

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»
УЧЕБНО-НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС
«МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ КЫРГЫЗСТАНА»

Диссертационный совет Д 14.21.635

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

ТАШПОЛОТОВА АНАРКАН ШАБОЛОТОВНА

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

14.01.09 - инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2022

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

Научный руководитель: **Суранбаева Гулмира Сайбилдаевна**
доктор медицинских наук, профессор
кафедра инфекционных болезней Кыргызской
государственной медицинской академии имени
И. К. Ахунбаева, профессор

Официальные оппоненты: **Сыздыков Марат Сулейменович**
доктор медицинских наук, профессор, академик
НАН Республики Казахстан
Национальный научный центр особо опасных
инфекций имени М. Айкимбаева, главный
научный сотрудник

Омуркулова Бактыгул Исаевна
кандидат медицинских наук, кафедра терапии
Международной Высшей Школы Медицины),
и.о. доцента

Ведущая организация: Казахский Национальный Медицинский Университет
им. С. Д. Асфендиярова, кафедра инфекционных и тропических болезней
(050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 94

Защита диссертации состоится 23 декабря 2022 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.21.635 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и УНПК «Международный университет Кыргызстана» по адресу: 720005, г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34, 2 этаж, конференц-зал, доступ к видео-конференции защиты диссертации - https://vc.vak.kg/b/d_1-8gx-uox-glo.

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

Автореферат разослан 22 ноября 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент



М. Б. Усубалиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Вирусные гепатиты занимают одно из ведущих причин смертности в мире, которым до недавнего времени не уделялось достаточного внимания как приоритетной проблеме общественного здравоохранения. По оценкам, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Европейском регионе 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% случаев от этих смертей вызваны отдаленными последствиями хронических вирусных гепатитов В и С, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). По оценкам это составляет, соответственно, 56 000 и 112 500 случаев смерти (2013 г.). По данным ВОЗ (2017), более 15 миллионов человек в Европейском регионе живут с вирусным гепатитом В (ВГВ) и более 14 миллионов - с вирусным гепатитом С (ВГС).

Установлена высокая частота формирования цирроза печени в исходе ВГС генотипа 1b [Юджин Р. Шифф, 2013; Мурзакулова А. Б., 2015; Forns X. et al., 2017]. Согласно наблюдениям, частоты случаев цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), вызванные различными генотипами вируса гепатита С (ВГС), имеют близкие друг другу значения [Asselah T. et al., 2018; Gane E. et al., 2018]. Противоречивые сведения в отношении генотипов вируса гепатита С, играющих ведущую роль в развитии цирроза печени актуализируют такие исследования.

Цирроз печени вирусного происхождения имеет очень высокие темпы прогрессирования, определяя меньшую продолжительность жизни. Так, через 5 лет после установления диагноза, летальность от цирроза печени достигает 70%. В США, где 4 миллиона человек инфицированы вирусом хронического гепатита С, в 80-85% случаев может развиваться цирроз печени. Но, лишь в 10-20% случаев причину цирроза печени установить не удается.

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести наиболее частых причин смерти, у пациентов в возрасте от 35 до 60 лет, что составляет 14-30 случаев на 100 тыс. населения [Balistreri W. F. et al., 2017]. В странах СНГ цирроз печени встречается у 1% населения [Ивашкин В. Т., 2017]. При этом, заболевание может развиваться во всех возрастных группах, но, чаще среди лиц мужского пола старше 40 лет. Соотношение мужчин и женщин при циррозе печени составляет, в среднем, 3:1. Риск развития цирроза печени заметно возрастает при злоупотреблении алкоголем [Lim J. K. et al., 2014], а также при наличии ко-инфекции вирусного гепатита В, либо ВИЧ-инфекции [Kirk G. D. et al., 2013; LoRe V. et al., 2014; Klein M. B. et al., 2016]. Исследования, связанные с применением даклатасвира, велпатасвира и софосбувира при декомпенсированном циррозе печени, продемонстрировали

безопасность и эффективность использования этих препаратов в данной группе пациентов [ВОЗ, 2018].

На сегодня по Кыргызской Республике имеется лишь несколько работ, посвященных клинике и лечению хронического вирусного гепатита С [Абдикеримов М. М., 2003; Ибраева И. А., 2008]. Практически отсутствуют исследования, посвященные клиническим и эпидемиологическим особенностям, эффективности противовирусной терапии цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Это требует изучения данной научно-практической проблемы по разработке своевременных и адекватных лечебно-диагностических и клинико-профилактических мер для системы здравоохранения страны.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами. Диссертация выполнена в рамках темы НИР: «Комплексное изучение эпидпроцесса актуальных внутрибольничных инфекций и усовершенствование их диагностики и профилактики» (2007-2011 гг.) (№ госрегистрации - 0005492; 0005319), Целевые программы Министерства здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами в Кыргызской Республике на 2011-2015гг и 2017-2022 гг.

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

Задачи исследования:

1. Дать эпидемиологическую характеристику цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.
2. Выявить клинико-биохимические особенности течения цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.
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 хронического вирусного гепатита С.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые представлен эпидемиологический анализ цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.
2. Определены клинико-биохимические и иммунологические характеристики изменений на разных стадиях цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С.
3. Впервые проведена оценка эффективности противовирусной терапии с применением препаратов прямого действия (софосбувира и даклатавира) при циррозе печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

Практическая значимость полученных результатов. Выявлены клинико-биохимические и иммунологические особенности течения на разных стадиях цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Причем своевременный мониторинг данных показателей наряду с вирусологическими позволит прогнозировать исход болезни у больных циррозом печени при хроническом вирусном гепатите С.

Для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С, необходимо определение альфа-фетопротеина. В свою очередь, применение шкалы MELD у больных циррозом печени в стадиях субкомпенсации и декомпенсации служит дополнительным лабораторным маркером определения степени тяжести в прогнозировании исхода болезни.

Комбинированная терапия с использованием противовирусных препаратов прямого действия (софосбувира и даклатавира) повышает эффективность терапии цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С и позволит отсрочить потребность трансплантации печени.

Практические результаты используются в Жалал-Абадских областных организациях здравоохранения на уровне объединенной клинической больницы – инфекционные отделения и Центра семейной медицины (акты внедрения от 20 июля 2022 г.), а также при чтении тематических лекций и проведении практических занятий на кафедре инфекционных болезней Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

Экономическая значимость полученных результатов. Противовирусные препараты прямого действия, примененные в лечении больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С, позволят в 4-4,5 раза сократить затраты на лечение, по сравнению со схемами, содержащими пегиллированные интерфероны.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В Кыргызской Республике, за последнее десятилетие увеличилась - 1,3 раза распространенность цирроза печени, а по Жалал-Абадской области - 1,9 раз, с ростом инвалидизации по данной нозологии в среднем до 1,2 раз. Доля хронического вирусного гепатита С в причине цирроза печени составляет 24%. Ведущими факторами риска заражения являются медицинские – стоматологические вмешательства ($35 \pm 3,2\%$) и инъекции в процедурных кабинетах ($15 \pm 2,4\%$), а также внутрисемейный контакт ($11 \pm 2,1\%$).

2. Установлена зависимость степени выраженности клинических проявлений цирроза печени в исходе вирусного гепатита С от частоты обнаружения альфа-фетопротеина (АФП) от класса тяжести по шкале Child-Pugh (класс А - $18 \pm 4,9\%$, класс В - $34 \pm 6,1\%$, класс С - $48 \pm 6,4\%$, $p < 0,001$). Наибольшая частота АФП наблюдается также при генотипе 1b вирусного гепатита С. Индекс

MELD имел наибольшие значения в терминальной стадии цирроза печени, составив $25 \pm 0,8$ ($p < 0,001$). Прямая корреляционная связь обнаруживается между индексом MELD, АФП ($r = 0,59$) и показателем γ глобулина ($r = 0,73$), а обратная - уровнем альбумина ($r = -0,69$).

3. Тяжесть цирроза печени в исходе вирусного гепатита С оказало влияние на угнетение клеточного и гуморального звена иммунной системы. Достоверно низкий уровень Т- ($35,2 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$) и В-лимфоцитов ($26,2 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$), снижение содержания Т-хелперов ($26,3 \pm 2,0\%$) и фагоцитарного индекса ($40,5 \pm 3,2\%$, $p < 0,05$) наблюдалось при классе С по шкале Child-Pugh.

4. Эффективность комбинированной терапии цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С класса А, определяемого по шкале Child-Pugh, противовирусными препаратами прямого действия, заключается в достижении стойкой биохимической ремиссии, устойчивого вирусологического ответа ($96,2 \pm 1,7\%$), уменьшения степени фиброза ($12,3 \pm 2,9\%$) в стадию умеренного фиброза и стадию выраженного фиброза, что позволит отсрочить потребность в трансплантации печени.

Личный вклад соискателя. Диссертант сама участвовала в планировании, организации и проведении исследования по всем разделам работы. Анализировала материалы научной литературы, разрабатывала дизайн, формировала цели и задачи исследования. Осуществляла сбор статистических данных по заболеваемости, распространению цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, их обработку и анализ, результаты которых внесены в базу данных. Материалы и статистическая информация обработаны лично автором.

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

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. Опубликовано 8 научных трудов в журналах с высоким импакт-фактором.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 127 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 22 таблицами, 22 рисунками, 4 клиническими примерами и указателем литературы, включающей 206 источников, в том числе, 139 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

Глава 2. Методология и методы исследования. Данная работа по изучению эпидемиологических и клинко-биохимических особенностей течения цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С и эффективности его лечения выполнена в инфекционном отделении Ошской межобластной клинической больницы (ОМОКБ), Жалал-Абадской областной клинической больницы (ЖОКБ), в Республиканском научно-практическом центре по контролю вирусных гепатитов Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, 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 исследования.

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

Статистическая обработка материалов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики, с использованием персонального компьютера, по программе Microsoft Excel 2016 и ANALYSIS (Epi Info 6, США).

Глава 3. Эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. В Республике в течение последних десяти лет отмечается повышение показателей распространенности цирроза печени с 30,6 ‰ (2008 г.) до 37,6 ‰ (2017 г.) или в 1,3 раза. На рисунке 1 приведены данные заболеваемости циррозом печени по различным регионам Кыргызской Республики.

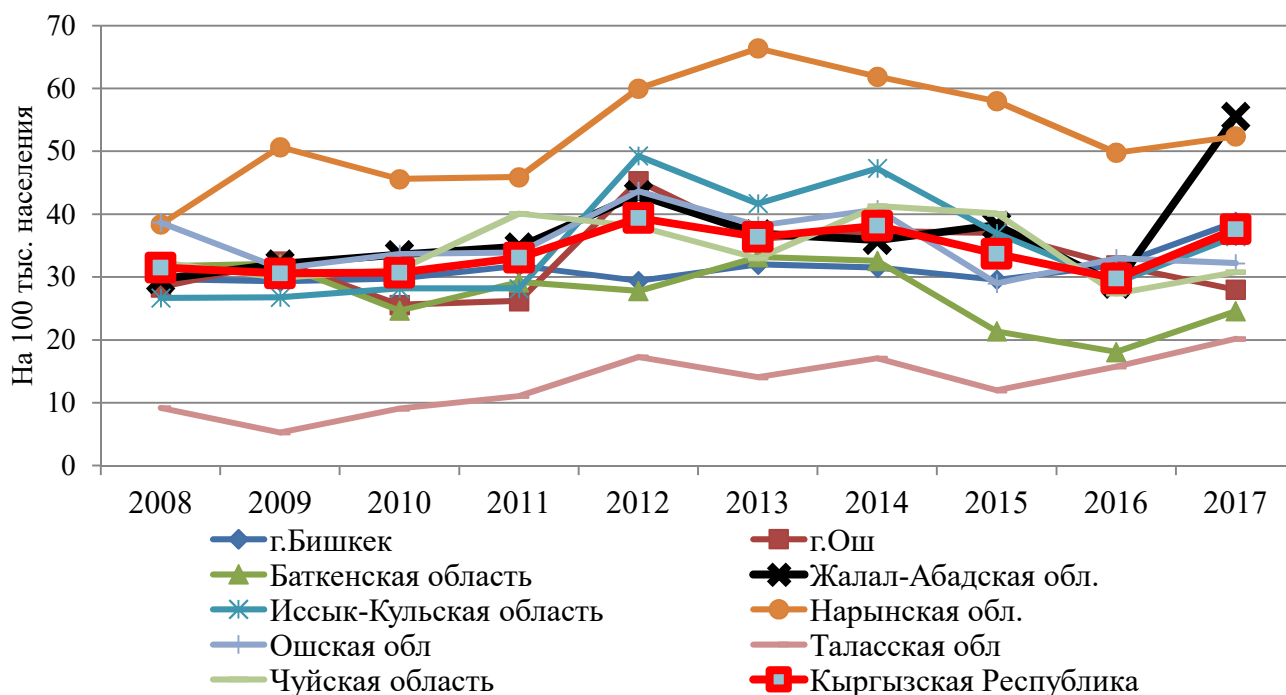


Рисунок 1 - Цирроз печени среди населения Кыргызской Республики

Отмечено значительное увеличение распространенности цирроза печени на юге Республики (Жалал-Абадская область, 29,7 ‰ против до 55,6 ‰ (или в 1,9 раза). В других регионах за этот же период также отмечается рост распространенности цирроза печени (Иссык-Кульская - с 26,7 ‰ до 36,5 ‰, Нарынская - с 38,4 ‰ до 52,4 ‰, Таласская - с 9,2 ‰ до 20,2 ‰, Бишкек- 38,8 ‰ против 29,7 ‰, соответственно. Наибольший рост показателя, более чем в 2 раза, зарегистрирован в Таласской области.

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

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. Анализ полученных данных за период с 2008 по 2017 гг., свидетельствует о том, что отмечается рост показателя инвалидности в Кыргызской Республике, от 12,9 ‰ (2008 г.) до 15,4 ‰ (2017 г.) или в 1,2 раза.

Высокие значения показателей инвалидности от цирроза печени и их рост отмечаются с 2008 по 2017 гг. следующих областях: Жалал-Абадской с 15,8 ‰ (2008 г.) до 20,4 ‰ (2017 г.) или в 1,2 раза; Ошской (с 15,5 ‰ до 18,5 ‰, или в 1,2 раза); Иссык-Кульской (с 8,5 ‰ до 11,9 ‰, или в 1,4 раза), Нарынской (с 10,7 ‰ до 13,1 ‰, или в 1,2 раза). В городе Ош показатель инвалидности увеличился с 17,2 ‰ до 25,6 ‰, или в 1,5 раза, а в Бишкеке показатель возрос с 8,9 ‰ до 10,8 ‰, или в 1,2 раза. Таким образом, наибольшее увеличение показателя инвалидности наблюдается в г. Ош.

Возрастная структура больных показана на рисунке 2. 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.

Для хронического гепатита С были характерны множество разнообразных факторов риска заражения.

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

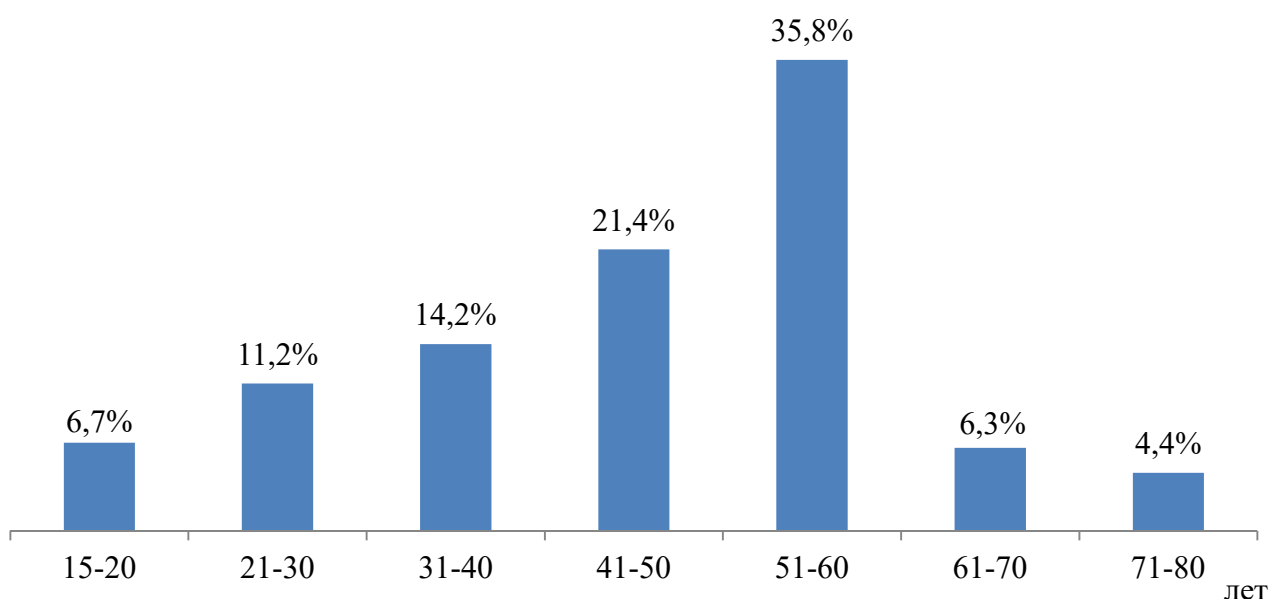


Рисунок 2 - Возрастная структура больных циррозом печени при хроническом вирусном гепатите С (n=224)

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

При изучении клинических проявлений цирроза печени в исходе ХВГС (табл. 1) выявлен ведущий синдром (астеновегетативный), который проявлялся общей слабостью (89,0%). Диспептические проявления характеризовались плохим аппетитом (78,5%), тошнотой (70,7%), рвотой (56,6%), ноющими болями в правом подреберье (79,4%). Артралгия и зуд кожи встречались у 56,0% и 55,0% больных, соответственно. Частыми симптомами явились депрессия, нервозность (67% и 66%, соответственно), носовые кровотечения и кровоточивость дёсен - 63,4%. Такие характерные для ХВГС симптомы, как телеангиэктазия и «печеночные» ладони, наблюдались в 79,4% случаев. Спленомегалия была весьма частым симптомом хронического гепатита и отмечалась у (83,4%) пациентов молодого возраста. Печень выступала на 2,0-3,0 см ниже реберной дуги и была умеренной плотности. Печень пальпировалась у больных (68,7%).

Субиктеричность кожи и склер отмечена - у 34 (20%) 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 1 - Клиническая характеристика цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С (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	20,0
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	29,0
Боли в суставах	132	56,0

У более половины больных (57,1%) отмечалось варикозное расширение вен пищевода в различной степени. У пациентов с проявлением портальной гипертензией (63,0%) и спленомегалии (83,4%) оставалась серьезная опасность и риск кровотечения, приводящий к неблагоприятному исходу.

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

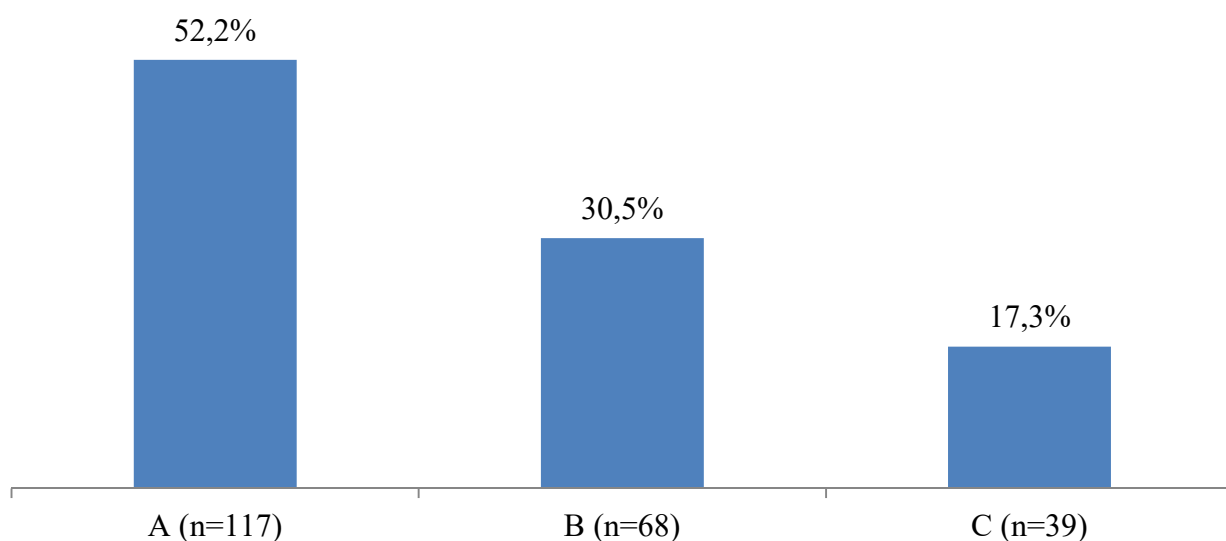


Рисунок 3 - Распределение больных по классам Child-Pugh (n=224)

Как видно из рисунка 3, 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%).

Клиническая характеристика цирроза печени в исходе ХВГС в зависимости от класса тяжести по шкале Child-Pugh представлена в таблице 2. Для класса А доминирующим симптомом является гепатомегалия (64,9%), внепеченочные знаки, астеновегетативный и геморрагический синдром встречаются примерно в половине случаев (47,8%, 47,0% и 46,1%, соответственно). При классе В ведущими были астеновегетативный синдром (88,2%), спленомегалия (85,2%), геморрагический синдром и диспепсические явления (79,4% и 76,4%, соответственно). Часто встречались печеночная энцефалопатия (68,8%) и портальная гипертензия (61%), отмечался и отечно-асцитический синдром (40,5%), гепатомегалия наблюдалась в половине случаев (55,8%). Постоянными клиническими проявлениями класса С являются выраженная слабость, геморрагический синдром, признаки портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии и отечно-асцитический синдром, гепатомегалия обнаружена в 23% случаев.

У большинства больных уровень альбумина имел тенденцию к снижению, составляя в среднем $31,0 \pm 0,6$ г/л. Нами также было отмечено параллельное снижение альбумино-глобулиновый коэффициента у 87,9% пациентов. Повышение концентрации глобулина – γ фракции наблюдалось у всех больных ($34,53 \pm 5,0$). Данный показатель у наблюдаемых пациентов оставался постоянно на высоких значениях за наблюдаемый период. Также у

Таблица 2 - Клиническая характеристика цирроза печени по классу Child-Pugh, %

Клинические симптомы	А n=117	В n=68	С n=39
Астено-вегетативный синдром	47,0	88,2	100
Кровотечение (носовое)	46,1	79,4	100
Внепеченочные знаки (телеангиэктазия, пальмарная эритема)	47,8	60,8	77,0
Диспептический синдром	38,4	76,4	77,0
Гепатомегалия	64,9	55,8	23,0
Спленомегалия	32,4	85,2	100
Портальная гипертензия	29,0	61,0	100
Желтуха	35,0	57,3	46,1
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	77,0
Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода	-	-	28,2

больных отмечалось значительное повышение показателя тимоловой пробы, составляя в среднем $14,4 \pm 2,1$ ед.

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. 3).

Протромбиновый индекс, являющийся биохимическим индикатором тяжелого течения болезни, имеет прямую корреляционную зависимость с клинической симптоматикой циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С (ИХВГС), 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.

Результаты биохимических исследований 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

Таблица 3 - Биохимические показатели больных циррозом печени в ИХВГС

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

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 (табл. 4).

По данным клинического и иммунологического анализа Т-клеточного звена иммунного статуса у больных циррозом печени выявилось, что количество Т-лимфоцитов был значительно низким при степени тяжести класса С по Child Pugh $35,2 \pm 1,5$ ($P_{1-2} < 0,05$; $P_{1-3} < 0,01$). Количество Т-лимфоцитов (Т-хелперы) также оставались низкими составляя $26,3 \pm 2,0\%$, 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 снижался недостоверно у пациентов класса С по Child-Pugh составляя $26,2 \pm 3,4$ ($P > 0,05$).

Таблица 4 - Изменение биохимических и иммунологических показателей при различной степени тяжести цирроза печени по Child-Pugh

Показатели	Класс А (1)	Класс В (2)	Класс С (3)	Р
АСТ (мккат)	0,32±0,1	0,26±0,2	0,20±0,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,001
АЛТ (мккат)	0,28±0,1	0,32±0,2	0,24±0,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,001
Общий билирубин, ммоль/л	15,7±1,2	26,7±1,8	38,9±1,6	P ₁₋₂ <0,01 P ₁₋₃ <0,001
Общий белок, г/л	72,1±3,0	60,4±4,2	52,3±5,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Протромбиновый индекс, %	70,1±3,2	58,2±2,4	54,2±2,3	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Тимоловая проба, ед.	12,1±0,4	14,3±0,4	18,4±0,7	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05
Альбумин, г/л	52,0±1,3	45,0±1,2	30,4±1,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
γ- глобулин, %	28,2±0,9	32,0±0,7	38,0±0,8	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,001
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

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 цитопротиферации и их соотношение, что важно и для своевременной диагностики гепатоцеллюлярной карциномы (ГКЦ).

Всем наблюдаемым пациентам было проведено определение вирусной нагрузки с помощью ПЦР-исследования. У 80,5% больных в сыворотке крови была выявлена РНК вируса гепатита С (ВГС). 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.

Особое внимание необходимо уделять на максимально эффективную профилактику и диагностику ГЦК при ХГВС на ранних этапах развития инфекционного процесса. В связи, с чем всем наблюдаемым пациентам было проведено определение уровня альфа-фетопротейна (рис. 4).

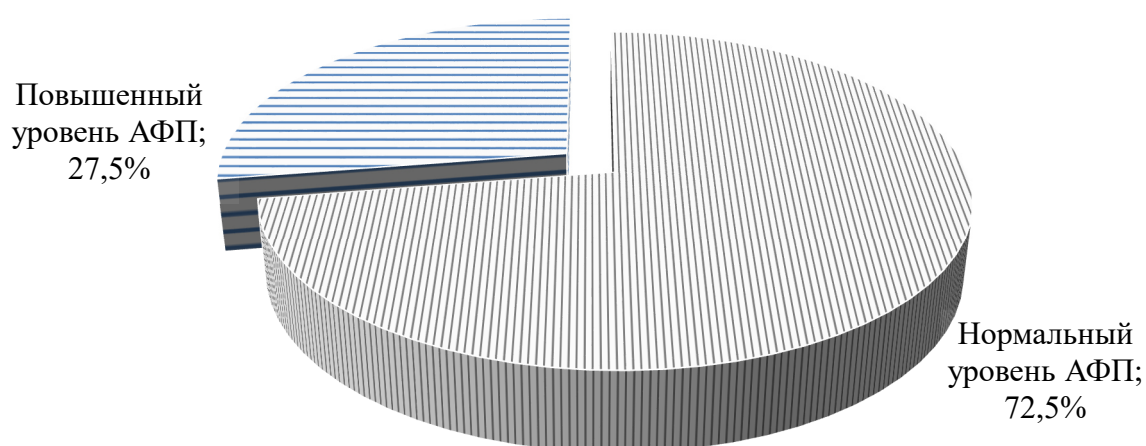


Рисунок 4 - Уровень альфа-фетопротейна (АФП) у больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С (n=224)

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. 5). Нами выявлено влияние генотипа вируса гепатита С на частоту повышения АФП: у больных с генотипом 1b обнаружено в 17% случаев, генотипом 2 - 11%, генотипом 3a - 8% случаев) (рис. 6). Проведенный анализ изменений уровня альфа-фетопротейна выявил, что у пациентов в первые шесть месяцев наблюдения этот показатель имел тенденцию к повышению у всех больных независимо от генотипов вируса гепатита С. Показатель апоптоза имел однонаправленный характер и был достоверно выше среди пациентов выраженной активности болезни ($p < 0,05$).

Учитывая, что наши пациенты находились на разных стадиях болезни, нам было интересно изучить возможность использования шкалы MELD для оценки степени тяжести цирроза печени в исходе хронического гепатита С, прогнозировать неблагоприятный исход у больных циррозом печени терминальной стадией, а также использовать у больных ожидающих

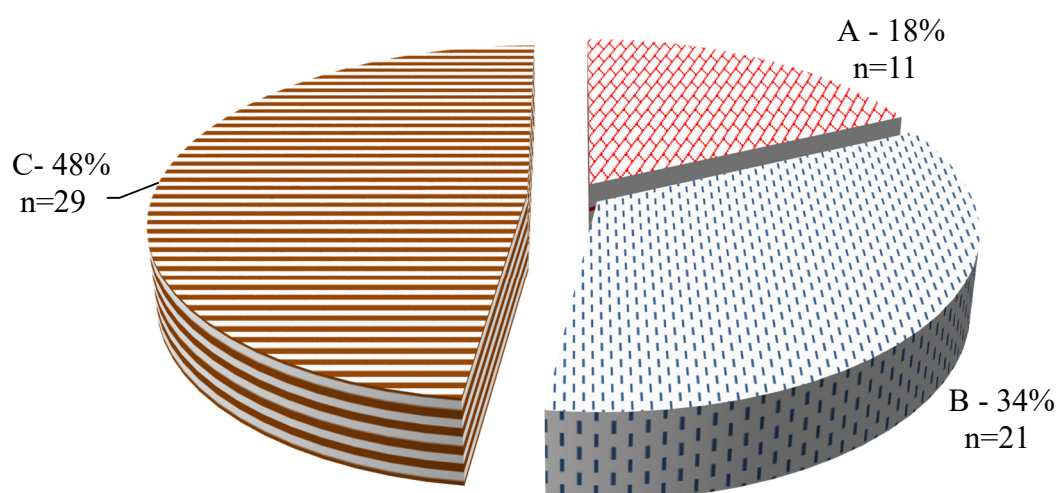


Рисунок 5. Частота повышения альфа-фетопротейна (АФП) у больных циррозом печени по классу Child-Pugh

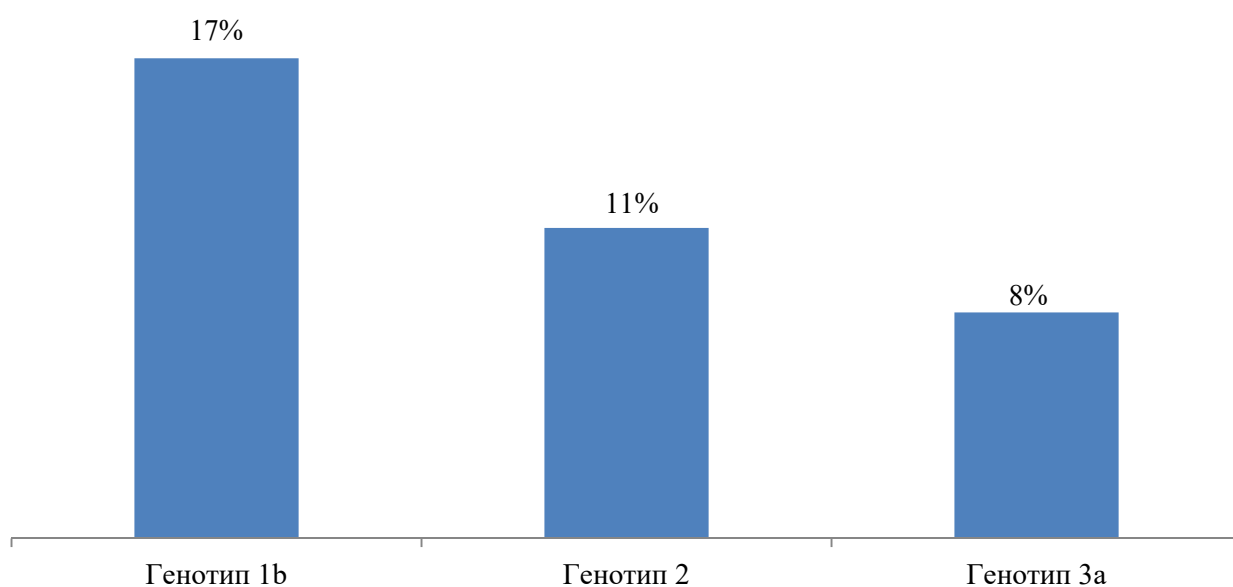


Рисунок 6 - Частота обнаружения альфа-фетопротейна у больных циррозом печени при разных генотипах ХВГС

трансплантацию печени. Данный показатель рассчитывается, исходя из уровня билирубина, креатинина сыворотки, а также уровня МНО (международное нормализованное отношение).

Для определения шкалы MELD было обследовано 107 пациентов с субкомпенсированным циррозом печени по тяжести Child-Pugh класса В (n=68), декомпенсированным циррозом печени по тяжести Child-Pugh класса С (n=39) (табл. 5).

Таблица 5 - Оценка тяжести цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С по шкале MELD

Показатель	Субкомпенсированный цирроз печени Класс В (n=68)	Декомпенсированный цирроз печени Класс С (n=39)	Р
Общий билирубин, мкмоль/л	26,7±1,8	38,9±1,6	p < 0,001
Международное нормализованное отношение, ед. (N=0,8-1,2)	1,7±0,05	2,2±0,32	p > 0,05
Креатинин, мкмоль/л	95,2±2,5	169,0±10,1	p < 0,001
MELD	15,0±1,66	25,0±0,8	p < 0,001

У наблюдаемых пациентов циррозом печени с декомпенсированной стадией в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГС) класса С по шкале Child-Pugh уровень общего билирубина, креатинина и показателя международного нормализованного отношения (МНО), были достоверно выше, чем в субкомпенсированную стадию цирроза печени класса В по шкале Child-Pugh. Средний балл по шкале MELD у анализируемых пациентов достоверно увеличился с нарастанием степени тяжести цирроза печени в исходе ХВГС: в субкомпенсированную стадию цирроза печени индекс составил 15±1,66, в декомпенсированную стадию заболевания - 25±0,8 (p<0,001).

У наблюдаемых больных нами был проведен анализ потенциальной связи между индексом шкалы MELD, уровнем альбумина и глобулина. Имеется обратная средняя корреляционная связь между уровнем альбумина и индексом шкалы MELD (r=-0,69). У наблюдаемых больных более низкий уровень альбумина был связан с более высокой степенью шкалы MELD.

Статистически значимая корреляционная связь была отмечена также между уровнем MELD и уровнем γ-глобулина. Имеется положительная сильная корреляционная связь между уровнем γ-глобулина и шкалой MELD (r=0,73).

У пациентов с повышенным показателем АФП проведено изучение корреляционной связи с индексом MELD. Обнаружена средняя корреляционная связь между уровнем АФП и индексом MELD (r=0,59). У наблюдаемых больных повышенный уровень АФП был связан с более высоким индексом MELD. В то же время, корреляционная связь между индексом MELD и АФП не всегда наблюдалась.

Таким образом, более высокий индекс MELD в субкомпенсированной стадии цирроза печени класса В по шкале Child-Pugh и декомпенсированной стадии цирроза печени класса С по шкале Child-Pugh наблюдался у пациентов с низким уровнем альбумина и высокими уровнями γ -глобулина и АФП.

Индекс MELD в нашем исследовании варьировал от 1 до 44 баллов. Для интерпретации полученных данных индекса MELD в мире используется прогноз выживаемости в зависимости от периода наблюдения и осложнений у пациентов. Для прогноза выживаемости пациентов с циррозом печени в исходе ХВГС, мы использовали рекомендуемые значения выживаемости для 3 месячного периода. Так как, при использовании 6 и 12 месячных показателей выживаемости по шкале Child-Pugh класса В и С получаем большой процент летальности. И в данном случае для пациентов в стадиях субкомпенсации и декомпенсации цирроза печени будут очень актуальны данные 3 месячного периода по дальнейшему плану лечения и немедленному принятию решения по трансплантации печени (табл. 6).

Таблица 6 – Прогностическая оценка 3х месячной выживаемости пациентов с циррозом печени в исходе ХВГС в стадиях субкомпенсации и декомпенсации (класс В и С по Child-Pugh) по индексу MELD

№	Индекс MELD, баллы	Выживаемость, %	Субкомпенсированный цирроз печени Класс В (n=68)			Декомпенсированный цирроз печени Класс С (n=39)		
			Пациенты по индексу MELD, абс.	Выживаемость, абс.	Летальность, абс.	Пациенты по индексу MELD, абс.	Выживаемость, абс.	Летальность, абс.
1	<=10	98,1%	35	34	1	-	-	-
2	11-19	94,0%	16	15	1	13	12	1
3	20-29	80,4%	8	6	2	12	10	2
4	30-39	47,4%	6	3	3	10	5	5
5	>=40	28,7%	3	1	2	4	1	3
ИТОГО			68	60	8	39	28	11

Как видно из таблицы, у пациентов в стадиях субкомпенсации и декомпенсации, имеющих до 10 баллов и 11-19 баллов по MELD, 3х месячная выживаемость высокая и составляет 98,1% и 94,0% соответственно. С

нарастанием индекса MELD трехмесячная выживаемость уменьшается. У пациентов имеющих 30-39 и ≥ 40 баллов прогностическая трехмесячная выживаемость резко снижается.

Глава 5. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. В процессе выполнения данного исследования нами была проведена оценка безопасности и эффективности препарата софосбувир в комбинации с препаратами даклатасвир и рибавирин у пациентов с циррозом печени в исходе ХВГС с 1b генотипом. У всех наблюдаемых пациентов заболевание было в фазе компенсации (класс А по Child-Pugh).

Проведена противовирусная и патогенетическая терапия 122 больным циррозом печени в исходе ХВГС с генотипом 1b в возрасте 20-60 лет. В соответствии с требованиями рандомизации нами были сформированы 3 группы пациентов: в первую группу вошли 41, получавших только софосбувир (2014 г. согласно EASL). 2-ю группу составили 38 больных, которым назначены софосбувир и рибавирин (в рамках программы раннего доступа ПППД, Европа 2014). Продолжительность противовирусной терапии в первой и второй группах составила 24 недели. В 3-ю группу вошли 43 больных, получающие софосбувир и даклатасвир с рибавирином. Длительность терапии составила, согласно клиническому протоколу, 12 недель. В ходе лечения мониторинг клинико-лабораторных показателей проводили каждые 3 месяца. Снижение активности аминотрансфераз свидетельствовало о наличии положительной динамики лечения и установлении биохимической ремиссии, которая наблюдалась в первый месяц лечения (табл. 7).

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

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 \pm 0,2	0,42 \pm 0,2	0,36 \pm 0,2	-	-	-
4 нед. терапии	0,25 \pm 0,2	0,17 \pm 0,1*	0,11 \pm 0,1	11/26,8	8/21,0	0/0
12 нед. терапии	0,32 \pm 0,2	0,18 \pm 0,2	0,13 \pm 0,1	14/34,1	10/26,3	4/9,3
24 нед. терапии	0,42 \pm 0,2	0,27 \pm 0,2	0,12 \pm 0,1	16/39,0	7/18,4	3/7,0
После ПВТ через 48 недель	0,36 \pm 0,2	0,29 \pm 0,1	0,12 \pm 0,1	16/39,0	9/23,6	1/2,3

Примечание: * $P < 0,05$; 1 группа - софосбувир; 2 группа - софосбувир + рибавирин
3 группа - софосбувир+даклатасвир+рибавирин

Стойкая биохимическая ремиссия наблюдалась у всех больных, получавших тройную комбинированную противовирусную терапию (софосбувир+даклатасвир+рибавирин), которая сохранялась и после окончания терапии (табл. 8).

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

Клинические и биохимические показатели	До лечения (n=43)		После лечения (n=43)		P
	n	%	n	%	
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

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 ($P<0,05$).

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

При оценке противовирусной терапии наиболее значимым показателем является вирусологический ответ. Сравнивая эффективность противовирусной терапии (рис. 7) 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%).

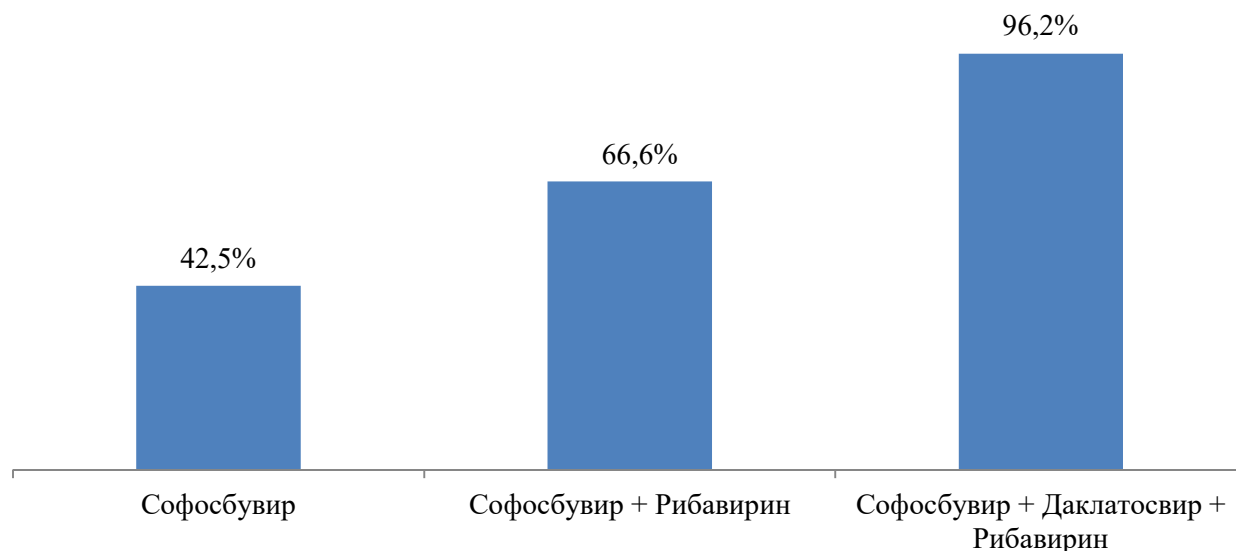


Рисунок 7 - Показатели вирусологического ответа у больных циррозом печени в ИХВГС, 1b генотипом, при лечении тремя схемами

Примечание: 1 группа - софосбувир; 2 группа - софосбувир + рибавирин
3 группа - софосбувир+даклатасвир+рибавирин

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

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

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

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

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

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

Таким образом, доказана безопасность включения противовирусных препаратов прямого действия (софосбувир + даклатасвир + рибавирин) в схему противовирусной терапии (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. Рекомендуемая схема лечения противовирусной терапии цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, путем замены пегиллированных интерферонов (ИФН) на противовирусные препараты прямого действия позволит в 4-4,5 раз сократить финансовые расходы пациентов на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В Кыргызской Республике распространенность цирроза печени, за десятилетний период (2008-2017 гг.), увеличилась в 1,3 раза, а по Жалал-Абадской области - 1,9 раз на фоне роста инвалидизации - 1,2 раза. Хронический вирусный гепатит С является причиной цирроза печени в 24% случаев, где ведущими факторами риска заражения оказались стоматологические вмешательства ($35 \pm 3,2\%$), инъекции в процедурных кабинетах ($15 \pm 2,4\%$) и внутрисемейный контакт ($11 \pm 2,1\%$).

2. Выраженность степени клинических проявлений цирроза печени в исходе вирусного гепатита С (ВГС) зависела от класса тяжести, определяемой по шкале Child-Pugh. Частота обнаружения альфа-фетопротеина (АФП) увеличивалась, по мере прогрессирования патологического процесса (класс А - $18 \pm 4,9\%$, класс В - $34 \pm 6,1\%$, класс С - $48 \pm 6,4\%$, $p < 0,001$) и в зависимости от генотипа ВГС (при генотипе 1b обнаружена наибольшая частота АФП). Индекс MELD, в субкомпенсированной стадии, составил $15 \pm 1,66$, в декомпенсированной стадии – $25 \pm 0,8$ ($p < 0,001$). Прямая корреляционная связь обнаружена между индексом MELD, АФП ($r = 0,59$) и показателем γ -глобулина ($r = 0,73$), обратная - уровнем альбумина ($r = -0,69$).

3. Угнетение клеточного и гуморального звена иммунной системы имело зависимость от тяжести цирроза печени в исходе ВГС. Достоверно низкий уровень Т-лимфоцитов ($35,2 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$) и В-лимфоцитов ($26,2 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$), снижение содержания Т-хелперов ($26,3 \pm 2,0\%$) и фагоцитарного индекса ($40,5 \pm 3,2\%$, $p < 0,05$) обнаружены при классе С по шкале Child-Pugh.

4. Комбинированная терапия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С класса А по шкале Child-Pugh противовирусными препаратами прямого действия позволяет достигнуть стойкой биохимической

ремиссии и устойчивый вирусологический ответ, в $96,2 \pm 1,7\%$ случаев, уменьшения степени фиброза, в $12,3 \pm 2,9\%$ случаев. Из них в $7,0 \pm 2,3\%$ случаев изменения происходит в стадию умеренного фиброза, в $28 \pm 4,1\%$ - в стадию выраженного фиброза, позволяя тем самым отсрочить потребность в трансплантации печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходим инфекционный контроль в организациях здравоохранения за безопасностью медицинских процедур и постоянная информационная работа о профилактике вирусных гепатитов среди населения.

2. Пациентам с циррозом печени в исходе вирусных гепатитов рекомендуется проходить скрининг гепатоцеллюлярной карциномы через каждые 6 месяцев с определением альфа-фетопротейна (АФП) и ультразвукового исследования для определения степени тяжести заболевания.

3. Больным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита (ХВГС) в компенсированной стадии болезни (класс А по шкале Child-Pugh) рекомендовано своевременное назначение противовирусных препаратов прямого действия.

4. Больным циррозом печени в исходе ХВГС для оценки тяжести рекомендуется применение шкалы Child-Pugh и определение индекса MELD, что дает возможность в прогнозировании трехмесячной выживаемости и приоритизации кандидатов для трансплантации печени.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

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

4. **Ташполотова, А. Ш.** Эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С [Текст] / А. Ш. Ташполотова // Наука

и новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2019. - № 10. - С. 53-58. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42595939>.

5. **Ташполотова, А. Ш.** Клиническая и биохимическая характеристика цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С [Текст]: / [А. Ш. Ташполотова, Г. С. Суранбаева, А. Б. Мурзакулова и др.] // Здоровоохранение Кыргызстана. 2021. № 1. С. 79-88: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45796341>.

6. **Ташполотова, А. Ш.** Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С [Текст] / [А. Ш. Ташполотова, Г. С. Суранбаева, М. М. Абдикеримова и др.] // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2021. - № 1. – С. 89 -97. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45796342>.

7. **Ташполотова, А. Ш.** Клиническая значимость альфа-фетопротейна для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С [Текст] / [А. Ш. Ташполотова, Н. С. Айткулуев, Ж. А. Анарбаева и др.] // The Scientific Heritage. – Будапешт, 2022. - Vol 2, N 83. - P. 62-66. https://elibrary.ru/title_about.asp?id=63507.

8. **Ташполотова, А. Ш.** Changes in immunological parameters in cirrhosis of the liver in the outcome of chronic hepatitis C virus infection [Текст] / [A. Sh. Tashpolotova, A. Sh. Alisherova, G. S. Suranbaeva et al.] // European Journal of Natural History. 2022. N 1. P. 10-13. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48061243>.

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

РЕЗЮМЕСИ

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

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

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

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

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

Алынган жыйынтыктар жана алардын илимий жаңылыгы:

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

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

РЕЗЮМЕ

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

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

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

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

Предмет исследования: заболеваемость и смертность от цирроза печени, клинко-биохимические характеристика, диагностика, лечение цирроза печени.

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

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



Подписано к печати 16.11.2022. Формат 60 x 90/16
Бумага офсетная. Объем 1,3 п.л.; тираж 100 экз.
Отпечатано в НПО «ПМ»
г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34
Тел. 54-45-81