к повышению независимо у всех больных с различными генотипами HCV (рис. 4.7).

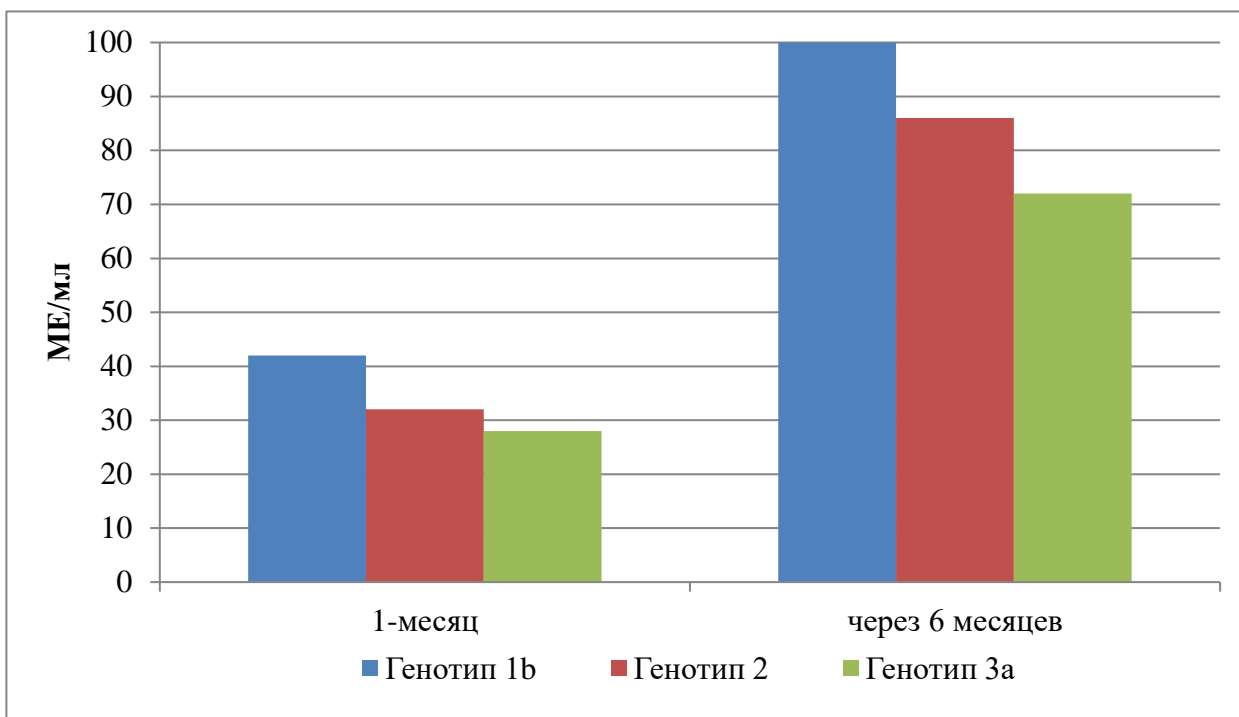


Рис. 4.7. Динамика уровня альфа-фетопротеина у больных циррозом печени при разных генотипах ХВГС

Результаты биохимических исследований (табл. 4.5) демонстрируют при выраженной степени активности цирроза печени (на фоне незначительного повышения значений АЛТ $0,20 \pm 0,1$ (у больных класса С по Child-Pugh) обнаружено снижение протромбинового индекса (до $54,2 \pm 2,3\%$) и увеличение тимоловой пробы (до $18,4 \pm 0,7$ ед.). У пациентов класса В по Child-Pugh нарастание активности АЛТ сопровождалось дальнейшим снижением показателей белково-синтетической функции печени. Тяжесть болезни у больных класса С по Child-Pugh характеризовался значительными отклонениями биохимических показателей. Необходимо отметить, что только в данной группе больных обнаружено нарушение показателя пигментного обмена. Диспротеинемия сопровождалась значительным снижением показателя альбумина и повышением уровня гамма-глобулинов.

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 $35,2 \pm 1,5$ ($P_{1-2} < 0,05$; $P_{1-2} < 0,01$). В данной группе больных Т-лимфоциты (Т-хелперы) также были

Таблица 4.5 - Изменение биохимических и иммунологических показателей при различной степени тяжести цирроза печени (по Child-Pugh)

Симптомы	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

низкими составляя соответственно $26,3 \pm 2,0\%$, что оказалось статистически недостоверным ($P_{1-2} > 0,05$; $P_{1-3} > 0,05$). Содержание Т-супрессоров изменялось неоднозначно при всех степенях активности цирроза печени.

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 $26,2 \pm 3,4$ ($P > 0,05$).

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 (см. табл. 4.5).

Снижение относительного содержания Т-лимфоцитов отмечается по мере удлинения инфекционного процесса. По данным табл. 4.6, наименьшее количество Т-лимфоцитов обнаружено у пациентов длительностью заболевания от 11 и более 15 лет ($P < 0,005$). В отношении Т-хелперов наблюдалась аналогичная тенденция. Во всех клинических группах относительное число В-лимфоцитов остается на уровне контроля, выполняя компенсаторную функцию. У больных при продолжительности болезни более 11-ти лет уровень IgG прогрессивно и достоверно снижается ($P < 0,005$), что является результатом уменьшения числа В-клеток, хелперного влияния на их иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и усиления их супрессорного воздействия, приводящее к снижению концентрации IgG. Динамика уровня IgG аналогична таковой у В-клеток, Т-хелперов и других иммунокомпонентных клеток. Число апоптоза у больных циррозом печени имеет отчетливую тенденцию к повышению их значений по мере увеличения продолжительности болезни. В целом, количество апоптоза у больных с продолжительности болезни 10-15 лет выше, чем в контроле.

Таблица 4.6 - Показатели иммунного статуса при циррозе в зависимости от продолжительности инфекционного процесса (n=224)

Показатели иммунного статуса	От 1 до 5 лет	От 6 до 10 лет	От 11 более 15 лет	P
	M±m (1)	M±m (2)	M±m (3)	
T-лимфоциты (50-70%)	47,0±1,3	39,2±1,8	35,0±1,6	P ₁₋₂ <0.05 P ₁₋₃ <0.05
T-хелперы (теофиллин устойчивые) (33-46%)	37,0±1,4	27,0±6,8	26,2±7,1	P ₁₋₂ >0.05 P ₁₋₃ >0.05
T-супрессоры (теофиллин чувствительные) (17-30%)	28,6±1,3	35,0±4,2	53,0±5,6	P ₁₋₂ >0.05 P ₁₋₃ >0.05
Ea-РОК (до 5%)	7,4±0,6	12,0±5,6	13,3±5,3	P ₁₋₂ >0.05 P ₁₋₃ >0.05
Фагоцитарный индекс (60-90%)	56,0±2,0	54,2±6,1	37,0±7,0	P ₁₋₂ >0.05 P ₁₋₃ <0.05
ЦИК (110 Ом-Еg)	88,7±4,3	105,2±23,6	145,1±27,4	P ₁₋₂ >0.05 P ₁₋₃ <0.05
Апоптоз (10-39%)	33,2±1,8	48,0±8,2	58,0±9,2	P ₁₋₂ >0.05 P ₁₋₃ <0.05
Ig A (0,8-28г/л)	1,9±0,9	1,4±0,1	2,1±0,1	P ₁₋₂ >0.05 P ₁₋₃ >0.05
Ig G (5,6-16,4г/л)	11,8±0,3	8,2±1,2	6,2±1,3	P ₁₋₂ <0.05 P ₁₋₃ <0.05
Ig M (0,5-2,0г/л)	1,5±0,5	1,4±0,1	2,3±0,1	P ₁₋₂ >0.05 P ₁₋₃ >0.05

Цирроз печени не ограничивается поражением печени, а представляют собой системное заболевание, протекающие с развитием разных внепеченочных проявлений, которое нередко выходят на первый план в клинической картине болезни. Внепеченочная репликация и иммунологические реакции в значительной мере видоизменяют клинику болезни. Хронический вирусный гепатит С у 30-60% инфицированных ассоциируется с разнообразными внепеченочными симптомами, имеющими иммунопатологический генез, которое

нередко выходят в клинической картине на первый план и в ряде случаев определяют прогноз заболевания.

Цирроз печени в исходе ХВГС в сочетании с сахарным диабетом, артритом, жировым гепатозом, панкреатитом, геморрагическим васкулитом, протекает в умеренной и выраженной степени активности инфекционного процесса, что является проявлением полисистемности. Дополнительным механизмом развития внепеченочных проявлений может служить возможность репликации ВГС не только в гепатоцитах, но и в периферических мононуклеарах, клетках поджелудочной железы, эндотелии, лейкоцитах. И к настоящему времени доказано, что вирус гепатита С связан как с органоспецифичными (тиреоидит, сахарный диабет), так и системными аутоиммунными заболеваниями.

В настоящее время результаты многих исследований установили гепатотоксичные дозы алкоголя - 40-80 г этанола в сутки [17]. В данной работе показано, что при системном употреблении опиатов, приеме алкоголя даже в малых (негепатотоксичных) дозах (10-15 г этанола в сутки) способствовали прогрессированию активности болезни.

Следующий клинический пример демонстрирует компенсированную фазу цирроза печени в исходе ХВГС с благоприятным исходом заболевания.

Больная А. 1954 года рождения. Обратилась в клинику 10.07.2017 г. При обращении больная предъявляла жалобы на слабость, снижение аппетита, и на боли в правом подреберье. В феврале 2017 года первый раз у больной установлен хронический вирусный гепатит С. 3 года тому назад больная перенесла инсульт. Объективное обследование: склеры и кожные покровы обычной окраски, живот мягкий, болезненный в области правого подреберья. Печень на 1,6 -2,5 см выступала из-под края реберной дуги по среднеключичной линии. При обращении были выражены слабость, сухость и горечь во рту, раздражительность, плаксивость.

По данным УЗИ исследования: хронический гепатит с переходом в цирроз печени, хронический холецистит и хронический пиелонефрит. Данные

биохимического обследования: билирубин крови - 24,0 мкмоль/л, активность АЛТ - 0,42 мккат, тимоловая проба - 12,0 ед., протромбиновый индекс - 67,0%, альбумины - 41,0 г/л, γ - глобулины - 32,0%, сахар в крови - 5,4 г/л, альфа-фетопротеин 2,3 МЕ, остальные тесты в норме. Серологические данные: обнаружен маркер анти-НСV. Маркеры вирусных гепатитов В и D не обнаружены. По результатам общего анализа крови отмечалась анемия первой степени (гемоглобин - 94 г/л, эритроциты - $3,1 \times 10^{12}$ г/л, и лейкопения - $2,8 \times 10^9$ г/л, другие показатели ОАК были в пределах нормы. Методом непрямо́й эластометрии (фиброскан-исследования) определена эластичность печени, которая составляет 11,4 КПа, что с достоверностью более 90% соответствует стадии фиброза F3 (по METAVIR. По данным ПЦР, выявлена РНК НСV, генотип 1b.

Лечение проводили дезинтоксикационными средствами, гепатопротекторами и витаминами. Учитывая высокий уровень активности АЛТ, наличие РНК НСV, генотип 1b, было назначено противовирусное лечение: Софосбувир 400 мг - 1 таблетка 1 раз в день. Даклатосвир 90 мг - 1 раз в день. Рибавирин 200 мг - 2 таблетки 2 раза в день. Фосфонциале - 2 капсулы 3 раза в день. Терапия продолжалась в течении 6 мес.

На фоне проводимой терапии общее состояние больной улучшилось. Через 3 мес. активность АЛТ нормализовалась. Билирубин оставался в пределах нормы. Следует отметить, что за это время при ПЦР- исследовании РНК НСV не определилась. В данный момент больная находится под постоянным наблюдением.

Среди наблюдаемых нами пациентов ХВГС у 24 (17,3%) больных развился цирроз печени, у 2 пациентов - гепатокарцинома. Летальный исход зарегистрирован у 5 больных, обратившихся за медицинской помощью в поздние сроки, т.е. в стадию декомпенсированного цирроза печени.

Приведем клинический пример течения хронического вирусного гепатита С с летальным исходом.

Больная Т., 63 года. Заболела 05.02.2006 г. 09.02.2006 г. больная была госпитализирована в стационар с диагнозом «хронический вирусный гепатит С». В анамнезе вирусный гепатит в прошлом отрицает. В семье все здоровы. Из анамнеза было выяснено, что больная перенесла 7 лет тому назад операцию по поводу желчекаменной болезни и получила переливание крови. С самого начала пребывания в больнице течение заболевания было тяжелым. На 25 день болезни впервые возникла ОПН (прекома I), геморрагический синдром: желудочно-кишечное кровотечение (рвота, рвотные массы цвета кофейной гущи). Билирубин крови в этот период составил 155,0 мкмоль/л; активность АЛТ - 0,48 мкат; протромбиновый индекс 42%; обнаружен анти-НСV, который выявлялся при каждом исследовании крови. По данным ПЦР, выявлена РНК-НСV. Кроме «базисной» терапии, в этот период больной произведено обменное переливание свежецитратной крови, альбумина, суточная доза преднизолона составила 150 мг. Состояние больной улучшилось, она была выведена из прекоматозного состояния. В дальнейшем наблюдалось волнообразное течение заболевания с выраженными обострениями, нарастанием интоксикации и желтухи кожных покровов и склер. Билирубин в крови повысился до 300 мкмоль/л; активность АЛТ до 0,60 мкат; повторно выявлялась РНК НCV. Лечение проводили дезинтоксикационными средствами, витаминами, повторными переливаниями свежецитратной крови, гормонами, диетой, режимом. В период очередного улучшения общего состояния больной был отменен преднизолон, и она была выписана домой. Через 2 мес. больная вновь госпитализирована по поводу тяжелого обострения, и с марта месяца начата повторная терапия с подключением преднизолона. В апреле впервые были обнаружены признаки телеангиэктазии на коже, увеличилась селезенка, появился асцит. В мае поставлен диагноз «хронический вирусный гепатит С, цирротическая стадия». У больной резко ухудшилось общее состояние и повторно развилась ОПН (прекома II), сопровождавшаяся геморрагическим синдромом (желудочно-кишечное кровотечение),

Проводившаяся интенсивная терапия способствовала купированию обострения. Однако болезнь приняла прогрессирующий характер. Усилились признаки ОПН, на этом фоне развилось желудочное кровотечение, и 18.05.2006 г. больная умерла.

Диагноз: хронический вирусный гепатит С, цирротическая стадия. Осложнения: ОПН (прекома I и II), геморрагический синдром - желудочно-кишечное кровотечение. Портальная гипертензия. Асцит.

Таким образом, результаты изучения клинико-биохимических, серологических и вирусологических данных у больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С побуждают к госпитализации их в специализированные стационары. Учитывая неоднородность клинических проявлений цирроз печени в исходе ХВГС, перспективным является выделение ведущего синдрома с конкретизацией терапевтической тактики.

Для хронического вирусного гепатита С с исходом в цирроз печени была характерна многообразие клинических проявлений. Основными из них являлись: астеновегетативный синдром, диспептический, геморрагический, отечно-асцитический, депрессивный и гепатопривный синдром. Гепатопривный синдром у пациентов проявился в основном печеночной энцефалопатией (эмоциональная лабильность - 57,1%, нарушение сна - 49,0%, нервозность - 66,0% случаев).

Ведущим синдромом у больных был астеновегетативный который проявился в основном общей слабостью и отмечался у подавляющего большинства пациентов (89,0%). Диспепсические проявления выражалась с жалобами на плохой аппетит (78,5%), тошноту (58,7%), рвоту (19,5%), ноющие боли в правом подреберье (70,7%). Артралгия и зуд кожи отмечались у 56,0% и 55,0% больных соответственно. Геморрагический синдром, в виде носовых кровотечений и кровоточивости дёсен наблюдался у 72 (63,3%) пациентов.

Варикозное расширение вен из 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%). У подавляющего большинства пациентов отмечалась компенсированная фаза цирроза печени - 52,2% (класс А по Child-Pugh). У 30,5% больных зарегистрирован класс В по Child-Pugh. А у остальных пациентов наблюдалась декомпенсированная стадия болезни (класс С по Child-Pugh - 17,3%).

При анализе биохимических показателей отмечено, что уровень общего билирубина крови был нормальным у 184 человек, у остальных 44 (20%) больных составил $35,3 \pm 5,1$ ммоль/л. Цитолитическая активность у наблюдаемых пациентов в большинстве случаев была невысокой и превышал норму в основном 2-3 раза. Наоборот показатель тимоловой пробы был значительно повышен, составляя в среднем $14,4 \pm 2,1$ ед.

Уровень альбумина снижался у большинства пациентов и составил в среднем $31,0 \pm 0,6\%$. Значительное повышение концентрации γ - глобулина отмечалась у всех больных ($34,53 \pm 5,0$). И этот показатель оставался все время на высоких значениях.

Для своевременной диагностики ГЦК была дополнительно проведена исследования альфа-фетопротеина. Уровень этого показателя была повышена у 27,5% больных с первым генотипом HCV-инфекции. 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.

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 $35,2 \pm 1,5$. В данной группе больных Т-лимфоциты (Т-хелперы) также были низкими составляя соответственно $26,3 \pm 2,0\%$. Содержание Т-супрессоров изменялось неоднозначно при всех степенях активности цирроза печени. Недостаточность Т-клеточного звена иммунитета приводит к угнетению микробицидных функций фагоцитов, длительную персистенцию возбудителя, способствующая прогрессированию и развитию неблагоприятных осложнений.

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).

Длительность и сроки выполнения исследования:

Начато - в августе 2014 г.

Окончание - сентябрь 2019 г.

Критерии включения больных в данное исследование:

- Наличие анти-ВГС антител
- Больные ХГС в фазе репликации (выявление РНК HCV)
- Возраст от 18 до 60 лет
- Уровень активности АЛТ, превышающий норму в 1,5 и, более раз
- Наличие цирроза печени в исходе ХВГС в фазе компенсации (класс А по Child-Pugh)
- Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний

Перед началом противовирусной терапии все больные проходили углубленный клинико-лабораторный мониторинг, включающий клинический осмотр, клинический анализ крови, общий анализ мочи, тимоловая проба, определение АЛТ, АСТ, билирубина, общего белка и его фракций, протромбинового индекса, иммунного статуса, гормонов щитовидной железы, ИФА, фибросканирование, УЗИ органов брюшной полости.

Динамическое наблюдение больных, получавших этиотропную терапию, включало:

- оценку клинического статуса (физикальное исследование) - 2 раза в месяц;

- определение уровня АЛТ, АСТ - два раза в месяц;
- развернутый анализ крови, проводимый один раз в две недели, в течение 1-го и 2-го месяцев со дня лечения, а затем, ежемесячно (при отсутствии лейкопении, тромбоцитопении, анемии);
- наличие РНК HCV, определяемые методом ПЦР по истечении 1, 3, 6 и 12, месяцев от начала лечения. Также, через год после завершения противовирусной терапии;
- определение концентрации ТТГ - один раз в три месяца;
- определение общего белка и его фракции;
- фибросканирование печени 2 раза в год;
- УЗИ печени, селезенки и брюшной полости ежемесячно;
- контроль гепаторенального синдрома ежемесячно;

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. Сюда входили:

- софосбувир назначался по 400 мг внутрь каждый день
- даклатасвир - перорально по 60 мг каждый день
- рибавирин - принимается перорально, ежедневно, утром и вечером, по 400 мг
- патогенетическая терапия (альбумин, гептрал, верошпирон, фосфонциале, урсосан, анаприлин и тд.).

В ходе лечения мониторинг клинико-лабораторных показателей проводили каждые 3 месяца. Снижение активности aminotransferaz

свидетельствовало о наличии положительной динамики лечения и установлении биохимической ремиссии, которая наблюдалась в первый месяц лечения (табл. 5.1).

Таблица 5.1 - Динамика изменения уровня АЛТ и частота биохимических рецидивов 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

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

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. 5.2).

До начала лечения, у ряда пациентов отмечалось умеренное снижение альбуминов, 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 ($P < 0,05$). Как видно из таблицы 5.2, 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. 5.1) 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%).

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.

Таблица 5.2 - Динамика изменения клинических и лабораторных показателей у больных циррозом печени

Клинические и биохимические показатели	До лечения (n=43) n/абс./%	После лечения (n=43) n/абс./%	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×10 ¹² /л	4,2±0,3	4,3±0,1	P>0,05
Лейкоциты×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×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

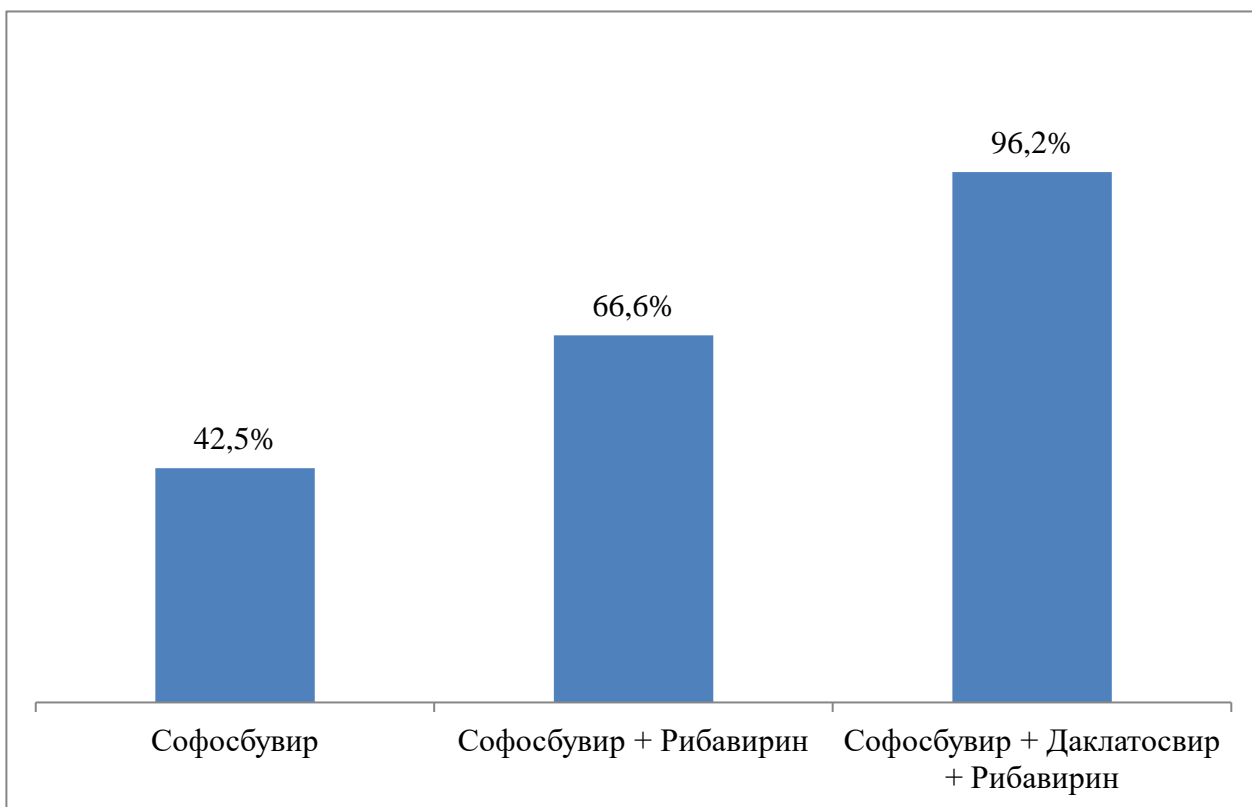


Рис. 5.1. Показатели вирусологического ответа у больных циррозом печени в исходе ХВГС, 1b генотипом, при лечении тремя схемами

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

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

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

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+даклатасвира) 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. 5.3).

Таблица 5.3 - 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. Приведем одно из наблюдений.

Больная Р., 38 лет. Обратилась 20.08.2012 г.

Жаловалась на слабость, головные боли, сниженный аппетит, тошноту, боли в правом подреберье. Ухудшение состояние 29.03.2012 г., когда стали отмечаться слабость, тяжесть в правом подреберье, после еды появлялась тошнота. ХВГС установлено впервые 2010 г., тогда АЛТ-0,09 мккат/л, АСТ-0,06 мккат/л, тимоловая проба - 5,2ед/л; ПЦР РНК HCV менее 150 МЕ. В ноябре 2011г. больная родила ребенка, с конца марта 2012 г., заметила ухудшение состояния. С апреля начала проверять АЛТ и АСТ, повышение трансаминаз до 1,5-2 нормы.

При поступлении установлено: состояние средней тяжести, желтуха легкая; живот мягкий, слегка болезненный при пальпации в области правого

подреберья; увеличенная печень, нижний край которой на 1,5 см выступал из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась.

Данные лабораторного обследования: общий билирубин крови - 37,0 мкмоль/л, прямой билирубин - 6,8 мкмоль/л, активность АЛТ - 0,32 мккат, протромбиновый индекс - 62,4 %, остальные тесты в норме. Серологические данные: обнаружен маркер ГС (анти-НСV total+). Маркеры вирусных гепатитов А, В и Д не обнаружены.

Данные иммунологического обследования: лейкоциты - 3,5 тыс./мкл, лимфоциты - 38,0%, эозинофилы - 5,0%, моноциты - 4%, нейтрофилы - 58,0%, базофилы - 3%, Т-лимфоциты - 29,0%, Еа-РОК - 8,0%, Т-хелперы - 28,7%, Т-супрессоры - 41,0%, фагоцитарный индекс - 43,7%, В-лимфоциты - 7,4 %, СД-16 - 24,8%, ЦИК - 119 От -Еg, Ig А - 3,9 г/мл, Ig М - 2, 1 г/мл, Ig G - 16,4 г/л, СД 95 (апоптоз) - 47,2%.

При ПЦР-исследовании обнаружена РНК НСV, 1 877 193 копии/мл, генотип - 1b. При УЗИ-исследовании выявлены признаки цирроза печени и умеренная спленомегалия.

Эластометрия печени - стадия F4 по METAVIR, 12,3 кПа.

На основании клиническо-лабораторных данных и результатами инструментальных исследований поставлен клинический диагноз: Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С, класса А по Child-Pugh

В этой связи решено было начать лечение софосбувиром 400 мг по 1 табл. 1 раз в день, даклатасвир 60 мг по 1 табл. 1 раз в день, рибавирином по 400 мг 2 раза в день. Продолжительность курса комбинированной терапии составила 12 недель. Больная переносила препараты хорошо, побочных явлений не развилось. По результатам ОАК патологических изменений не наблюдалось.

Через 2 нед. Противовирусной терапии больная жалоб не предъявляла, выраженность желтухи существенно уменьшилась, немного уменьшились размеры печени. Билирубинемия снизилась до 28 мкмоль/л, активность АЛТ нормализовалась, составив 0,12 мккат/л.

Через 4 недель БВО 0 копий/мл.

При повторном посещении через 12 нед. констатировано клиническое выздоровление, нормализация биохимических показателей (билирубин крови 18,0 мкмоль/л, АЛТ - 0,14 мккат,). Результаты ПЦР-исследований на РНК HCV через 12, 24 нед. и через 1 год после завершения ПВТ-терапии были отрицательны. После завершения ПВТ на УЗИ минимальные диффузные изменения, селезенка нормальных размеров. На эластометрии стадия F2 по METAVIR 8,1 кПа. В дальнейшем у больной отмечалась положительная динамика в течении болезни.

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 ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Абдуллаев, С. М.** Асцит: диагностика и лечение [Текст] / С. М. Абдуллаев // Клин. гепатол. - 2009. - № 1. - С. 88-93.
2. **Абдыкеримов, М. М.** Эпидемиологические и клинические аспекты острого вирусного гепатита С [Текст] / М. М. Абдыкеримов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Бишкек, 2003.
3. **Блок, Б.** Гастроскопия [Текст] / Б. Блок, Г. Шахшаль, Г. Шмидт // М.: МЕДпресс-информ, 2007. - С. 216.
4. **Блум, Г.** Заболевание печени и желчевыводящих путей: Учебное пособие [Текст] / Г. Блум. - пер. с нем. - М.: Медперсс-информ, 2009. - 199 с.
5. **Блум, Г.** Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии [Текст] / Г. Блум, Д. Вебстер. - пер. с англ. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 581 с.
6. **Бобров, А. Н.** Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996-2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале [Текст] / А. Н. Бобров: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М.; 2011. 290 с.
7. **Бобров, А. Н.** Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения [Текст] / А. Н. Бобров, С. А. Белякин, С. В. Плюснин // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. - 2011. - № 1 (33). - С. 76-80.
8. **Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени: Учебное пособие [Текст] / Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей; под ред. В. Т. Ивашкина, С. В. Готье, Я. Г. Мойсюка, М. В. Маевской. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 592 с.**
9. **Бурневич, Э. З.** Печеночная энцефалопатия при циррозе печени [Текст] / Э. З. Бурневич, Т. Н. Лопаткина, М. С. Краснова // Гепатол. форум. - 2008. - № 2. - С. 19-24.

10. **Бурневич, Э. З.** Современные представления о гепатоцеллюлярной карциноме [Текст] / Э. З. Бурневич, Т. Н. Лопаткина // Гепатол. форум. - 2007. - № 4. - С. 12-17.

11. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствовании диагностики и надзора [Текст] / [Н. Н. Пименов, В. П. Чуланов, С. В. Комарова и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - № 3. - С. 4-10.

12. **Губергриц, Н. Б.** Хронические гепатиты и циррозы печени. Современная классификация, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей [Текст] / Н. Б. Губергриц. - Донецк: ООО «Лебедь», 2002. - 164 с.

13. **Долгушина, А. И.** Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006-2015 гг. [Текст] / [И. А. Долгушина, Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов и др.] // РЖГГК. - 2017. - № 27 (1). - С. 72-80.

14. **Еналеева, Д. Ш.** Хронические вирусные гепатиты: Руководство для врачей [Текст] / Д. Ш. Еналеева, В. Х. Фазылов, А. С. Созинов. - М.: Медпресс-информ., 2011. - 158 с.

15. **Ибраева, И. А.** Клиника и исходы вирусного гепатита С в зависимости от генотипа [Текст] / И. А. Ибраева: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Бишкек, 2008.

16. **Ивашкин, В. Т.** Болезни печени и желчевыводящих путей [Текст] / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов. - М.: М-Вести. - 2005. - С. 152-262.

17. **Ивашкин, В. Т.** Особенности клиники и эффективность противовирусной терапии хронического гепатита, обусловленного действием алкоголя и вируса гепатита С [Текст] / [В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, А. К. Ведерникова и др.] // Клин. мед. - 2007. - № 1. - С. 47-51.

18. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - Часть II. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - С. 601-654.

19. **Маевская, М. В.** Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С [Текст] / М. В. Маевская // РЖГГК. - 2006. - № 16 (2). - С. 25-33.

20. **Маевская М. В.** Хронический вирусный гепатит С и алкоголь [Текст] / М. В. Маевская // Фарматека. - 2006. - № 9 (124). - С. 1-5.

21. **Мехтиев, С. Н.** Портальная гипертензия - современное понимание проблемы [Текст] / С. Н. Мехтиев, Ю. А. Кравчук, О. А. Мехтиева // Гепатол. форум. (приложение к журн. «Клиническая фармакология и терапия»). - 2008. - № 1. - С. 11-15.

22. **Мурзакулова, А. Б.** Оценка эффективности интерлейкина 1 β в составе комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С [Текст] / А. Б. Мурзакулова: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Бишкек, 2015.

23. **Немцов, А. В.** Российская смертность в свете потребления алкоголя. [Текст] / А.В. Немцов А. В. // Демографическое обозрение. - 2015. - № 2 (4). - С. 111-134.

24. **Подымова, С. Д.** Болезни печени [Текст]: Руководство для врачей / С. Д. Подымова // М.: Медицина, 2005. - 766с.

25. **Радченко, В. Г.** Основы клинической гепатологии [Текст] / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева // СП-2005. - С. 195-200.

26. **Рачковский, М. И.** Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии [Текст] / М. И. Рачковский: автореф дис. ... д-ра мед. наук. - Томск; 2011. - 290 с.

27. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С [Текст] / Под ред. В. Т. Ивашкина, Н. Д. Ющука, М. В. Маевской // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2013. - Т. 23, № 2. - С. 41-70.

28. **Ройтберг, Г. Е.** Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа [Текст]: учебное пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. - М.: Медпресс-информ., 2013. - 209 с.

29. Руководство по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С [Электронный ресурс]. - Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2019. - Режим доступа: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/393711/9789289053891-rus.pdf.

30. Руководство по скринингу, оказанию помощи и лечению при хронической инфекции вызванной вирусом гепатита С [Электронный ресурс]. - Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. - Режим доступа: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/324281/Guidelines-screening-care-treatment-persons-chronic-hepatitis-C-infection-updated-april-2016-ru.pdf.

31. **Северов, М. В.** Обратим ли фиброз печени? [Текст] / М. В. Северов // Клин. гепатол. - 2006. - № 3. - С. 3-9.

32. Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа [Текст] / [В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Д. Т. Абдурахманов и др.] // РЖГГК.- 2017. - № 27 (6). - С. 52-62.

33. **Созинов А. С.** Системная эндотоксинемия при хронических вирусных гепатитах В и С [Текст]: /А. С. Созинов: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - СПб, 2004.

34. **Созинова, Ю. М.** Собственный опыт использования аппарата «Фиброскан» для диагностики фиброза печени у больных хроническими вирусными гепатитами [Текст] / Ю. М. Созинова, Л. В. Скребнева, Д. Р. Файзуллина // РЖГГК. - 2008. - Т. XVIII, № 1. - С. 39.

35. **Стрижаков, А. Н.** Современное состояние проблемы цирроза печени [Текст] / А. Н. Стрижаков, В. Н. Герадзе // РЖГГК. - 2009.- № 1 (2). - С. 87-85.

36. **Суранбаева, Г. С.** Клинико-эпидемиологические особенности хронических вирусных гепатитов в Кыргызской республике [Текст]: монография / Г. С. Суранбаева. - Бишкек, 2011. - 195 с.

37. **Танащук, Е. Л.** Особенности течения смешанного (вирусного и алкогольного) варианта поражения печени [Текст] / Е. Л. Танащук // Гепатол. форум. - 2005. - № 4. - С. 24-27.

38. **Танащук, Е. Л.** Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода [Текст] / Е. Л. Танащук, Д. Т. Абдурахманов // Гепатол. форум. - 2008. - № 11. - С. 19-25.

39. **Ткачева, С. В.** Эндотоксинемия и состояние системы антиэндотоксиновой защиты у больных хроническими вирусными гепатитами В и С [Текст]: / С. В. Ткачева: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб, 2001.

40. **Федосьина, Е. А.** Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика [Текст] / Е. А. Федосьина, М. В. Маевская // РЖГГК. - 2007. - № 2. - С. 4-9.

41. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра [Текст] / [В. П. Чуланов, Н. Н. Пименов, Н. А. Мамонова и др.]. // Тер. арх. - 2015. - № 11. - С. 5-10.

42. **Шахгильдян, И. В.** Хронические гепатиты в Российской Федерации [Текст] / И. В. Шахгильдян, А. А. Ясинский, М. И. Михайлов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2008. - № 6. - С. 12-15.

43. **Шерлок, Ш.** Заболевание печени и желчевыводящих путей [Текст] / Ш. Шерлок, Дж. Дули. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2002. - 864 с.

44. **Шифф, Ю.Р.** Болезни печени по Шиффу. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания печени [Текст] / [Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Мэддрей; пер. с англ.; под ред. акад. РАМН В. Т. Ивашкина и др.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - С. 164-335.

45. Шифф, Ю.Р. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени [Текст] / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Мэддрей; пер. с англ.; под ред. В. Т. Ивашкина, С. В. Готье, Я. Г. Мойсюка, М. В. Маевской. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 592 с.

46. **Шмидт, Г.** Ультразвуковая диагностика [Текст] / Г. Шмидт. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - С. 559.
47. **Эсауленко, Е. В.** Гепатит С: взгляд на проблему [Текст] / Е.В. Эсауленко // В мире вирусных гепатитов. - 2013. - № 4. - С. 14-19.
48. **Ющук, Н. Д.** Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы [Текст] / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 2. - С. 86-95.
49. **Abraldes, J. G.** Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis [Text] / J. G. Abraldes, I. Tarantino, J. Turnes et al.] // Hepatology. - 2003. - Vol. 37, N 4. - P. 902-908.
50. **Allen, A. M.** Epidemiology and healthcare burden of acute-on-chronic liver failure [Text] / A. Allen, W. R. Kim // Sem Liv. Dis. - 2016. - Vol. 36, N 2. - P. 123-129.
51. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1 [Text] / [J. Le Couter, D. R. Morits, B. Li et al.] // Science. - 2003. - Vol. 299. - P. 890-893.
52. **Ankoma-Sey, V.** Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in activated rat hepatic stellate cells [Text] / V. Ankoma-Sey, Y. Wang, Z. Dai // Hepatology. - 2000. - Vol. 31. - P. 141-148.
53. ANRS CO23 CUPILT study group. Sofosbuvir-based regimens in HIV/HCV coinfecting patients after liver transplantation: results from the ANRS CO23 CUPILT study [Text] / [T. M. Antonini, A. Coilly, E. Rossignol et al.] // Transplantation. - 2018. - Vol. 102, N 1. - P. 119-126.
54. Anti-VEGF-receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice [Text] / [M. Fernandez, F. Vizzutti, J. C. Garcia-Pagan et al.] // Gastroenterology. - 2004. - Vol. 126, N 3. - P. 886-894.

55. **Arroya, V.** Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment [Text] / V. Arroya, M. Guevara, P. Gines // *Gastroenterology*. - 2002. - Vol. 122. - P. 1658-1676.

56. Ascites and renal dysfunction on liver disease / Ed. P. Ginés P., V. Arroyo, J. Rodés, R. W. Schrier // Blackwell publishing. - 2005.

57. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis [Text] / [A. J. Van der Meer, B. J. Veldt, J. J. Feld, et al.] // *JAMA*. - 2012. - Vol. 308. - P. 2584-2593.

58. Auto antibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C [Text] / [J. P. Molleston, W. Mellman, M. R. Narkewicz et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2013. - Vol. 56, N 3. - P. 304-310.

59. Binding of hepatitis C virus envelope protein E-2 to CD81 up-regulates MMP-2 in human hepatic stellate cells [Text] / [A. Mazzocca, S. Cappodona Sciammetta, V. Carloni et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2004. - Vol. 280, N 12. - P. 11329-11339.

60. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study [Text] / [F. Imbert-Bismut, V. Ratziu, L. Pieroni et al.] // *Lancet*. - 2001. - Vol. 357. - P. 1069-1075.

61. **Casado, M.** Clinical events after transjugular intrahepatic portal portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings [Text] / M. Casado, J. Bosch, J. C. Garcia-Pagan // *Gastroenterology*. - 1998. - Vol. 114, N 6. - P. 1296-1303.

62. **Cejudo-Martin, P.** Increased production of vascular endothelial growth factor by peritoneal macrophages of cirrhotic patients of cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis [Text] / P. Cejudo-Martin, J. Ros, M. Navasa // *Hepatology*. - 2001. - Vol. 34. - P. 487-493.

63. Clinical outcomes after transfusion - associated hepatitis - C [Text] / [M. J. Tong, N. S el-Farra, A. R. Reikes, R. L. Co et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 332, N 22. - P. 1463-1466.

64. Clinicopathologica features, background liver disease and analysis of HCV-positive patients with hepatocellular carcinoma: differences between young and elderly patients [Text] / [H. Saneto, M. Kobayashi, Y. Kawamura et al.] // *Gastroenterology*. - 2008. - Vol. 43, N 12. - P. 975-981.

65. Comparison of ELF, Fibro Test and FibroScan for the noninvasive assessment of liver fibrosis [Text] / [M. Fridrich-Rust, W. Rosenberg, J. Parkes et al.] // *BMC Gastroenterol*. - 2010. - Vol. 10. - P. 103.

66. Cost -effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C [Text] / [E.A. Tsochatzis, C. Crossan, L. Longworth et al.] // *Hepatology*. - 2014. - Vol. 60, N 3. - P. 832-843.

67. **D'Amico, G.** Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators [Text] / G. D'Amico // *Portal Hypertension in the 21st Century*/ Eds. R. J. Groszmann, J. Bosch. - Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004. - P. 147-154.

68. **D'Amico, G.** Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators [Text] / G. D'Amico, R. de Franchis // *Hepatology*. - 2003. - Vol. 38, N 3. - P. 599-612.

69. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV/HCV coinfection and advanced liver disease [Text] / [J. K. Rockstroh, P. Ingiliz, J. Petersen et al.] // *Antivir. Ther.* - 2017.- Vol. 22, N 3. - P. 225-236.

70. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen in tertiary referral centers in the United States [Text] / [J. Y. N. Lau, G. L. Davis, L. E. Prescott et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol. 124. - P. 868-876.

71. **Durand, F.** Assessment of prognosis of cirrhosis [Text] / F. Durand, D. Valla // *Sevin. Liver Dis.* - 2008. - Vol. 28, N 1. - P. 110-122.

72. **EASL** Recommendations on treatment of hepatitis C 2016 [Text] / *J Hepatol.* - Vol. - 2017. - Vol. 66, N 1. - P. 153-247.

73. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis [Text] / [P. Sort, M. Navasa, V. Arroyo et al.] // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 5. - P. 403-409.

74. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients in patients with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus - 1: The EXPENDITION - 2 Study [Text] / [K. L. Rockstroh, K. Lacombe, R. Viani et al.] // 9th International AIDS Society Conference on HIV Science. - Paris: IAS, 2017.

75. Efficacy and safety of peg interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in children with of chronic hepatitis C infection [Text] / [P. Jara, L. Hierro, C. Diaz et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2008. - Vol. 27, N 2. - P. 142-148.

76. Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a or alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis [Text] / [E. Druyts, K. Thorlund, P. Wu et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2013. - Vol. 56, N 7. - P. 961-967.

77. Efficacy and safety of sofosbuvir and velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ASTRAL trials [Text] / [J. Grebely, G. J. Dore, S. Zeuzem et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 63, N 11. - P. 1479-1481.

78. Efficacy of glecaprevir/ pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2,4,5, or 6 infection without cirrhosis [Text] / [T. Asselah, K. V. Kowdley, N. Zadeikis et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2018. - Vol. 16, N 3. - P. 417-426.

79. **El-Serag, H. B.** Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma [Text] / H. B. El-Serag // *Gastroenterology.* - 2012. - Vol. 142, N 6. - P. 1264-1273.

80. Estimation of stage - specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta regression [Text] / [H. H. Thein, Q. Yi, G. J. Dore, M. D. Krahn et al.] // *J. Hepatology.* - 2008. - Vol. 48, N 2. - P. 418-431.

81. Estimation of stage -specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression [Text] / [H. H. Thein, Q. Yi, G. J. Dore et al.] // Hepatology. - 2008. - Vol. 48, N 2. - P. 418-431.

82. European Association for Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection [Text] / J Hepatol. - 2014. - Vol. 60, N 2. - P. 392-420.

83. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate- to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients [Text] / [K. Patel, S. C. Gordon, I. Jacobson et al.] // J. Hepatol. - 2004. - Vol. 41. - P. 935-942.

84. Expression of variant fibronectins in wound healing: cellular source and biological activity of the EIIIA segment in rat hepatic fibro genesis [Text] / [W. R. Jarnagin, D. C. Roskey, V. E. Koteliensky et al.] // J. Cell Biol. - 1994. - Vol. 127. - P. 2037-2048.

85. Fibrosis correlates with a ductular reaction in hepatitis C: roles of impaired replication, progenitor cells and steatosis [Text] / [A. D. Clouston, E. E. Powell, M. J. Walsh M. J. et al.] // Hepatology. - 2005. - Vol. 41. - P. 809-818.

86. **Friedman, S. L.** Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications [Text] / S. L. Friedman // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. - 2004. - Vol. 1. - P. 98-105.

87. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon alpha-2a therapy in hepatitis C [Text] / [Y. Zheng, Z. Wang, Z. Xie et al.] // J. Diabetes. - 2018. - Vol. 10, N 5. - P. 419-420.

88. Gastroenterological Association Institute Clinical Update-Expert Review: Care of patients who have a sustained virilic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection [Text] / [I. M. Jacobson, J. K. Lim, M. W. Fried et al.] // Gastroenterology. - 2017. - Vol. 152, N 6. - P. 1578-1587.

89. GBD. Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2013 [Text] / GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators // Lancet. - 2014. - Vol. 385, N 9963. - P. 117-189.

90. Genetic drift of hepatitis C virus during a 8.2-year infection in a chimpanzee: variability and stability [Text] / [H. Okamoto, M. Kojima, S. Okada et al.] // J. Virol. - 1992. - Vol. 190. - P. 894-899.

91. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus [Text] / [Q. L. Choo, K. H. Richman, J. H. Han et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1991. - Vol. 88. - P. 2451-2455.

92. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct -acting antiviral treatment [Text] / [F. Poordad, F. Felizatra, A. Asatryan et al.] // Hepatology. - 2017. - Vol. 66, N 2. - P. 389-397.

93. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment [Text] / [E. Gane, E. Lawitz, D. Pugatch et al.] // N. Engl. J. Med. - 2017. - Vol. 377, N 15. - P. 1448-1455.

94. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis [Text] / [P. Y. Kwo, F. Poordad, A. Asatryan et al.] // J. Hepatol. - 2017. - Vol. 67, N 2. - P. 263-271.

95. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1,2,4,5 and 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPENDITION-1): a single -arm open label, multicentre phase 3 trial [Text] / [X. Forns, S. S. Lee, J. Valdes et al.] // Lancet Infect. Dis. - 2017. - Vol. 17, N 10. - P. 1062-1068.

96. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [Text] / [R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman et al.] // Lancet. - 2012. - Vol. 380, N 9859. - P. 2095-2233.

97. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016-2021. - Geneva: World Health Organization, 2016. – Режим доступа: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.

98. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study [Text] / Polaris Observatory HCV Collaborators // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* - 2017. - Vol. 2, N 3. - P. 161-176.

99. **Haussinger, D.** Pathogenesis mechanism of hepatitis C encephalopathy [Text] / D. Haussinger, F. Schliess // *Int.* - 2008. - Vol. 57. - P. 1156-1165.

100. **Haussinger, D.** Pathogenesis of hepatitis C encephalopathy [Text] / D. Haussinger, F. Schliess, G. Kircheis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2002. - Vol. 17, N 3 - P. 256-259.

101. Hayashi decreasing mortality among patients hospitalized with cirrhosis in the United States from 2002 through 2010. [Text] / Schmidt M. L., Barritt A. S., Oman E. S., Paul H. // *Gastroenterology.* - 2015. - Vol. 148, N 5. - P. 967-977.

102. Health-related quality of life children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin [Text] / Z. M. Younossi, M. Stepanova, S. Wirth et al.] // *J. Hepatol.* - 2017. - Vol. 66, N 1. - P. 714-715.

103. Hepatic decompensation in patients with HIV/hepatitis B virus (HBV)/ hepatitis C virus (HCV) triple infection versus HIB/HCV coinfection and the effect of anti-HBV nucleos(t)ide therapy [Text] / [V. Lo Re, L. Wang, S. Devine et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2014. - Vol. 59, N 7. - P. 1027-1031.

104. Hepatitis C and the absence of genomic data in low-income countries: a barrier on the road to elimination? [Text] / [M. Niebel, J. B. Singer, S. Nickbakhsh et al.] // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* - 2017. - Vol. 2, N 10. - P. 700-701.

105. Hepatitis C viral complexity detected by single strand conformational polymorphism and response to interferon therapy [Text] / [T. Moribe, N. Hayashi, Y. Kanasawa et al.] // *Gastroenterology.* - 1995. - Vol. 108. - P. 789-795.

106. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells [Text] / [R. Bataller, Y. H. Paik, J. N. Lindquist et al.] // *Gastroenterology.* - 2004. - Vol. 126. - P. 529- 540.

107. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR [Text] / [S. Pohlmann, J. Zhang, F. Baribaud et al.] // J. Virol. - 2003. - Vol. 77. - P. 4070-4080.

108. Hepatitis C virus particle detected by immunoelektron microscopic study [Text] / [M. Kaito, S. Watanabe, K. Tsuikiyama-Kohara et al.] // J. Gen. Virol. - 1994. - Vol. 75. - P. 1755-1760.

109. Hepatitis C virus-replicating hepatocytes induce fibrogenic activation of hepatic stellate cells [Text] / [A. Schulze-Krebs, A. Preimel, Y. Popov et al.] // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 129. - P. 246-258.

110. High efficacy of ABT-493 and ABT - 530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis [Text] / [E. Gane, F. Poordad, S. Wang et al.] // Gastroenterology. - 2018. - Vol. 16, N 3. - P. 417- 426.

111. High sustained virologic response rates in children with of chronic hepatitis C receiving peg interferon alpha-2b plus ribavirin [Text] / [S. Wirth, C. Ribes-Koninckx, M. A. Calzado et al.] // J. Hepatol. - 2010. - Vol. 52, N 4. - P. 501-517.

112. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2 [Text] / [V. Saraswat, S. Norris, R. J. de Kneegt et al.] // J. Viral. Hepatol. - 2015. - Vol. 22 (Suppl. 1). - P. 6-25.

113. HIV, age, and severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study [Text] / [G. D. Kirk, S. H. Mehta, J. Astemborski et al.] // Ann. Intern. Med. - 2013. - Vol. 158, N 9. - P. 658-666.

114. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients [Text] / [E. Marine-Barjoan, M. C. Saint-Paul, C. Pradier et al.] // AIDS. - 2004. - Vol. 18, N 16. - P. 2163-2170.

115. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhosis patients [Text] / [M. Merli, G. Nicolini, S. Angeloni et al.] // Hepatology. - 2003. - Vol. 38, N 3. - P. 266-272.

116. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year populationbased study [Text] / E. Nilsson,

H. Anderson, K. Sargenti et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2016. - Vol. 43, N 12. - P. 1330-1339.

117. Influence of alcohol use, race and viral coinfections on spontaneous HCV clearance in a US veteran population [Text] / [B. A. Piasecki, J. D. Lewis, K. R. Reddy et al.] // Hepatology. - 2004. - Vol. 40, N 4. - P. 892-901.

118. Inhibition of VEGF-receptor-2 decreases the development of hyper dynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats [Text] / [M. Fernandez, M. Mejias, B. Angermayr et al.] // Hepatology. - 2005. - Vol. 43, N 1. - P. 98-103.

119. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C [Text] / The French METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. - 1994. - Vol. 20. - P. 15-20.

120. Kinetic of virologic response to pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C predicts the effect of treatment [Text] / [G. Indolfi, G. Nebbia, M. Gananzi et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2016. - Vol. 35, N 12. - P. 1300-1303.

121. **Komova, A.** Prevalence of liver disease in russia's largest city: A population based study [Text] / A. Komova, M. Maevskaya, V. Ivashkin // Am. J. Clin. Med. Res. - 2014. - Vol. 2, N 5. - P. 99-102.

122. **Lavanchy, D.** Evolving epidemiology of hepatitis C virus [Text] / D. Lavanchy // Clin. Microbiol. Infect. - 2011. - Vol. 7. - P. 107-1022.

123. **Lee, H.S.** Optical biopsy of liver fibrosis by use of multiphotonmicroscopy [Text] / H. S. Lee, Y. Liu, H. C. Chen // Opt. Lett. - 2004. - Vol. 29. - P. 2614-2616.

124. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. [Электронный ресурс] / [A. A. Mokdad, A. D. Lopez, S. Shahrzaz et al.] // BMC Medicine - 2014. - Vol. 12. - P. 145. - Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/145>.

125. **Lok, A. S.** Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease [Text] / [A. S. Lok, L. B. Seeff, T. R. Morgan et al.] // *Gastroenterology*. - 2009. - Vol. 136. - P. 138-148.
126. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection [Text] / [B. Haber, E. Alonso, A. Pedreira et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2017. - Vol. 64, N 1. - P. 89-94.
127. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post transfusion hepatitis [Text] / [F Tremolada, C. Casarin, A. Alberti et al.] // *J. Hepatology*. - 1992. - Vol. 16, N 3. - P. 273-2781.
128. **Marra, F.** Chemokines in liver inflammation and fibrosis [Text] / F. Marra // *Front. Biosci.* - 2002. - Vol. 7. - P. d1899-d1914.
129. **Monto, A.** Hepatitis C virus and steatosis [Text] / A. Monto // *Semin. Gastrointest. Diz.* - 2002. - Vol. 13. - P. 40-46.
130. **Moore, K. P.** Guidelines on the management of ascitis in cirrhosis [Text] / K. P. Moore, G. P. Aithal // *Gut*. - 2006. - Vol. 55 (Suppl. 6). - P. 1-12.
131. Multicenter randomized placebo-controlled trial of non-selective beta-blockers in the prevention of the complications of portal hypertension: Final results and identification of predictive factor [Text] / [R. J. Groszmann, G. Garcia-Tsao, J. Bosch et al.] // *Hepatology*. - 2003. - Vol. 389 (Suppl. 1). - P. 206 A.
132. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents [Text] / [C. L. Mack, R. P. Gonzales- Peralta, N. Gupta et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2012. - Vol. 54, N 6. - P. 838-855.
133. Natural course of chronic hepatitis C [Text] / [M. Takahash, G. Yamada, R. Miyamoto et al.] // *Am. J. Gastroenterology*. - 1993. - Vol. 88. - P. 240-243.
134. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study [Text] / [M. Zoli, C. Merkel, D. Magalotti et al.] // *Am. J. Gastroenterology*. - 2000. - Vol. 95, N 2. - P. 503-508.
135. Natural history of HCV infection [Text] / [S. K. Sarin, M. Kumar // *Hepatol. Int.* - 2012. - Vol. 6, N 4. - P. 684-695.

136. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus [Text] / [N. Ogata, H. Alter, R. H. Miller et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1991. - Vol. 88. - P. 3391-3396.

137. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon [Text] / [M. R. Narkewicz, P. Rosenthal, K. B. Schwarz et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2010. - Vol. 51, N 2. - P. 183-186.

138. Peg interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents [Text] / [E. M. Sokal, A. Bourgois, X. Stephenne et al.] // J. Hepatol. - 2010. - Vol. 52, N 6. - P. 827-831.

139. Peg interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology [Text] / [H. Tajiri, A. Inui, Y. Kiyohara et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2009. - Vol. 21, N 11. - P. 1256-1260.

140. Peg interferon alpha-2b plus ribavirin in children and adolescents with of chronic hepatitis C [Text] / [S. Wirth, H. Pieper-Boustani, T. Lang et al.] // Hepatology. - 2005. - Vol. 41, N 5. - P. 1013-1018.

141. Planning and prioritizing direct-acting antiviral treatment for HCV patients in countries with limited resources: lessons from the Egyptian experience [Text] / [A. Elsharkawy, M. El-Raziky, W. El-Akel et al.] // J Hepatol. - 2018. - Vol. 68, N 4. - P. 638-649.

142. Population-representative incidence of acute-on-chronic liver failure: A prospective cross-sectional study [Text] / [G. Qin, J. G. Shao, Y. C. Zhu et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2016 - Vol. 50, N 8. - P. 670-675.

143. Predictive models in portal hypertension [Text] / [G. Garcia-Tsao, G. D'Amico, J. G. Abraldes et al.] // Proceedings of the fourth Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies / Ed. R. de Franchis. - Oxford: Blackwell Science, 2005.

144. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and metaanalysis [Text] / [L. Platt, P. Easterbrook, E. Gower et al.] // Lancet Infect. Dis. - 2016. - Vol. 16, N 7. - P. 797-808.

145. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis [Text] / [E. Olaso., C. Salado, E. Egilegor et al.] // *Hepatology*. - 2003. - Vol. 37. - P. 674-685.

146. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome [Text] / [T. Wakita, T. Pietschann, T. Kato et al.] // *Nat. Med.* - 2005. - Vol. 11. - P. 791-796.

147. Progress report on access to hepatitis C treatment [Электронный ресурс]. - Geneva: World Health Organization, 2018. - Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>.

148. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peg interferon [Text] / [A. M. Di Bisceglie, M. L. Shiffman, G. T. Everson et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 2429-2441.

149. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C [Text] / [L. Gastera, J. Vergniol, J. Foucher et al.] // *Gastroenterology*. - 2005. - Vol. 128. - P. 343-350.

150. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips [Text] / [J. Gastellote, C. Lopes, J. Gornalis et al.] // *Hepatology*. - 2003. - Vol. 37. - P. 893-896.

151. Rate progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: results from the HALT-C trial [Text] / [J. C. Hoefs, M. L. Shiffman, Z. D. Goodman et al.] // *Gastroenterology*. - 2011. - Vol. 141. - P. 900-908.

152. Real-world effectiveness and safety of daclatasvir/sofosbuvir with or without ribavirin among genotype 5 and 6 hepatitis C virus patients. / [M. Iwamoto, M.W. Sonderup, K. Sann et al.] // *Hepatology*. - 2017. - Vol. 66 (abstr). - P. 1264A-1265A.

153. Real-world efficacy of daclatasvir and sofosbuvir, with and without ribavirin, in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease in a French

early access cohort [Text] / [K. Lacombe, H. Fontaine, C. Dhiver et al.] // *Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2017. - Vol. 75, N 1. - P. 97-107.

154. Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virus- infected, and uninfected patients [Text] / [J. K. Lim, J. P. Tate, S. L. Fultz et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2014. - Vol. 58, N 10. - P. 1449-1158.

155. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin with of chronic hepatitis C [Text] / [R. D. Baker, D. Dee, S. S. Baker et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 41, N 1. - P. 111-114.

156. Risk of end-stage liver disease in HIV-viral hepatitis coinfecting persons in North America from the early to modern antiretroviral therapy eras [Text] / [M. B. Klein, K. N. Althoff, Y. Ling et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 63, N 9. - P. 1160-1167.

157. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study [Text] / [W.M. Rosenberg, M. Voelker, R. Thiel et al.] // *Gastroenterology.* - 2004. - Vol. 127. - P. 1704-1713.

158. **Silva, M. J.** Ten years of hospital admissions for liver cirrhosis in Portugal [Text] / M. J. Silva, M. V. Rosa, P. J. Nogueira, F. Calinas // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2015. - Vol. 27, N 11. - P. 1320-1326.

159. **Simmonds, P.** Investigation of the pattern of diversity of hepatitis C virus in relation to times of transmission [Text] / P. Simmonds, D. B. Smith // *J. Viral. Hepat.* - 1997. - Vol. 4 (Supp. 1). - P. 69-74.

160. **Simmonds, P.** The origin and evolution of hepatitis viruses in humans [Text] / P. Simmonds // *J. Gen. Virol.* - 2001. - Vol. 82. - P. 693-712.

161. Sofosbuvir /velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis [Text] / [T. Asselah, S. Bourgeois, S. Pianko et al.] // *Liver Int.* - 2018. - Vol. 38, N 3. - P. 443-450.

162. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection [Text] / [S. Wirth, P. Rosenthal, R. P. Gonzales-Peralta et al.] // *Hepatology.* - 2017. - Vol. 66, N 4. - P. 1102-1110.

163. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1,2,4,5 and 6 infection [Text] / [J. J. Feld, I. M. Jacobson, C. Herzode et al.] // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 373, N 27. - P. 2599-2607.

164. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection [Text] / [G.R. Foster, N. Afdhal, S.K. Roberts et al.] // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 373, N 27. - P. 2608-17.

165. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensate cirrhosis [Text] / [M. P. Curry, J. G. O'Leary, N. Bzowej et al.] // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 373, N 27. - P. 2618-2628.

166. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients in patients with human immunodeficiency virus type 1: an open - label, phase 3 study [Text] / [D. Wyles, N. Brau, S. Kottlil et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2017. - Vol. 65, N 1. - P. 6-12.

167. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: a prospective study [Text] / [R. Lionetti, V. Calvaruso, P. Piccolo et al.] // Clin. Transplantat. - 2018. - Vol. 32, N 2. - P. 117-1125.

168. Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and satellite cell activation [Text] / [A. D. Clouston, J. R. Jonsson, D. V. Purdie et al.] // J. Hepatol. - 2001. - Vol. 34. - P. 314-320.

169. Steatosis and liver cell apoptosis in chronic hepatitis C: a mechanism for increased liver injury [Text] / [M. J. Walsh, D. M. Vanags, A. D. Clouston et al.] // Hepatology. - 2004. - Vol. 39. - P. 1230-1238.

170. Stimulasion and proliferation of primary rat hepatic stellate cells by cytochrome P450 2E-1 derived reactive oxygen species [Text] / N. Nieto, S. L. Fredman, A. I. Cederbaum // Hepatology. - 2002. - Vol. 35. - P. 62-73.

171. Temporal trend of hospital discharge for non alcoholic cirrhosis in Lazio Region, Italy 2000-2014 [Text] / [T. Stroffolini, F. Chini, P. Scognamiglio et al.] // Eur. J. Intern. Med. - 2016. - Vol. 33. - P. 16-23.

172. The chemokine CCL21 modulates lymphocyte recruitment and fibrosis in chronic hepatitis C [Text] / [A. Bonacchi, I. Perai, R. M. Defranco et al.] // *Gastroenterology*. - 2003. - Vol. 125. - P. 1060-1076.

173. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 [Text] / [J. D. Stanaway, A. D. Flaxman, M. Naghavi et al.] // *Lancet*. - 2016. - Vol. 388. - P. 1081-1089.

174. The incidence of esophageal varices in cirrhosis [Text] / [G. D'Amico, L. Pasta, S. Madonna et al.] // *Gastroenterology*. - 2001. - Vol. 120 (5 Suppl. 1). - P. A2.

175. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis [Text] / [M. Yano, H. Kumada, M. Kage et al.] // *C. Hepatology*. -1996. - Vol. 23. - P. 1334-1340.

176. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences [Text] / [S. Pol, G. Haour, H. Fontaine et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2017. - Vol. 46, N 11-12. - P. 1054-1060.

177. The origin of hepatitis C virus genotypes [Text] / [D. B. Smith, S. Pathirana, F. Davidson et al.] // *J. Gen. Virol.* - 1997. - Vol. 78. - P. 321-328.

178. The safety and effectiveness of ledipasvir- sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection [Text] / [W. F. Balistreri, K. F. Murray, P. Rosenthal et al.] // *Hepatology*. - 2017. - Vol. 66, N 2. - P. 371-378.

179. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis [Text] / [L. Sandrin, B. Fourquet, J. M. Hasquenoph et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* - 2003. - Vol. 29. - P. 1705-1713.

180. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [Text] / [G. Indolfi, L. Hierro, A. Dezsofi A. et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2018. - Vol. 66, N 3. - P. 505-515.

181. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis [Text] / [H. Yoshiji, S. Kuriyama, J. Yoshii et al.] // *Gut*. - 2003. - Vol. 52. - P. 1347-1354.

182. Vascular endothelial growth factors production in peritoneal macrophages of cirrhotic patients: regulation by cytokines and bacterial

lipopolysaccharide [Text] / [M. Perez-Ruiz, J. Ros, M. Morales-Ruis et al.]
// Hepatology. - 1999. - Vol. 29. - P. 1057-1063.

183. **Walzer, N. I.** Pegylated IFN and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations [Text] / N. I. Walzer, S. L. Flamm // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. - 2009. - Vol. 2. - P. 67-76.

184. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? [Text] / [F. Schepis, C. Camma, D. Niceforo et al.]
// Hepatology. - 2001. - Vol. 33, N 2. - P. 333-338.

185. WHO. Global hepatitis report 2017 [Электронный ресурс] / WHO. - Режим доступа: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.

186. WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016 [Электронный ресурс] / WHO. - Режим доступа: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ

«Утверждаю»
Директор Жалал-Абадской
областной клинической больницы
К.П. Ботокараев
« 5 » _____ 2020 г.

АКТ

о реализации научных результатов, полученных в диссертации Ташполотовой Анаркан Шаболотовны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни на тему: «Клиническая и эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С»

1. Наименование предложения для внедрения:

Пакет «Лекарственный»: противовирусные препараты прямого действия от хронического вирусного гепатита С (Софосбувир, Даклатасвир).

2. Учреждение-разработчик: Жалал-Абадская областная клиническая больница.

3. Источник информации: Материалы и результаты диссертационной работы Ташполотовой А.Ш. «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.

4. Принято на внедрение: используется инфекционными, гепатологическими и гастроэнтерологическими отделениями медицинских учреждений по всей Кыргызской Республике.

5. Дата регистрации и внедрения: 2015 г.

6. Форма внедрения: для улучшения своевременной коррекции противовирусного лечения цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, позволяющая отсрочить потребность в трансплантации печени и улучшении качества жизни.

7. Мероприятия по обеспечению внедрения: Внедрена противовирусная терапия препаратами прямого действия цирроза печени класса А по Child-Pugh в исходе хронического вирусного гепатита С, что позволяет достигнуть стойкой биохимической ремиссии, устойчивого вирусологического ответа, регенерации из стадии цирроза печени в сторону уменьшения степени фиброза.

8. Эффективность внедрения:

Ранняя диагностика хронического вирусного гепатита С и профилактика цирроза печени.

9. Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Необходимо своевременное обновление при новых внедрениях в лечении цирроза печени новыми противовирусными препаратами. Также необходимо пожизненное наблюдение за больными циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Ответственные за внедрение:

Заведующий инфекционным
отделением Жалал-Абадской
областной клинической больницы



Г.М. Жээналиева

«Утверждаю»
Координатор Жалал-Абадского
областного центра семейной медицины
З.Ч. Орунбаева
«22» августа 2020 г.

АКТ

о реализации научных результатов, полученных в диссертации Ташполотовой Анаркан Шаболотовны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни на тему: «Клиническая и эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С»

1. Наименование предложения для внедрения:

Пакет «Лабораторное исследование»: альфа-фетопротеин (АФП), полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммунологический статус, фиброскан исследование.

2. Учреждение-разработчик: Жалал-Абадская областная клиническая больница.

3. Источник информации: Материалы и результаты диссертационной работы Ташполотовой А.Ш. «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.

4. Принято на внедрение: используется инфекционными, гепатологическими, гастроэнтерологическими отделениями и лабораториями медицинских учреждений по всей Кыргызской Республике.

5. Дата регистрации и внедрения: 2015 г.

6. Форма внедрения: для улучшения качества жизни больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С и своевременной диагностики гепатоцеллюлярной карциномы.

7. Мероприятия по обеспечению внедрения: Внедрено в систему клинического надзора за циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С, обследование всех больных на альфа-фетопротеин для своевременной диагностики и терапии гепатоцеллюлярной карциномы.

8. Эффективность внедрения:

Ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы и отсрочить трансплантацию печени.

9. Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Необходимо регулярное обновление при новых стечениях обстоятельств, т.е. при новых внедрениях в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы в исходе хронического вирусного гепатита С.

Ответственные за внедрение:

Заместитель директора по лечебной
работе



А.А. Нышанова