

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГАНЧЕНКО

Роман Анатольевич

**ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
АУТОИММУННОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С**

3.1.22 – инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Эсауленко Елена Владимировна

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С И АУТОИММУННЫЙ СИНДРОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Клинико-лабораторные проявления и исходы хронического гепатита С	12
1.2 Хронический гепатит С и аутоиммунный синдром	16
1.3 Аутоиммунные проявления у пациентов с хроническим гепатитом С ...	21
1.4 Противовирусная терапия у пациентов с хроническим гепатитом С на фоне циркуляции аутоантител в сыворотке крови	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Общая характеристика пациентов	32
2.2 Методы исследования, включающие клиническое обследование	33
2.3 Лабораторно-инструментальные методы исследования	34
2.4 Используемые лекарственные препараты	35
2.5 Фармакоэкономический метод исследования	37
2.6 Статистическая обработка данных	37
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С	39
3.1 Анализ частоты маркеров вируса гепатита С у пациентов дневного стационара	39
3.2 Анализ клинико-лабораторных данных пациентов с хроническим гепатитом С	41
3.3 Анализ результатов инструментального обследования пациентов с хроническим гепатитом С	48
3.4 Анализ распределения пациентов с хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа и степени фиброза печени	50

ГЛАВА 4 ВСТРЕЧАЕМОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПЕЧЕНОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С	54
4.1 Частота развития аутоиммунного синдрома у пациентов с хроническим гепатитом С.....	54
4.2 Клиническая значимость неорганоспецифических аутоантител у пациентов с хроническим гепатитом С.....	56
ГЛАВА 5 АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И НАЛИЧИЕМ АУТОАНТИТЕЛ.....	65
5.1 Противовирусная терапия у пациентов с хроническим гепатитом С с учетом аутоиммунизации	65
5.2 Клинические случаи	70
5.3 Фармакоэкономический анализ и его использование для оценки экономической эффективности различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С с использованием препарата нарлапревир	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время известно, что вирус гепатита С (ВГС) может играть триггерную роль в развитии аутоиммунных нарушений печени и других органов [108]. Персистирование вируса, как в гепатоцитах, так и в лимфоидных клетках организма человека, приводит к нарушениям функционирования иммунной системы. Возможным их проявлением является выработка органонеспецифических и неорганоспецифических аутоантител (НОСА) в сыворотке крови, что в ряде случаев сопровождается аутоиммунным поражением соответствующих органов [114]. Таким образом, ВГС может считаться возбудителем, инфицирование которым приводит к хроническому гепатиту с мультисистемным поражением.

Установлено, что назначение препаратов интерферона (ИФН) нередко способствует ослаблению аутоиммунных реакций параллельно со снижением уровня виремии. Данный факт свидетельствует, что вирус может быть этиологическим агентом аутоиммунных заболеваний [132]. Терапия с использованием препаратов ИФН у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) даже без аутоиммунного компонента, может привести к развитию разнообразных аутоиммунных симптомов и синдромов. Их выраженность варьирует от бессимптомного образования аутоантител до развернутой клинической картины классического аутоиммунного заболевания [99]. Следовательно, до начала терапии препаратами этого класса нужно определить исходный спектр аутоантител из-за необходимости особого подхода к лечению данной категории пациентов.

С 2015 года в России используются безинтерфероновые схемы терапии в виде различных сочетаний препаратов прямого противовирусного действия (ППВД). Несмотря на развитие нежелательных явлений, затрудняющих терапию, и низкий устойчивый вирусологический ответ, применение

пегилированных ИФН (ПИФН) по-прежнему сохраняет свою актуальность. В последнее время при использовании ИФН-содержащих схем у пациентов ХГС, инфицированных ВГС 1 генотипа (Г1), включают ингибитор протеазы, что повышает эффективность, но не уменьшает число нежелательных явлений. Многие врачи считают, что данные схемы достаточно эффективны, а главное, экономичны и расширяют доступ пациентов к противовирусной терапии (ПВТ).

Степень разработанности темы исследования

Ассамблея Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. определила глобальную стратегию борьбы с вирусными гепатитами (ВГ), предполагающую их элиминацию к 2030 г. [136]. Для достижения целевых показателей по заболеваемости и смертности необходимо расширить охват тестированием населения для определения нуждающихся и обеспечить их высокоэффективными препаратами. Увеличить охват терапией ХГС и минимизировать затраты возможно при использовании отечественных препаратов с высокой эффективностью и безопасностью. В РФ в 2016г. зарегистрирован отечественный препарат из класса ингибиторов протеазы NS3 – нарлапревир (НРВ), который используется в различных схемах – как с интерфероном, так и без него [13,14,19]. Проведение фармакоэкономических сравнительных исследований ИФН-содержащих и безинтерфероновых схем позволит установить наиболее перспективную и оптимальную из них, в том числе для НОСА-положительных пациентов [141].

Данные обстоятельства определяют актуальность темы настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить клиническую значимость проявлений аутоиммунного синдрома при ХГС и обосновать оптимальную тактику терапии на основании результатов фармакоэкономического исследования.

Задачи исследования

1. На основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального анализа установить наиболее типичный профиль пациентов с ХГС с учетом стадии заболевания и молекулярно-генетической характеристики вируса.
2. Оценить встречаемость НОСА, их клиническую значимость и потенциал, как фактора риска развития тяжелого течения заболевания.
3. Изучить возможность использования ИФН – содержащих схем ПВТ, в том числе с включением препарата нарлапревир, при ХГС у НОСА – положительных пациентов с определением частоты развития нежелательных явлений.
4. Провести оценку фармакоэкономической эффективности схем ПВТ, направленных на излечение «типичного» пациента с ХГС, при включении препарата нарлапревир в ИФН-содержащие и безинтерфероновые режимы.

Научная новизна

На основании клинико-информационной базы, созданной в процессе обследования пациентов с хроническими ВГ, впервые установлены наиболее часто встречаемые характеристики пациентов с ХГС, проживающих в Санкт-Петербурге: инфицирование ВГС 1Гт, отсутствие цирроза печени и ПВТ в анамнезе.

В ходе проведенного анализа результатов, полученных при сравнении клинического течения ХГС в зависимости от наличия/отсутствия НОСА получены дополнительные данные, подтверждающие более тяжелое течение заболевания у НОСА-положительных пациентов и возможность использования при их лечении препаратов ИФН.

Впервые при использовании метода фармакоэкономического анализа схем комбинированной ПВТ, с включением отечественного препарата НРВ (ингибитор протеазы) в комбинации с ИФН и без него, установлена наиболее оптимальная схема для пациентов с ХГС, *составляющих большинство в когорте обследованных.*

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о клиническом течении ХГС у взрослых.

Определена современная клиническая характеристика типичного случая ХГС. Доказано негативное влияние маркеров аутоиммунного синдрома на течение заболевания и ассоциацию НОСА с выраженностью фиброза печени и уровнем вирусной нагрузки.

Разработан дифференцированный подход в назначении схем ПВТ с включением препарата нарлапревир пациентам с типичным течением ХГС, который основан на результатах фармакоэкономического анализа.

Методология и методы исследования

Решение поставленных в работе задач осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследований в рамках сравнительного, логического и статистического анализов, а также графической интерпретации

информации. Применены методы клинического, лабораторного и инструментального определения степени состояния больного.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХГС, проходивших углубленное обследование в инфекционном стационаре Санкт-Петербурга в рамках дневного режима пребывания, заболевание характеризовалось: в 74% случаев отсутствием или маловыраженным фиброзом печени; в 53,5% случаев инфицированием пациентов ВГС 1 Гт; во всех случаях – без проведения этиотропной терапии в анамнезе.
2. Нарушения белково-синтетической функции печени с гипергаммаглобулинемией и тромбоцитопенией, коррелирующие с высокой ВН, выраженным фиброзом печени и наличием внепеченочных проявлений (30% случаев) у НОСА – положительных пациентов с ХГС, позволяет предположить значимость аутоантител как фактора риска развития более тяжелого клинического течения заболевания.
3. Комбинированная ПВТ, в том числе с нарлапревиром, характеризовалась удовлетворительным профилем безопасности у пациентов вне зависимости от наличия НОСА. В ходе проведения фармакоэкономического анализа различных схем ПВТ с включением нарлапревира установлена наиболее оптимальная, как с точки зрения эффективности, так и экономической составляющей для типичных пациентов дневного стационара.

Степень достоверности и апробация работы

Степень обоснованности и достоверности результатов проведенного исследования определяется: репрезентативным объемом выборки

обследованных пациентов; анализом полученных данных с использованием современных, в том числе статистических, методов.

Результаты научной работы внедрены в практическую деятельность врачей - инфекционистов СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника 17». Они также используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения работы доложены на IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 2017г.); V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания (Сочи, 2018); X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 2018 г.), на 20-ой Российско-Итальянской конференции «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных заболеваний» (Великий Новгород, 2020 г.).

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором определены и структурированы цели и задачи исследования совместно с научным руководителем. Автор самостоятельно осуществил разработку дизайна исследования, клиническое обследование и наблюдение больных, провел ретроспективный анализ историй болезни, обзор литературы,

сбор и статистическую обработку данных, определил основные положения диссертации, ее оформление, написание и публикации по теме диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованной литературы, включающего 143 источника, в том числе 41 отечественный и 102 иностранных. Работа содержит 26 таблиц и 7 рисунков.

ГЛАВА 1 ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С И АУТОИММУННЫЙ СИНДРОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Вирусный гепатит С относится к антропонозным вирусным инфекциям, входит в группу гепатитов с парентеральным механизмом передачи, поражением печени, а также внепеченочными проявлениями. Клинически острый гепатит С (ОГС) в большинстве случаев протекает субклинически или с развитием легкой формы. Антитела к ВГС вырабатываются в среднем через 15 недель от начала заболевания и определяются в течении длительного времени. Изолированно встречающиеся специфические суммарные антитела имеют диагностическое значение только при наличии рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в плазме крови [8,12,25,29,30,24]. Антитела практически лишены вируснейтрализующих свойств и не защищают от ре-инфицирования. Не исключена возможность неоднократного инфицирования ВГС другого генотипа/субтипа.

Отличительной чертой заболевания является высокий потенциал формирования хронической формы (60-80%), а не выздоровление [58,137]. ХГС многие годы протекает бессимптомно, но с прогрессированием патологического процесса в печени до ЦП и ГЦК. В 2016 г. от гепатита С умерли приблизительно 399 000 человек, главным образом от ЦП и ГЦК.

ХГС распространен широко и повсеместно. По оценочным данным ВОЗ, насчитывается 71 млн. человек, инфицированных ВГС, что составляет 1% населения Земли, кроме того, ежегодно регистрируются около 3–4 млн. вновь выявленных случаев [105]. К особенностям распространенности необходимо отнести низкую полярность показателей в развивающихся и экономически развитых странах. Это зависит от наличия в регионе эпидемии наркомании, при которой передача ВГС становится лидирующей. Остальные пути суммарно составляют небольшую долю в общей структуре путей передачи ВГС. Так, в настоящее время, при гемотрансфузии, развитие ОГС отмечено не более чем в 4% случаев [48]. В группу риска инфицирования ВГС входят медицинские

работники. Распространение инфекции происходит при несоблюдении мер безопасности при обработке медицинского оборудования и неправильной дезинфекции и крайне редко [48,76]. Перинатальное инфицирование не имеет основного значения в распространении ВГС. Встречаемость антител к ВГС у беременных составляет в среднем 1%, варьируя от 0,5 до 2,4%. Риск внутриутробного инфицирования составляет около 1,7%, если у матери определяются только антитела к ВГС и возрастает до 5,6%, в случае циркуляции РНК ВГС в плазме крови [48,126]. В последнее время риск инфицирования ВГС половым путем начинает преобладать, но он намного ниже в сравнении с риском инфицирования ВГВ и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а также другими возбудителями инфекционных заболеваний, передающихся половым путем [48].

Таким образом, вирусный гепатит С, в первую очередь хронический, по-прежнему остается огромной медико-экономической проблемой как глобального здравоохранения, так и отдельных стран, включая Российскую Федерацию (РФ).

1.1 Клинико-лабораторные проявления и исходы хронического гепатита С

Отличительной особенностью гепатита С является скрытое или бессимптомное течение, большей частью длительное время, остающееся нераспознанным, вместе с тем постепенно прогрессирующее, с последующим развитием ЦП и ГЦК [88, 99,119]. В общей структуре вирусных гепатитов, ВГС-ассоциированный хронический гепатит составляет 70%, ЦП – 40% и ГЦК до 60% [43, 68, 123].

Ежегодный риск развития ГЦК у пациентов компенсированным ЦП составляет около 3–5%, декомпенсации – 5-10% и смерти от заболеваний печени – 2-5%.

Риск развития ГЦК связан с возрастом пациента, наличием варикозно-расширенных вен пищевода, уровня билирубина и тромбоцитов. При определении прогноза болезни, в настоящее время используют систему Child-Pugh, которая позволяет оценить тяжесть течения болезни, определять возможность проведения ПВТ и своевременно направить нуждающихся на трансплантацию печени [44,46,63,77,107, 124].

У пациентов с ХГС в 20–30% отмечают нормальную активность сывороточных трансаминаз. Считается, что при наличии незначительных гистологических изменениях в ткани печени, риск развития ЦП пациентов без синдрома цитолиза практически отсутствует. Хотя по данным других исследований, при активности трансаминаз в рамках референсных значений, у 30–40% пациентов с ХГС обнаруживают ЦП при морфологическом исследовании [42, 102, 107, 125, 137].

Жалобы пациентов обычно оказываются неспецифичными и слабовыраженными [68, 94, 125].

Клиническая симптоматика при ХГС слабо выражена. К редким проявлениям относят желтуху, которая, как правило, выявляется уже на стадии ЦП. Также, симптомами, более характерными для стадии цирроза, является спленомегалия и наличие «сосудистых звездочек», а также отечно-асцитический синдром и синдром печеночно-клеточной недостаточности [88, 99, 117].

К основным изменениям в клиническом анализе крови относят анемию различного генеза, лейкопению, тромбоцитопению, лимфоцитоз, эозинофилию, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [117].

По данным литературы, повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови, является наиболее частым, а иногда единственным лабораторным симптомом ХГС [68,81,93,100,115]. Обычно изменения активности данных показателей незначительны, и только в 25% превышают норму в два раза и более [53,119]. В настоящее время мнения ученых по поводу существования взаимосвязи

активности АЛАТ/АсАТ и выраженностью гистологических изменений в печени расходятся. Одни исследователи считают, что активность трансаминаз не влияет на степень выраженности изменений в печени [59, 68]. Другие отмечают наличие прямой зависимости между степенью морфологических изменений в ткани печени и активностью аминотрансфераз [50, 82].

Изменения показателей белково-синтетической функции печени выявляются, как правило, на более поздних стадиях заболевания, преимущественно у пациентов с ЦП [61, 95, 123].

Прогрессирование заболевания у пациентов с ХГС зависит от множества факторов. Установлено, что частый прием алкоголя в больших дозах, оказывает быстрое формирование фиброза и ЦП [42, 46, 69]. Сочетание алкогольного воздействия с хронической вирусной инфекцией увеличивает частоту формирования ЦП и ГЦК, способствуя усилению изменений, ассоциированных с вирусной инфекцией [86,95,109].

Другим фактором, влияющим на скорость прогрессирования ХГС, считают неалкогольный стеатоз печени. Доказано, что существует взаимозависимость между стеатозом, индексом массы тела (ИМТ) и степенью выраженности фиброза печени у пациентов с ХГС [44, 58, 76, 94, 139]. Установлено, что возраст в момент инфицирования влияет на тяжесть поражения печени. У пациентов старшего возраста, течение заболевания характеризуется значительно более тяжелой симптоматикой, чем у молодых при условии одинаковой длительности инфекционного процесса [45, 63, 119].

Большое значение в оценке прогноза заболевания имеет уровень альбумина в сыворотке крови. При снижении синтетической функции печени (альбумин менее 30 г/л) прогноз неблагоприятный по сравнению с пациентами с сохраненной синтетической способностью (альбумин более 35 г/л).

Стадию заболевания определяют по степени выраженности фиброза печени. При морфологическом исследовании оценивают согласно различным системам полуколичественной оценки. Кроме того, определяют скорость прогрессирования фиброза путем деления индекса фиброза на длительность

заболевания в годах с момента инфицирования до проведения морфологического исследования печени. Средняя скорость прогрессирования фиброза по шкале METAVIR, при ХГС составляет 0,1–0,15 единиц фиброза в год. На основании подобных расчетов возможно прогнозирование срока болезни до формирования ЦП. Выделяют быстрый, средний и медленный темпы прогрессирования фиброза. Вариабельность темпов прогрессирования фиброза обусловлена влиянием множества факторов, среди которых рассматривают факторы вируса и внешние факторы [102, 122, 134].

В настоящее время установлены лишь некоторые факторы, определяющие прогрессирование фиброза печени для пациентов с ХГС. К ним относят: возраст, пол, злоупотребление алкоголем, ИМТ, сахарный диабет (СД), давность инфицирования, степень фиброза в момент первичного обследования. Для других факторов, таких как генотип ВГС и степень вирусной нагрузки (ВН), путь инфицирования, клинические параметры, индекс гистологической активности темпы развития фиброза менее выражены. Вероятными причинами считают, перегрузку железом и генетические факторы. Питание, лекарства и токсины, курение и алкоголизм являются дополнительными факторами [54, 73, 133, 128].

При высокой ВН, некрвоспалительные изменения в печени более выражены у пациентов, страдающих алкоголизмом. Доказано, что повреждение печени вызывают вирусы, алкоголь же способствует усилению изменений, связанных с ВГС [99,101,122,130]. Хроническое употребление алкоголя обуславливает иммуносупрессию, нарушает клеточный иммунный ответ на вирусные протеины, способствует персистенции вируса [57,59,63,81].

К настоящему времени накоплено достаточно данных об особенностях клинического течения при сочетанных формах ВГ, в том числе, при одномоментном выявлении в сыворотке крови вирусов гепатита В, С и D. В литературе активно обсуждается вопрос конкуренции RNA- содержащих (ВГС) и DNK –содержащих (ВГВ, ВГD) вирусов [77, 126, 128].

По данным литературы, ХГС формирует высокий риск развития ЦП и ГЦК. В 40–45% случаев наряду с печеночными проявлениями наблюдаются разнообразные аутоиммунные и внепеченочные проявления, нередко выходящие на первый план в клинической картине, определяющие трудность диагностики, лечения и прогноза заболевания [5,6,27,39,44].

Таким образом, ХГС относится к числу наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и основных угроз для здоровья населения. Для проведения эффективной профилактики заболевания требуется не только привлечение медицинских работников, но и общественности, органов власти, образования, культуры и других. ХГС относится к распространенным заболеваниям, и прежде всего, у лиц молодого и среднего возраста, наиболее трудоспособного населения. Заболевание отличается диагностическими сложностями, особенно в первые годы после инфицирования и часто выявляется только на стадии ЦП, приводящего к инвалидизации и нередко заканчивающегося летальным исходом [44,51,72,105,128]. Все это обосновывает включение ХГС в перечень социально-значимых заболеваний и перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих.

1.2 Хронический гепатит С и аутоиммунный синдром

Основные поражения органов и тканей при ВГС обусловлены иммунологическими реакциями. Сущность иммунопатогенеза заключается в дисбалансе активации иммунной системы, при инфицировании и невозможностью элиминации вируса при воздействии иммунитета. Это обусловлено его слабой иммуногенностью. ВГС «ускользает» от иммунного контроля за счет высокой изменчивости возбудителя, которая реализуется за счет непрерывного обновления его антигенной структуры. Иммунная система не успевает приспособиваться. Такое сосуществование у одного больного множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов ВГС получило наименование *quasispecies*.

В настоящее время множественные исследования, проведенные по изучению иммунопатогенеза гепатита С, позволили исследователям предположить наличие двух этапов:

- 1 - постоянная неконтролируемая репликация вируса
- 2- активный, но неэффективный гуморальный иммунный ответ

На первом этапе иммунный ответ на инфицирование ВГС неспецифический и характеризуется увеличением концентрации ИФН и натуральных клеток киллеров (NK).

При проявлении вторичной иммунной недостаточности наблюдается снижение показателей клеточного иммунитета: Th, NK-клеток и мононуклеарных фагоцитов. Th2-клетки поддерживают гуморальный иммунитет и вырабатывают интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-10 (IL-10). Эти цитокины оказывают противоположное действие и проявляют иммуносупрессию, что наблюдается при хронизации процесса. Отсутствие эффективного ответа иммунитета, скорее всего, связано с низкой репликацией вируса и не обеспечивает стимуляцию Т-клеток и достаточную выработку цитокинов.

В настоящее время доказана возможность репликации вируса за пределами печени. Внепеченочная репликация определяет формирование внепеченочных проявлений.

Механизмы повреждения печени при аутоиммунном синдроме остаются малоизученными. Локализация вируса в лимфоидной ткани способствует В-клеточной пролиферации, ответственной за синтез аутоантител и вовлекает ВГС в патогенез аутоиммунных заболеваний. Вышесказанное свидетельствует о возможной роли ХГС в продуцировании неорганоспецифических аутоантител [42,43,97,106,137].

Внепеченочные проявления, связанные с неорганоспецифическими аутоантителами, могут проявляться аутоиммунным тиреоидитом, смешанной криоглобулинемией, появление аутоантител в сыворотке крови пациентов с ХГС вызывает нарушения в иммунной системе и создаёт сложности в стратегии

и тактике лечения данных пациентов. Учитывая патогенез ХГС, в терапии, помимо противовирусных препаратов, используют рекомбинантные цитокины и средства, корректирующие клеточный метаболизм.

При ХГС отмечают несколько путей поражения паренхимы печени: иммуноопосредованное влияние на гепатоциты инфицированные вирусом через цитотоксические лимфоциты, влияние самого вируса на клетку и участие аутоиммунного компонента [11,13,26,28,63,65,86].

Хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется воспалением ткани печени, представляет собой аутоиммунное нарушение в тканях печени и выявлением в сыворотке крови неорганоспецифических аутоантител [49,77].

Доказано, что ВГС является фактором, приводящим к развитию ряда иммунологических нарушений, включающих образование органоспецифических аутоантител – НОСА.

Выявление сывороточных аутоантител коррелирует с наличием РНК ВГС, что подтверждает наличие феномена аутоиммунизации при ХГС и наблюдается, по данным различных авторов, в 40–65% случаев. Существует большое количество разновидностей неорганоспецифических аутоантител. К наиболее значимым относят антинуклеарные (ANA), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), антитела к растворимому антигену печени/ поджелудочной железы (SLA/LP), антимитохондриальные антитела (AMA) [45].

По данным ряда авторов, клиническая значимость НОСА-позитивности при ХГС заключается в более выраженных гистологических изменениях в ткани печени и биохимических показателях крови [78,79]. Наиболее часто у пациентов определяются ANA (6–22%), в большинстве случаев в низких, но превышающих референсные значения титрах [29]. Встречаются и другие аутоантитела, а именно к SLA/LP – в 5–10% случаев, ASMA – в 1–34% случаев, AMA – 3–12% случаев [87].

Некоторые исследования демонстрируют, что наличие именно ANA может оказывать влияние на скорость прогрессирования фиброза печени и активность цитолитического синдрома, а также на эффективность ПВТ с использованием препаратов ИФН [23].

В отечественной медицине по-прежнему использование ИФН-содержащих схем остается актуальным и регламентированным Национальными клиническими рекомендациями по ХГС у взрослых [13,35]. Препараты пролонгированного ИФН применяются в сочетании с рибавирином (РИБ), а при инфицировании ВГС 1 Гт – с ингибиторами протеазы, что повышает эффективность до 90%.

Хорошо известно, что терапия с использованием ИФН сопровождается широким спектром нежелательных явлений, в том числе возможностью инициации аутоиммунных реакций [23]. К редким нежелательным явлениям терапии (2%) можно отнести аутоиммунные – анемию, тромбоцитопению, тиреоидит и синдромы, напоминающие системную красную волчанку (СКВ) и ревматоидный артрит (РА) [65,67].

В условиях аутоиммуннизации, у пациентов с ХГС, несомненный интерес представляет влияние ПВТ с включением в схему ИФН и РИБ, а также ингибиторов вирусной протеазы на активность аутоиммунного процесса [29].

У ANA, антигенами являются разные участки ядерной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и функционально-структурные ядерные белки, а для антигладкомышечных антител, микрофиламенты, содержащие актин гладкомышечных клеток и клеток печени (гепатоцитов). Для антител к микросомам печени и почек 1 типа антигенами являются ферменты цитохрома P-450 и уридин-5-дифосфат глюкоронилтрансфераза (УДФ). Антиген печени/поджелудочной железы для SLA/LP представляет собой молекулу, участвующую в регуляции биосинтеза белка. Предполагают, что антигенами для SLA служат цитокератины (цитокератин 8 и 18). Анти-SLA редко обнаруживается у пациентов с ХГС [15,38,71,96].

ANA наблюдаются в основном у пациентов с хроническими системными аутоиммунными заболеваниями, такими как СКВ, РА, синдром Шегрена, но также они могут быть обнаружены в сыворотке крови у пациентов, инфицированных ВГС. Распространение ANA у пациентов с ХГС колеблется между 6–22% и определяется, как правило, в низких титрах. Некоторые исследования показывают, что наличие ANA в сыворотке крови влияет на стадию и скорость прогрессирования фиброза печени, сопровождается повышением трансаминаз и реакцией на ПБТ. ANA часто описываются как основной маркер аутоиммунных заболеваний печени [29, 61, 88, 94].

Kawa Amin и соавторы, в 2015 году провели исследование, в которое были включены 70 пациентов, 50 из которых – с диагнозом ХГС и 20 – с аутоиммунным гепатитом (АИГ). Из исследования были исключены пациенты с поражением печени в результате чрезмерного употребления алкоголя, гепатотоксичных препаратов и ВИЧ-инфицированные. Оценивали встречаемость ANA, ASMA и LKM-1. Установлено, что аутоиммунный профиль напрямую связан с тяжестью заболевания, как в группе ХГС, так и в группе АИГ. Было показано, что распространенность как ANA, так и anti-LKM-1 одинаково для обеих групп, но выше при ХГС. ASMA не были обнаружены ни у одного пациента из группы АИГ. Следует отметить, что по данным литературы, встречаемость ASMA описывается в пределах от 1 до 34% случаев, что подчеркивает неоднородность аутоиммунного маркера [79].

Антимитохондриальные антитела и антитела к гладкой мускулатуре чаще встречаются у пациентов с первичным билиарным циррозом. У инфицированных ВГС, распространенность ASMA колеблется в пределах 10–66%.

Выявление в сыворотке крови ANA, ASMA и анти-LKM-1 до старта ПБТ, как правило, не влияют на исход ПБТ у пациентов с ХГС, а выявление ANA по окончании курса лечения или увеличенном титре ASMA во время лечения, может предсказать неблагоприятный исход в лечении данных пациентов [104,129].

Несмотря на распространенность и клиническое значение, наличие специфических аутоантител по-прежнему остается предметом дискуссий [99]. Например, взаимосвязь между аутоантителами и некоторыми клиническими особенностями вирусного гепатита окончательно не определена. Некоторые данные литературы указывают, что наличие данных аутоантител, возможно, является причиной более тяжелого поражения печени с развитием цирроза, и может являться прогностическим фактором при ответе на противовирусную терапию [2,7,17,38]. В то же время, существуют противоречивые мнения, указывающие на отсутствие существенного влияния аутоантител на клиническое течение болезни, скорость развития цирроза печени или эффективность ПВТ [48,112,140].

В большинстве случаев титры аутоантител не достигают диагностических. Известно, что при ПВТ препаратами ИФН, у пациентов с ХГС, возможно развитие разнообразных аутоиммунных синдромов. Нередко аутоантитела наблюдаются при медикаментозных гепатитах, а также при заболеваниях печени, передающихся наследственным путем. На основании серологических исследований чаще всего выявляют ANA, ASMA, что составляет примерно 80% всех случаев, с преобладанием женщин - 70%. Клинические проявления чаще всего нетипичны и выражены слабо. Острые случаи встречаются крайне редко, у 25% пациентов при выявлении данных антител обнаруживают ЦП. Антитела к SLA/LP выявляются только в 5–10% [7,21,29,38].

1.3 Аутоиммунные проявления у пациентов с хроническим гепатитом С

Гипотеза о том, что ВГС участвует в появлении нескольких аутоиммунных синдромов, поддерживается многочисленными исследованиями.

Наиболее частые риски, связанные с ВГС, являются заболевания щитовидной железы, среди которых можно выделить: аутоиммунный

тиреоидит, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса. Существует также возможность не аутоиммунных заболеваний, таких как деструктивный тиреоидит и не аутоиммунный гипотиреоз [131].

Аутоиммунный гипотиреоз встречается значительно чаще у пациентов с ХГС, чем у пациентов с ХГВ или с ХГД. По данным некоторых исследователей, процент инфицированных ХГС с заболеваниями щитовидной железы составляет около 40%.

Кроме того, у пациентов, инфицированных ВГС, могут наблюдаться: аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная анемия, псориаз, РА, который может существовать самостоятельно или может быть связан со способностью ВГС действовать в качестве триггера иммунного заболевания у людей, с генетической предрасположенностью. К наиболее частым внепеченочным проявлениям при ХГС можно отнести криоглобулинемию, СД, артрит, индуцированный ВГС, периферическую невропатию, расстройства, напоминающие СКВ, билиарный цирроз, саркоидоз, заболевания печени с определенным аутоиммунным происхождением и др. В меньшей степени встречаются мембранопролиферативный гломерулонефрит, гипертрофическая кардиомиопатия, церебральный васкулит, множественная миелома, неходжкинская лимфома и витилиго.

Таким образом, очевидно, что аутоиммунный синдром при ХГС представляет большую область, которая должна быть дополнительно исследована [9,20,33,90,96,113].

ГЦК является наиболее распространенным типом первичного рака печени, на его долю приходится около 90% всех случаев заболевания, чаще всего связанным с ХГС. Было установлено, что и другие злокачественные новообразования, так же встречаются у пациентов с ХГС. По информации международного агентства по изучению рака ВОЗ, ГЦК находится на пятом месте по распространенности у мужчин и девятом у женщин. По разным данным, представленными в литературе, считают, что ЦП развивается примерно у трети пациентов с ХГС через 20–40 лет после инфицирования.

Ежегодный риск развития ГЦК у пациентов с компенсированным ЦП составляет примерно 5%. Риск развития ГЦК зависит от таких факторов как возраст, наличия варикозно-расширенных вен пищевода, уровня тромбоцитов и билирубина [53,85,89,104,125,127,135].

По данным литературы, сведения о взаимозависимости между генотипом ВГС и риском развития ГЦК весьма противоречивы. Проведенные исследования показывают, что пациенты, инфицированные ВГС Гт 1b, имеют значительно более высокий риск развития ГЦК. Однако, есть исследования, где определяется взаимозависимость между Гт3 и развитием ГЦК. Эти данные были подтверждены последующими исследованиями в большой когорте инфицированных пациентов, показавшие, что Гт3 имеет высокий риск развития цирроза и ГЦК по сравнению с Гт1.

Для определения прогноза ЦП часто используют систему Child-Pugh, которая позволяет дать оценку течения болезни и определять возможности дальнейшего лечения. ПВТ ХГС препаратами ИФН или аналогами нуклеотидов снижает относительный риск развития ГЦК. Альфафетопротеин (АФП) является одним из самых распространенных сывороточных биомаркеров для диагностики ГЦК, однако специфичность и надежность данного маркера ставится под сомнение, т.к. на ранней стадии заболевания его значения определяются в пределах нормы, а лабораторное значение действительно при размерах опухоли <3 см [68,69,81,85,119,123,127,136].

Криоглобулинемия относится к патологическим состояниям организма. Криоглобулинемия может быть вызвана различными инфекциями и заболеваниями, но ХГС является наиболее частой причиной развития данного состояния. Распространенность криоглобулинемии по данным различных исследований у пациентов с ХГС варьирует в пределах от 19% до 71%. Различают три основных типа криоглобулинемий. Первый тип состоит из моноклональных иммуноглобулинов, как правило, IgM либо IgG. Криоглобулины второго типа представляют собой смесь моноклонального IgM и поликлонального IgG. Третий тип представляет смесь поликлональных

антител IgM и G. Второй и третий тип называют смешанной криоглобулинемией. ХГС в первую очередь ассоциируется с криоглобулинемией второго типа, где первичным механизмом поражения является васкулит, который возникает при осаждении иммунного комплекса. Иммуноглобулины производят иммунные комплексы, которые в свою очередь связываются с рецепторами эндотелиальных клеток, что вызывает последующее осаждение и воспаление [10,93,118].

В настоящее время, патогенез криоглобулинемии изучен не полностью, но отмечается распространенность у пациентов с ХВГ. В двух проведенных исследованиях, Luneletal, Павлоцкий и соавт. установлено, что у 54% пациентов с ХГС было обнаружено наличие криоглобулинов. Luneletal. установил, что у 25% пациентов отображаются клинические симптомы, которые могут быть связаны с криоглобулинемией. Так же отмечено, что пациенты с криоглобулинемией предрасположены к развитию злокачественных новообразований. Поражение почек является наиболее распространенным и тяжелым проявлением данного заболевания у пациентов с ХГС. Учитывая большую склонность к развитию криоглобулинемии с последующим развитием почечной недостаточности, пациенты с ХГС являются наиболее склонными к развитию почечной патологии. К данным патологическим проявлениям можно отнести мембранопролиферативный гломерулонефрит первого типа, мезангиальный гломерулонефрит, очаговый и сегментарный гломерулонефрит [57,110,111,139].

Было подсчитано, что 18,6% случаев развития рака в мире обусловлены такими инфекциями как *Helicobacter pylori* (37,0%), вирусом папилломы человека (ВПЧ), (27,9 %), ВГВ и ВГС (24,8 %), а также вирусом Эпштейна–Барр (10,3%) (ВЭБ). У пациентов с ХГС, криоглобулинемией и аутоиммунным тиреоидитом наблюдается повышенная распространенность папиллярного рака щитовидной железы [72].

По данным ВОЗ, ишемия сердца и инсульт являются ведущими причинами смерти во всем мире [140]. Неоднократно проведенные

исследования, включая исследования в странах Азии, показали, что у пациентов с ХГС возрастает риск развития инсульта [77,98].

В проведенном исследовании на острове Тайвань было установлено, что риск инсульта возрастает с увеличением в сыворотке крови РНК ВГС, но взаимосвязности от генотипа не установлено [95].

Турецкое исследование Alyanetal с участием пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) показало, что у инфицированных ХГС отмечался более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена и что инфицирование вирусом было независимым предиктором тяжести ИБС [44].

Некоторые наблюдения показывают, что инфекция ВГС является важной причиной заболеваний сердца, т.к. РНК ВГС можно обнаружить в биопсии ткани миокарда, предполагая тем самым, что ВГС может размножаться в миокарде. Frustaci и соавторы в своих исследованиях показывают, что ВГС реплицируется в ткани миокарда у пациентов с миокардитом, и что инфекция ХГС может способствовать развитию аутоиммунного миокардита, часто ассоциированного с антителами миокарда и реагирующего на иммуносупрессивную терапию [74].

По данным литературы, СД 2 типа наиболее часто встречается при ХГС чем при ХГВ и в тоже время, данной взаимосвязи не выявляется у пациентов при СД 1-го типа. Развитие СД 1-го типа и аутоиммунного поражения поджелудочной железы было связано с ПВТ ХГС [46,83,101,107,132,138].

Распространенность ХГС также нередко связывают с нарушениями психики и злоупотреблением психоактивных веществ. Неоднократные исследования показывают, что пациенты с ХГС, чаще страдают депрессией и более худшим качеством жизни по сравнению с теми, у кого ВГС никогда не выявлялся. На фоне проведения ПВТ у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (УВО), как правило, возникновение депрессии не наблюдается. Психосоциальная оценка важна для лечения и более лучшего качества жизни, учет психологических нарушений у пациентов с ХГС существенно влияет на приверженность терапии [52,55,62,104,120,121].

Наблюдения за последние 10 лет показывают, что на фоне применения стандартной схемы ПВТ препаратами ПИФН и рибавирин (РИБ) с последующей элиминацией ВГС, были отмечены положительные явления: снижение инсулинорезистентности с улучшением чувствительности к инсулину, уменьшение риска инсульта, снижение риска поражения того или иного органа на фоне криоглобулинемии, снижение депрессии, разрешение некоторых дерматологических заболеваний, улучшение производительности труда и качества жизни [42,52,59,64,80,83,84,87].

1.4 Противовирусная терапия у пациентов с хроническим гепатитом С на фоне циркуляции аутоантител в сыворотке крови

В процессе разработки схем лечения пациентов с ХГС были пройдены несколько этапов. Первые попытки этиотропной терапии предприняты в начале 1990-х годов, когда стали назначать препараты ИФН- α короткого действия в режиме монотерапии. УВО составлял лишь 2-7% у пациентов, не получавших ранее лечения. При использовании пролонгированных интерферонов в режиме монотерапии удалось достигнуть УВО лишь в 15–16% случаев, а в комбинации с РИБ – в 40–55% [14,19,35,37,54,66,73,117,122]. Комбинированная схема увеличила процент достижения УВО у пациентов с ХГС при ВГС 1 Гт до 54%. С 2008 года она в течение более 10 лет считалась стандартом в проведении ПВТ. В качестве противовирусного препарата из группы ИФН лучше всего изучен ИФН- α . Данный препарат вводят подкожно один раз в неделю. Многочисленные исследования показали четкую видоспецифичность ИФН- α к специфическим рецепторам на поверхности клеток мишеней [3,25,26].

Терапевтическое действие ИФН основано на сочетании различных эффектов. Так, ИФН, действуя на рецепторы клеток-мишеней, запускает цепочку внутриклеточных реакций, приводящих к активации выработки ферментов, с помощью которых происходит снижение репликативной активности ВГС внутри пораженных гепатоцитов, а также замедление

пролиферативной активности клеток. ИФН способен активировать клетки врожденного и адаптивного иммунитета: повышать активность дендритных клеток и макрофагов, усиливать цитотоксичность лимфоцитов. ИФН пролонгированного действия угнетает репликацию вируса *in vitro* и *in vivo*. Действие рекомбинантного ИФН остается до конца не изученным, тем не менее, полагают, что препарат изменяет метаболизм клеток организма.

Между тем многие специалисты не сочли такие результаты удовлетворительными, тем более что длительность терапии составляла 48 недель, а весь период лечения сопровождался широким спектром нежелательных явлений (НЯ). К серьезным НЯ со стороны крови относят гемолитическую анемию и нейтропению. Наиболее частыми побочными явлениями на фоне проведения терапии, из описываемых в литературе, считаются усталость, лихорадка, миалгии, депрессия, неврологические и диспепсические нарушения, часто наблюдаются снижение массы тела, аллергические реакции, выпадение волос и аутоиммунные поражения.

Наиболее частым НЯ ПВТ является гриппоподобный синдром, который характеризуется общим недомоганием, повышением температуры тела, головной болью, снижением аппетита, ломотой в мышцах и суставах. По мере увеличения продолжительности ПВТ, выраженность указанных явлений может снижаться. Повышение трансаминаз на фоне ПВТ препаратами ИФН, происходит вследствие нескольких основных причин: цитолиз вирусодержащих гепатоцитов, появление нейтрализующих антител к ИФН и развитие аутоиммунных процессов.

Комбинированная терапия с применением ПИФН и РИБ у пациентов, инфицированных ВГС, наиболее эффективна в лечении «наивных» пациентов – первично леченных, по сравнению с повторной терапией. К индивидуальным особенностям пациентов, способствующим элиминации вируса, принято относить молодой возраст, европеоидную расу, низкую массу тела, отсутствие зависимости от алкоголя и психотропных веществ, психических заболеваний, инсулинорезистентность, а также молывыраженный фиброз печени.

Цель ПВТ с использованием ИФН-содержащих схем направлена на достижение длительной ремиссии, а не на излечение пациента. Оценку эффективности терапии осуществляют при достижении клинической ремиссии, снижении ВН до неопределяемой РНК ВГС, а также нормализации активности АЛАТ. Пациентов без клинических и лабораторных улучшений в процессе ПВТ, расценивают как не ответивших на данное лечение.

Промежуточная оценка эффективности при использовании двойной ИФН-содержащей схемы проводится на различных временных этапах [4,21,31,34,40,66,67,70]:

- быстрый вирусологический ответ (БВО) определение снижения ВН в конце четвертой недели до неопределяемого уровня.

- ранний вирусологический ответ (РВО) – снижение ВН в конце 12-й недели до неопределяемого уровня или в 100 раз относительно стартовых показателей.

По данным литературы, для определения прогноза эффективности ПВТ у пациентов с ХГС при использовании данной схемы существуют предикторы, один из них интерлейкин 28В (IL28В). Лечение носителей аллели СС считается вдвое эффективнее, чем носителей аллели ТТ. При помощи данного генетического теста можно предсказать вероятность УВО [22,26,31].

Известно, что процент УВО будет разным в зависимости от генотипа ВГС. При выявлении 1-го генотипа ВГС УВО наблюдается у 45-50% пациентов и является условно неблагоприятным для проведения ПВТ, кроме того, наблюдаются частые рецидивы после окончания лечения. При ВГС Гт2 и Гт3 УВО достигается в среднем в 85-90% случаев. При повторном лечении, вне зависимости от Гт и ранее проведенной терапии, только в 7-22% случаев возможен УВО [23,51,82].

А. Tsubota и соавторы при лечении ХГС, при инфицировании ВГС Гт1b применяли препараты ИФН в высоких дозах и получали РВО в 66% случаев, но УВО сохранялся только у 19% пациентов. Следует отметить, что терапия ИФН-

альфа по данным гистологии, приводит к регенерации ткани печени, в том числе, когда на фоне ПВТ сохраняется высокий уровень АлАТ [102].

Роль Гт вируса в прогрессировании заболевания печени является одним из наиболее спорных направлений исследований. Пациенты, инфицированные ВГС Гт 1b, как правило, болеют более тяжело, чем при инфицировании ВГС других генотипов. Установлено, что у пациентов с ХГС, инфицированных ВГС Гт 1b, достоверно чаще встречается декомпенсированный ЦП. Хотя это доказательство косвенное, но оно предполагает взаимосвязь между ВГС Гт 1b и развитием данного осложнения [140].

У пациентов с ХГС и наличием аутоиммунного синдрома ИФН-содержащие схемы не всегда могут быть использованы. Присутствие аутоантител в сыворотке крови в сочетании с гипергаммаглобулинемией, даже без клинических проявлений синдрома, создает трудности.

Аутоантитела могут присутствовать как до старта ПВТ, так и появляться на фоне терапии ИФН. При использовании ИФН возможно провоцирование обострения клинического течения болезни. В таких случаях, целесообразна его отмена с назначением преднизолона, что приводит к нормализации печеночных трансаминаз [7,75,140].

В лечении пациентов с ХГС при высоких титрах аутоантител, используют два подхода: первый подразумевает терапию преднизолоном, второй – основан на комбинации двух препаратов, преднизолона и азатиоприна, при отсутствии противопоказаний. Препараты могут быть полностью отменены при достижении лабораторно-клинической ремиссии после 24 месяцев терапии [100].

При лечении ИФН у пациентов без аутоантител до старта ПВТ, может приводить к появлению разнообразных аутоиммунных синдромов, а при не высоких, но диагностических титрах неорганоспецифических аутоантител в сочетании с ПИФН и РИБ нередко наблюдается снижение титра ниже диагностических значений [6,29,56,132].

Следующим этапом в эволюции ПВТ является использование в ИФН-содержащей схеме третьего препарата – из класса ингибиторов протеазы. В 2016 году в РФ был зарегистрирован первый отечественный препарат для терапии ХГС 1 Гт – нарлапревир (НРВ). В комбинации с ритонавиром НРВ прошел обширную программу доклинических и клинических исследований; фармакокинетика изучалась у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайлда–Пью.

Препарат относится к ингибиторам NS3/4А сериновой протеазы и применяется в комбинации с другими противовирусными препаратами: ритонавиром (РТВ), пегилированным интерфероном (пег-ИФН) и РИБ. По данным крупного международного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования PIONER, проведенного в период 2014–2017 гг., при применении схемы терапии, содержащей НРВ/РТВ, в дополнение к ПИФН и РИБ, УВО достигался у 89,1% впервые леченных пациентов, и у 69,7% ранее получавших ПВТ пациентов [19]. С 2018 г. препарат НРВ включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. Следует отметить, что данная схема применима только у пациентов с ВГС Гт 1. Препарат может быть применен у лиц старше 18 лет при различных стадиях заболевания, исключая цирроз печени (класс А, В и С по Чайлд Пью).

На настоящий момент заключительным этапом развития этиотропной терапии стало использование комбинаций препаратов ПППД (возможность применения которых появилась в 2013 году) для лечения пациентов с ХГС [124,138]. Впервые данные схемы стали использовать в США, затем в странах Евросоюза и в России. Препараты ПППД по механизму действия разделяют на 4 класса: ингибиторы протеазы ВГС, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, нунуклеозидные ингибиторы полимеразы и ингибиторы неструктурного 5А фрагмента полипротеина вируса [59,130]. Изначально ПППД использовались только для лечения пациентов, инфицированных ВГС 1Гт, затем появились схемы, позволяющие использовать их при ВГС 3а и 2 Гт. Последним

достижением можно считать разработку и внедрение в реальной клинической практике пангенотипных ПППД. Основа современной стратегии элиминации ХГС в мире – это применение пангенотипных режимов ПВТ. Национальные клинические рекомендации регламентируют возможность применения ИФН-содержащих схем у пациентов при отсутствии противопоказаний. В настоящее время произошел переход от клинической приоритетности к подходу «Лечим всех». Несмотря на наличие современных методов терапии, доступность ПВТ для пациентов с ХГС в РФ остается недостаточной, а охват – низким. В условиях большого числа зарегистрированных препаратов и недостаточности финансирования появилась необходимость выбора оптимальной терапевтической схемы с точки зрения фармакоэкономической оценки.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Настоящее исследование проводилось в период с 2015 по 2019 гг. на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кафедра базируется в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина», где в рамках дневного стационара наблюдалось 708 пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями ХВГ, направленных в отделение диспансерного наблюдения, для решения вопроса о ПВТ и более углубленного обследования.

Из них выделено для дальнейшего наблюдения 555 пациентов с ХГС, в том числе с исходом в ЦП, в возрасте от 19 до 79 лет ($45,0 \pm 12,3$), 60,7% (n=337) женщин и 39,3% (n=218), (p=0,1803) мужчин, не получавших ранее этиотропную терапию.

При обследовании пациентов было установлено, что среднее образование имели 189 человек, что составляло 34% и 14% (n=78) это люди со средне-специальным образованием. У 16% (n=89) было высшее образование и 36% (n=199) на момент исследования являлись безработными.

При выяснении эпидемиологического анамнеза, установлено, что контакт в семье с инфицированными вирусным гепатитом был у 46 человек (8,2%). О половых контактах с инфицированным ВГС сообщали 53 человека (9,6%), оперативные вмешательства отмечали 208 (37,4%) пациентов, гемотрансфузии отмечены у 51 (9,2%) человека, донорами были 34 (6,2%) пациента. Эндоскопические исследования ранее проводились у 21 (3,8%) человека, на стоматологические процедуры указали 60 (10,8%) пациентов, у 10 (1,8%) женщин были гинекологические процедуры, наркотики внутривенно употребляли 9 (1,6%) человек.

Критерии включения в исследование:

- Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше;
- ХГС в стадии репликации;
- Отсутствие противопоказаний на проведение ПВТ;
- Нормальные или повышенные показатели аутоантител ANA, AMA, Anti-LKM, SLA/LP.

Критерии не включения в исследование:

- ВИЧ инфекция;
- Микст гепатит ХГВ + ХГС;
- Заболевания, являющиеся противопоказанием для проведения ПВТ:
- Декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем;
- Заболевания психики;
- Беременность.

Все этапы исследования соответствуют Федеральному Закону РФ N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», утвержденного 21 ноября 2011г. [37], соответствуют международным этическим нормам и нормативным документам. Планируемое исследование одобрено Этическим Комитетом при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6/1 от 14.06.2016).

2.2 Методы исследования, включающие клиническое обследование

В клиническое обследование входило сбор жалоб, анамнеза заболевания и эпидемиологического анамнеза, уточнение возраста, пола, социального статуса.

Объективный осмотр включал в себя общий осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию, обследование по органам и системам.

В ходе клинического исследования проводили оценку тяжести основного заболевания и выраженность клинических проявлений, а также сопутствующих заболеваний и осложнений, выполняли измерение роста, и расчет ИМТ.

Пациенты, с сопутствующими патологиями и осложнениями, не связанными с ХГС, направлялись для консультации к соответствующим специалистам, установленный тот или иной диагноз учитывали при обработке данных.

2.3 Лабораторно-инструментальные методы исследования

У всех пациентов с ХГС оценивали показатели клинического и биохимического анализа крови: общего билирубина, активности трансаминаз, сахара крови, общего белка и фракций, амилазы, креатинина, щелочная фосфатаза (ЩФ) и т.д. В клиническом анализе крови считали количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, СОЭ. Для исключения ГЦК определяли АФП.

Исследование клинического анализа крови выполнялось на гематологическом анализаторе PCE-90 (фирма "ERMA", Япония).

Молекулярно-биологическое исследование ВГС с целью определения РНК в плазме крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), (качественные и количественные показатели), определяли тест системой «Ампли Сенс HCV-FRT» (для качественного показателя) и «Ампли-Сенс HCV-монитор-FRT» (для количественного показателя).

Молекулярно-генетическое исследование (генотипирование) производилось тест системой «Ампли Сенс-50-R HCV-генотип».

Для определения титра аутоантител (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM-1, SLA/LP) использовался метод непрямой реакции иммунофлюоресценции (н-РИФ) на тройном субстрате, с определением 6 типов свечения, включающем

ткани печени, почек, желудка крысы и Нер 2 клеточную линию человека (коммерческий набор фирмы «Euroimmun», Германия). Оценка результатов исследования проводилась по интенсивности свечения компонентов клеток с использованием люминисцентного микроскопа фирмы "Zeiss"(Германия). Диагностическим титром для ANA считали 1:160 и выше, а для AMA, ASMA, anti-LKM-1, SLA/LP 1:40 и выше.

Инструментальное обследование включало не инвазивные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и щитовидной железы.

При помощи ультразвукового сканера ALOKA определяли размер печени, поджелудочной железы, системы желчевыводящих путей, а также его структуру и оценивали состояние варикозно-расширенной портальной вены.

Для определения степени выраженности фиброза печени (по шкале METAVIR) проводилась непрямая транзитная ультразвуковая эластометрия печени, которая выполнялась на ультразвуковом аппарате FibroScan 502 TOUCH, с ультразвуковым датчиком (M+), (Echosens, Франция).

Для пациентов с подтвержденным ЦП, на основании результатов клинико-лабораторного обследования, дополнительно определяли степень выраженности нарушений функции печени по шкале Child-Pugh.

Пациентам с клиническими и анамнестическими признаками ЦП, с целью выявления варикозного расширения вен пищевода, и желудка проводили фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), которая выполнялась при помощи эндоскопа с волоконной оптикой GIF Q 10 фирмы Olympus (Япония).

При объективном осмотре проводили измерения роста, ИМТ.

2.4 Используемые лекарственные препараты

ПВТ была проведена в ИФН-содержащем режиме, ИФН-содержащие схемы:

1.ПВТ проводилась пациентам с ХГС с использованием пролонгированных ИФН: ПИФН-альфа-2а и ПИФН-альфа-2b в сочетании с РИБ. Схема дозирования ПИФН-альфа-2а составляла 180 мкг в неделю, а ПИФН-альфа-2b — из расчета 1,5 мкг/кг в неделю. РИБ назначали в дозе 1000 или 1200 мг при массе тела <75кг или ≥ 75 кг соответственно.

2. Тритерапия – ИНФ + РИБ + Нарлапревир/ритонавир (НРВ/РТВ). ПИФН-альфа-2а и ПИФН-альфа-2b в комбинации с РИБ и пероральным ингибитором NS3/4A сериновой протеазы ВГС. (Нарлапревир, Р-Фарм, Россия) бустированный ритонавиром. (Ритонавир, Хетеро Лабс Лимитед, Индия).

НРВ назначался по 200 мг 1раз в день в составе комбинированной терапии с РТВ 100 мг 1 раз в сутки, ПИФН-альфа-2а – 180 мкг 1 раз в неделю или ПИФН-альфа-2b по 1–1,5 мкг\кг 1 раз в неделю с ежедневным приемом РИБ. Лечение назначалось пациентам с 1b генотипом и компенсированным поражением печени, как ранее не получавших ПВТ, так и тех, у кого предшествующее лечение ИФН-содержащими схемами было не эффективно. Тритерапия ИФН + РИБ + НРВ/РТВ использовалась в течении трех месяцев и продолжалась в сочетании с ПИФН и РИБ ещё три месяца. Длительность лечения составляла 24 недели.

Вирусологический прорыв определяли либо как повышение уровня РНК ВГС по крайней мере на 1 log₁₀ выше минимального значения, либо как выявляемый уровень РНК ВГС после снижения ниже порога обнаружения. В ходе лечения отслеживали показатели безопасности и оценивали переносимость данной схемы ПВТ.

Лейкопоз стимулировался филграстимом (Нейпомакс, производство ОАО Фармстандарт—УФА ВИТА).

Иммуносупрессия проводилась глюкокортикостероидами (Преднизолон, производство ОАО Новосибхимфарм, Россия).

Эритропоз стимулировался метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета (Мирцера, производство F.Hoffman – LaRocheLtd., Швейцария).

2.5 Фармакоэкономический метод исследования

Для оценки эффективности различных тактик терапии ХГС с использованием в схемах препарат НРВ нами использован один из методов фармакоэкономического анализа, а именно анализ «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis). В качестве критерия оценки экономической эффективности лекарственной терапии была использована стоимость одного излеченного пациента, рассчитанная по формуле: стоимость одного излеченного пациента = стоимость курса ПВТ / эффективность режима ПВТ.

Определение рекомендуемой длительности ПВТ и оценка эффективности проводилась путем анализа результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований, также их использования в реальной клинической практике в России. Оценка эффективности ПВТ произведена на основании определения концентрации ВГС в плазме крови спустя 12 недель после завершения приема лекарственного препарата (УВО12) для безинтерферонового режима ПВТ или спустя 24 недели после завершения приема лекарственного препарата (УВО24) для ИФН-содержащего режима.

Стоимость лекарственных препаратов рассчитывали исходя из цен заключенных контрактов, размещенных на едином портале государственных закупок на 20.09.2020г. (<http://zakupki.gov.ru>).

При оценке затрат на проведение ПВТ не учитывали стоимость сопроводительной терапии, а также затрат на лабораторный мониторинг.

2.6 Статистическая обработка данных

При статистической обработке данных использовали программы Statistica и SPSS 22.0, а также MSOffice. Количественные статистические показатели представляли среднеквадратическими и средними величинами, а также медианами, рассчитывали относительный риск с 95% доверительным интервалом.

Достоверный критический показатель нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Для независимых выборок с нормальным распределением использовался тест Стьюдента, а тест Манна-Уитни, при ненормальном распределении выборок.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

3.1 Анализ частоты маркеров вируса гепатита С у пациентов дневного стационара

Проанализировав этиологическую структуру ХВГ у 708 пациентов, обратившихся за специализированной медицинской помощью в дневной стационар для углубленного обследования, было установлено, что в 78,4% (n=568) случаев, определены маркеры ХГС (HCVAb). При проведении молекулярно-биологического исследования у 568 пациентов, методом ПЦР, у 13 (2,4%) пациентов, РНК ВГС в плазме крови не было обнаружено и диагноз ХГС отменен.

Таким образом, ХГС установлен в 76% случаев (n=555), в 14,4% случаев (n=102) – ХГВ (HBsAg). В 5,5% (n=39) случаев выявлено сочетание маркеров ХГВ и ХГС (HBsAg/ HBcor Ab/HBeAb и HCVAb).

У 12 (1,7%) пациентов определены маркеры суперинфекции ХГС (HCVAb) и ВИЧ-инфекции (n=4), ХГВ и ХГС (HBsAg/ HBcor Ab IgG/ HBeAb и HCVAb) с ВИЧ-инфекцией (n=3), у 2 пациентов наблюдали ХГВ (HBsAg/ HBcor Ab IgG) в сочетании с ВИЧ-инфекцией, у 3 пациентов диагностирован ХГВ с дельта агентом (HBsAg и HDV Ab IgG) (Рисунок 1).

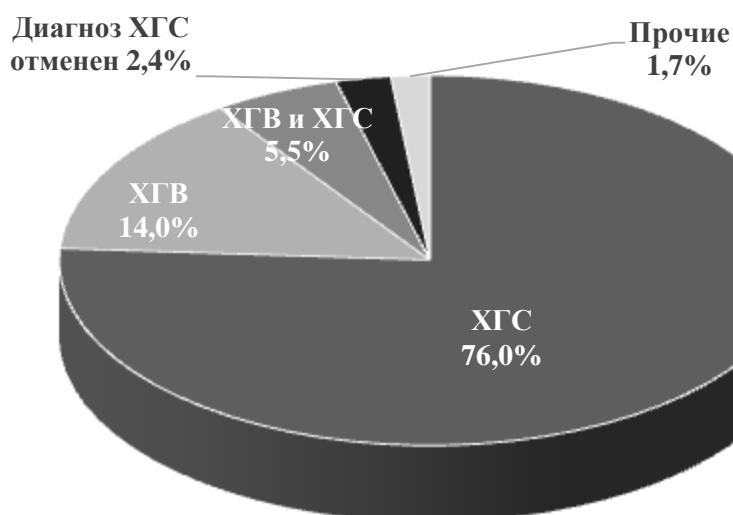


Рисунок 1 – Доля ХГС в общей структуре ХВГ по данным дневного стационара (n=708) (примечание: прочие – пациенты с ХГС и ВИЧ, ХГС, В и ВИЧ, ХГВ и ВИЧ, ХГВ и D, ХГВ, С и D).

Проанализировав возраст и пол, у пациентов с различными формами заболеваний, выявлена статистическая разница по гендерному типу у пациентов с ХГВ (p=0,02) и у пациентов с диагнозом ХГВ в сочетании с ХГС (p=0,002). Результаты анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов дневного стационара (n=708) в зависимости от пола и возраста

Показатели		ХГВ, (n=102)	ХГС, (n=555)	ХГС+В, (n=14)	Прочие, (n=39)
Пол	Мужчины, (абс.число/%)	41/40,2	337/60,7	8/57,1	24/61,5
	Женщины, (абс.число/%)	61/59,8	218/39,3	6/42,9	15/38,5
Возраст, лет, M±SD	Мужчины	43,5±15,6	44,5 ±11,6	40,7±6,9	43,6±5,9
	Женщины	41,8±12,6	43,9±10,7	42,7±11,5	45,8±4,9
	p	0,02	>0,05	0,002	>0,05
Средний возраст в группе, лет, M±SD		44,7±14,1	45,0 ±12,3	43,6±10,9	46,4±6,7

Таким образом, доля пациентов с ХГС подлежащих ПВТ с использованием препаратов ИФН, из общего числа обратившихся в дневной стационар, составила 76%.

3.2 Анализ клинико-лабораторных данных пациентов с хроническим гепатитом С

При первичном осмотре, из 555 находившихся под наблюдением пациентов с ХГС, обратившихся в инфекционный стационар, 342 (61,6%) пациента жалоб не предъявляли, причиной обращения за медицинской помощью послужило случайное выявление антител к ВГС.

При изучении жалоб и анамнеза остальной части анализируемых пациентов (n=213, 39,4%) установлено, что периодическую слабость отмечали 53%, постоянную слабость – 42%, снижение массы тела было у 49%, повышение температуры наблюдалось у 3%, артралгии у 22%, боли в животе различной локализации отмечали 12%, кожный зуд – 18%, подкожные кровоизлияния – 19%, отеки нижних конечностей 9% пациентов (Таблица 2).

Таблица 2 – Структура жалоб, предъявляемых пациентами с ХГС

Жалобы	Общее число пациентов (n=555)	% от общего числа обследованных (n=555)
Периодическая слабость	294	53
Постоянная слабость	233	42
Снижение массы тела	272	49
Повышение температуры тела	17	3
Артралгии	122	22
Боли в животе различной локализации	67	12
Кожный зуд	100	18
Головокружение, снижение памяти и внимания	150	27
Подкожные кровоизлияния	105	19
Отеки нижних конечностей	50	9

Среди выявленной сопутствующей патологии, у пациентов с ХГС преобладали болезни желчевыводящих путей и поджелудочной железы (52%), болезни системы кровообращения определены у 27%. У (16%) выявлены болезни органов кроветворения (анемия, тромбоцитопения), болезни органов пищеварения (17%), заболевания почек (гломерулонефрит – 12%), аутоиммунный тиреоидит (6%), нарушение в питании и нарушение обмена веществ (9%), болезни органов дыхания (3 %) (Рисунок 2).

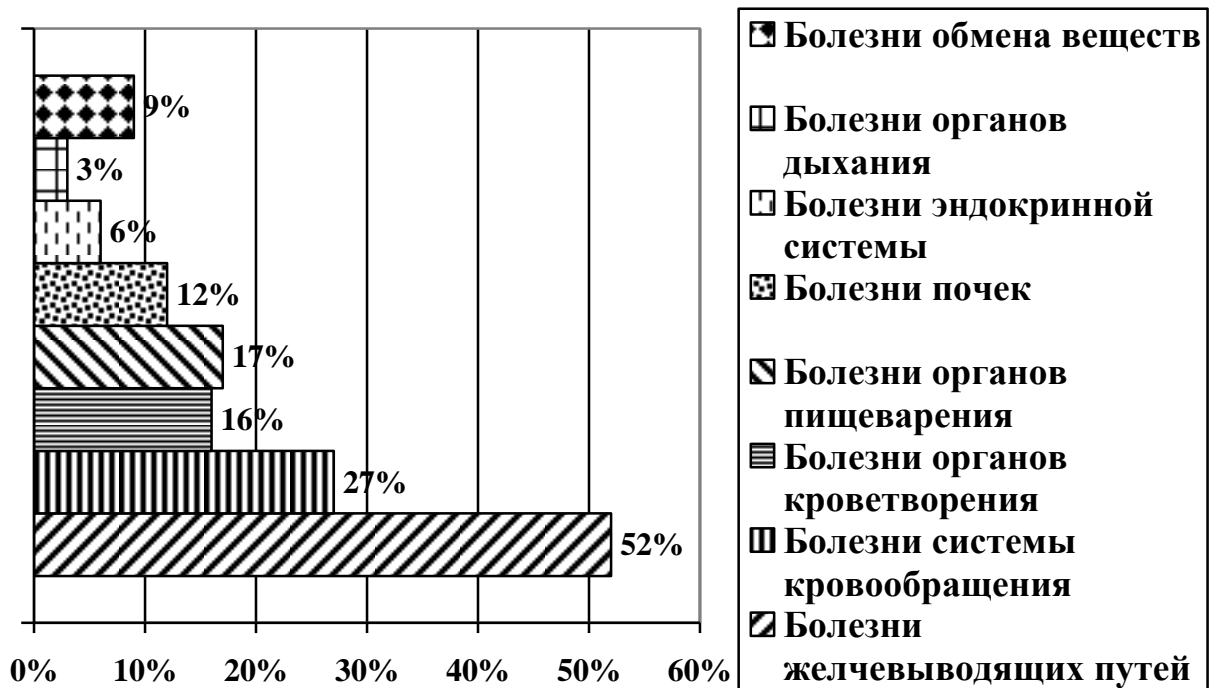


Рисунок 2 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с ХГС (n=555)

При объективном осмотре, всем пациентам измеряли рост и массу тела, далее производили расчет ИМТ по формуле отношение массы тела, (кг) к росту (m^2). Результаты проведенного статистического анализа приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели ИМТ у пациентов с ХГС (n=555)

Показатель	Абс. число пациентов (n=555)	% от общего числа обследованных (n=555)	Индекс массы тела
Нормальный вес	318	57,3	18,5 – 24,9 кг/м ²
Избыточный вес	98	17,6	25 до 29,9 кг/м ²
Ожирение 1 степени	84	15,2	30 до 34,9 кг/м ²
Ожирение 2 степени	44	7,9	35 до 39,9 кг/м ²
Недостаток веса	11	2,0	ниже 18,5 кг/м ² .

Установлено, что у 318 пациентов (57,3%) показатель ИМТ находился в пределах нормальных значений (18,5–24,9 кг/м²). По классификации, избыточной массой тела пациентов считали при показателе 25–29,9 кг/м², в данных пределах находилось 98 пациентов, что составляло 17,6 %. В 15,2% случаев (n=84) ИМТ находился в пределах от 30 до 34,9 кг/м², что соответствовало 1 степени ожирения. В 7,9% (n=44) у пациентов ИМТ находился в пределах от 35 до 39,9 кг/м², что соответствовало второй степени ожирения. У 2,0% (n=11) пациентов отмечался недостаток массы тела – ИМТ был ниже 18,5 кг/м².

Таким образом, 57,3% в данной выборке пациентов имели нормальную массу тела. Повышенную массу тела в большей или меньшей степени имели более трети пациентов, и данное явление расценивается как не совсем благоприятное, по данным литературы, избыток массы тела и ожирение является фактором для развития жировой болезни печени и приводит к снижению эффективности ПВТ.

При объективном обследовании отмечено, что у 2,3% (n=13) пациентов наблюдалась желтушная окраска кожи и склер, у 4,1% (n=23) пациентов был усилен венозный рисунок. У 83% (n=461) при пальпации определяли увеличение размеров печени: у 49% (n=272) пациентов до трех сантиметров ниже края реберной дуги по среднеключичной линии, у 34% (n=189) пациентов на три сантиметра ниже края реберной дуги по среднеключичной линии и

более. У 80% (n=444) пациентов наблюдали увеличение размеров селезенки, умеренной считали до одного сантиметра ниже края реберной дуги у 62% (n=344), более одного сантиметра ниже края реберной дуги у 19% (n=106) пациентов. Асцит определялся у 2,5% (n=14) пациентов перкуторно, расширение вен передней брюшной стенки было выражено у 37% (n=205), периферические отёки определялись у 53% (n=294), подкожные гематомы у 97 (18%). При осмотре признаки холецисто-панкреатита обнаруживались у 355 пациентов (64%), признаки печёночной энцефалопатии определялись у 159 (29%) пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота выявления симптомов цирротической стадии у пациентов с ХГС

Симптомы	Абс. число пациентов (n=555)	% от общего числа обследованных (n=555)
Желтуха	13	2,3
Телеангиоэктазии	23	4,1
Гепатомегалия (по I.medioclavicularis)	461	83
Спленомегалия	444	80
Расширение вен передней брюшной стенки	205	37
Асцит	14	3
Периферические отёки	294	53
Кровоточивость слизистых	183	33
Подкожные гематомы	97	18
Признаки холецисто-панкреатита	355	64

Проанализировав лабораторные результаты клинического анализа крови у пациентов с ХГС, было установлено, что у 14% (n=77) отмечено снижение уровня эритроцитов, у 18,7% (n=104) тромбоцитов, у 16% (n=89) выявлено снижение гемоглобина. Снижение количества лейкоцитов отмечалось у 7%

(n=39) лабораторно-обследованных пациентов, у 2,5% (n=14) выявлено повышение уровня лейкоцитов. У 4,1% (n=23) пациентов отмечено снижение числа нейтрофилов (Таблица 5).

Таблица 5 – Изменения клинического анализа крови у пациентов с ХГС

Показатель	Абсолютное число пациентов, n=555	% от общего числа обследованных, n=555
Эритропения	77	14
Снижение уровня гемоглобина	89	16
Тромбоцитопения	104	18,7
Лейкоцитоз	14	2,5
Лейкопения	39	7,0
Нейтропения	23	4,1
Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо	114	20,5

Таким образом, в клиническом анализе крови, наиболее часто выявлялась тромбоцитопения и изменения в процентном соотношении лимфоцитов и нейтрофилов. Данные изменения характерны для ХГС. В литературе тромбоцитопения объясняется аутоиммунной реакцией организма на тромбоциты, проявляясь тем, что ВГС влияет на изменение антигенной структуры тромбоцитов, в связи, с чем формируются аутоантитела, которые направлены против измененных тромбоцитарных гликопротеидов. Повышение лейкоцитов и изменения в % соотношении лимфоцитов и нейтрофилов в клиническом анализе крови также описываются при ВГС. Лейкоцитоз, выявленный у трех пациентов, был выявлен при обострении хронического пиелонефрита.

Проанализированы показатели, полученные после биохимического обследования пациентов с ХГС, отмечалось повышение активности АлАТ ($75,2 \pm 12,3$), АсАТ ($54,4 \pm 12,6$), а также повышение уровня общего билирубина ($25,9 \pm 3,9$).

В единичных случаях отмечены незначительные повышения активности ГГТП, в максимальном значении – 149,0 МЕ/л, снижение протромбинового индекса (ПТИ), в минимальном значении – 71,0%. Активность ЩФ, как и показатели функционального состояния почек (мочевина и креатинин), у всех пациентов были в пределах нормальных значений. Средний уровень мочевины составил $4,7 \pm 1,65$ ммоль/л, креатинина – $70,5 \pm 1,4$ мкмоль/л. Уровень общего белка и альбумина также соответствовали нормальным значениям, $74,2 \pm 5,56$ г/л и $65,3 \pm 5,6$ % соответственно. Уровень среднего значения глюкозы составлял $5,2 \pm 1,9$ ммоль/л.

Выявлены прямые корреляционные связи между активностью АлАТ и АсАТ ($r=0,532$, $p=0,0001$), АлАТ и ГГТП ($r=0,609$, $p=0,0001$). Общая характеристика пациентов с ХГС до ПВТ представлена в таблице 6.

Таблица 6 — Общая характеристика пациентов (n=555)

Показатель	Результат
Пол (м/ж)	218/337
Возраст, М±SD	$45,0 \pm 12,3$
АлАТ, Ед/л, М±SD	$75,2 \pm 12,3$
АсАТ, Ед/л, М±SD	$54,4 \pm 12,6$
Билирубин, мкмоль/л, М±SD	$25,9 \pm 3,9$
Креатинин, мкмоль/л, М±SD	$70,5 \pm 1,4$
Мочевина, мкмоль/л, М±SD	$4,7 \pm 1,65$
Глюкоза, ммоль/л, М±SD	$5,2 \pm 1,9$
Щелочная фосфатаза, МЕ/л, М±SD	$77,8 \pm 12,2$
ГГТП, Ед/л, М±SD	$65,4 \pm 10,5$
Общий белок, г/л, М±SD	$74,2 \pm 5,56$
Альбумин, %, М±SD	$65,3 \pm 5,6$
Протромбиновый индекс, %, М±SD	$90,7 \pm 9,3$
Вирусная нагрузка (log МЕ/мл.), М±SD	$6,75 \pm 1,02$

Всем пациентам проводили определение РНК ВГС в плазме крови (качественный и количественный тест). Установлено, что у большинства (97,6%), уровень ВН находился в пределах $1,52 \times 10^3 - 2,74 \times 10^8$ МЕ/мл. В данной выборке не удалось определить ВН у 13 (2,4%) пациентов. У 6,6% пациентов степень фиброза печени составляла F4 класс В (4,1%) и С (2,5%) по шкале Child-Pugh. Таким образом, число подлежащих ПВТ составило 505 (91%) человек (Рисунок 3).

Уровень ВН не различался у мужчин и женщин ($p > 0,05$). Выявлена прямая корреляция между уровнем ВН и активностью АлАТ ($r = 0,236$, $p = 0,005$), АсАТ ($r = 0,603$, $p = 0,046$). Влияния уровня ВН на уровни общего белка, активности ГГТП, глюкозы, ЩФ не выявлено ($p > 0,05$).

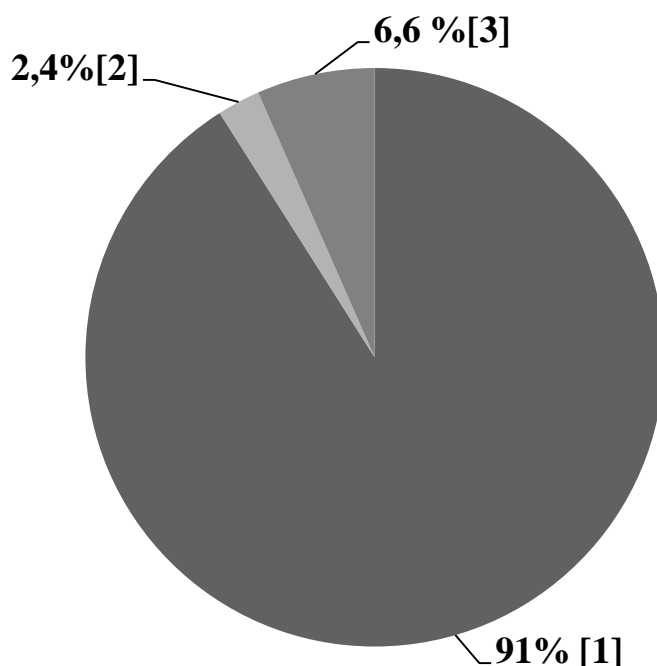


Рисунок 3 – Пациенты подлежащие ПВТ препаратами ИФН и наличием противопоказаний (n=555)

¹ Пациенты подлежащие ПВТ и наличием РНК ВГС в плазме крови

² Пациенты без наличия РНК ВГС в плазме крови

³ Пациенты со степенью фиброза F4 класс В и С по шкале Child-Pugh

3.3 Анализ результатов инструментального обследования пациентов с хроническим гепатитом С

При проведении непрямой транзистентной ультразвуковой эластометрии печени ЦП был установлен у 18% (n=100) пациентов, (средний возраст $50,3 \pm 10,2$).

При помощи бальной оценки основных проявлений декомпенсации по шкале Child-Pugh, класс А определен у 63% (n=63), средний возраст пациентов этого класса составил $44,6 \pm 10,5$ лет, класс В – у 23% (n=23), средний возраст ($46,7 \pm 11,4$ лет), класс С – у 14 пациентов (14%), ($59,7 \pm 11,9$ лет) (Таблица 7).

Таблица 7 – Структура распределения пациентов с ХГС-ЦП, в зависимости от класса тяжести, по шкале Child-Pugh (n=555)

Функциональные классы тяжести по шкале Child-Pugh	Пациенты ХГС-ЦП		Средний возраст, лет, M±SD
	n	%	
Класс А	63	63	$44,6 \pm 10,5$
Класс В	23	23	$46,7 \pm 11,4$
Класс С	14	14	$59,7 \pm 11,9$

У пациентов с ХГС, степень фиброза печени F0 по METAVIR, была установлена у 53% (n=294) пациентов, (средний возраст $38,6 \pm 10,2$ лет), степень фиброза F1–2 – у 21% (n=116) пациентов (средний возраст $42,7 \pm 11,3$ лет), степень фиброза F3–4 – у 26% (n=145) пациентов (средний возраст $53,2 \pm 12,3$ лет) (Таблица 8).

Таблица 8 – Структура пациентов с ХГС и степенью фиброза печени
(n=555)

Степень фиброза печени по шкале METAVIR	Пациенты с ХГС		Средний возраст, лет, M±SD
	n	%	
Степень фиброза F 0	294	53	38,6 ± 10,2
Степень фиброза F 1–2	116	21	42,7 ± 11,3
Степень фиброза F 3–4	145	26	53,2 ± 12,3

Пациенты с ХГС в стадии ЦП, были статистически значимо старше пациентов со степенью фиброза печени F0–3 (средний возраст $47,3 \pm 7,5$ лет и $38,9 \pm 10,6$ лет соответственно ($p=0,0001$)). При распределении пациентов с ХГС в зависимости от гендерной принадлежности и степени фиброза, выявлены статистические различия. Количество мужчин с ЦП было достоверно больше, чем со степенью фиброза печени F0–3 62% ($n=62$) и 35% ($n=159$) ($p=0,0009$). У женщин, наоборот, статистически значимо чаще определялся фиброз F0–3 чем ЦП, у 65% ($n=296$) и 38% ($n=38$) соответственно ($p=0,0009$).

Структура распределения пациентов с ХГС в зависимости от гендерной принадлежности и степени фиброза печени показана на рисунке 4.

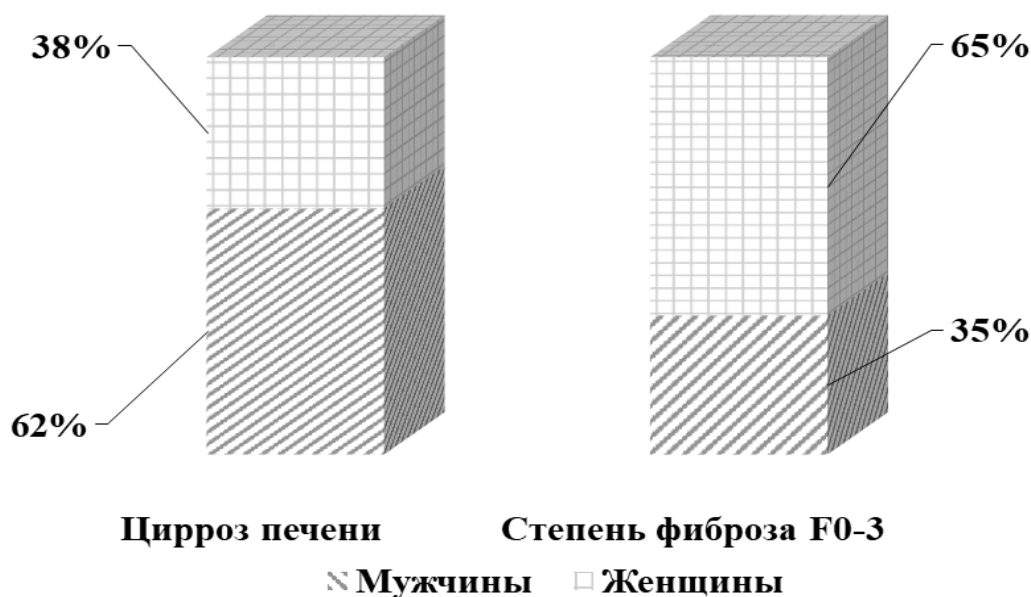


Рисунок 4 – Структура распределения пациентов с ХГС в зависимости от гендерной принадлежности и степени фиброза печени (n=555)

3.4 Анализ распределения пациентов с хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа и степени фиброза печени

При определении генотипа ВГС у 555 пациентов с различными степенями фиброза, доминировал Гт1, что составляло 53,5 % (n=297). Среди пациентов с Гт1, у 46 (46%) определен ЦП. У 240 (52,8%) степень фиброза печени составляла F0–3 ($p>0,05$). Гт2 выявлен у 11% (n=61), из них, у 5% (n=5) диагностирован ЦП и 12,3% (n=56) – степень фиброза F0–3 ($p=0,024$). Гт 3 был определен у 197 человек, что составляло 35,4%. Из общего количества пациентов с Гт3, у 40 (40%) определен ЦП и у 157 (34,5%) степень фиброза – F0–3 ($p>0,05$).

Структура распределения пациентов с ХГС, в зависимости от Гт и степени фиброза печени представлена на рисунке 5.

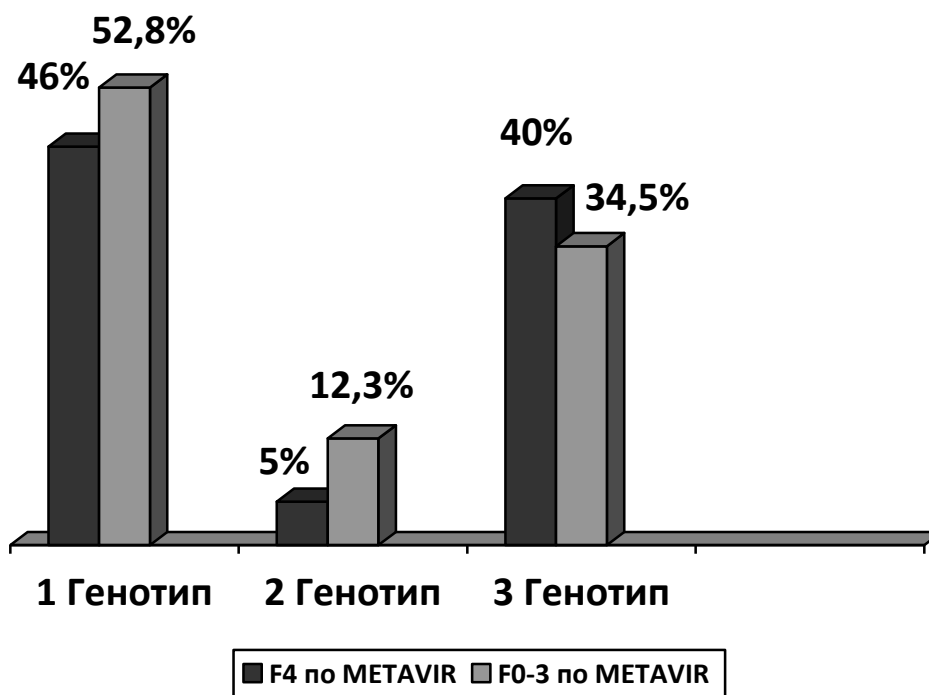


Рисунок 5 – Структура распределения пациентов с ХГС в зависимости от Гт и степени фиброза печени (METAVIR), %. (n=555)

Среди обследованных пациентов с Гт1 ВГС, преобладали мужчины – 74%, женщин – 26% ($p=0,0005$). Среди пациентов со степенью фиброза F0–3 процентное соотношение среди мужчин и женщин с данным Гт составляло 21,7 и 78,3% соответственно ($p>0,05$). У пациентов с Гт2 ВГС в стадии ЦП, процент (м/ж) составлял 60 и 40% ($p=0,0081$), а при F0–3 – 39,3% и 60,7% ($p>0,05$). В 72,5% случаев, Гт3 ВГС, встречался у пациентов мужского пола и у 27,5% ($p>0,05$) женщин с ЦП, а у пациентов со степенью фиброза F0–3 процентное соотношение (м/ж) составляло 49,7 и 50,3% ($p>0,05$) (Рисунок 6).

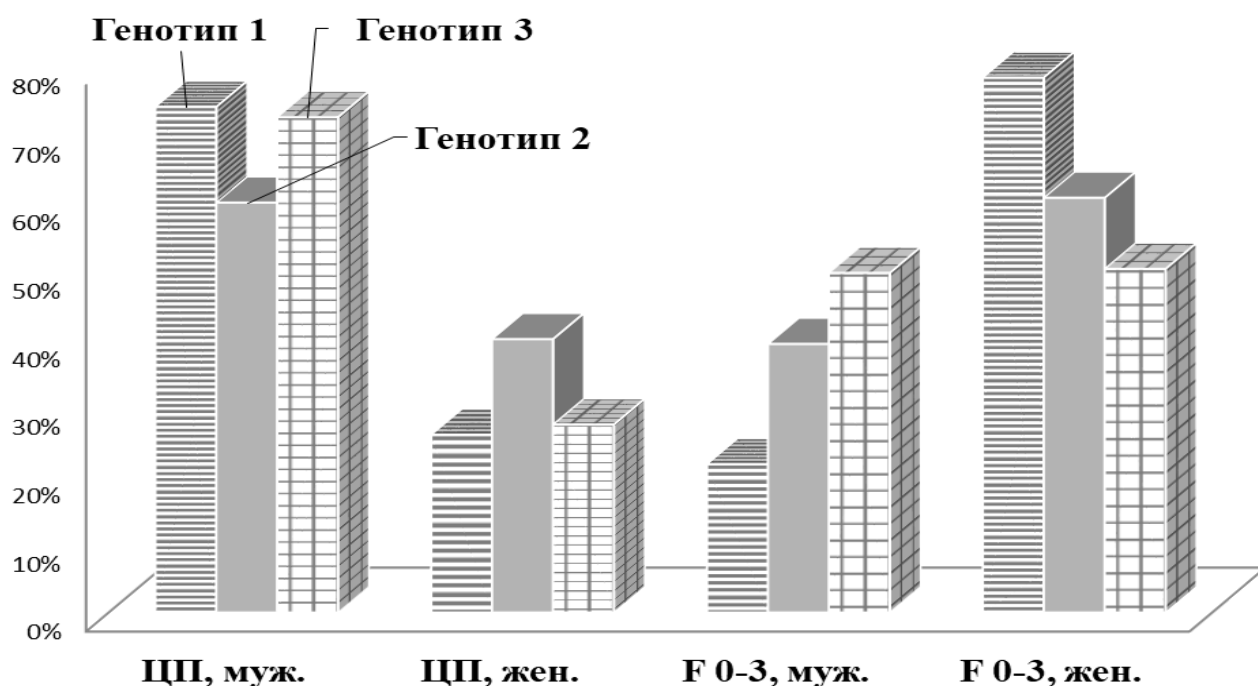


Рисунок 6 – Структура распределения пациентов с ХГС в зависимости от гендерной принадлежности, Гт и степени фиброза печени, %, (n=555)

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в общей структуре ХВГ у пациентов, обратившихся в дневной стационар для углубленного обследования, потребность в проведении ПВТ составляла 76%. У пациентов с ХГС в возрасте от 19 до 74 лет ($45,0 \pm 12,3$ лет), чаще всего, выявлены Гт 1b и 3a.

Течение заболевания характеризовалось цитолитической активностью и гипербилирубинемией. Выявлена прямая корреляция между высокой ВН и активностью aminotransferases. В клиническом анализе крови наиболее часто выявлялись тромбоцитопения и изменения в процентном соотношении лимфоцитов и нейтрофилов.

Следовательно, в общей структуре хронических вирусных гепатитов HCVAb выявлены у 78,4% пациентов (n=568). В 2,4% (n=13) случаев, РНК ВГС в плазме крови не обнаружено и диагноз ХГС у пациентов был отменен. Пациенты с моновирусным ХГС составили 555 (средний возраст $44,7 \pm 14,1$).

Установлено, что в 97,6% случаев уровень ВН находился в пределах $1,52 \times 10^3 - 2,74 \times 10^8$ МЕ/мл.

У пациентов с ХГС, в большинстве случаев заболевание протекало без фиброза печени, а именно доля пациентов с F0 по METAVIR составила 53% (n=294). Средний возраст пациентов составил $38,6 \pm 10,2$ лет. Пациенты со слабовыраженным (F1) и умеренным (F2) фиброзом печени встречались в 21% случаев (n= 116). Их средний возраст $42,7 \pm 11,3$ лет достоверно не отличался от предыдущей группы. Доля пациентов с выраженным фиброзом (F3) или уже сформировавшимся циррозом (F4) выявлены у 26% (n=145) пациентов со средним возрастом $53,2 \pm 12,3$ лет. Пациенты с циррозом печени были распределены по степени тяжести: класс А – в 63% случаев (средний возраст $44,6 \pm 10,5$, класс В – в 23% случаев (средний возраст $46,7 \pm 11,4$), класс С – в 14% случаев (средний возраст $59,7 \pm 11,9$).

Практически половина пациентов с ХГС были инфицированы ВГС 1 Гт – 53,5% (n=297). Доля пациентов, инфицированных ВГС 1 Гт и с F0-F2 составила, 39,2% – наиболее часто встречаемые пациенты.

ГЛАВА 4 ВСТРЕЧАЕМОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПЕЧЕНОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

4.1 Частота развития аутоиммунного синдрома у пациентов с хроническим гепатитом С

В настоящем исследовании частота ANA в общей популяции пациентов с ХГС составляла 25,5% (n=25). На втором месте по частоте были ASMA – 7,1% (n=7) и Anti-LKM-1 – 6,1% (n=6). AMA определены только в 1% случаев (n=1) (Рисунок 7).

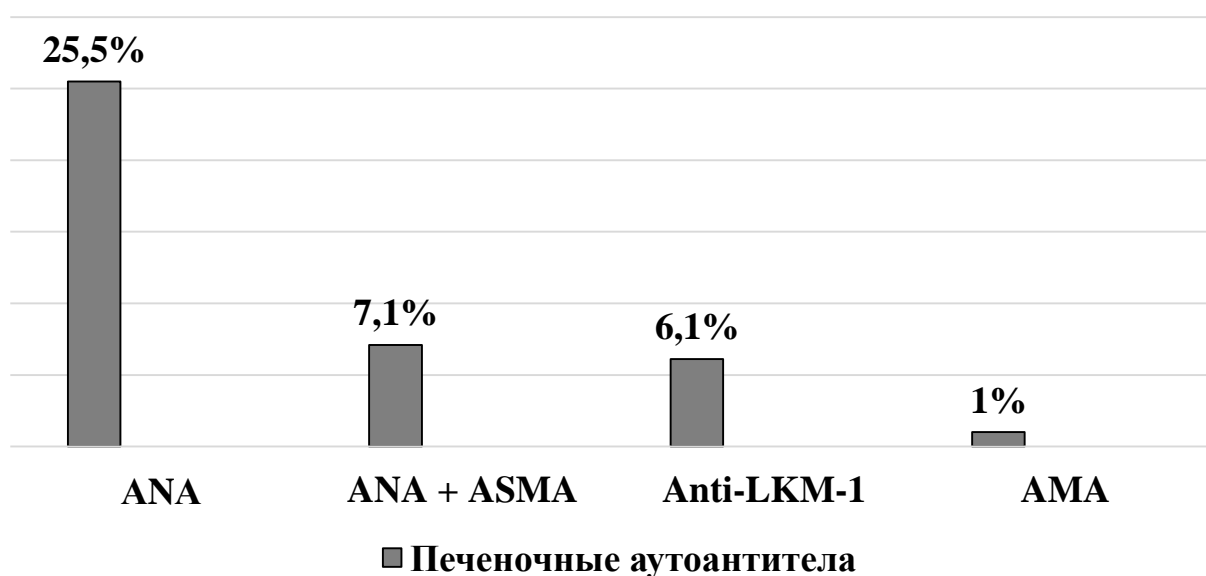


Рисунок 7 – Частота печеночных аутоантител при ХГС (n=98)

Уровень ANA до ПВТ превышал диагностический титр, увеличиваясь от 1/160 до 1/640, уровень AMA определялись в минимальном диагностическом титре 1/40, ASMA встречались у 7 пациентов как с ЦП, так и без него, в титрах от 1/40 до 1/80. Anti-LKM-1 до старта ПВТ определялся у 6 пациентов с ЦП в титрах от 1/40 до 1/80 (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота встречаемости НОСА при ХГС (n=98) до ПВТ с определением титров

Показатель НОСА	Титр НОСА						Суммарное число больных, n / %
	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	
ANA (n=25)	—	—	9	11	5	1	25/25,5
ASMA (n=7)	5	2	—	—	—	—	7/7,1
Anti-LKM (n=6)	3	3	—	—	—	—	6/6,1
AMA (n=1)	1	—	—	—	—	—	1/1

ANA определены практически в одинаковом проценте случаев – 27,5% и 24,6% ($p>0,05$), в частоте выявления Anti-LKM-1 также не обнаружено статистически значимой разницы (10,3% и 4,4%, $p>0,05$), лишь ASMA обнаруживались чаще у пациентов с ЦП (17,2% и 2,9%, $p=0,003$), ASMA выявлялись только в сочетании с ANA у 5 (17,2%) пациентов с ЦП и у двух (2,9%) с фиброзом F0–3 ($p=0,0026$). AMA были выявлены у 1-го пациента с ЦП и не встречались у пациентов с фиброзом F0–3. Anti-LKM-1 определялся у 3 (10,3%) пациентов с ЦП и у 3 (4,4%) с фиброзом F0–3 ($p>0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Частота аутоантител при ХГС (n=98) в зависимости от степени фиброза печени

Пациенты	ANA	AMA	ASMA	Anti-LKM-1
Цирроз печени (N=29) n / %	8/27,5	1/3,4	5/17,2	3/10,3
Фиброз печени (F0-3) (N=69), n / %	17/24,6	0/0	2/2,9	3/ 4,4
p	>0,05	–	0,003	>0,05

В результате проведенного сравнительного анализа между пациентами с наличием цирроза (n=29) и без него (n=69), неорганоспецифические аутоантитела встречались изолированно или в сочетании у 58,6% с циррозом и у 31,8% с фиброзом печени F0–3 (p=0,0009).

Таким образом, в общей популяции пациентов, наблюдался более высокий процент выявления аутоантител среди женщин. В настоящем исследовании частота ANA (64,1%) была выше среди других заявленных антител, что влияло на стадию и скорость прогрессирования фиброза печени и реакцию на ПВТ ГС.

4.2 Клиническая значимость неорганоспецифических аутоантител у пациентов с хроническим гепатитом С

Для определения возможных особенностей клинического течения заболевания и результатов лабораторного исследования были сформированы две группы пациентов:

- 1 группа – пациенты с наличием в сыворотке крови аутоантител (n=39);
- 2 группа – пациенты, в сыворотке крови которых аутоантитела не обнаружены (n=59).

При анализе частоты печеночных аутоантител (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM-1) в зависимости от гендерной принадлежности, было выявлено, что в группе с наличием НОСА, количество женщин превышало количество мужчин, что составляло 59 % (n=23), количество мужчин составляло 41% (n=16), данные различия являлись статистически значимыми (p=0,01).

При распределении пациентов в зависимости от гендерной принадлежности, в группе без наличия аутоантител не было выявлено статистически значимых различий, количество мужчин составляло 44,0% (n=26), а количество женщин 56% (n=33) (p>0,05).

Таким образом, в группе пациентов с наличием НОСА, процент выявления аутоантител выше у женщин, чем у мужчин. По данным литературы,

встречаемость аутоантител среди женщин выше, что совпадает со статистическим анализом данного исследования.

Менее выраженными, но статистически значимыми были болезни органов кроветворения (анемия, тромбоцитопения) ($p=0,0012$) и болезни пищеварительной системы ($p=0,0227$). Более редко в группах с наличием НОСА и без них выявлялись инфекционные и паразитарные заболевания ($p>0,05$), болезни мочеполовой системы ($p>0,05$), болезни органов дыхания ($p>0,05$) и болезни эндокринной системы ($p>0,05$). (Таблица 11).

Таблица 11 – Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с ХГС с наличием печеночных аутоантител и без них

Сопутствующие заболевания	Пациенты с наличием печеночных аутоантител (n=39)		Пациенты без печеночных аутоантител (n=59)		p
	n	%	n	%	
Болезни желчевыводящих путей и поджелудочной железы	23	59	38	64	>0,05
Болезни системы кровообращения	14	36	22	37	>0,05
Болезни органов кроветворения	12	31	6	10	0,0012
Болезни органов пищеварения	9	23	6	10	0,0227
Инфекционные и паразитарные болезни	8	20	12	20	>0,05
Болезни мочеполовой системы	3	8	7	12	>0,05
Болезни эндокринной системы	2	5	7	12	>0,05
Болезни органов дыхания	1	3	4	7	>0,05

При изучении жалоб и анамнеза болезни в 2-х анализируемых группах, установлено, что непостоянную слабость отмечали 16 пациентов с наличием НОСА и 18 без них, что составляло 41% и 30% соответственно. Постоянную слабость, в большей степени, отмечали пациенты с наличием неорганоспецифических аутоантител, что составляло 56 % (n=22) и 20% (n=12),

($p=0,0005$). Также, снижение аппетита чаще отмечали у пациентов без печеночных аутоантител – 52% ($n=31$) и 46% ($n=18$) ($p>0,05$).

Снижение массы тела встречалось больше у пациентов без наличия аутоантител, 63% ($n=37$) и 43% ($n=17$), ($p=0,008$), боли в животе различной локализации отмечали 20% ($n=8$) и 35% ($n=21$) пациентов с наличием НОСА и без них.

Повышение температуры отмечено у 8% ($n=3$) и 3% ($n=2$), ($p>0,05$), артралгии у 49% ($n=19$) и 8% ($n=5$), ($p=0,0005$), кожный зуд у 43% ($n=17$) и 25% ($n=15$) пациентов с наличием НОСА и без них. Предъявляли жалобы на снижение памяти и внимания 38% ($n=15$) и 37% ($n=22$), на кровотечения различной этиологии 28% ($n=11$) и 30% ($n=18$) пациентов.

Жалобы на отеки в нижних конечностях чаще предъявляли пациенты без НОСА 12% ($n=7$) и 7% ($n=3$) соответственно ($p>0,05$). (Таблица 12).

Таким образом, пациенты с наличием неорганоспецифических аутоантител, чаще жаловались на постоянную слабость (56%), а также кожный зуд и артралгию, чем пациенты без печеночных аутоантител.

Таблица 12 – Жалобы пациентов с ХГС, с наличием печеночных аутоантител (n=39) и без них (n=59)

Жалобы	Группа 1 n=39		Группа 2 n=59		p
	n	%	n	%	
Общая слабость	16	41	18	30	>0,05
Постоянная слабость	22	56	12	20	0,0005
Снижение аппетита	18	46	31	52	>0,05
Снижение массы тела	17	43	37	63	0,008
Боли в области живота	8	20	21	35	0,0270
Повышение температуры	3	8	2	3	>0,05
Боли в суставах	19	49	5	8	0,0005
Зуд кожи	17	43	15	25	0,0119
Снижение памяти и внимания	15	38	22	37	>0,05
Кровоточивость носа, десен	11	28	18	30	>0,05
Отёки нижних конечностей	3	7	7	12	>0,05

Показатели возраста составляли у пациентов с наличием НОСА Me 40,8 (31,2/61,5), без них Me 38,4 (29,3/59,6), $p > 0,05$. Количество мужчин с наличием печеночных аутоантител 16 (Me 41,0) а количество женщин 23 (Me 59,0), у пациентов без печеночных аутоантител мужчин было 26 (Me 44,0) а женщин 33 (Me 56,0), ($p > 0,05$). Таким образом, выявлено, что пациенты обеих групп не различались по возрастной и гендерной характеристикам. Статистический показатель общего белка у пациентов с наличием НОСА соответствовал Me 53,0 (50,0/57,0), в группе без печеночных аутоантител Me 63,0 (57,0/75,0),

($p=0,001$). Также статистически значимые различия были выявлены по показателям альбумина и гамма-глобулина. У пациентов с наличием аутоантител альбумин соответствовал $Me\ 50,7\ (52,3/59,3)$, без аутоантител $Me\ 58,2\ (41,0/62,0)$, ($p=0,01$), показатель гамма-глобулина у пациентов с наличием НОСА ($Me\ 26,6\ (19,8/31,7)$), без них ($Me\ 20,3\ (18,4/22,8)$), ($p=0,04$).

Из приведенных данных отмечается, что у пациентов 1 группы выявлена недостаточность белково-синтетической функции печени, которая проявлялась гипопроотеинемией и гипоальбуминемией. Снижение уровня общего белка и альбуминов были достоверно ниже у пациентов с аутоантителами – положительных, чем отрицательных, что сопровождалось гипергаммаглобулинемией. У пациентов в сыворотке крови которых, печеночные аутоантитела не были выявлены, активность АлАТ превышала в два раза показатель пациентов с наличием неорганоспецифических аутоантител ($Me\ 98,0\ (56,7/114,7)$ и $52,4\ (40,0/72,0)$ Ед/л соответственно) ($p=0,01$).

Также выявлено, достоверное снижение количества тромбоцитов ($Me\ 129,0\ (102,0/174,0)$) в группе с наличием аутоантител относительно пациентов без них, $Me\ 154,0\ (121,0/205)$ и референсных значений ($p=0,0001$). Показатели гемоглобина в двух анализируемых группах статистически не различались ($Me\ 124,0\ (104,0/130,0)$) и $129,0\ (106,0/142,0)$ ($p>0,05$). Проанализировав статистические данные между двумя группами по степени выраженности фиброза печени, было выявлено, что в группе пациентов с выявленными НОСА, количество пациентов с циррозом печени было больше и составляло 43,6% ($n=17$), а без них 20,3% ($n=12$) ($Me\ 3,0\ (1,0/4,0)$ и $1,0\ (0,0/3,0)$ соответственно $p=0,001$). У пациентов с ХГС и выявленными аутоантителами, течение заболевания характеризовалось нарушением белково-синтетической функции печени. Данные показатели отмечались на фоне высокой ВН.

ВН у пациентов с наличием печеночных аутоантител составляла $Me\ 4,4\ (0,4/7,8)$, в группе без выявленных НОСА $Me\ 1,7\ (0,39/7,9)$, ($p=0,02$), что являлось статистически значимо. Сравнительный анализ основных

характеристик пациентов двух групп, а также результатов их лабораторного и инструментального обследования приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Основные характеристики пациентов с ХГС, наличием неорганоспецифических аутоантител и без них

Показатели	Пациенты с наличием печеночных аутоантител (n=39) Me (25/75)	Пациенты без печеночных аутоантител (n=59) Me (25/75)	p
Возраст (лет)	40,8 (31,2/61,5)	38,4 (29,3/59,6)	> 0,05
Пол			
Мужской (n, %)	16 (41,0)	26 (44,0)	> 0,05
Женский (n, %)	23 (59,0)	33 (56,0)	> 0,05
Генотип (n, %)			
1	19 (49,0)	38 (64,0)	0,005
2	2 (5,0)	6 (10,0)	> 0,05
3	18 (46,0)	15 (26,0)	0,006
Степень фиброза по METAVIR (n, %)			
F0	12 (31,0)	32 (47,0)	0,002
F1	7 (18,0)	8 (13,0)	> 0,05
F2	2 (5,0)	4 (6,0)	> 0,05
F3	1(2,0)	3 (12,0)	0,01
F4	17 (44,0)	12 (22,0)	0,002
АлАТ (Ед/л)	52,4 (40,0/72,0)	98,0 (56,7/114,7)	0,01
АсАТ (Ед/л)	58,5 (39,0/93,5)	51,0 (24,0/100,0)	> 0,05
О. билирубин мкмоль/л	13,0 (10,9/23,0)	14,0 (10,2/25,5)	> 0,05
О. белок, г/л	53,0 (50,0/57,0)	63,0 (57,0/75,0)	0,001
Альбумины, %	50,7 (52,3/59,3)	58,2 (41,0/62,0)	0,01
Гамма-глобулины, %	26,6 (19,8/31,7)	20,3 (18,4/22,8)	0,04
Тромбоциты,10⁹/л	129,0 (102,0/174,0)	154,0 (121,0/205)	0,0001
Нь, г/л	124,0 (104,0/130,0)	129,0 (106,0/142,0)	> 0,05
Вирусная нагрузка (log ME/мл)	4,4 (0,4/7,8)	1,7 (0,39/7,9)	0,02
Степень фиброза по METAVIR	3,0 (1,0/4,0)	1,0 (0,0/3,0)	0,001

При статистическом анализе расчета относительного риска с 95% доверительным интервалом (ДИ), у пациентов с наличием аутоантител (n=39) и без них (n=59), до старта ПВТ, установлено, что степень фиброза печени у пациентов с наличием аутоантител выше в 3 раза по сравнению с пациентами без них (RR 3,0 (1,6–5,7)). Отмечено, что ВН у пациентов с наличием НОСА, определялась в 2,6 раза выше (RR 2,6 (1,4–5,0)). Число женщин превышало число мужчин в 1,4 раза, что являлось статистически значимо. Показатели фиброза печени и ВН являлись статистически достоверными, что вероятно связано с присутствием аутоантител в сыворотке крови (Таблица 14).

Таблица 14 – Расчет относительного риска с 95% ДИ по основным характеристикам у пациентов с ХГС, наличием неорганоспецифических аутоантител и без них до ПВТ

Показатели	Результат
Мужчины	RR 1,0 (0,6-1,4)
Женщины	RR 1,4 (1,1-3,2)
Возраст	RR 1,3 (0,8-2,6)
Генотип	RR 1,0 (0,6-1,4)
АлАТ (Ед/л)	RR 1,9 (1,1- 3,9)
АсАТ (Ед/л)	RR 1,0 (0,7-1,6)
Общий билирубин, мкмоль/л	RR 1,0 (0,6-1,5)
Общий белок, г/л	RR 1,2 (0,6-2,1)
Альбумины, %	RR 1,1 (0,3-1,0)
Гамма-глобулины, %	RR 1,3 (0,7-2,5)
Тромбоциты, 10⁹/л	RR 1,2 (0,6-2,1)
Нь, г/л	RR 1,0 (0,5-1,3)
Вирусная нагрузка (log МЕ/мл)	RR 2,6 (1,4-5,0)
Степень фиброза печени по METAVIR	RR 3,0 (1,6-5,7)

Не выявлено зависимости возраста, генотипа, активности АсАТ (RR 1,0 (0,7-1,6)), уровня общего билирубина (RR 1,0 (0,6-1,5)), общего белка (RR 1,2 (0,6-2,1)), альбумина (RR 1,1 (0,3-1,0)), гамма-глобулина (RR 1,3 (0,7-2,5)), тромбоцитов RR 1,2 (0,6-2,1), гемоглобина (RR 1,0 (0,5-1,3)) и наличия аутоантител в сыворотке крови.

Таким образом, пациенты с выявленными неорганоспецифическими аутоантителами, чаще жаловались на постоянную слабость (56%), кожный зуд и артралгию, чем пациенты без аутоантител, у НОСА-положительных пациентов течение заболевания характеризовалось значимым нарушением белково-синтетической функции печени с гипергаммаглобулинемией и тромбоцитопенией, и коррелировало с высокой ВН и степенью фиброза печени.

ГЛАВА 5 АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И НАЛИЧИЕМ АУТОАНТИТЕЛ

5.1 Противовирусная терапия у пациентов с хроническим гепатитом С с учетом аутоиммунизации

Пациентам с ХГС наличием/отсутствием аутоантител была проведена этиотропная терапия, в схему которой включали ПИФН. Пациентам, инфицированным ВГС Гt1, в 33% случаев назначали препарат НРВ, бустированного ритонавиром, что могло увеличить эффективность терапии без дополнительных нежелательных явлений. Краткая характеристика пациентов приведена в таблице 15.

Таблица 15 – Режимы ПВТ и краткая характеристика пациентов с ХГС, наличием неорганоспецифических аутоантител и без них

Показатели	Пациенты с наличием печеночных аутоантител (n=39)	Пациенты без печеночных аутоантител (n=59)
Генотип (n, %)		
1	19 (49,0)	38 (64,0)
2	2 (5,0)	6 (10,0)
3	18 (46,0)	15 (26,0)
Степень фиброза по METAVIR (n, %)		
F0	12 (31,0)	32 (47,0)
F1	7 (18,0)	8 (13,0)
F2	2 (5,0)	4 (6,0)
F3	1(2,0)	3 (12,0)
F4	17 (44,0)	12 (22,0)
Режим ПВТ		
ИФН+РИБ	20 (51,0)	59 (100,0)
ИФН+РИБ+НРВ	19 (49,0)	0

При проведении анализа доли ответивших на ПВТ с использованием ИФН вне зависимости от генотипа ВГС и наличия НОСА, была определена эффективность, составившая 81,6%. ВН в данный срок наблюдения в группе пациентов НОСА-положительных была положительной в 28,2% случаев, а у НОСА-отрицательных – в 11,8% случаев.

В конце проведенного лечения (24 недели) в группе пациентов с наличием НОСА, установлено, что эффективность ПВТ составила 71,8%. В данной группе пациентов на ПВТ не ответили 11 человек, 8 из них с циррозом печени (Гт3) и 3 со степенью фиброза печени от F0 до F2 (Гт1).

Среди ответивших пациентов (n=28) на ПВТ из группы с выявленными аутоантителами активность АЛАТ достоверно снизилась.

До и после лечения, в клиническом анализе крови выявлена статистическая разница по уровню тромбоцитов, Me 129,0(102,0/174,0) и Me 158,0 (102,0/184,0) соответственно, ($p=0,0001$).

Не отмечалось статистических различий по показателям АсАТ, общего билирубина, общего белка, альбуминов, гамма-глобулинов, гемоглобина и степени фиброза печени ($p>0,05$). Хотя прослеживалась положительная динамика в нормализации белково-синтетической функции печени (Таблица 16).

Таблица 16 – Основные характеристики пациентов с наличием в сыворотке крови аутоантител (1 группы) до и после ПВТ

Показатели	До ПВТ (n=28) Me (25/75)	После ПВТ (n=28) Me (25/75)	p
АлАТ (Ед/л)	52,4 (40,0/72,0)	42,0 (40,0/52,4)	0,001
АсАТ (Ед/л)	58,5 (39,0/93,5)	53,0 (45,0/78,0)	> 0,05
О. билирубин мкмоль/л	13,0 (10,9/23,0)	14,0 (9,5/19,2)	> 0,05
О. белок, г/л	53,0 (50,0/57,0)	57,0 (52,0/59,0)	> 0,05
Альбумины, %	50,7 (52,3/59,3)	58,0 (48,7/63,3)	> 0,05
Гамма-глобулины, %	26,6 (19,8/31,7)	20,3 (17,8/31,7)	> 0,05
Тромбоциты, 10^9 /л	129,0 (102,0/174,0)	158,0 (102,0/184,0)	0,0001
Нб, г/л	124,0 (104,0/130,0)	117,0 (104,0/125,0)	> 0,05
Вирусная нагрузка (log МЕ/мл)	4,4 (0,4/7,8)	0,0 (0,0/0,0)	–
Степень фиброза по METAVIR	3,0 (1,0/4,0)	3,0 (1,0/4,0)	> 0,05

В конце проведенного лечения (24/48 недель) в группе пациентов без аутоантител, установлено, что эффективность ПВТ составила 88,1%. В данной группе пациентов на ПВТ не ответили 7 человек, 3 из них с циррозом печени (Gт3) и 4 со степенью фиброза печени от F0 до F2 (Gт1).

У 52 анализируемых пациентов, как и у пациентов с наличием печеночных аутоантител, отмечались статистические различия по показателю АлАТ и уровню тромбоцитов. Показатель АлАТ до ПВТ составлял Me 98,0 (56,7/114,7) после лечения, Me 54,5 (48,0/84,0), (p=0,0001). В клиническом анализе крови показатель тромбоцитов до и на фоне проведенного лечения составлял Me 154,0 (121,0/205) и Me 181,0 (106,0/208,0) соответственно, (p=0,0001).

Не отмечалось статистических различий по показателям АсАТ, общего билирубина, общего белка, альбуминов, гамма-глобулинов, гемоглобина и степени фиброза печени ($p > 0,05$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Основные характеристики пациентов, у которых в сыворотке крови аутоантитела не обнаружены (2 группы) до и после ПВТ

Показатели	До ПВТ (n=52) Me (25/75)	После ПВТ (n=52) Me (25/75)	p
АЛАТ (Ед/л)	98,0 (56,7/114,7)	54,5 (48,0/84,0)	0,0001
АсАТ (Ед/л)	51,0 (24,0/100,0)	50,0 (25,0/88,0)	$> 0,05$
О. билирубин мкмоль/л	14,0 (10,2/25,5)	13,0 (10,2/24,2)	$> 0,05$
О. белок, г/л	63,0 (57,0/75,0)	62,0 (57,0/74,0)	$> 0,05$
Альбумины, %	58,2 (41,0/62,0)	56,0 (41,0/59,0)	$> 0,05$
Гамма-глобулины, %	20,3 (18,4/22,8)	20,3 (18,4/22,8)	$> 0,05$
Тромбоциты, $10^9/л$	154,0 (121,0/205)	181,0 (106,0/208,0)	0,0001
Нь, г/л	129,0 (106,0/142,0)	124,0 (110,0/135,0)	$> 0,05$
Вирусная нагрузка (log МЕ/мл)	1,7 (0,39/7,9)	0,0 (0,0/0,0)	–
Степень фиброза по METAVIR	1,0 (0,0/4,0)	1,0 (0,0/4,0)	$> 0,05$

Отмечено, что у двух пациентов с выявленными ANA на старте ПВТ, после проведенного лечения печеночные антитела не определялись. Количественные показатели AMA, ASMA, Anti-LKM-1, до и на фоне ПВТ остались прежними (Таблица 18).

Таблица 18 – Спектр аутоантител пациентов, у которых в сыворотке крови выявлены аутоантитела (1 группы) до и после ПБТ

Пациенты	ANA	AMA	ASMA	Anti-LKM-1
N=39 до ПБТ	25/64,1	1/2,6	7/18	6/15,3
N=39 после ПБТ	23/59	1/2,6	7/18	6/15,3
P критерий	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение активности АлАТ и повышение уровня тромбоцитов. У двух пациентов с наличием аутоантител (один с циррозом печени, другой без него) после ПБТ выявлено снижение титра ANA в сыворотке крови ниже диагностического значения, в трех случаях отмечалось нарастание титра ANA в 8 раз (у одного пациента с циррозом печени не ответившего на терапию, у двух ответивших на ПБТ – с фиброзом F1). В одном наблюдении у пациента с фиброзом F2 зафиксировано снижение титра ANA в 4 раза. Так же на фоне ПБТ и УВО выявлено снижение ASMA в 2 раза у одного пациента. Нарастание уровня титров anti-LKM-1 в 8 раз и УВО на 24 неделе лечения выявлено у одного пациента. У пациентов без печеночных аутоантител на фоне ПБТ в нашем исследовании не зарегистрировано появление аутоантител ни в одном случае.

Таким образом, эффективность ПБТ с использованием ИФН вне зависимости от генотипа ВГС и наличия НОСА составляет 81,6%.

Эффективность ПБТ с использованием ИФН составила 71,8 % (ДИ 69,08-74,26) у НОСА-положительных и 88,1% (ДИ 85,28-92,16) у НОСА-отрицательных пациентов.

5.2 Клинические случаи

5.2.1 Клинический случай 1

Пациентка К., 35 лет, диагноз: ХГС ГТ 3, фаза репликации. Сопутствующий диагноз: ХГВ (HbcorAb). Степень фиброза печени F0-1 по METAVIR.

Из анамнеза известно, что ХГС впервые выявлен в 2000 году. ПВТ ранее не проводилась.

Эпидемиологический анамнез: контакты с инфекционными больными, гемотрансфузии, оперативные вмешательства, внутривенные наркотики отрицала. Донором крови ранее не была. Регулярное лечение у гинеколога, стоматолога.

Перенесенные в прошлом заболевания: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), хронический гастрит, диффузно-узловой зоб. ВИЧ-инфекцию, туберкулез отрицала. Последняя флюорография (ФЛГ) проведена в 2017 году, патологические изменения не выявлены. Масса тела – 60 кг, рост 170 см.

При объективном обследовании: общее состояние пациента расценивали как удовлетворительное. При визуальном осмотре кожа чистая, слизистые обычного цвета. При пальпации регионарных лимфатических узлов болезненность и увеличение в размерах не отмечалась. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление (АД) 120/80, пульс 72 удара в минуту. При аускультации легких выслушивали везикулярное дыхание, без хрипов. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в 1 минуту. При пальпации, живот мягкий, безболезненный во всех отделах, размеры печени не увеличены.

В ходе лабораторного обследования, в сыворотке крови выявлено повышение титра ANA до 1:320. Каких-либо убедительных данных за АИГ не выявлено (γ фракция, СОЭ в пределах нормы), клинические проявления системных заболеваний отсутствовали. Маркеры HBsAg, HBeAg и Anti-HDV отрицательные.

20 сентября 2017 года, проведено УЗИ органов брюшной полости. Заключение: Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Спленомегалия. Признаки перипортальной лимфаденопатии.

25 октября 2017 года, проведено УЗИ щитовидной железы. Заключение: узловые образования левой и правой доли (правая доля: неоднородный изоэхогенный узел с четкими контурами 5*5*4 мм; левая доля: верхняя доля – неоднородный изоэхогенный узел с четкими контурами, гипоэхогенные включения 8*6*8 мм, средняя доля: гипоэхогенный узел 5 мм, киста?). Показатели гормонов щитовидной железы вначале ПВТ представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Показатели гормонов щитовидной железы на старте ПВТ

Тиреотропный гормон (ТТГ), мкМЕ/мл	0,85
Трийодтиронин (Т3 общий), Нмоль/л	1,12
Тироксин (Т4 общий), Нмоль/л	11,41
Антитела к тиреотропному гормону (ТГ)	1,98
Антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО), МЕ/мл	0,34

23 ноября 2017 года, проведена консультация врачом эндокринологом, противопоказаний для проведения ПВТ не было. Назначен эутирокс.

Назначена ПВТ ХГС (цепэг-ИФН-альфа-2b (Альгерон)) в дозировке 100 мкг подкожно, 1 раз в неделю и РИБ - 800 мг в сутки. ПВТ проводилась в период с 4 декабря 2017 года по 21 мая 2018 года. Динамика лабораторных показателей на старте, на фоне и после завершения ПВТ у пациентки К. представлена в таблице 20.

Таблица 20 — Динамика лабораторных показателей на старте, на фоне и после завершения ПВТ у пациентки К.

Показатели	28.11 2017	20.12 2017	28.03 2018	22.05 2018	17.08 2018	22.11 2018
Нв,г/л	134	122	106	107	123	133
Эритроциты,10¹²/л	4,39	4,08	3,6	3,78	4,8	4,72
Тромбоциты,10⁹/л	170	110	126	93	172	164
Лейкоциты, 10⁹/л	3,97	3,89	2,47	2,34	4,83	5,45
Нейтрофилы, %	38,1	38,6	41,7	59,4	30,6	47,2
О. билирубин, мкмоль/л	10,2	8,4	5,8	6,3	6,2	8,4
АЛТ(ЕД/л)	182	22,3	14	22,3	20,4	15,9
АСТ(ЕД/л)	158	23,1	21	20,7	27,7	17,5
Креатинин,мкмоль/л	61	66	75	54	69	76
Глюкоза, ммоль/л	4,3	—	4,5	5,5	4,6	5,1
Амилаза, Е/л	—	—	66	65	—	—
АМА, титр	> 1:40	—	> 1:40	—	—	> 1:40
ANA, титр	1:320	—	1:640	> 1:40	—	> 1:40
Вирусная нагрузка, МЕ\мл	4,98*10 ³	—	Отриц.	—	Отриц.	Отриц.

Заключение: Повышение титра ANA до старта ПВТ и нарастание в 2 раза на фоне лечения цепэг-ИФН-альфа-2b и РИБ не влияло на течение и исход ПВТ. После 6 месяцев лечения ВН в сыворотке крови не определялась, титр ANA был не диагностическим и составлял менее 1:160.

5.2.2 Клинический случай 2

Пациентка В., 46 лет, диагноз: ХГС ГТ 1b, фаза репликации. Степень фиброза печени F 2-3 по METAVIR.

Из анамнеза известно, что ХГС впервые выявлен в 2008 году, в женской консультации. ПВТ ранее не проводилась.

Эпидемиологический анамнез: контакты с инфекционными больными, гемотрансфузии, оперативные вмешательства, внутривенные наркотики отрицала. Донором крови ранее не была. Регулярное лечение у гинеколога, стоматолога. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Масса тела–100 кг, рост–170 см.

При объективном обследовании общее состояние пациента расценивали как удовлетворительное. При визуальном осмотре кожа чистая, слизистые обычного цвета. Пальпаторно регионарные лимфатические узлы безболезненные и не увеличены в размерах. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 125/70, пульс 72 удара в минуту. При аускультации легких выслушивали везикулярное дыхание, без хрипов. ЧДД 18 в 1 минуту. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень увеличена, выступает на 2 см из-под края реберной дуги.

23 мая 2017 года, проведено УЗИ органов брюшной полости. Заключение: Гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Деформация желчного пузыря. Признаки перипортальной лимфаденопатии.

23 мая 2017 года, методом непрямой ультразвуковой эластометрии печени, определена 2-3 степень фиброза по шкале METAVIR.

23 августа 2017 года, проведено УЗИ щитовидной железы. Заключение: Увеличение размеров щитовидной железы на фоне диффузных изменений паренхимы.

Назначена ПВТ ХГС цепэг-ИФН-альфа-2b (Альгерон) в дозировке 150 мкг подкожно, 1 раз в неделю и РИБ – 1400 мг в сутки. ПВТ проводилась в период с 20 сентября 2017 года по 22 августа 2018 года. Динамика лабораторных показателей на старте, на фоне и после завершения ПВТ у пациентки В. представлена в таблице 21.

Таблица 21 — Динамика лабораторных показателей на старте, на фоне и после завершения ПВТ у пациентки В.

Показатель	22.05 2017	13.09 2017	06.10 2017	06.03 2018	10.04 2018	24.08 2018	19.11 2018
Нв,г/л	127	121	103	98	103	92	122
Эритроциты,10 ¹² /л	4,73	4,56	3,9	3,3	3,4	3,13	4,76
Тромбоциты,10 ⁹ /л	210	206	189	152	179	213	262
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,89	5,56	3,6	3,5	4,3	3,98	7,31
Нейтрофилы, %	58,7	57,9	54,7	54,8	37	61,1	63,5
Общий билирубин, мкмоль/л	17	4	12	7	9	7,9	4,3
АЛТ(ЕД/л)	74	58	65	21	27	37	32,3
АСТ(ЕД/л)	72	57	52	27	27	54,4	28,7
Креатинин, мкмоль/л	81	64	54	59	58	69	69
Глюкоза, ммоль/л	5,9	5,9	—	—	5,5	4,7	5,6
Амилаза, Е/л	—	71	78	65	81	—	82
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	—	—	—	2,2	2,6	2,44	—
Тироксин (Т4 свободный), Пмоль/л	—	—	—	0,91	0,93	—	—
АМА,титр	—	1: 80	—	> 1:40	—	—	>1:40
ANA,титр	—	> 1:160	—	—	—	—	—
Вирусная нагрузка, МЕ\мл	—	1,93*1 0 ⁴	—	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.
HBsAg	Отр.	—	—	—	—	—	—
HBcorAb	Отр.	—	—	—	—	—	—

3 февраля 2018 года проведена консультация гастроэнтеролога/гепатолога. Заключение: недостаточно критериальных данных для постановки диагноза первичный билиарный холангит (ПБХ),

однако, учитывая выявление АМА и повышение гамма – глутамилтранспептидазы (ГГТП) более 5 норм, наиболее вероятно наличие его на ранней стадии. Дообследование целесообразно проводить после завершения терапии ИФН. 9 апреля 2018 года – ПВТ продлено до 48 недель. 30 июля 2018 года проведено УЗИ органов брюшной полости. Заключение: Гепатоспленомегалия. Дискинезия желчевыводящих путей. Перипортальная лимфаденопатия. Заключение: на старте ПВТ титр АМА составлял 1:80, через 6 месяцев, на фоне лечения цепэг-ИФН-альфа-2b и РИБ, а также после завершения терапии, титр данных антител был не диагностическим и составлял менее 1:40.

5.3 Фармакоэкономический анализ и его использование для оценки экономической эффективности различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С с использованием препарата нарлапревир

В РФ снижение заболеваемости и смертности, связанных с ХГС, может быть возможным только при реализации стратегии увеличения охвата населения высокоэффективной, но в тоже время доступной ПВТ. Чрезвычайно важной социальной задачей является обеспечение ПВТ больных на самых ранних стадиях заболевания, поскольку терапия у них, как правило, наиболее эффективна и наименее затратная.

В настоящее время в нашей стране разработан и широко используется отечественный препарат НРВ как в ИФН-содержащей схеме, так и в схемах без ИФН:

1. ИФН-содержащая схема: – НРВ/РТВ + ПИФН альфа в сочетании с РИБ
2. Безинтерфероновые схемы:
 - НРВ/РТВ в сочетании с даклатасвиром (ДТВ);
 - НРВ/РТВ в сочетании с софосбувиром (СОФ).

Отечественный ингибитор NS3-протеазы ВГС НРВ, применяемый в комбинации с ингибитором изофермента СУР3А4 РТВ и другими

противовирусными препаратами, прошел обширную программу клинических исследований.

Определение рекомендуемой длительности ПВТ и оценка эффективности различных схем терапии проведена путем анализа результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований, их использования в реальной клинической практике в стационарах России и собственного опыта. Клинические исследования и их характеристики приведены в таблице 22.

Таблица 22 – Клинические исследования схем терапии, включающих препарат НРВ и их характеристика

Исследование	Название	Характеристика	Число пациентов
ClinicalTrials.gov № №CJ05013008	Эффективность и безопасность препарата НРВ, применяемого в сочетании с РТВ у пациентов с ХГС (генотипом 1), не получавших ранее лечение ПИФН и РИБ, или с неэффективностью данной предшествующей терапии (PIONEER)	двойное слепое плацебо-контролируемое III фазы	420
ClinicalTrials.gov № NCT03485846	Эффективность и безопасность комбинации, включающей пероральные ПППД НРВ/РТВ и ДТВ у пациентов с ХГС	многоцентровое открытое исследование II фазы	105
ClinicalTrials.gov № NCT04246723	Эффективность и безопасность пероральной комбинации НРВ / РТВ и СОФ у не получавших лечения пациентов с ХГС генотипа 1	многоцентровое открытое исследование II фазы	Группа А 60 Группа В 25

Схемы с включением НРВ вне зависимости от наличия ИФН предназначены для пациентов с ХВГ, инфицированных ВГС Гt1 без ЦП. Эффективность зависит от характеристики заболевания пациентов – фиброза печени, а также по получению противовирусных средств в анамнезе (первично леченые пациенты или ранее леченные).

Эффективность применения НРВ, бустированного РТВ в сочетании с ПИФН и РБВ в течение 24 недель у 420 пациентов без ЦП, инфицированных ВГС Гt1, составила в общей популяции пациентов 89,1% (ДИ 83,6%–93,2%) (клиническое исследование PIONEER) [19]. Эффективность терапии в подгруппах пациентов была различной и зависела от степени выраженности фиброза печени и проведения терапии в анамнезе. Наиболее актуальной данная схема является для пациентов, получающих ПВТ первично со степенью выраженности фиброза F0–F2 – 90,8%.

Схема НРВ/РТВ + ДТВ в течение 12 недель была эффективна у 89,5% пациентов (ДИ 82,0–94,7) с F0–F2 [13]. Клиническое исследование применения данной схемы было проведено с включением 105 пациентов.

Эффективность схемы НРВ/РТВ + СОФ применяемой в течение 12 недель у 60 пациентов составила 100% (ДИ 94,0–100,0%), а в течение 8 недель у 25 пациентов – 96,0% (ДИ 79,6%–99,9%). Клиническое исследование проведено у 60 и 25 пациентов соответственно и в настоящее время восьминедельная схема подана на регистрацию в Министерство здравоохранения (МЗ) РФ [14].

Эффективность ПВТ в общей популяции пациентов и в различных группах представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Эффективность ПВТ ХГС с включением в схему ПВТ НРВ в ИФН-содержащей схеме и без ИФН

Схема ПВТ	Группа пациентов	Эффективность %, 95 ДИ	УВО
НРВ/РТВ+ ПИФН/РИБ	первично леченные (общая популяция)	89,1% (83,6%–93,2%)	W24
	первично леченные при степени фиброза F0-F2	90,8%	W24
	первично леченные при степени фиброза F3	75,0%	W24
	ранее леченные (общая популяция)	69,7% (59,6%–78,5%)	W24
	ранее леченные при степени фиброза F0–F2	72,6%	W24
	ранее леченные при степени фиброза F3	53,3%	W24
НРВ/РТВ + ДТВ	первично леченные, без цирроза F0-F2 1b Гт	89,5% (82,0–94,7%)	W12=W24
НРВ/РТВ + СОФ	первично леченные	100% (94,0–100,0%)	W12
НРВ/РТВ + СОФ	первично леченные	96,0% (79,6%–99,9%)	W 8

ИФН-содержащий режим ПВТ, даже в случае включения НРВ/РТВ остается наиболее длительным, составляя 24 недели: НРВ/РТВ + ПИФН/РИБ – 12 недель, а затем только ПИФН/РИБ – 12 недель. Дозы препаратов и длительность терапии приведены в таблице 24 в соответствии с клиническими исследованиями [13,14,19].

Таблица 24 – Режимы ПВТ, дозы препаратов и длительность терапии

Режим ПВТ	Дозы препаратов	Длительность, недели
НРВ/РТВ + ПИФН/РИБ	ПИФН альфа-2а – 180 мкг/нед. или ПИФН-альфа-2b – 1,5 мкг/кг/нед. РИБ – 15 мг/кг/сут. НРВ/РТВ – 200/100 мг/сутки	24 12
НРВ/РТВ+ ДТВ	НРВ/РТВ – 200/100 мг ДТВ – 60 мг	12
НРВ/РТВ+ СОФ	НРВ/РТВ – 200/100 мг СОФ – 400 мг	12
НРВ/РТВ+ СОФ	НРВ/РТВ – 200/100 мг СОФ – 400 мг	8

Фармакоэкономическую составляющую ПВТ оценивали на основании расчета стоимости одного излеченного пациента, которую проводили по формуле: стоимость одного излеченного пациента = стоимость курса ПВТ/эффективность режима ПВТ. При оценке затрат на проведение ПВТ не учитывали стоимость сопроводительной терапии, также затрат на лабораторный мониторинг.

Для расчета затрат на противовирусные препараты использовали различные источники информации об их цене:

Сведения о средних ценах на основании заключенных контрактов, размещенных в единой информационной системе в сфере закупок – МНН: нарлапревир, софосбувир, даклатасвир.

Сведения о предложениях дистрибьюторов и/или информации экспертной группы при отсутствии заключенных контрактов на поставку для вновь зарегистрированных препаратов в 2021 году – МНН: софосбувир, даклатасвир.

Обращает на себя внимание незначительная разница в стоимости одного курса ПВТ для режимов, содержащих и не содержащих ИФН (356 000 против 345000 и 459 000 рублей соответственно). Стоимость курса ПВТ с учетом рекомендуемой длительности лечения приведена в таблице 25.

Таблица 25 – Стоимость курса ПВТ

Режим ПВТ	Цена за упаковку, тыс., руб.	Длительность ПВТ, недели	Стоимость курса, тыс., руб.
НРВ/РТВ+ ПИФН/	ПИФН – 5,5 (1 шпр.) НРВ – 69,85(1 упак., 56 таб.) РТВ – 3,5 (1 упак., 90 таб.) РИБ – 1,25 (120 таб.)	24	356,0
НРВ/РТВ + ДТВ	НРВ – 69,85 ДТВ – 44,0 (28 таб.)	12	345,0
НРВ/РТВ+ СОФ	СОФ – 82,0 (28 таб.) НРВ/РТВ – 69,85	8/12	310,0/459,0

Однако оценка стоимости одного излеченного пациента (Таблица 26) демонстрирует совершенно иную картину – безинтерфероновый НРВ/РТВ + ДТВ режим при длительности лечения 12 недель является наиболее дешевым, стоимость которого составила 385 500 рублей. Тогда как схема с включением ИФН в комбинации с НРВ (399 500 рублей) при более длительной терапии дороже.

ИФН-содержащий режим ПВТ с использованием НРВ у больных ХГС с выраженным фиброзом печени и ранее леченых пациентов, которые развили в последствие рецидив использовать экономически не обосновано. Стоимость схемы НРВ/РТВ+ ПИФН/РИБ в группе пациентов ранее леченные при степени фиброза F3 составляет 668 000 рублей, что выше в 1,7 раза в группе пациентов первично леченные при степени фиброза F0-F2.

Таблица 26 – Стоимость схемы ПВТ с использованием препарата НРВ на одного излеченного пациента

Схема ПВТ	Группа пациентов	Стоимость одного излеченного пациента, тыс., руб.	УВО
НРВ/РТВ+ ПИФН/РИБ	первично леченные (общая популяция)	399,5	W24
	первично леченные при степени фиброза F0-F2	392,0	W24
	первично леченные при степени фиброза F3 (по	474,6	W24
	ранее леченные (общая популяция)	510,7	W24
	ранее леченные при степени фиброза F0–F2	490,3	W24
	ранее леченные при степени фиброза F3	668,0	W24
НРВ/РТВ + ДТВ	первично леченные, без цирроза F0-F2 1b Гт	385,5	W12=24
НРВ/РТВ + СОФ	первично леченные	459,0	W12
НРВ/РТВ + СОФ	первично леченные	322,9	W 8

Таким образом, проведение ПВТ с использованием НРВ/РТВ в сочетании с ПИФН и РИБ является низкоэффективной и высокочрезвычайно затратной по сравнению с безинтерфероновыми схемами. Пациенты с ХГС, инфицированные ВГС Гт1, ранее не леченные и с выраженным фиброзом (F3–F4) в настоящее время составляют 40% в общей структуре пациентов с ХГС и подлежат ПВТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ. ПВТ данной категории пациентов позволит снизить, прежде всего, летальность от данного заболевания и потребность в трансплантации печени.

Схема НРВ/РТВ + ДТВ является оптимальным вариантом, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения экономической составляющей при длительности лечения 12 недель. Также может быть использована схема НРВ/РТВ + СОФ при длительности терапии 8 недель минимальна по стоимости и максимальна по эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ХГС остается одним из самых распространенных заболеваний в мире. В общей структуре ХВГ его доля составляет около 80%.

Ассамблея ВОЗ в 2016 г определила глобальную стратегию по борьбе с ВГ, предполагающую элиминацию этих инфекций к 2030 г. По данным ВОЗ около 3% инфицированы ВГС, кроме того, 3-4 млн. новых случаев выявляются ежегодно [105,136].

Известно, что ВГС в большинстве случаев протекает бессимптомно, для его выявления среди пациентов необходимо проведение скрининговых исследований. В РФ контингенты, которые подлежат обследованию на ГС, определены санитарными правилами СП 3.1.3112–13 «Профилактика гепатита С» [35].

По данным литературы, ХГС формирует высокий риск развития ЦП и ГЦК и у 40–45% пациентов наряду с печеночными проявлениями наблюдаются разнообразные аутоиммунные и внепеченочные проявления, нередко выходящие на первый план в клинической картине, что в дальнейшем определяет трудность диагностики, лечения и прогноза заболевания.

Доказано, что ВГС является фактором, приводящим к развитию ряда иммунологических нарушений, включающих образование НОСА [5,6,30,39,44,45].

Цель диссертационной работы – оценить клиническую значимость проявлений аутоиммунного синдрома при ХГС и обосновать оптимальную тактику терапии на основании результатов фармакоэкономического исследования.

Исследование проводилось в период с 2015 по 2019 гг. на клинической базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кафедра базируется в СПб ГБУЗ «Клиническая

инфекционная больница им. С. П. Боткина», где в рамках дневного стационара наблюдалось 708 пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями хронического вирусного гепатита, направленных в отделение диспансерного наблюдения, для решения вопроса о ПВТ и более углубленного обследования.

Для дальнейшего наблюдения было отобрано 555 пациентов с ХГС, не получавших ранее ПВТ ИФН.

ПВТ проводилась пациентам с ХГС с использованием ПИФН и РИБ. Для пациентов с Гt1b применялась три терапия с использованием ПИФН, РИБ и ингибитора NS3/4A сериновой протеазы (НРВ/РТВ).

В комплексное обследование пациентов с ХГС входило сбор жалоб и анамнеза, клиническое обследование, клинический и биохимический анализы крови. Всем участникам исследования проводилось обязательное исследование на маркеры ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции, а также молекулярно-генетическое и молекулярно-биологическое исследования.

Для определения уровня ВН и наличия ДНК вируса в плазме крови, использовали метод ПЦР (качественные и количественные показатели), для определения Гt вируса использовали молекулярно-генетическое исследование. В перечень инструментальных методов исследования входило УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, непрямая ультразвуковая эластометрия печени и ФГДС.

С целью определения титра аутоантител (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM-1, SLA/LP) использовался метод н-РИФ на тройном субстрате, с определением 6 типов свечения, включающем ткани печени, почек, желудка крысы и Hep 2 клеточную линию человека. Диагностическим титром для ANA считали 1:160 и выше, а для AMA, ASMA, anti-LKM-1, SLA/LP 1:40 и выше.

При статистической обработке данных использовали программы Statistica SPSS 22.0 и MSOffice. Количественные статистические показатели представляли среднеквадратическими и средними величинами (M), стандартное отклонение (SD) а также медианами (Me;25/75), рассчитывали относительный риск с 95% ДИ. Достоверный критический показатель нулевой статистической

гипотезы принимали равным 0,05. Для независимых выборок с нормальным распределением использовался тест Стьюдента, а тест Манна-Уитни, при ненормальном распределении выборок.

В результате исследования анализ этиологической структуры ХВГ у 708 пациентов, обратившихся за специализированной медицинской помощью в дневной стационар для углубленного обследования, установил, что у 568 (78,4%) пациентов, определен маркер ВГС – HCVAb.

Всем пациентам (n=568) с наличием HCVAb проведено молекулярно-биологическое исследование, в ходе которого у 13 (2,4%) пациентов, РНК ВГС в плазме крови не обнаружено с последующей отменой диагноза. Таким образом, ХГС был установлен в 76,0% (n=555) случаев, из которых микст инфекция ХГС+ХГВ у 19,9% пациентов.

При изучении жалоб и анамнеза болезни анализируемых пациентов установлено, что периодическую слабость отмечали 53%, постоянную – 42%, снижение массы тела было у 49 %, повышение температуры наблюдалось у 3% пациентов, артралгии у 22%, боли в животе различной локализации отмечали 12%, кожный зуд у 18%, на подкожные кровоизлияния 19%, отеки нижних конечностей были у 9%.

Среди выявленной сопутствующей патологии у пациентов с ХГС преобладали болезни желчевыводящих путей и поджелудочной железы (52%), болезни системы кровообращения регистрировались у 27% пациентов. У 16% регистрировались болезни органов кроветворения (анемия, тромбоцитопения), болезни органов пищеварения (17%), заболевания почек (гломерулонефрит - 12%), аутоиммунный тиреоидит (6%), нарушение в питании и нарушение обмена веществ (9%), болезни органов дыхания (3%)

При объективном осмотре пациентов наблюдалась желтушная кожа и желтушность склер (2,3%), у 4,1% был усилен венозный рисунок. У 83% при пальпации определялись увеличенные границы печени: у 49% пациентов до трех сантиметров ниже края реберной дуги по среднеключичной линии, у 34% пациентов на три сантиметра ниже края реберной дуги по среднеключичной

линии и более. У 80% пациентов наблюдались увеличенные границы размеров селезенки, умеренной считали до одного сантиметра ниже края реберной дуги у 62%, более одного сантиметра ниже края реберной дуги – 19% пациентов. Асцит определялся у 2,5% пациентов перкуторно, расширение вен передней брюшной стенки было выражено у 37%, периферические отёки определялись у 53%, подкожные гематомы – 97 (18%). При осмотре признаки холецистопанкреатита обнаруживались у 355 пациентов (64%), признаки печёночной энцефалопатии определялись – 159 (29%).

По данным литературы, избыток массы тела и ожирение является фактором для развития жировой болезни печени и приводит к снижению эффективности ПВТ [54, 73, 133, 128]. Поэтому далее мы производили расчет ИМТ. Установлено, что нормальную массу тела имели 57,3% пациентов. Повышенную массу тела в большей или меньшей степени имели более трети пациентов, и данное явление расценивалось как не совсем благоприятное.

Всем пациентам с ХГС было проведено лабораторное обследование: клинический и биохимический анализы крови. По результатам клинического анализа крови выявлено, что у 14% (n=77) эритропения, у 18,7% (n=104) тромбоцитопения, у 16% (n=89) анемия. Лейкопения отмечалась у 7% (n=39) у 2,5% (n=14) был лейкоцитоз. У 4,1% (n=23) пациентов – нейтропения. До старта ПВТ отмечалось повышение активности АлАТ, АсАТ, а также повышение уровня общего билирубина.

При оценке выраженности фиброза печени установлено, что у большинства пациентов степень фиброза минимальна или вовсе отсутствует. У 53% (n=294) пациентов фиброз печени отсутствовал, F1–2 был у 21%, F3–4 – 26%. Средний возраст пациентов с ЦП составлял $47,3 \pm 7,5$ лет, у пациентов со степенью фиброза печени F0–3 – $38,9 \pm 10,6$ лет, данные различия были статистически значимы ($p=0,0001$).

Наряду с традиционными лабораторными методами нами была проведена идентификация ВГС. У 555 пациентов, как с ЦП, так и со степенью фиброза F0–3, доминировал Гт1, что составляло 53,5 %. Вторым генотип выявлен у 11%,

из них 5% в стадии ЦП и 12,3% со степенью фиброза F0–3 ($p=0,024$). ГТ 3 определен у 197 человек, что составляло 35,4%. Не удалось определить генотип у 11 (2%), из них у 9 с ЦП и у 2 – со степенью фиброза F0–3.

При распределении пациентов с ХГС в зависимости от гендерной принадлежности и степени фиброза, выявлены статистические различия. Число мужчин с ЦП было достоверно больше, чем со степенью фиброза печени F0–3 62% ($n=62$) и 35% ($n=159$) ($p=0,0009$). У женщин, наоборот, статистически значимо чаще определялся фиброз F0–3, чем ЦП – 65% и 38% соответственно ($p=0,0009$).

Наиболее высокий процент инфицирования ВГС выявлен у женщин (60,7%), у мужчин — 39,3%. В 18% случаев это были пациенты с ЦП и 82% со степенью фиброза печени F0–3 ($p=0,0005$).

Для дальнейшего проведения ПВТ, у 98 пациентов с ХГС, в сыворотке крови определяли неорганоспецифические аутоантитела.

В настоящем исследовании частота встречаемости ANA в общей популяции составляла 32,7%. На втором месте по частоте встречаемости были ASMA – 7,1% и Anti-LKM-1 – 6,1%, AMA определены только в 1% случаев.

В данной выборке пациентов ($n=98$) аутоантитела чаще выявлялись у женщин (59%) чем у мужчин (41%), ($p>0,05$). Встречаемость ANA (64,1%) была выше среди других антител, что влияло на стадию и скорость прогрессирования фиброза печени и эффективность ПВТ.

В результате проведенного сравнительного анализа между пациентами с наличием цирроза ($n=29$) и без него ($n=69$), НОСА встречались в два раза чаще при циррозе изолированно или в сочетании – 58,6% пациентов с циррозом и у 31,8% – с фиброзом печени F0–3 по METAVIR ($p=0,0009$). Число мужчин в данной выборке ($n=98$) составляло 44,0%, женщин – 56% ($p>0,05$).

Для определения возможных особенностей клинического течения заболевания и результатов лабораторного исследования, были сформированы две группы больных: 1 группа – пациенты с наличием в сыворотке крови

аутоантител ($n=39$); 2 группа – пациенты, в сыворотке крови которых аутоантитела не обнаружены ($n=59$).

В данной выборке пациентов наблюдался более высокий процент выявления аутоантител у женщин. Частота ANA (64,1%) была выше среди других антител, что влияло на стадию и скорость прогрессирования фиброза печени и эффективность ПВТ. При анализе возраста и гендерной принадлежности у пациентов с наличием аутоантител и без них не было выявлено достоверных различий ($p>0,05$).

Изучение жалоб и анамнеза болезни в 2-х анализируемых группах, установил, что непостоянную слабость отмечали 16 пациентов в группе с наличием антител и 18 – без них, что составляло 41% и 30% соответственно. Постоянную слабость, в большей степени, отмечали НОСА-положительные пациенты – 56% ($n=22$), в группе без выявленных аутоантител – 20% ($n=12$), $p=0,0005$. Также, снижение аппетита чаще отмечали НОСА-отрицательные – 52% ($n=31$), чем НОСА-положительные пациенты – 46% ($n=18$), $p>0,05$. Артралгии выявлены у 49% ($n=19$) и 8% ($n=5$) ($p=0,0005$), кожный зуд 43% ($n=17$) и 25% ($n=15$) пациентов с наличием аутоантител и без них.

В клиническом анализе крови выявлено достоверное снижение количества тромбоцитов у НОСА-положительных (Ме 129,0 $\times 10^9$ /л (102,0/174,0)) относительно НОСА-отрицательных (Ме 154,0 $\times 10^9$ /л (121,0/205)) пациентов ($p=0,0001$). Показатели гемоглобина в двух анализируемых группах статистически не различались ($p>0,05$).

В группе пациентов без наличия аутоантител, активность АлАТ превышала в два раза показатель у пациентов НОСА-положительных Ме 98,0 Ед/л (56,7/114,7) и 52,4 Ед/л (40,0/72,0) соответственно, $p=0,01$. Уровень общего белка у НОСА-положительных пациентов соответствовал Ме 53,0 г/л (50,0/57,0), у НОСА-отрицательных 63,0 г/л (57,0/75,0), $p=0,001$. Медиана альбумина у пациентов с наличием аутоантител была Ме 50,7 г/л (52,3/59,3), а в группе без аутоантител Ме 58,2 г/л (41,0/62,0), ($p=0,01$), показатель гамма-

глобулина – Me 26,6% (19,8/31,7) и Me 20,3% (18,4/22,8) соответственно, $p=0,04$.

Анализ расчета относительного риска с 95% ДИ у пациентов с наличием аутоантител ($n=39$) и без них ($n=59$) до старта ПВТ показывает, что степень фиброза печени у НОСА-положительных пациентов выше в 3 раза по сравнению с НОСА-отрицательными пациентами (RR 3,0 (1,6–5,7)). У пациентов с наличием аутоантител, ВН так же определялась в 2,6 раза выше (RR 2,6 (1,4–5,0)), данные показатели являлись статистически значимыми. Показатели степени фиброза печени и ВН являлись статистически достоверными, что возможно связано с присутствием аутоантител в сыворотке крови.

При сравнительном анализе биохимических показателей отмечается, что у пациентов с наличием НОСА выявлена недостаточность белково-синтетической функции печени, которая проявлялась гипопроteinемией и гипоальбуминемией. У пациентов без аутоантител активность АЛАТ превышала в два раза показатель НОСА-отрицательных пациентов.

Пациентам с ХГС наличием/отсутствием аутоантител была проведена ПВТ, в схему которой включали ПИФН. У 33% пациентов, инфицированных ВГС Гt1, использовали препарат НРВ, бустированный РТВ, что могло увеличить эффективность терапии без дополнительных нежелательных явлений. Доля ответивших на ПВТ с использованием ПИФН вне зависимости от генотипа ВГС и наличия НОСА, определена эффективность, составившая 81,6%. ВН в данный срок наблюдения в группе пациентов НОСА-положительных была положительной в 28,2% случаев, а у НОСА-отрицательных – в 11,8% случаев.

В конце проведенного лечения (24 недели) в группе пациентов с наличием НОСА, установлена эффективность ПВТ, которая составила 71,8%. В данной группе пациентов на ПВТ не ответили 11 человек (28,2%), 8 из них с ЦП (Гt3) и 3 со степенью фиброза печени от F0 до F2 (Гt1).

Среди ответивших пациентов на ПВТ из группы с выявленными аутоантителами (n=28) активность АлАТ достоверно снизилась. До и после лечения, в клиническом анализе крови выявлена статистическая разница по уровню тромбоцитов, Me 129,0 ×10⁹/л (102,0/174,0) и Me 158,0 ×10⁹/л (102,0/184,0) соответственно, p=0,0001. А также прослеживалась положительная динамика в нормализации белково-синтетической функции печени.

В конце проведенного лечения (24/48 недель) в группе пациентов без аутоантител эффективность ПВТ составила 88,1%. В данной группе пациентов на ПВТ не ответили 7 человек, что составило 11,9%.

После проведенного лечения у 52 пациентов также отмечалось снижение АлАТ Me 98,0 Ед/л (56,7/114,7) и Me 54,5 Ед/л (48,0/84,0), p=0,0001 и рост уровня тромбоцитов Me 154,0 ×10⁹/л (121,0/205) и Me 181,0 ×10⁹/л (106,0/208,0) соответственно, p=0,0001. В обеих группах отмечается статистически значимое снижение активности АлАТ и повышение уровня тромбоцитов. Показатель АлАТ до ПВТ составлял Me 98,0 Ед/л (56,7/114,7) после лечения, Me 54,5 Ед/л (48,0/84,0), p=0,0001. В клиническом анализе крови показатель тромбоцитов до и на фоне проведенного лечения составлял Me 154,0 ×10⁹/л (121,0/205) и Me 181,0 ×10⁹/л (106,0/208,0) соответственно, p=0,0001.

Отмечено, что у двух пациентов с выявленными ANA на старте ПВТ, после проведенного лечения печеночные антитела не определялись. Количественные показатели AMA, ASMA, Anti-LKM-1, до и на фоне ПВТ остались прежними.

В обеих группах установлено статистически значимое снижение активности АлАТ и повышение уровня тромбоцитов. У двух пациентов с наличием аутоантител (один с ЦП, другой без него) после ПВТ выявило снижение титра ANA в сыворотке крови ниже диагностического значения, в трех случаях отмечалось нарастание титра ANA в 8 раз (у одного пациента с ЦП не ответившего на терапию, у двух ответивших на ПВТ – с F1). В одном наблюдении у пациента с F2 зафиксировано снижение титра ANA в 4 раза. Так

же на фоне ПВТ и УВО выявлено снижение ASMA в 2 раза у одного пациента. Нарастание уровня титров anti-LKM-1 в 8 раз и УВО на 24 неделе лечения выявили у одного пациента. У пациентов без печеночных аутоантител на фоне ПВТ в нашем исследовании не зарегистрировано появление аутоантител ни в одном случае.

Эффективность ПВТ с использованием ПИФН составила 71,8 % (ДИ 69,08-74,26) у НОСА-положительных и 88,1% (ДИ 85,28-92,16) у НОСА-отрицательных пациентов.

Снижение заболеваемости и смертности, связанных с ХГС, может быть возможным только при увеличении охвата населения высокоэффективной и доступной ПВТ.

В настоящее время в РФ широко используется отечественный препарат НРВ. ИФН-содержащая схема: НРВ/РТВ + ПИФН в сочетании с РИБ. Безинтерфероновая схема лечения НРВ/РТВ применима в сочетании с ДТВ либо с СОФ.

Применение ПППД в безинтерфероновых схемах позволяет значительно увеличить терапевтическую эффективность при ХГС. Схемы с включением НРВ вне зависимости от наличия ИФН предназначены для пациентов с ХВГ, инфицированных ВГС Гt1 без ЦП.

Эффективность схемы НРВ/РТВ + ДТВ в течение 12 недель составляет 89,5% (82,0–94,7) с F0–F2 [13].

Эффективность схемы НРВ/РТВ + СОФ применяемой в течение 12 недель составляет 100% (94,0–100,0%), а в течение 8 недель – 96,0% (79,6%–99,9%).

ИФН-содержащий режим ПВТ, с включением НРВ бустированного РТВ остается наиболее длительным и составляет 24 недели.

Фармакоэкономическую составляющую ПВТ оценивали на основании расчета стоимости одного излеченного пациента, которую проводили по формуле: стоимость одного излеченного пациента = стоимость курса ПВТ/эффективность режима ПВТ. При оценке затрат на проведение ПВТ не

учитывали стоимость сопроводительной терапии, а также затрат на лабораторный мониторинг.

Для расчета затрат на противовирусные препараты использовали сведения о средних ценах на основании заключенных контрактов, размещенных в единой информационной системе в сфере закупок – МНН: нарлапревир, софосбувир, даклатасвир.

Сведения о предложениях дистрибьюторов и/или информации экспертной группы при отсутствии заключенных контрактов на поставку для вновь зарегистрированных препаратов в 2021 году – МНН: софосбувир, даклатасвир.

Стоимость одного курса ПВТ для режимов, содержащих и не содержащих ИФН, составляет 356 000 против 345000 и 459 000 рублей соответственно.

При оценке стоимости одного излеченного пациента установлено, что безинтерфероновый НРВ/РТВ + ДТВ режим при длительности лечения 12 недель является наиболее дешевым (385 500 рублей). Данный режим ниже по стоимости ИНФ-содержащего режима с включением НРВ и составляет 399 500 рублей.

ИНФ-содержащий режим ПВТ с использованием НРВ у пациентов с ХГС с выраженным фиброзом печени и ранее леченых пациентов, которые развили в последствие рецидив использовать экономически не обосновано.

Таким образом, проведение ПВТ с использованием НРВ/РТВ в сочетании с ПИФН и РИБ является низкоэффективной и высокочатратной по сравнению с безинтерфероновыми схемами. Пациенты с ХГС, инфицированные ВГС Гt1, ранее не леченные и выраженного фиброза (F3–F4) в настоящее время составляют 40% в общей структуре пациентов с ХГС и подлежат ПВТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ. ПВТ данной категории пациентов позволит снизить, прежде всего, летальность от данного заболевания и потребность в трансплантации печени.

Схема НРВ/РТВ + ДТВ является оптимальным вариантом, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения экономической составляющей при

длительности лечения 12 недель. Также может быть использована схема НРВ/РТВ + СОФ при длительности терапии 8 недель минимальна по стоимости и максимальна по эффективности.

ВЫВОДЫ

1. В ходе клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с ХГС выявлено преобладание инфицированных ВГС 1 Гт (53,5%), без выраженного фиброза/цирроза печени (74%) и проведения противовирусной терапии в анамнезе (100%). Установлен клинический профиль типичных пациентов с ХГС, доля которых в общей структуре обследованных составили 40,3%: инфицирование ВГС 1 Гт, F0-F2 и без ПВТ в анамнезе.

2. Встречаемость НОСА у пациентов с ХГС составляла 39,8%, с преобладанием ANA – 32,7% случаев.

3. При ХГС у пациентов с наличием маркеров аутоиммунного синдрома заболевание характеризуется более тяжелым течением, а НОСА являются фактором, ассоциированным с выраженностью фиброза печени и уровнем вирусной нагрузки, а также развитием внепеченочных проявлений (аутоиммунный тиреоидит – 28%, артралгии – 49%, гломерулонефрит – 23%, тромбоцитопения – 31%).

4. Установлено, что наличие НОСА у пациентов с ХГС в низких, но диагностических титрах, не оказывает влияния на эффективность этиотропной терапии с использованием ИФН-содержащих схем.

5. В ходе фармакоэкономического анализа определено, что ИФН-содержащая схема с включением нарлапревира (НРВ/РТВ+ПИФН/РИБ) является низкочатратной, но только для пациентов, инфицированных ВГС 1Гт, первично леченным при степени фиброза F0-F2.

6. Доказано, что схемой ПВТ с включением нарлапревира, позволяющей максимально снизить стоимость при высокой эффективности (96%) и минимальной длительности (W8), можно рассматривать безинтерфероновую комбинацию с софосбувиром.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оптимизации тактики ведения пациентов с ХГС, а также для повышения безопасности ПВТ, необходимо обследование всех пациентов на наличие НОСА как до старта терапии, так и после ее завершения, при условии назначения ИФН-содержащих схем.

Выбор схемы противовирусной терапии при ХГС должен быть обоснован фармакоэкономическим анализом, позволяющим определить наиболее эффективную и наименее материально затратную из них. Данный подход позволит снизить затраты на проводимое лечение, расширить обеспечение лекарственными препаратами с прямым противовирусным действием, что приведет к излечению конкретного пациента, а в перспективе, к снижению заболеваемости и элиминации вирусного гепатита С.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Внедрение программ скрининга вирусных гепатитов, в частности гепатита С, позволит выявлять пациентов на ранних сроках болезни, а своевременное проведение этиотропной терапии может значительно снизить риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также уменьшить вероятность распространения инфекции.

Дальнейшего изучения требуют вопросы ведения пациентов после проведения ПВТ с использованием без ИФН-содержащих режимов, особенно пациентов с внепеченочными проявлениями и с маркерами аутоиммунного синдрома.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АсАТ	– аспаргатаминотрансфераза
АИГ	– аутоиммунный гепатит
АФП	– альфа-фетопроtein
БВО	– быстрый вирусологический ответ
ВГ	– вирусный гепатит
ВГВ	– вирусный гепатит В
ВГС	– вирусный гепатит С
ВГD	– вирусный гепатит D
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВН	– вирусная нагрузка
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВЭБ	– вирус Эпштейн-Барр
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
Гт	– генотип
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ИФН	– интерферон
МВО	– медленный вирусологический ответ
НРВ	– нарлапревир
Н-РИФ	– непрямая реакция иммунофлюоресценции
НОСА	– неорганоспецифические аутоантитела
НЯ	– нежелательные явления

ОГС	– острый гепатит С
ОРВИ	– острая респираторно-вирусная инфекция
ПБХ	– первичный билиарный холангит
ПВТ	– противовирусная терапия
ПИФН	– пегилированный интерферон
ПИН	– потребители инъекционных наркотиков
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РА	– ревматоидный артрит
РВО	– ранний вирусологический ответ
РИБ	– рибавирин
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РТВ	– ритонавир
СД	– сахарный диабет
СКВ	– системная красная волчанка
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– с-реактивный белок
ТТГ	– тиреотропный гормон
ТГ	– антитела к тиреотропному гормону
ТПО	– антитела к тиреоидной пероксидазе
УВО	– устойчивый вирусологический ответ
УДФ	– уридин-5-дифосфат глюкокоронилтрансфераза
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФГДС	– фиброгастродуоденоскопия
ФЛГ	– флюорография
ХГВ	– хронический гепатит В
ХГС	– хронический гепатит С
ХГД	– хронический гепатит Д
ЦП	– цирроз печени
ЧДД	– частота дыхательных движений
ЩФ	– щелочная фосфатаза

AMA	– антимитохондриальные антитела
ANA	– антинуклеарные антитела
Anti-LKM	– антитела к микросомам печени и почек 1-го типа
ASMA	– антитела к гладкой мускулатуре
Ig	– иммуноглобулин
IL	– интерлейкин
NK	– натуральный киллер
RR	– относительный риск
SLA/LP	– антитела к растворимому антигену печени/ поджелудочной железы
Th 2	– Т- хелперы
W	– неделя

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакулин, И.Г. Тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С / И.Г. Бакулин, А.С. Шарабанов, Е.В. Моляренко, Е.В. Яковлева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №5 – С. 52–60.
2. Богомолов, П.О. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном α / П.О. Богомолов, А.О. Буеверов, Н.В. Дубинина // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2011. – № 6. – С. 17–22.
3. Бурневич, Э.З. Нарлапревир, бустированный ритонавиром, в комбинации с пегилированным интерфероном-а и рибавирином в лечении хронического гепатита С / Э.З. Бурневич, Н.Ю. Тихонова, С.Е. Щаницина // Клиническая фармакология и терапия. – 2014 – №23 (5). – С.34–39.
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 10 выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. – 152 с.
5. Голованова, Е.В. Возможности тройной противовирусной терапии при хроническом гепатите С / Е.В. Голованова // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – № 6. – С. 86–91.
6. Гусев, Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях: дис. д-ра мед. наук: 14.00.10/ Гусев Денис Александрович. – Санкт-Петербург., 2006. – 334 с.
7. Демчило, А.П. Определение аутоантител к органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии / А.П. Демчило, С.В. Жаворонок // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 2006. – № 2. – С. 77–84.
8. Дерябин, П.Г. Гепатит С: современное состояние и перспективы/ П.Г. Дерябин // Вопросы вирусологии. – 2012. – Приложение 1. – С. 91–103.
9. Дерябин, П.Г. Гепатит С: фундаментальные и прикладные проблемы / П.Г. Дерябин, И.В. Шахгильдян, под ред. Д.К. Львова, Л.В. Урываева. // В сб.:

Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций – М., 2011. – С. 89–98.

10. Дунаева, Н.В. Распространенность и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С / Н.В. Дунаева, Ю.А. Неустроева, Т.А. Тихомирова, К.А. Сысоев, Н.П. Алексеева, С.В. Лапин, Е.В. Эсауленко, В.А. Добронравов, А.Б. Чухловин, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – №6. – С. 557–580.

11. Жданов, К.В. Клинико-иммунологические, вирусологические и морфологические взаимосвязи при хроническом гепатите С / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирский, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, Д.М. Шахманов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 2 (18). – С. 78–82.

12. Карпов, С.Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности / С.Ю. Карпов, П.Е. Крель // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83. – № 1. – С. 14–19.

13. Климова Е.А. Эффективность и безопасность безинтерфероновой комбинации нарлапревир/ритонавир и даклатасвир в популяции российских пациентов с хроническим гепатитом С./ Е.А. Климова, Э.З. Бурневич, В.П. Чуланов и др.// Терапевтический архив. – 2019. – Т.91. – № 8. – С. 67–74.

14. Климова Е.А. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени / Е.А. Климова, О.О. Знойко, В.П. Чуланов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.9. – № 1. – С. 50–56.

15. Лейшнер, У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. / У. Лейшнер. – М.: Анахарсис, 2005. – 54 с.

16. Лобзин, Ю.В. Вирусные поражения печени: от болезни Боткина до современной инфекционной гепатологии / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12. – № 2. – С. 7–18.

17. Лучшев, В.И. Особенности клинического течения и антителогенеза у больных HCV-инфекцией / В.И. Лучшев, Т.Я. Чернобровкина, С.Н. Жаров // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – №1. – С. 34–38.

18. Мальков, П.Г. Внепеченочные осложнения хронического гепатита С / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // Успехи современного естествознания. – 2008 – № 11. – С. 22–27
19. Маевская, М.В. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования pioneer) / М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, О.О. Знойко, Е.А. Климова, Д.Т. Абдурахманов, И.Г. Бакулин, П.О. Богомоллов, Э.З. Бурневич, М.Ю. Галушко, Н.И. Гейвандова, К.В. Жданов, Е.В. Эсауленко, С.Н. Кижло, Д.Ю. Константинов, Н.И. Миронова, В.Г. Морозов, Е.А. Стребкова, И.Г. Никитин, М.Ф. Осипенко, В.Д. Пасечников и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 6. – С. 41–51.
20. Максимов, В.А. Опыт использования различных схем лечения хронического гепатита С / В. А. Максимов и др. // Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 81–85.
21. Мухин, Н. А. Новые возможности противовирусной терапии хронического гепатита С у больной с неблагоприятными прогностическими факторами / Н. А. Мухин и др. // Клиническая гепатология. – 2013. – Т. 1. – С. 28–36.
22. Набиева, У.П. Органонеспецифическая аутоиммунизация при хронических вирусных гепатитах В и С / У.П. Набиева, Т.А. Агзамова, Г.С. Шоисламова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2017. – № 2. – С. 115–117.
23. Николаева, Л.И. Поиск генетических факторов вируса гепатита С и пациентов с хроническим гепатитом С, ассоциированных с формированием устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию / Л.И. Николаева, Л.М. Самоходская, В.В. Макашова и др. // В мире вирусных гепатитов. – 2011. – № 1. – С. 26–35.

24. Новак, К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии. / К.Е. Новак // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 2. – С. 47–52.
25. Орлова, С.Н. Противовирусная терапия у больных хроническим гепатитом С и предикторы ее эффективности. / С.Н. Орлова, С.А. Машин, Е.Н. Копышева, М.В. Басханова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22. – № 1. – С. 5.
26. Парахонский А.П. Иммунопатогенез и терапия патологии печени вирусной этиологии. [Электронный ресурс] // «Живые и биокосные системы». – 2014. – № 9. – Режим доступа: <http://www.jbks.ru/archive/issue-9/article-15> (дата обращения: 25.10.2018).
27. Радченко, В.Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева. – М.: БИНОМ, 2005. – 864 с.
28. Райхельсон, К.Л. Встречаемость аутоантител у больных с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом С / К.Л. Райхельсон, У.А. Мительглик, А.С. Зубарева, Н.В. Дунаева, Т.В. Булгакова, С.В. Лапин, А.Ю. Барановский, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 351–360.
29. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука, М.В. Маевской // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 23 (2). – С. 41 – 70.
30. Рудакова, А.В. Эффективность затрат на ингибиторы протеазы второй волны при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве заболевания. / А.В. Рудакова, Д.А. Гусев, А.Н. Усков, Л.Н. Коновалова, Ю.В. Лобзин // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 79–83.

31. Сапронов, Г.В. Новые перспективы персонифицированной терапии хронического вирусного гепатита С / Г.В. Сапронов, Л.И. Николаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 27–36.
32. Серов, В.В. Хронический вирусный гепатит – одна из наиболее важных проблем медицины / В.В. Серов, З.Г. Апросина, П.Е. Крель // Журнал Архив патологии. – 2004. – № 6. – С. 6–11.
33. Скрипачева, М.В. Характеристика спектра аутоантител у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, анамнестических, клинико-лабораторных данных, репликативной и гистологической активности и выраженности фиброза / М.В. Скрипачева, Д. М. Собчак, Е.И. Ефимов, М. И. Попкова // Медицинский альманах. – 2012. – № 2. – С. 114–118.
34. Сюткин, В.Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С / В.Е. Сюткин // Инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 55–58.
35. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 58) [Электронный ресурс] // Консультант плюс. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=75983>. (дата обращения 22.11.2018).
36. Ткачева, С.В. Эффективность и безопасность применения отечественного цепэгинтерферона альфа-2в в терапии хронического гепатита С. Опыт реальной клинической практики / С.В. Ткачева, Э.Р. Манапова, Ю.М. Созинова, Ф.М. Якупова, Ю.В. Фазылова // Практическая медицина. – 2017. – №1 (56). – С. 41–44.
37. Федеральный Закон Российской Федерации от 21 ноября 2011г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [федер. закон: принят Гос. Думой 1 ноября 2011 г.] [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=156793>(дата обращения: 25.08.2019).

38. Шварц, В.Я. Аутоиммунный гепатит. / В.Я. Шварц, А.М. Ногаллер // Клиническая медицина. – 2013. – № 9. – С.57–61.
39. Ющук, Н.Д. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Ющук и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20. – № 6. – С. 4–60.
40. Ющук, Н.Д. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации / Н. Д. Ющук и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 2. (69) – С. 19–32.
41. Яковлев, А.А. Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами / А.А. Яковлев, Е.В. Эсауленко, М.Н. Погромская, И.П. Федуняк, В.Б. Мусатов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 1. – С. 3–8.
42. Abdel-Aziz, F. Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: population description and HCV prevalence / F. Abdel-Aziz, M. Habib, M.K. Mohamed, M. Abdel-Hamid, F. Gamil, S. Madkour, N.N. Mikhail, D. Thomas, A.D. Fix, G.T. Strickland, W. Anwar, I. Sallam // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – № 1. – P.111–115.
43. Adinolfi, L.E. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms / L.E. Adinolfi, R. Zampino, L. Restivo, A. Lonardo, B. Guerrera, Aldo Marrone, Fabio Nascimbeni, A. Florio, P. Loria // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – № 13. – P. 3410–3417.
44. Alter, M.J. HCV routes of transmission: What goes around comes around / M.J. Alter // *Semin. Liver Dis.* – 2011. – Vol. 31. – № 4. – P. 340–346.
45. Alazawi, W. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. / W. Alazawi, M. Cunningham, J. Dearden // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32. – № 3. – P. 344 – 355.
46. Amin, K. Autoantibody profiles in autoimmune hepatitis and chronic hepatitis C identifies similarities in patients with severe disease / K. Amin, A.H. Rasool, A. Hattem, T.A.M. Al-Karboly, T.E. Taher, J. Bystrom // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23. – №8. – P. 1345–1352.

47. Antonelli, A. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. / A. Antonelli, C. Ferri, P. Fallahi, A. Pampana, S.M. Ferrari, F. Goglia, E. Ferrannini // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – № 10. – P. 2548–2550.
48. Bai, L. Prevalence of antinuclear and anti-liver-kidney-microsome type-1 antibodies in patients with chronic hepatitis C in China / L. Bai, Z.R. Feng, H.Y. Lu, W.G. Li, M. Yu, X.Y. Xu // *Chin. Med. J. (Engl.)* – 2009. – Vol.122. – № 1. – P. 5–9.
49. Baldo, V. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the elderly: a seroepidemiological study in a nursing home and in an open population / V. Baldo, A. Floreani, T. Menegon, G. Angiolelli, R. Trivello // *Gerontology*. – 2000. – Vol. 46. – № 4. – P. 194–198.
50. Blachier, M. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data / M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic, D.C. Valla, F. Roudot Thoraval // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – № 3. – P. 593–608.
51. Bacon, B. R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection / B. R. Bacon, S. C. Gordon, E. Lawitz, P. Marcellin et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – №13. – P. 1207–1217.
52. Boscarino, J.A. Predictors of poor mental and physical health status among patients with chronic hepatitis C infection: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS) / J.A. Boscarino, M. Lu, A.C. Moorman, S.C. Gordon, L.B. Rupp, P.R. Spradling, E.H. Teshale, M.A. Schmidt, V. Vijayadeva, S.D. Holmberg // *Hepatology*. –2015. – Vol. 61. – № 3. –P. 802–811.
53. Bray, F. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 / F. Bray, J.S. Ren, E. Masuyer, J. Ferlay // *Int. J. Cancer*. – 2013. – Vol. 132. – № 5. – P.1133–1145.
54. Brok, J. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / J. Brok, L. L. Gluud, C. Gluud // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – № 19. – P. 2206–2212.
55. Butt, A.A. Co-morbid medical and psychiatric illness and substance abuse in HCV-infected and uninfected veterans / A.A. Butt, U.A. Khan, K.A. McGinnis, M. Skanderson, C. Kent Kwoh // *J. Viral Hepat.* –2007. – Vol. 14. – № 12. – P. 890–896.

56. Chauhan, R. Tissue- and Serum-associated biomarkers of hepatocellular carcinoma / R. Chauhan, N. Lahiri // *Biomark. Cancer.* – 2016. – Vol. 8. – № 1. – P. 37–55.
57. Chretien, P. Non-organ-specific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: association with histological activity and fibrosis / P. Chrétien, M. Chousterman, I. Abd Alsamad, V. Ozenne, I. Rosa, C. Barrault, T. Lons, H. Hagège // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 32. – № 3–4. – P.201–205.
58. Chung, R.T. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus / R.T. Chung, G.L. Davis, D.M. Jensen, H. Masur, M.S. Saag, D.L. Thomas, A.L. Aronsohn, M.R. Charlton, J.J. Feld, R.J. Fontana, M.G. Ghany, E.W. Godofsky, C.S. Graham, A.Y. Kim, J.J. Kiser, S. Kottlilil, K.M. Marks, P. Martin, K. Mitruka, T.R. Morgan, S. Naggie, D. Raymond, N.S. Reau, R.T. Schooley, K.E. Sherman, M.S. Sulkowski, H.E. Vargas, J.W. Ward, D.L. Wyles // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 62. – № 3. –P. 932–954.
59. Cheng, Z. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China / Z. Cheng, B. Zhou, X. Shi, Y. Zhang, L. Zhang, L. Chen, X. Liu // *Chin. Med. J. (Engl.)* – 2014. – Vol. 127. – № 7. – P. 1206–1210.
60. Chien, C.H. Clearance of hepatitis c virus improves insulin resistance during and after peginterferon and ribavirin therapy / C.H. Chien, C.L. Lin, C.C. Hu, J.J. Chang, R.N. Chien // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2015. – Vol. 35. – № 12. – P. 981–989.
61. Choo, Q.L. Isolation of a CDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome / Q.L. Choo, G. Kuo, A.J. Weiner, L.R. Overby, D.W. Bradley, M. Houghton // *Science* – 1989. – Vol. 244. – № 4902. – P. 359–362.
62. Czaja, A.J. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis / A.J. Czaja // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol. 57. – № 3. – P. 610–624.

63. Darling, J.M. Immune responses in hepatitis C: is virus or host the problem / J.M. Darling, T.L. Wright // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol.17. – № 3. – P. 193–198.
64. Dedania, B. Dermatologic extrahepatic manifestations of hepatitis C / B. Dedania, G.Y. Wu // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2015. – Vol. 3. – № 2. – P.127–133.
65. Degenhardt, L. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / L. Degenhardt, H.A. Whiteford, A.J. Ferrari, A.J. Baxter, F.J. Charlson, W.D. Hall, G. Freedman, R. Burstein, N. Johns, R.E. Engell, A. Flaxman, C.J. Murray, T. Vos // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382. – № 9904. – P.1564–1574.
66. Dick, T.B. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection / T.B. Dick, L.S. Lindberg, D.D. Ramirez, M.R. Charlton // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63. – № 2. – P.634–643.
67. European Association for the Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis 2014 / European Association for the Study of Liver // *Journal of Hepatology.* – 2014. – Vol. 61. – № 2. – P.373–395.
68. European Association for the Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 / European Association for the Study of Liver // *Journal of Hepatology.* – 2017. – Vol. 66. – № 1. – P.153–194.
69. El-Serag, H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / H.B. El-Serag // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142. – № 6. – P. 1264–1273.
70. El-Serag, H.B. Hepatocellular carcinoma / H.B. El-Serag // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – № 12. – P. 1118–1127.
71. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P.245–264.
72. Eyraud, V. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study / V. Eyraud, O. Chazouilleres, E. Ballot, C. Coperhot, R. Pourpon, C. Johanet // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – № 6. – P. 857–864.

73. Fallahi, P. Thyroid involvement in hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia / P. Fallahi, S.M. Ferrari, D. Giuggioli, A. Manfredi, C. Mancusi, S. Fabiani, M. Centanni, S. Marchi, C. Ferri, A. Antonelli // *Hormones (Athens)*. – 2014. – Vol. 13. – № 1. – P. 16–23.
74. Ferenci, P. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV / P. Ferenci, D. Bernstein, J. Lalezari, D. Cohen, Y. Luo, C. Cooper, E. Tam, R.T. Marinho, N. Tsai, A. Nyberg, T.D. Box, Z. Younes, P. Enayati, S. Green, Y. Baruch, B.R. Bhandari, F.A. Caruntu, T. Sepe, V. Chulanov, E. Janczewska, G. Rizzardini, J. Gervain, R. Planas, C. Moreno, T. Hassanein, W. Xie, M. King, T. Podsadecki, K.R. Reddy // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – № 21. – P.1983–1992.
75. Flisiak, R. Prevalence and risk factors related to HCV infection in Poland / R. Flisiak, W. Halota, A. Horban, J. Juszczak, M. Pawlowska, K. Simon // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 23. – № 12. – P. 1213–1217.
76. Foster, G.R. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis / G. R. Foster, W.L. Irving, M.C. Cheung, A.J. Walker, B.E. Hudson, S. Verma, J. McLauchlan, D.J. Mutimer, A. Brown, W.T. Gelson, D.C. MacDonald, K. Agarwal // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64 – № 6. – P.1224 –1231.
77. Gordon, S.C. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET / S.C. Gordon, A.J. Muir, J.K. Lim, B. Pearlman, C.K. Argo, A. Ramani, B. Maliakkal, I. Alam, T.G. Stewart, M. Vainorius, J. Peter, D.R. Nelson, M.W. Fried, K.R. Reddy // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62. – № 2. – P.286–293.
78. Guadagnino, V. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy / V. Guadagnino, T. Stroffolini, M. Rapicetta, A. Costantino, L.A. Kondili, F. Menniti-Ippolito, B. Caroleo, C. Costa, G. Griffio, L. Loiacono, V. Pisani, A. Focà, M. Piazza // *Hepatology*. –1997. – Vol.26. –№ 3. – P. 1006–1011.

79. He, H. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / H. He, R. Kang, Z. Zhao // PLoS ONE. –2013. – Vol. 8. – № 11. – e81305.
80. Himoto T. Autoantibodies in liver disease: important clues for the diagnosis, disease activity and prognosis / T. Himoto, M. Nishioka // Auto Immun. Highlights. – 2013. –Vol. 4. – № 2. – P. 39–53.
81. Hsieh, M.Y. Antinuclear antibody titer and treatment response to peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C patients / M.Y. Hsieh, C.Y. Dai, L.P. Lee, J.F. Huang, W.L. Chuang, N.J. Hou, Z.Y. Lin, S.C. Chen, M.Y. Hsieh, L.Y. Wang, W.Y. Chang, M.L.Yu // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2012. – Vol. 28. – № 2 – P.86–93..
82. Ichimata, S. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia previously diagnosed as idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with hepatitis C virus infection / S. Ichimata, M. Kobayashi, K. Honda, S. Shibata, A. Matsumoto, H. Kanno // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23. – № 35. – P. 6540–6545.
83. Isaacs, D. Measuring the response of extrahepatic symptoms and quality of life to antiviral treatment in patients with hepatitis C / D. Isaacs, N. Abdelaziz, M. Keller, J. Tibble, I. Haq // Hepat. Res. Treat. – 2013. – Vol. 2013. – № 21. – e910519.
84. John-Baptiste, A.A. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C / A.A. John-Baptiste, G. Tomlinson, P.S. Hsu, M. Krajden, E.J. Heathcote, A. Laporte, E.M. Yoshida, F.H. Anderson, M.D. Krahn // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – № 10. – P. 2439–2448.
85. Kanwal, F. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV / F. Kanwal, J.R. Kramer, J. Ilyas, Z. Duan, H.B. El-Serag // Hepatology. – 2014. – Vol. 60. – № 1. – P. 98–105.
86. Kato, H. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response / H. Kato, S. Sato, M. Yoneyama, M. Yamamoto, S. Uematsu, K. Matsui, T. Tsujimura, K. Takeda, T. Fujita, O. Takeuchi, S. Akira // Immunity. – 2005. – Vol. 23. – № 1. – P. 19–28.

87. Keppeke, G.D. Anti-rods/rings autoantibody generation in hepatitis C patients during interferon- α /ribavirin therapy / G.D. Keppeke, S.J. Calise, E.K. Chan, L.E. Andrade // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – № 6. – P.1966–1974.
88. Laskus, T. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion / T. Laskus, M. Radkowski, D.M. Adair, J. Wilkinson, A.C. Scheck, J. Rakela // *AIDS.* – 2005. – Vol. 19. – № 3. – P. 140–144.
89. Lauer G. M. Hepatitis C virus infection / G.M. Lauer, B.D. Walker // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – № 1. – P. 41–52.
90. Lauletta, G. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia / G. Lauletta, S. Russi, V. Conteduca, L. Sansonno // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – Vol. 2012. – № 1. – e502156.
91. Laura, M. Clinical associations and potential novel antigenic targets of autoantibodies directed against rods and rings in chronic hepatitis C infection / L.M. Stinton, R.P. Myers, C.S. Coffin, M.J. Fritzler // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13. – № 50. – P. 1–8.
92. Lee, M.H. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease / M.H. Lee, H.I. Yang, C.H. Wang, C.L. Jen, S.H. Yeh, C.J. Liu, S.L. You, W.J. Chen, C.J. Chen // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – № 12. – P. 2894–2900.
93. Leone, N. Mixed cryoglobulinaemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations / N. Leone, R. Pellicano, I. Ariata Maiocco, V. Modena, G. Marietti, M. Rizzetto, A. Ponzetto // *J. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 66. – № 2. – P. 200-203.
94. Leuschner, U. *Overlap Syndromes* / U. Leuschner. – Freiburg (Germany): Dr. Falk Pharma GmbH. – 2001. – P.44.
95. Liao, C.C. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study / C.C. Liao, T.C. Su, F.C. Sung, W.H. Chou, T.L. Chen // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – № 2. – e31527.
96. Li, B. Autoantibodies in Chinese patients with chronic hepatitis B: Prevalence and clinical associations / B. Li, J. Liu, J. Hou, J. Tang, J. Zhang, J. Xu, Y. Song, A.

- Liu, J. Zhao, J. Guo, L. Chen, H. Wang, L. Yang, J. Lu, Y. Mao // *World J. Gastroenterol.* –2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 283–291.
97. Li, Y.X. Efficacy of combination therapy with pegylated-interferon alfa-2a plus ribavirin in autoantibody-positive chronic hepatitis C patients / Y.X. Li , Y.J. Yang, M. Yang, L.Y. Chen, J.J. Lu, Y.J. Ma, K. Liu, X.Z. Lei, H. Tang // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2013. – Vol. 21. – № 5. – P. 345–347.
98. Manns, M. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study / M. Manns, S. Pol, I.M. Jacobson, P. Marcellin, S.C. Gordon, C.Y. Peng, T.T. Chang, G.T. Everson, J. Heo, G. Gerken, B. Yoffe, W.J. Towner, M. Bourliere, S. Metivier, C.J. Chu, W. Sievert, J.P. Bronowicki, D. Thabut, Y.J. Lee, J.H. Kao, F. McPhee, J. Kopit, P. Mendez, M. Linaberry, E. Hughes, S. Noviello // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384. – № 9954. – P. 1597–1605.
99. Manns, M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / M. Manns, P. Marcellin, F. Poordad, E.S. de Araujo, M. Buti, Y. Horsmans, E. Janczewska, F. Villamil, J. Scott, M. Peeters, O. Lenz, S. Ouwerkerk-Mahadevan, G. De La Rosa, R. Kalmeijer, R. Sinha, M. Beumont-Mauviel // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384. – № 9941. – P. 414–426.
100. Marcellin, P. Peginterferon Alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B / P. Marcellin, G.K. Lau, F. Bonino, P. Farci, S. Hadziyannis, R. Jin, Z. M. Lu, T. Piratvisuth, G. Germanidis, C. Yurdaydin, M. Diago, S. Gurel, M.Y. Lai, P. Button, N. Pluck // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – № 12. – P. 1206–1217.
101. Mauss, S. Screening for autoantibodies in chronic hepatitis C patients has no effect on treatment initiation or outcome / S. Mauss, F. Berger, A. Schober, G. Moog, R. Heyne, C. John, S. Pape, D. Hueppe, H. Pfeiffer-Vornkahl, U. Alshuth // *J. Viral Hepat.* – 2013. – Vol. 20. – № 4. – P. 72–77.

102. Modabbernia, A. Neuropsychiatric and psychosocial issues of patients with hepatitis C infection: a selective literature review / A. Modabbernia, H. Poustchi, R. Malekzadeh // *Hepat. Mon.* – 2013. – Vol. 13. – № 1. – e8340.
103. Mohd Hanafiah, K. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A.D. Flaxman, S.T. Wiersma // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57. – № 4. – P. 1333–1342.
104. Nelson, P.K. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews / P.K. Nelson, B.M. Mathers, B. Cowie, H. Hagan, D. Des Jarlais, D. Horyniak, L. Degenhardt // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – № 9791. – P. 571–583.
105. Nasr, M.Y. Lack of any relationship between Circulating Autoantibodies and Interleukin–6 Levels in Egyptian Patients Infected with the Hepatitis C Virus / M.Y. Nasr, A.S. Ali Deeb, G. Badra, I.H. El Sayed // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17. – № 11. – P. 4977–4979.
106. Orsagova, I. Investigation of autoimmunity markers during interferon alpha therapy of chronic hepatitis B and C - twenty years of experience / I. Orságová, L. Roznovsky, L. Petrousova, M. Konecna, L. Kabieszova, J. Martinek, A. Kloudova, L. Pavliska // *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* – 2016. – Vol. 22. – № 2. – P. 61–67.
107. Oo, Y.H. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management / Y.H. Oo, S.G. Hubscher, D.H. Adams // *Hepatol. Int.* – 2010. – Vol. 4. – № 2. – P. 475–493.
108. Ozkok, A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies / A. Ozkok, A. Yildiz // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – № 24. – P. 7544–7554.
109. Pawlotsky, J.M. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study / J.M. Pawlotsky, M. Ben Yahia, C. Andre, M.C. Voisin, L. Inrator, F. Roudot-Thoraval, L. Deforges, C. Duvoux, E.S. Zafrani, J. Duval, D. Dhumeaux // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – № 4. – P. 841–848.
110. Pilon, R. Transmission patterns of HIV and hepatitis C virus among networks of people who inject drugs / R. Pilon, L. Leonard, J. Kim, D. Vallee, E. De Rubeis,

A.M. Jolly, J. Wylie, L. Pelude, P. Sandstrom // PLoSOne. – 2011. – Vol. 6. – № 7. – e22245.

111. Polydorides, A.D. Pathology and differential diagnosis of chronic, noninfectious gastritis / A.D. Polydorides // Semin. Diagn. Pathol. – 2014. – Vol. 31. – № 2. – P. 114–123.

112. Poordad, F. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis / F. Poordad, C. Hezode, R. Trinh, Z.W. Kowdley, S. Zeuzem, K. Agarwal, M.L. Shiffman, H. Wedemeyer, T. Berg, E.M. Yoshida, X. Forns, S.S. Lovell, B. Da Silva-Tillmann, C.A. Collins, A.L. Campbell, T. Podsadecki, B. Bernstein // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – № 21. – P. 1973 – 1982.

113. Poordad, F. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis c with cirrhosis / F. Poordad, C. Hezode, R. Trinh, K. Kowdley, S. Zeuzem, K. Agarwal, M.L. Shiffman, H. Wedemeyer, T. Berg, E.M. Yoshida, X. Forns, S.S. Lovell, B. Da Silva-Tillman, C.A. Collins, A.L. Campbell, T. Podsadecki, B. Bernstein // N. Eng. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – № 1. – P. 1594–1603.

114. Ramos-Casals, M. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: description of 18 cases and review of the literature / M. Ramos-Casals, A. Pares, L.J. Jara, R. Solans, O. Vinas, P. Vazquez, J.M. Sanchez-Tapias, J. Rodes, J. Font // J. Viral. Hepat. – 2005. – Vol. 12. – № 6. – P. 648–654.

115. Ramos-Casals, M. Thecryoglobulinaemias / M. Ramos-Casals, J.H. Stone, M.C. Cid, X. Bosch // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – № 9813. – P. 348–360.

116. Riabokon', Iu.Iu. [Role of autoimmune disorders in development of extrahepatic implications of chronic hepatitis C] / Iu.Iu. Ryabokon' // Georgian Med. News. – 2013. – №. 217. – P. 40–44.

117. Rodrigues-Pinto, E. The Clinical Significance of Autoantibodies in Hepatitis C Patients Submitted to Interferon Treatment / E. Rodrigues-Pinto, H. Cardoso, S. Pimenta, G. Macedo // GE Port. J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 12. – № 2. – P. 24–27.

118. Shahini, E. Clinical relevance of serum non-organ-specific antibodies in patients with HCV infection receiving direct-acting antiviral therapy / E. Shahini, A.

Iannone, D. Romagno, A. Armandi, S. Carparelli, M. Principi, M.T. Viggiani, E. Ierardi, A. Di Leo, M. Barone // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 48. – № 10. – P. 1138–1145.

119. Singal, A.K. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B / A.K. Singal, H. Salameh, Y.F. Kuo, R.J. Fontana // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38. – № 2. P. 98–106.

120. Smith, D.B. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource / D.B. Smith, J. Bukh, C. Kuiken, A.S. Muerhoff, C.M. Rice, J.T. Stapleton, P. Simmonds // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 59. – № 1. – P. 318–327.

121. Shahini, E. Clinical relevance of serum non-organ-specific antibodies in patients with HCV infection receiving direct-acting antiviral therapy / E. Shahini, A. Iannone, D. Romagno, A. Armandi, S. Carparelli, M. Principi, M.T. Viggiani, I. Ierardi, A. Di Leo, M. Barone // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 48. – № 10. – P. 1138–1145.

122. Sukowati, C.H. Significance of hepatitis virus infection in the oncogenic initiation of hepatocellular carcinoma / H.C. Sukowati, K.E. El-Khobar, S.I. Ie, B. Anfuso, D.H. Muljono, C. Tiribelli // *World. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – № 4. – P. 1497–1512.

123. Tampaki, M. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection / M. Tampaki, J. Koskinas // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – № 35. – P.12372–12380.

124. Toh, B.H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis / B.H. Toh // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13. – № 4-5. – P. 459–462.

125. Tomasiewicz, K. Autoimmune reactions in the course of the hepatitis C virus (HCV) infection / K. Tomasiewicz, A. Pokora-Pachowicz, S. Kiciak // *Clin. Exp. Hepatol.* – 2015. Vol. 1. – № 2. – P. 39–43.

126. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2014.– Available from:

http://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf.

(accessed August 19, 2019).

127. Van der Meer, A.J. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis / A.J. van der Meer, B.J. Veldt, J.J. Feld, H. Wedemeyer, J.F. Dufour, F. Lammert, A. Duarte-Rojo, E.J. Heathcote, M.P. Manns, L. Kuske, S. Zeuzem, W.P. Hofmann, R.J. de Knegt, B.E. Hansen, H.L. Janssen // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308. – № 24. – P. 2584–2593.

128. Vergani, D. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group / D. Vergani, F. Alvarez, F.B. Bianchi, E.L. Cançado, I.R. Mackay, M.P. Manns, M. Nishioka, E. Penner // *Journal of Hepatology*. – 2004. – Vol. 41. – № 4. – P. 677–683.

129. Vickerman, P. Is the HCV-HIV co-infection prevalence amongst injecting drug users a marker for the level of sexual and injection related HIV transmission? / P. Vickerman, N.K. Martin, A. Roy, T. Beattie, D.D. Jarlais, S. Strathdee, L. Wiessing, M. Hickman // *Drug Alcohol Depend.* – 2013. – Vol. 132. – № 1–2. – P. 172–181.

130. Vitolo, U. Lymphoplasmacytic lymphoma - Waldenstrom's macroglobulinemia / U. Vitolo, A.L. Ferreri, S. Montoto // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2008. – Vol. 67. – № 2. – P. 172–185.

131. Wendt, A. Chronic hepatitis C: future treatment / A. Wendt, X. Adhoute, P. Castellani, V. Oules, C. Ansaldi, S. Benali, M. Bourlière // *Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 1–17.

132. Wisniewska-Ligier, M. Efficacy of pegylated interferon α -2b and ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotypes 1 and 4) infection / M. Wisniewska-Ligier, M. Pawłowska, M. Pilarczyk, W. Halota, T. Wozniakowska-Gesicka // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 57. – № 6. – P. 694–699.

133. WHO. A strategy to halt and reverse the HIV epidemic among people who inject drugs in Asia and the Pacific: 2010–2015. – Available at: <http://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/5506> (accessed September 20, 2019).

134. WHO. Global Hepatitis Report 2017. – Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> (accessed September 20, 2019).
135. WHO. The top 10 causes of death, 2014. – Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (accessed September 21, 2019).
136. WHO. World Cancer Report, 2014. – Available from: https://www.who.int/cancer/publications/WRC_2014/en/ (accessed October 25, 2019).
137. World Health Assembly (Sixty-ninth, May 2016) Available at: <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/wha69/en/> (accessed September 22, 2019).
138. Yang, D.H. Useful biomarkers for assessment of hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders / D.H. Yang, L.J. Ho, J.H. Lai // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – № 11. – P. 2962–2970.
139. Yang, F. Autoimmune Hepatitis: East Meets West / F. Yang, Q. Wang, J. Jia, X.J. Ma // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 30. – № 8. – P. 1230–1236.
140. Zaidan, M. Vasculitic emergencies in the intensive care unit: a special focus on cryoglobulinemic vasculitis / M. Zaidan, E. Mariotte, L. Galicier, B. Arnulf, V. Meignin, J. Vérine, A. Mahr, É. Azoulay // *Ann. Intensive Care.* – 2012. – Vol. 2. – № 1. – e31.
141. Zeuzem, S. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial / S. Zeuzem, T. Berg, E. Gane, P. Ferenci, G.R. Foster, M.W. Fried, C. Hezode, G.M. Hirschfield, I. Jacobson, I. Nikitin, P.J. Pockros, F. Poordad, J. Scott, O. Lenz, M. Peeters, V. Sekar, G. De Smedt, R. Sinha, M. Beumont-Mauviel // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146. – № 2. – P. 430–441.
142. Znoyko O., Mayevskaya M.V., Klimova E., et al. Rapid and early virologic response to cepeginterferon-alfa-2b in combination with ribavirine in treatment-naïve patients with chronic HCV *Hepatology* October 2012. – Vol. 56. – №4. – P. 586.

143. Zur Hausen, H. The search for infectious causes of human cancers: where and why / H. Zur Hausen // *Virology*. – 2009. – Vol. 392. – № 1. – P. 1–10.