

На правах рукописи

ДЗЕМОВА

Александра Андреевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ
ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С С УЧЁТОМ
ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт- Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель: **Эсауленко Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Горячева Лариса Георгиевна** - доктор медицинских наук, руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства» России.

Михайлов Михаил Иванович – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий лабораторией вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Федерального агентства научных организаций России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023г. в _____ на заседании диссертационного Совета 21.2.050.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12, корп. 44, зал заседания Ученого Совета, ауд. 12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул., Л. Толстого, д. 6-8 и на официальном сайте <http://www.1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.050.02

доктор медицинских наук,

профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

После появления препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для этиотропной терапии хронического гепатита С (ХГС) стало возможным внедрение глобальных и региональных программ по элиминации ХГС как угрозы здоровью населения. В 2016 году одобрена программа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по элиминации вирусных гепатитов [WHO, 2016]. По итогам первого этапа программы (2016-2021 гг.) большинство стран не достигло заявленных целей, и заболевание по-прежнему остаётся проблемой для мирового здравоохранения [WHO, 2021]. В 2019 г. у 1,5 миллиона человек впервые выявлен ХГС и 290 тыс. человек умерло от причин, связанных с ним. В современный период вирусом гепатита С (ВГС) инфицировано около 70-80 млн. человек и только 20% выявлено (15,2 млн) [WHO, 2021]. Охват терапией с 2015 г. увеличился практически в 10 раз, что позволило впервые изменить тенденцию к росту смертности от гепатита С [WHO, 2021].

В России за последние семь (2015-2021 гг.) лет сформировался устойчивый тренд к снижению заболеваемости. Резкое снижение заболеваемости за 2020-2021 гг. (на 45%), вероятнее, связано с недостаточностью скрининга в условиях пандемии COVID-19 [Ющук Н.Д. и др., 2020; Эсауленко Е.В. и др., 2021]. Охват терапией увеличивается, но остаётся недостаточным для снижения распространения HCV-инфекции. [Коалиция по готовности к лечению, 2022; Кравченко И.Э. и др., 2019].

Доказано, что устойчивый вирусологический ответ (УВО) ассоциируется со снижением риска развития печёночной недостаточности и улучшением выживаемости по сравнению с нелечеными пациентами и пациентами с неудачей лечения, независимо от схемы противовирусной терапии (ПВТ) [Carrat F. et al., 2019; Butt AA. et al., 2021; Van der Meer A J. et.al., 2012; Simmons B. et.al., 2015]. По мере накопления опыта долгосрочного наблюдения за пациентами после успешной ПВТ становится очевидным, что остаётся риск прогрессирования фиброза печени, декомпенсации цирроза и развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) после эрадикации вируса [Ogasawara N et.al., 2019; Kanwal F. et. al., 2020; Yang YQ. Et al., 2022; Жданов К.В. и др., 2018; Набатчикова Е.А. и др., 2020]. Стратификация таких рисков и разработка критериев выздоровления от HCV-инфекции для оптимизации наблюдения за пациентами после ПВТ и снижения бремени ХГС требует дальнейших исследований [El-Sherif O. et.al., 2018; Negro, F. 2021]. Активно изучаются механизмы и предикторы как регресса фиброза, так и прогрессирования, что позволит усовершенствовать диспансерное наблюдение за пациентами после лечения, а также найти

возможные инструменты влияния на имеющийся фиброз [Zoubek, ME. et al., 2017; Friedman, S L., Pinzani M. 2022; Montaldo C. et al., 2021]. В связи с увеличением охвата терапией, пациентов с циррозом печени (ЦП) и выраженным фиброзом, достигших УВО и требующих длительного наблюдения после ПВТ, будет становиться всё больше, что связано с экономическими затратами и нагрузкой на специалистов здравоохранения. В этой связи привлекательным становится использование простых расчетных показателей. Индексы FIB4 и APRI используются давно и включены в мировые и российские рекомендации для оценки степени фиброза печени до ПВТ [EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020; Хронический вирусный гепатит С. Клинические рекомендации, Москва, 2021], но возможность их применения для оценки фиброза после терапии, а также в качестве предикторов отрицательной динамики заболевания печени после УВО только начинает изучаться [Pons M. et al., 2020; Alonso López, S. A. et al., 2020; Agbim U.et. al., 2019].

В контексте возможности снятия диагноза у пациентов, достигших УВО, и их безопасности в эпидемиологическом отношении, как источников инфекции, актуальным становится вопрос о встречаемости скрытой HCV-инфекции [Lybeck C., et al., 2019; Wang Y. et al., 2019].

Несмотря на высокую эффективность и безопасность современной терапии, практикующим врачам приходится сталкиваться с проблемой оптимального выбора схемы ПВТ, учитывая экономические аспекты, коморбидные состояния и возможность развития мутаций резистентности вируса к ПППД [Howe АУМ. et al., 2022; Pawlotsky J.M. 2020; Кичатова В.С., Кюрегян К.К. и др., 2019; Валутите Д.Э., Семенов А.В., и др., 2021]. В реальной клинической практике формируется образ «сложного пациента», требующего индивидуального подхода к выбору схемы терапии, её длительности и тактики наблюдения после лечения.

Степень разработанности темы исследования

УВО у пациентов с ЦП ассоциируется со снижением риска развития печеночных и внепеченочных осложнений независимо от использованной схемы терапии [Carrat F., et. al., 2019; Nahon P. Et. al., 2017; Van der Meer A J., et. al., 2012; Simmons B. et. al., 2015].

В сценариях терапии некоторых пациентов необходимо учитывать возможность появления мутаций, ассоциированных с резистентностью вируса к ПППД, которые влияют на эффективность терапии [Vermehren J. et. al. 2016; Pawlotsky J.M. et al. 2016; Bradshaw D. et al., 2019; Amer F.et al. Infect Drug Resist. 2019].

Описано дальнейшее прогрессирование и развитие ГЦК у пациентов, достигших УВО после этиотропной терапии хронической HCV-инфекции с использованием ПППД,

что требует длительного периода наблюдения даже после успешной терапии [Janjua N.Z. et al., 2017; van der Meer A.J., 2017; Roche B. et al., 2018; Pons M. et al. J., 2019; El Kassas M. J. et al., 2019; Rinaldi L. et al. J., 2019; Набатчикова Е.А. и др., 2020; Жданов К.В. и др., 2018].

Использование APRI и FIB-4 может привести к риску переоценки стадии фиброза из-за влияния некровоспалительной активности на уровень трансаминаз. Поэтому есть исследования, которые обосновывают использование различных пороговых значений в зависимости от уровня трансаминаз крови [Yen Y. H. et al., 2018].

Многообещающими в плане прогнозирования риска ГЦК и декомпенсации функции печени даже у пациентов без цирроза являются такие неинвазивные маркёры фиброза как FIB-4 и APRI. Низкий риск развития ГЦК после ПБТ имеют пациенты с циррозом печени, но низкими показателями FIB-4 (<3,25). Стойкое повышение FIB-4 (>3,25) и/или APRI (>1,5) после эрадикации вируса прогнозировало ГЦК среди тех, у кого не было цирроза печени изначально [Na SK. et al., 2019; Cheng C-H. et al., 2020].

Понятие скрытой HCV-инфекции введено в 2004 году и определяется как наличие РНК ВГС в гепатоцитах или мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) без обнаруживаемой РНК ВГС в сыворотке [Castillo I. et al., 2004; Pham, TNQ. et al., 2004]. Существование скрытой инфекции в отдельных клинических группах освещено в литературе [Bartolomé, J. et al., 2014; De Marco, L. et al., 2012; Dolatimehr, F. et al., 2017; Donyavi, T. et al., 2019]. А встречаемость у пациентов, достигших УВО после использования ПППД, только начинает изучаться [Khattab, MA. et al., 2022; Mekky M.A. et al., 2019; Abd Alla MDA. et al., 2017; Yousif M.M. et al., 2018; Яковлев А., Сулима Д., и др., 2018].

Цель исследования

Оценить исходы ХГС у пациентов, получивших этиотропную терапию на разных стадиях заболевания, для оптимизации выбора схемы ПБТ и обоснования стратификации рисков развития ГЦК и декомпенсации функции печени после успешной ПБТ.

Задачи исследования

1. На основании данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования охарактеризовать пациентов, получающих этиотропную терапию ХГС в современных условиях.
2. Проанализировать динамику результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с ХГС после успешной этиотропной терапии для определения возможных причин и предикторов прогрессирования фиброза, декомпенсации цирроза и развития ГЦК у пациентов, достигших УВО.

3. Обосновать возможность использования расчетных показателей FIB4, APRI, MELD для оценки фиброза печени после терапии и в качестве предикторов отрицательной динамики заболевания печени после достижения УВО для оптимизации диспансерного наблюдения за пациентами после терапии.
4. Определить встречаемость вторичной скрытой HCV-инфекции после этиотропной терапии.
5. Дать клинико-лабораторную характеристику рецидива HCV-инфекции с учётом мутаций резистентности ВГС.

Научная новизна исследования

Впервые описаны исходы ХГС после успешной терапии у пациентов в зависимости от стадии заболевания на старте ПВТ.

Впервые дано научное обоснование поиска предикторов повышенного риска декомпенсации функции печени и развития ГЦК у пациентов с циррозом печени.

Обоснована возможность использования расчетных показателей FIB4 и APRI для оценки степени фиброза у пациентов после успешной ПВТ и у пациентов с нормальными значениями АЛТ и АСТ. Предложены оптимальные пороговые значения индексов, определяющие выраженный фиброз и цирроз печени.

Исходный уровень плотности печени ≥ 30 кПа, индекс MELD ≥ 10 на старте терапии и FIB4 $\geq 3,25$ в точке УВО впервые предложены в качестве предикторов повышенного риска декомпенсации цирроза и развития ГЦК у пациентов с циррозом печени после успешной ПВТ.

Впервые определена встречаемость вторичной скрытой HCV-инфекции у пациентов, достигших УВО.

Впервые обосновано выявление пациентов, относящихся к категории сложных для лечения при использовании ПППД, для улучшения эффективности терапии.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Полученные результаты расширяют представление о влиянии УВО на течение ХГС в зависимости от исходной стадии заболевания перед ПВТ.

Определена встречаемость случаев декомпенсации цирроза печени, развития ГЦК, прогрессирования фиброза печени и вторичной скрытой HCV-инфекции у успешно пролеченных пациентов с ХГС. Рассмотрены возможные причины отрицательной динамики заболевания печени после достижения УВО. Выявлены возможные предикторы повышенного риска неблагоприятных исходов ХГС и предложено использование простых

расчётных индексов для оценки фиброза после терапии, что может помочь оптимизировать и упростить мониторинг за пациентами после терапии с акцентом внимания на группе высокого риска.

В условиях применения современной высокоэффективной терапии ХГСППД определена группа пациентов с риском развития рецидива и даны рекомендации по выбору схемы терапии таким пациентам.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе применялась методологическая база, основанная на методах доказательной медицины. Для достижения поставленной цели применялись адекватные клинические, лабораторные (биохимический, молекулярно-биологический, иммуноферментный и др.) и инструментальные методы. Для анализа данных использованы методы описательной, сравнительной непараметрической статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

Объектом исследования явились пациенты, достигшие УВО после этиотропной терапии ХГС и пациенты с рецидивом после терапииППД. Изучаемыми явлениями стали прогрессирование и регресс фиброза после этиотропной терапии HCV-инфекции, риски неблагоприятных событий после терапии, встречаемость вторичной скрытой HCV-инфекции и рецидив HCV-инфекции после терапииППД.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты, получающие ПВТ хронического гепатита С в современных условиях, характеризуются длительным сроком заболевания и высокой распространённостью коморбидности. У половины определяется выраженный фиброз или цирроз печени.
2. После достижения УВО возможен как регресс фиброза, так и прогрессирование. У пациентов с циррозом печени сохраняется риск развития неблагоприятных исходов ХГС в виде декомпенсации цирроза и развития ГЦК. FIB4 и APRI могут быть использованы после терапии как простые инструменты оценки фиброза, но с более низкими пороговыми значениями. Индекс MELD на старте ПВТ, FIB4 в точке УВО и плотность печени на старте ПВТ предложены для оценки риска неблагоприятных исходов ХГС у пациентов с циррозом печени.
3. Частота вторичной скрытой HCV-инфекции после успешной ПВТ с использованиемППД составила 5,5%.
4. Рецидив HCV-инфекции после терапии с использованиемППД связан с мутациями резистентности, ИМТ \geq 25, наличием СД 2 типа.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выполненных наблюдений, использованием адекватных современных методов исследования.

Материалы диссертации доложены на конференции «Избранные вопросы хронических вирусных инфекций в клинической практике» (г. Санкт-Петербург, 2020 год); на VII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (г. Сочи, 2020 год, онлайн формат); на XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского "Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы" (г. Москва, 2021 год); на II Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого (г. Казань, 2021 год); на 8-м Межрегиональном научно-практическом симпозиуме с международным участием: «Фармакоэкономика вирусных инфекций» (г. Санкт-Петербург, 2021 год); на 31й конференции Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) (Южная Корея, г. Сеул, 2022 год); на 9-й Межрегиональном научно-практическом симпозиуме с международным участием: «Фармакоэкономика вирусных инфекций» (г. Санкт-Петербург, 2022 год).

Подана заявка на получение патента на изобретение «Способ прогнозирования повышенного риска декомпенсации цирроза печени и развития ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС после достижения УВО» 22.07.2022г, регистрационный №2022120470.

Основные положения и результаты исследования внедрены в практическую работу ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», в педагогический процесс кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор совместно с научными руководителями провела определение темы исследования, целей и задач. Автором самостоятельно проведен подбор и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме.

Автор самостоятельно проводила клиническое обследование и наблюдение пациентов, провела ретроспективный анализ историй болезней, амбулаторных карт пациентов и формировала группы исследования. Автор полностью сформировала базу данных, выполнила статистическую и графическую обработку материала, обобщила полученные результаты.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 202 литературных источников: 30 – отечественных и 172 – иностранных авторов. Работа изложена на 139 страницах компьютерного набора, содержит 9 таблиц, 18 рисунков и иллюстрирована 2 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в 2019-2022 гг. на базе ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Пастера» Роспотребнадзора. Использовалась клиническая база кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации - СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» и лабораторная база научно-консультативного клинико-диагностического центра (НККДЦ) ФБУН Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора города Москвы.

В исследование было включено 206 пациентов (101 мужчина и 105 женщин) в возрасте от 18 до 86 лет (Медиана 55 [25й перцентиль- 43; 75й- 62,5]), которые специалистами первичного звена в соответствии с маршрутизацией пациентов с ХГС были

направлены на обследование и лечение в дневной стационар СПб ГБУЗ «КИБ им. Боткина» в 2017-2021 гг.

В рамках дневного стационара всем пациентам выполнялось обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни пациента, эпидемиологического анамнеза, физикальный осмотр по системам и органам, проведение клинического, биохимического анализа крови, определение в периферической крови маркеров вирусных гепатитов, молекулярно-биологическое исследование с определением генотипа вируса, содержания РНК ВГС, инструментальное обследование (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, щитовидной железы, транзитная ультразвуковая эластометрия печени, ФГДС).

Терапия назначалась в соответствии с актуальными рекомендациями на момент лечения по региональным или федеральным льготам с участием врачебной комиссии КИБ им. Боткина.

Для осуществления основных задач исследования сформированы 2 группы пациентов.

Для оценки исходов ХГС после успешной ПВТ выделена группа из 183 пациентов (87 мужчин и 96 женщин) в возрасте от 18 до 86 лет (Медиана 55 [25й перцентиль- 43; 75й- 65]), которые после этиотропной терапии достигли УВО, определённого, как отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови через 24 недели после окончания лечения. После терапии пациенты со средней периодичностью в 6-12 месяцев направлялись врачами-инфекционистами поликлиник для прохождения обследования в дневной стационар. Медиана времени от окончания лечения до последнего визита в дневной стационар составила 100 [25й перцентиль- 56; 75й- 130] недель. В последней точке наблюдения 109 пациентам было выполнено тестирование на скрытую HCV-инфекцию методом ПЦР с предварительной подготовкой клинического материала. Исследование на скрытую HCV-инфекцию выполнено на базе лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Тотальную РНК выделяли из: а) плазмы крови после концентрирования вируса ультрацентрифугированием в течение 1 часа при 24000g, +40С; б) лейкоцитарной фракции крови; в) мононуклеарных лейкоцитов периферической крови, выделенных в градиенте плотности посредством центрифугирования на FicollPaque.

Клинико-лабораторные показатели пациентов сравнивались на старте терапии, в точке УВО и в конечной точке наблюдения. Для оценки степени влияния УВО на течение ХГС в зависимости от степени фиброза печени пациенты из первой группы разделены на 2 подгруппы, 52 пациента с ЦП (F4) и 131- с F0-F3. В точках наблюдения всем пациентам

рассчитаны индексы FIB4, APRI, а пациентам с циррозом печени индекс MELD. Всем пациентам на старте терапии определён индекс коморбидности Чарлсона без учёта патологии печени.

Для характеристики рецидива ХГС после терапииПППД сформирована группа из 23 пациентов (9 женщин и 14 мужчин) от 36 до 55 лет (Медиана 56 [25й перцентиль- 48; 75й- 69]), которые развили рецидив после ПВТ с использованиемПППД. У 15 из них выполнено тестирование на мутации резистентности кПППД.

Тестирование на мутации резистентности кПППД проводилось на базе лаборатории НККДЦ НИИ эпидемиологии г. Москвы и лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции НИИ Пастера г. Санкт-Петербурга. Для каждого генотипа вируса были использованы специфические праймеры для получения нуклеотидных последовательностей трех целевых регионов NS3, NS5a, NS5b (генетический анализатор «ABI Prism 3500» («Applied Biosystems»). Фрагменты регионов NS3, NS5A, NS5B оценивали на наличие нуклеотидных замен, приводящих к мутациям лекарственной устойчивости, с помощью программы NCBI BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>).

Для выявления факторов риска со стороны пациента проведена сравнительная характеристика 23 пациентов с рецидивом и 142 пациентов из первой группы, достигших УВО после лечения сопоставимыми схемами терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ IBM SPSS Statistics (version 21) и Statistica (version 64). Данные распределены ненормально, поэтому использовались непараметрические методы статистики. Количественные переменные представлены в виде максимального и минимального значения (мин-макс), медианы (Me) и межквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили], качественные признаки – в виде абсолютного значения и процента. Сравнительный анализ двух независимых групп проводился при помощи U-критерия Манна–Уитни для количественных переменных, критерия Фишера и χ^2 – для качественных переменных. Изучение динамики показателей проведено с помощью критерия Вилкоксона. Для количественной оценки связи между исходами и факторами риска рассчитаны отношения шансов (ОШ). Для определения степени корреляции клинических и лабораторных показателей использовался двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для проверки прогностической точности разработанной оценочной шкалы прогнозирования неблагоприятных исходов ХГС после терапии и для определения пороговых значений FIB4 и APRI, соответствующих F3-F4 по METAVIR использовался ROC-анализ. Адекватность

выбранных значений оценивалась по площади под ROC-кривой. Пороговое значение индексов и сумма баллов по шкале определялись по значению, соответствующему максимуму суммы чувствительности и специфичности. Для всех тестов вероятность (p) считалась незначимой, если $\geq 0,05$, и значимой, если $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика пациентов, получивших этиотропную терапию, на старте ПВТ

При анализе данных эпидемиологического анамнеза выявлен вероятный искусственный механизм заражения более чем у половины пациентов (гемотрансфузии в 80-90х гг. – у 16%, массивные оперативные вмешательства- у 28%, донорство до 2000г. – у 8%, внутривенное введение наркотиков – у 9%, татуировки - у 5%). Анализируя данные эпидемиологического анамнеза, время и обстоятельства установления диагноза выявлено, что у 70% пациентов длительность хронической HCV-инфекции составила более 10 лет.

У 47% (n=87) пациентов перед ПВТ плотность печени составила более 9,6 Кпа, что соответствует выраженному фиброзу и ЦП, ЦП определялся у 28% (n=52) пациентов.

Все включенные в исследование проходили лечение и наблюдались амбулаторно, поэтому среди пациентов с циррозом у 90% определён класс А по классификации Чайлд-Пью (ЧП) (n=47) и только у 10% - класс В (n=5), ЦП класса С не зарегистрировано. Индекс MELD у пациентов с ЦП на старте составил (5,2-20,8) 7,9 [6,9;9,9]. Выраженный фиброз и цирроз были ассоциированы с давностью заболевания более 20 лет ($\chi^2=34$, $p<0,05$).

Время от постановки диагноза до радикальной этиотропной терапии варьировало от 1 года до 30 лет, медиана 10 [25й перцентиль- 3; 75й- 16] лет. Безинтерфероновые схемы применялись у 83% пациентов с противопоказаниями к использованию интерферонов в виде сопутствующих заболеваний, возраста или неудачи предыдущего лечения, интерферонсодержащие - у 17% пациентов с отсутствием противопоказаний. Анализ жалоб, клинических проявлений, результатов лабораторного и инструментального обследования, а также обстоятельств выявления HCV- инфекции подтверждает факт низкой манифестации как острого, так и хронического гепатита С. У 93% пациентов диагноз установлен случайно при скрининговом серологическом исследовании на антитела к ВГС. Только у 4% диагностический поиск был вызван клиникой заболевания печени (кровотечение из ВРВП, асцит, носовые кровотечения, отёки нижних конечностей), в 2% (4 пациента) был зафиксирован острый вирусный гепатит и в последующем была подтверждена хроническая инфекция.

Проведена общая характеристика пролеченных пациентов и сравнительная характеристика лабораторных и инструментальных показателей в зависимости от стадии заболевания (F0-F3/ЦП) перед ПВТ. Синдром цитолиза низкой и средней степени активности присутствовал у 72% пациентов, выраженная цитолитическая активность с повышением АЛТ и АСТ 5 норм и более зафиксирована только в 9% случаев. Синдром холестаза присутствовал у 16% пациентов. Только у 5% (n=10) пациентов с ЦП и тяжёлым фиброзом были выявлены проявления геморрагического синдрома в виде снижения ПТИ. У 1/3 пациентов в клиническом анализе крови наблюдалось количество тромбоцитов ниже референсных значений, в 76% случаев это были пациенты с ЦП. Уровень АЛТ ($p=0,03$), АСТ ($p<0,001$), билирубина ($p<0,001$), ЩФ ($p<0,001$) были достоверно выше у пациентов с ЦП, а количество тромбоцитов ($p<0,001$), ПТИ ($p<0,0001$), альбумин ($p<0,001$) достоверно ниже. Уровень АФП был выше референсных значений до ПВТ у 6% (n=11) пациентов, причём у семерых определялся цирроз печени. Образований печени у пациентов с повышенным уровнем АФП до лечения не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о низкой лабораторной манифестации ХГС и большей выраженности клинико-лабораторных синдромов у пациентов с ЦП.

Пациенты с ЦП были также достоверно старше ($p=0,03$), у них чаще выявлялась избыточная масса тела ($p=0,0005$) и уровень сахара в крови был достоверно выше ($p<0,001$). Эти результаты могут свидетельствовать о взаимовлиянии ожирения, нарушения толерантности к глюкозе и хронической HCV-инфекции.

Индексы FIB4 и APRI достоверно выше были у пациентов с ЦП ($p<0,005$ и $p<0,001$). Только у 53% пациентов с F3-F4 по данным эластометрии индекс FIB4 был выше порогового значения 3,25 и у 61% APRI $\geq 1,5$. При этом у 99% с F0-F2 FIB4 оказался меньше 3,25, а APRI $< 1,5$ определялся в 96%. Пороговые значения указаны в клинических рекомендациях и могут быть использованы для оценки степени фиброза наравне с эластометрией. Полученные данные говорят о большей специфичности указанных индексов в отношении прогнозирования отсутствия тяжёлого фиброза и ЦП.

До лечения наблюдалась сильная корреляционная зависимость индексов FIB4 ($r=0,7$; $p<0,05$) и APRI ($r=0,66$; $p<0,05$) с плотностью печени.

Выявлено также, что возраст пациентов коррелировал с индексом FIB4 ($r=0,6$, $p>0,05$), плотность печени коррелировала с уровнем АСТ ($r=0,5$, $p>0,05$) и АФП ($r=0,5$, $p>0,05$), а уровень АФП коррелировал с FIB4 ($r=0,5$, $p>0,05$).

Индекс коморбидности Чарлсона составил (0-10) 4 [2;5] и был достоверно выше у пациентов с ЦП ($p<0,001$). Индекс Чарлсона 4 балла соответствует прогностической оценке 10 летней выживаемости в 53% [Charlson ME. et.al., 1987]. Таким образом, прогнозируемая

десятилетняя выживаемость у половины пациентов, получающих ПВТ составила 50% и менее. Факт коморбидности зафиксирован у 92% пациентов, а у 64% - присутствовало два и более сопутствующих заболевания. Рассчитанный индекс Чарлсона коррелировал с плотностью печени ($r=0,6$; $p<0,05$). Среди выявленной сопутствующей патологии преобладали болезни системы кровообращения (45%), болезни желчновыводящих путей и поджелудочной железы (32%) и кислотозависимые заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (30%). У 27% ($n=50$) пациентов при углубленном обследовании был выявлен скрытый гепатит В (определены HBsAg суммарные при отсутствии HBsAg и HBsAb). Факт систематического употребления алкоголя присутствовал у 2% ($n=4$) пациентов. Выраженный фиброз F3 и цирроз печени были ассоциированы с сахарным диабетом (СД) ($\chi^2=10$, $p<0,05$), ожирением ($\chi^2=8$, $p<0,05$), стеатозом печени ($\chi^2=6$, $p<0,05$). Связи степени фиброза и наличия скрытого гепатита В не выявлено ($\chi^2=1$, $p=0,2$).

Полученные результаты позволили сформулировать первое положение.

Анализ динамики результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с ХГС после успешной этиотропной терапии

При оценке динамики лабораторных показателей в трёх точках наблюдения (на старте ПВТ, в точке УВО и в конце наблюдения) выявлено, что все пациенты в точке УВО достигли биохимического ответа. У 9% ($n=17$) пациентов в конечной точке наблюдения сохранялись повышенные значения АЛТ и у 5,5% ($n=10$) – АСТ выше нормы. Практически у всех были возможные причины в виде коморбидных состояний (СД, стеатоз печени, ожирение) и реинфекции (у двух пациенток). В группе пациентов с повышенными значениями АЛТ по сравнению с группой с нормальным уровнем АЛТ в 3 раза чаще встречался ИМТ > 25 (ОШ $3,3 \pm 0,5$; 95% ДИ 1,2-9,2 $p < 0,05$), в 4 раза чаще признаки стеатоза печени при УЗИ (ОШ $3,9 \pm 0,6$; 95% ДИ 1,2-13 $p < 0,05$). Полученные данные указывают на роль неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) в поражении печени уже после эрадикации ВГС.

При сравнительной оценке степени фиброза до начала терапии и в конечной точке наблюдения по данным эластометрии выявлено, что снижение степени фиброза произошло в 35% ($n=64$) случаев, при этом доля пациентов с выраженным фиброзом и циррозом уменьшилась к концу наблюдения с 47% до 37%, а уменьшение плотности печени произошло у 77% пациентов. Положительная динамика наблюдалась чаще в группе пациентов без ЦП изначально ($\chi^2 = 19$, $p < 0,05$). У 21% ($n=11$) пациентов с циррозом класса

А на старте терапии произошёл регресс цирроза. Значимых отличий в индексе MELD у пациентов с ЦП на старте терапии и в конце наблюдения не отмечено ($p=0,5$). У 10% ($n=18$) пациентов без цирроза на старте терапии зарегистрировано прогрессирование фиброза. Прогрессирование ХГС до цирроза печени наблюдалось только у 20% ($n=7$) пациентов с изначально выраженным фиброзом.

Проведена оценка динамики индексов FIB4 и APRI. Значимое снижение индексов ко времени УВО наблюдалось как в группе с циррозом печени ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), так и в группе с F0-F3 ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), значимого снижения индексов в конечной точке наблюдения по сравнению с точкой УВО не наблюдалось ($p > 0,05$). Корреляционная связь между индексами FIB4, APRI и плотностью печени сохранялась и в конечной точке наблюдения. У 37% ($n=66$) пациентов в конечной точке наблюдения определялся цирроз и выраженный фиброз (F3-F4), при этом только у 39% ($n=26$) из них FIB4 был выше 3,25 и у 6% ($n=4$) $APRI \geq 1,5$. Учитывая, что у большинства пациентов после терапии уровни АЛТ и АСТ были в норме, что исключало влияние некро-воспалительной активности на показатель плотности печени и значения индексов, проведена попытка поиска более оптимальных пороговых значений индексов для прогнозирования F3-F4 у пациентов после успешной терапии. Для этого были построены зависимости чувствительности и специфичности алгоритма бинарной классификации от порогового значения индексов (ROC-кривые). Для FIB4 ROC анализ дал оптимальное значение индекса $FIB4 \geq 2,4$ для определения у пациента выраженного фиброза и цирроза печени, при этом чувствительность составила 60%, а специфичность - 91%. ROC-анализ с использованием APRI дал оптимальное значение $APRI \geq 0,47$ с чувствительностью 60% и специфичностью - 92%.

Для выявления возможных факторов риска прогрессирования фиброза проведена сравнительная характеристика 18 пациентов с прогрессированием фиброза и 64 пациентов с регрессом степени фиброза. Пациенты с прогрессированием были старше (медиана возраста у лиц с прогрессированием фиброза составил 63 года, а с регрессом 53) ($p=0,007$), чаще имели избыточную массу тела ($p=0,0001$) и более высокие показатели индекса коморбидности ($p=0,005$). Связи прогрессирования фиброза и наличия скрытого гепатита В не выявлено ($p=0,8$).

Таким образом, после достижения устойчивого вирусологического ответа возможен как регресс фиброза, так и прогрессирование. Расчётные индексы FIB4 и APRI могут быть использованы после терапии наравне с эластометрией как простые инструменты оценки фиброза, но с более низкими пороговыми значениями.

Значимые неблагоприятные исходы заболевания печени, такие как развитие ГЦК, декомпенсация цирроза печени с развитием асцита, кровотечением из ВРВП, тромбозом воротной вены встречались только у пациентов с циррозом печени в 30% (n=17). ГЦК после терапии подтверждена у 8% (n=4) пациентов.

В ходе поиска предикторов прогнозирования повышенного риска неблагоприятных исходов у пациентов с ЦП после лечения при сравнении показателей пациентов с наличием отрицательной динамики и без было выбрано 3 фактора: плотность печени ≥ 30 Кпа на старте ПВТ, MELD ≥ 10 на старте и FIB-4 $\geq 3,25$ в точке УВО. По нижней границе 95% доверительного интервала отношения шансов (ОШ) каждому фактору присвоены баллы и получена прогностическая шкала: MELD ≥ 10 на старте ПВТ-2 балла (ОШ 9,5 \pm 0,8; 95% ДИ 2-43 p <0,05); плотность печени ≥ 30 Кпа на старте ПВТ - 1 балл (ОШ 3,6 \pm 0,6; 95% ДИ 1,5-55 p<0,05) и FIB-4 $\geq 3,25$ в точке УВО -1 балл (ОШ 3,6 \pm 0,6; 95% ДИ 1,1-12 p<0,05). Для проверки прогностической точности шкалы построена ROC кривая и определено значения в 2 балла как прогностически значимое. Чувствительность метода составила 64%, а специфичность – 80%. У 76% пациентов с неблагоприятными исходами сумма была два и выше. У 86% пациентов с отсутствием отрицательной динамики сумма баллов была менее двух.

Таким образом, индекс MELD на старте терапии, FIB4 в точке устойчивого вирусологического ответа и плотность печени на старте терапии предложены для оценки риска неблагоприятных исходов ХГС.

Полученные результаты позволили сформулировать второе положение.

Встречаемость вторичной скрытой HCV-инфекции

С целью поиска причин прогрессирования фиброза и развития неблагоприятных исходов у пациентов с ХГС после достижения УВО была определена встречаемость скрытой HCV-инфекции у 109 пациентов, и осуществлена попытка оценить её влияние на течение заболевания печени. На основании полученных результатов сформулировано третье положение.

Встречаемость скрытой HCV-инфекции составила 5,5% (n=6) при определении на сроке наблюдения (50-174) 146 [100,170] недель после окончания ПВТ. У двух пациентов с выявленной скрытой HCV-инфекцией наблюдалась отрицательная динамика по заболеванию печени в виде прогрессирования фиброза с F3 до F4 и декомпенсации цирроза с развитием ГЦК к конечной точке наблюдения. Выборка из шести человек недостаточна для оценки влияния скрытой HCV-инфекцией на течение заболевания печени.

Клинико-лабораторная характеристика рецидива HCV-инфекции с учётом мутаций резистентности

У всех пациентов с рецидивом ($n=23$) на четвёртой неделе терапии РНК ВГС в крови не определялась. Рецидив был зафиксирован от 4 до 12 недели после окончания терапии, медиана 6 [4;12]. В точке рецидива уровень вирусной нагрузки оказался достоверно ниже ($p < 0,01$), чем на старте ПВТ и составил от 2,4-6,7, медиана 5,2 [3,6;6,1] РНК ВГС \log_{10} МЕ/мл. Значимых различий в биохимической активности на старте ПВТ и при рецидиве не выявлено ($p > 0,05$).

Из 15 пациентов с рецидивом, обследованных на наличие мутаций резистентности, RAS выявлены в 60% ($n=9$) случаях. Чаще всего встречались RAS к ингибиторам NS5A (у восьми пациентов).

При сравнительной характеристике пациентов, достигших УВО и развивших рецидив, не выявлено различий по полу, возрасту, по степени фиброза, индексам FIB4, APRI, плотности печени, Алт, Аст, ЩФ, тромбоцитам ($p > 0,05$). Как в группе с УВО, так и в группе с рецидивом пациенты с циррозом печени составили около 30%. У пациентов с рецидивом субкомпенсированный цирроз наблюдался в 30% случаев (у двух пациентов), у пациентов с УВО только в двух процентах. Цирроз класса С не встречался. В группе с рецидивом достоверно выше был ИМТ ($p=0,04$) и наблюдалась тенденция к большей встречаемости СД2 типа ($\chi^2=3$; $p=0,09$) и ИМТ >25 ($\chi^2=3$; $p=0,07$). По встречаемости стеатоза печени различий не выявлено.

На основании полученных результатов сформулировано четвёртое положение.

Представлено два клинических случая неудачного лечения ХГС, которые демонстрируют, что в эпоху высокоэффективной терапии, специалисты, занимающиеся лечением гепатита С, всё ещё находятся в условиях, когда нужно анализировать огромное количество факторов медицинских и немедицинских, чтобы принять правильное решение по выбору оптимальной схемы. Необходимо учитывать аспекты личностного, клинического и социального положения больного, работать в условиях, зачастую не позволяющих проводить дорогостоящие анализы на наличие RAS.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты, получающие противовирусную терапию в современных условиях, характеризуются длительным сроком инфицирования (70% – более 10 лет) и высокой распространённостью коморбидности (92%). Прогностическая оценка 10 летней выживаемости на основании индекса Чарлсона без учёта патологии печени у половины пациентов до лечения оценивалась в 50%. У 50% определяется выраженный фиброз или цирроз печени, ассоциированный со сроком заболевания более 20 лет. Время от постановки диагноза до радикальной терапии у большей части пациентов (75%) составляет более трёх лет.
2. После эрадикации вируса регресс фиброза наблюдался у 35% пациентов чаще у лиц более молодого возраста, с отсутствием избыточной массы тела, стеатоза и низкой степени фиброза на старте ПВТ. Регресс цирроза наблюдался в 21% случаев. Прогрессирование ХГС до цирроза печени наблюдалось в 20% только у пациентов с выраженным фиброзом.
3. Определены оптимальные значения FIB4 и APRI, которые могли бы прогнозировать выраженный фиброз и цирроз печени у пациентов после успешной терапии при нормальных значениях АЛТ и АСТ. Для FIB4 оптимальное значение $\geq 2,4$ с чувствительностью 60% и специфичностью 91%. Для APRI $\geq 0,47$ с чувствительностью 60% и специфичностью - 92%.
4. В 30% случаев у пациентов с циррозом после достижения УВО наблюдалась отрицательная динамика в виде декомпенсации цирроза и развития ГЦК. Разработана шкала, предсказывающая больший риск неблагоприятных исходов ХГС, основанная на трёх факторах с присвоением баллов каждому фактору (MELD ≥ 10 на старте ПВТ-2 балла, плотность печени ≥ 30 Кпа на старте ПВТ- 1 балл и FIB-4 $\geq 3,25$ в точке УВО-1 балл). При сумме баллов 2 и более риск увеличивается.
5. Достижение УВО не исключает сохранение ВГС в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови. Частота скрытой HCV-инфекции составила 5,5%, её влияние на течение заболевания печени после достижения УВО не определено.
6. У пациентов с развитием рецидива после применения препаратов ПППД чаще по сравнению с достигшими УВО встречался избыточный вес и СД 2 типа. Мутации, ассоциированные с резистентностью к ПППД выявлены у 60% обследованных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени в точке УВО по предложенной шкале возможно определить повышенный риск отрицательной динамики в виде декомпенсации и развития ГЦК. Для пациентов с суммой баллов 2 и более следует чаще мониторировать уровень АФП, показатели функции печени и состояние ВРВ желудка и пищевода с проведением ФГДС.
2. У пациентов после терапии с нормальным значением АЛТ и АСТ может применяться индекс FIB4 с пороговым значением $\geq 2,4$ и APRI со значением $\geq 0,47$ для определения выраженного фиброза и ЦП.
3. Для пациентов с предикторами неэффективности терапии (избыточная масса тела, СД 2 типа), высокого риска неблагоприятных исходов ХГС, с низкой прогнозируемой выживаемостью в связи с коморбидным фоном следует выбирать новейшие пангенотипные препараты с высоким барьером резистентности, а у пациентов с отсутствием неблагоприятных предикторов и низкой степенью фиброза возможно применять более дешёвые генотип специфические схемы и препараты с более низким барьером резистентности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дземова, А.А. Хронический гепатит С в Российской Федерации после начала программы элиминации HCV-инфекции / А.А. Дземова, Р.А. Ганченко, Г.Ф. Трифонова, Е.В. Эсауленко // Гепатология и гастроэнтерология. - 2020. - Т. 4, № 2. – С. 165-170
2. Эсауленко, Е.В. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С / Е.В. Эсауленко, К.Е. Новак, В.В. Басина, А.А. Дземова, Р.А. Ганченко // Медицинский алфавит. - 2021. - № 1. - С. 66-70
3. Эсауленко, Е.В. Гепатит С в России и Северо-Западном федеральном округе: итоги первого этапа глобальной программы элиминации инфекции / Е.В. Эсауленко, А.А. Дземова, Г.Ф. Трифонова, А.Д. Бушманова, К.Е. Новак, С.В. Огурцова, М.Ю. Буцкая // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. -Т.13, № 3. – С. 40-51.
4. Эсауленко, Е.В. Анализ отдаленных результатов эффективной этиотропной терапии хронического гепатита С / Е.В. Эсауленко, А.А. Дземова, К.Е. Новак, А.Д. Бушманова, Ю.В. Останкова, Д.Э. Валутите, Ю.А. Черногуз, Е.Б. Зуева, Е.Б. Юшина, Н.В. Тюренкова // Терапия. - 2022. Т.3, № 55. – С. 50-56.
5. Эсауленко, Е.В. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с рецидивом HCV-инфекции с учётом мутаций резистентности / Е.В. Эсауленко, А.А. Дземова, К.Е. Новак, Д.Э. Валутите, Н.В. Тюренкова // В сборнике: Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы VIII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. - 2021. - С. 220-221.
6. Басина, В.В. Распространённость и влияние коморбидных состояний на течение хронических вирусных гепатитов / В.В. Басина, А.А. Дземова // В сборнике: Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы VIII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. - 2021. - С. 19-21

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АФП – альфа-фетопротеин
ВГС – вирус гепатита С
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ВРВП – варикознорасширенные вены пищевода
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
КИБ – клиническая инфекционная больница
НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НИИ – научно-исследовательский институт
ПВТ – противовирусная терапия
ПППД – препараты прямого противовирусного действия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СД – сахарный диабет
УВО – устойчивый вирусологический ответ
ХГС – хронический гепатит С
ЦП – цирроз печени
EASL – European Association for the Study of the Liver (Европейская ассоциация по изучению болезней печени)
F – стадия фиброза по шкале METAVIR
HCV – Hepatitis C Virus
RAS - resistance associated substitution (мутация, ассоциированная с лекарственной резистентностью)