

На правах рукописи

САРАНСКАЯ
Яна Евгеньевна

**ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ
ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ**

3.1.22 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – Киселева Любовь Михайловна – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты: **Азовцева Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ИМО ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»;**

Ковеленов Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, главный врач "Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ г. в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44, зал заседаний Ученого совета, ауд. 12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 и на сайте <http://1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.050.02
доктор медицинских наук, профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вирусный гепатит С по своей социально-экономической и медицинской значимости входит в число ведущих инфекционных заболеваний всего мирового сообщества (Ющук Н.Д. и др., 2013; Яковлев А.А. и др., 2015; Жданов К.В. и др., 2018; Лиознов Д.А. и др., 2019; Белозеров Е.С. и др., 2019; Ивашкин В.Т. и др., 2021; Михайлов М.И., 2021; Эсауленко Е.В. и др., 2021; WHO, 2020). По статистическим данным, выявляемость инфицированных за последние пять лет снизилась с 170-200 млн до 56,9 млн чел., но общее число выявленных пациентов остается значительным (Чуланов В.П. и др., 2018; Эсауленко Е.В. и др., 2021; Blach S. et al., 2020). Российская Федерация входит в первую десятку стран по уровню заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС) как среди взрослых, так и среди детского населения; экономический ущерб в 2019 г. от впервые выявленных случаев составил 1 792 327,7 руб. (Малеев В.В., 2016; Михеева М.А. и др., 2020; EASL, 2020). Латентное и субклиническое течение, большое количество неспецифических симптомов заболевания приводят к трудностям его диагностики, в связи с чем реальное количество инфицированных пациентов может быть в несколько раз больше объявленных цифр (Гусев Д.А. и др., 2020; Михайлов М.И., 2021).

В своем естественном течении у $\frac{1}{3}$ пациентов с ХГС без кофакторов риска через многолетний период после инфицирования развивается цирротическое изменение печени с трансформацией у 2-7 % в первичную гепатокарциному (David H., 2022). При коинфекции ВИЧ и хронической HCV-инфекции в 5,7 раза чаще возникает цирроз, в 5 раз выше частота развития летальных исходов (Прожерина Ю. и др., 2020). По другим данным, наиболее частой причиной смерти становится различная коморбидная патология, утяжеляющая течение основного заболевания (Жаров С.Н., 2019; Набатчикова Е.А. и др., 2020; Эсауленко Е.В. и др., 2021).

Арсенал лекарственных средств прямого противовирусного действия для лечения ХГС, разрешенных на территории РФ, с 2014 по 2020 г. расширен с 3 препаратов до 10 (Ганичева Л.М. и др., 2021; Гос. реестр лек. средств, 2022). В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 инфицированные вирусом гепатита С находились в группе риска по развитию летальных исходов, в связи с чем остро встал вопрос о доступности противовирусной терапии с высокой эффективностью и максимально короткими курсами проведения (Кравченко И.Э., 2018; Гусев Д.А. и др., 2020; Herta T. et al., 2021; Marjot T. et al., 2021).

Вирусные гепатиты приводят к нарушению обмена веществ, снижению содержания макро- и микроэлементов в организме, в том числе витаминов и в особенности метаболизируемых печенью, что способствует прогрессированию стадии фиброза (Хавкин А.И. и др., 2016; Ситников И.Г. и др., 2019; Румянцева Т.Д. и др., 2021). Основная цель противовирусной терапии состоит не только в эрадикации вируса гепатита С, но и в обеспечении обратной динамики фиброза печени, профилактике декомпенсированного цирроза и гепатокарциномы (ГЦК), восстановлении уровня витаминов, микроэлементов и обмена веществ в целом (Mandorfer M. et al., 2020).

Степень разработанности темы

Существенные успехи достигнуты в изучении таких аспектов HCV-инфекции, как **этиология** (Михайлов М.И. и др., 2021), **эпидемиология** (Шахгильдян И.В. и др., 2003; Гепатит С, ВОЗ, 2013; Барамзина С.В. и др., 2018; Пименов Н.Н. и др., 2018; Чуланов В.П. и др., 2018; Ющук Н.Д. и др., 2018; Лиознов Д.А. и др., 2020; Эсауленко Е.В. и др., 2021; Nelson P.K. et al., 2011), **патогенез** (Антонова Т.В. и др., 2015; Черепнин М.А. и др., 2022; Nicot F., 2009; Yamane D. et al., 2022); **клиническая картина** (Козлов К.В., 2015; Жданов К.В. и др., 2018; Гусев Д.А. и др., 2020; Rosen H., 2011; Zaltron S., 2012; Isakov V. et al., 2022); **диагностика** (Соринсон С.Н., 1998; Шувалова Е.П. и др., 2001; Ивашкин В.Т. и др., 2019; Михайлов М.И. и др., 2021), **этиотропное лечение** (Знойко О.О. и др., 2016; Ющук Н.Д. и др., 2017; Ивашкин В.Т. и др., 2019; Гусев Д.А. и др., 2020; Ганичева Л.М. и др., 2021; Zaltron S., 2012; Liang T.J., 2013; Isakov V. et al., 2022), **профилактика** (Онищенко Г.Г. и др., 2000; Покровский В.И. и др., 2018; Hagan H. et al., 2012).

Однако остается много нерешенных вопросов, связанных с хроническим гепатитом С, а именно:

- влияние преморбидного фона на возможные эффекты противовирусной терапии;
- структура и роль заболеваний, определяющих коморбидность и мультиморбидность, в восстановительном периоде ХГС после эрадикации вируса;
- методы лечения, направленные на инволюцию фиброза печени.

Цель исследования: изучить тенденции показателей здоровья в восстановительном периоде после этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Задачи исследования:

1. Оценить клиничко-лабораторный, инструментальный, мультиморбидный профили, пищевой и нутриентный статус у пациентов с хроническим гепатитом С в регионе с высоким риском влияния вредных факторов окружающей среды.
2. Изучить динамику фибротического процесса печени, метаболических нарушений при использовании комплексной терапии с включением нутриционной поддержки у больных хронической HCV-инфекцией при достижении устойчивого вирусологического ответа в раннем и отдаленном восстановительном периоде.
3. Оценить динамику качества жизни пациентов с хроническим гепатитом С до и после курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия в реальной клинической практике.
4. Оценить рентабельность применяемых схем терапии препаратами прямого противовирусного действия при сравнении с естественным течением хронического гепатита С.

Научная новизна

Впервые акцентировано внимание на факторы, способствующие повышенной распространенности хронического гепатита С в регионе, и преморбидный фон – широкое распространение на популяционном уровне доклинических форм иммуносупрессии и вирусов, вызывающих оппортунистические инфекции (простой герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, папилломавирус).

Произведен анализ факторов, благоприятно влияющих на состояние здоровья пациентов с хронической HCV-инфекцией в восстановительном периоде (витамино-минеральные комплексы, включающие жирорастворимые витамины, витамины группы В, С и биоэлементы Zn, Се, Fe).

Показан характер нарушений пищевого статуса при хроническом гепатите С.

Установлены тенденции к обратной динамике фиброза печени, увеличение 10-летней выживаемости, нормализация нутриентного статуса после курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия, повышение качества жизни пациентов с хроническим гепатитом С.

Проведенная впервые в регионе с использованием математического моделирования (модель Маркова) оценка экономической эффективности применяемых схем противовирусной терапии у пациентов с хронической HCV-инфекцией позволит с позиций рентабельности обосновать тактику наблюдения и лечения, оптимизировать доступность этиотропной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые дана оценка экзогенным факторам окружающей среды и социальному статусу населения Ульяновской области, влияющим на распространение ХГС, гемоконтактных инфекций и качество жизни в регионе.

Показана эффективность воздействия современной этиотропной терапии на вирусологическую, биохимические, клинические характеристики больных с хронической HCV-инфекцией с высоким критерием мультиморбидности. Доказана рациональность назначения нутриционной поддержки в комплексной терапии в восстановительном периоде после эрадикации вируса.

Доказана экономическая выгодность коротких (8-недельных) курсов этиотропной терапии комбинированными противовирусными препаратами в зависимости от стадии фиброза печени, генотипической характеристики вируса гепатита С, тяжести мультиморбидной патологии.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы выстроена с учетом сформулированных цели и задач. В исследовании использована общенаучная методология с применением сравнительных, статистических методов. Выполнен когортный проспективный и ретроспективный анализ с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов обработки данных. Представлено графическое изображение полученных материалов, выполнено математическое моделирование.

Положения, выносимые на защиту:

1. Высокую распространенность хронической HCV-инфекции, характеризующейся мультиморбидностью, в Ульяновской области определяют сложившиеся социально-экологические особенности региона.

2. Персонализированный подход к выбору схемы этиотропной терапии (генотип-специфичной или пангеномной) с учетом клинического профиля пациента позволяет снизить экономическую нагрузку на здравоохранение, повысить доступность противовирусной терапии.

3. Нутриционная поддержка (витаминно-минеральные комплексы и сипинг) больных хроническим гепатитом С, осуществляемая при достижении устойчивого вирусологического ответа, в комплексной терапии в ранний и поздний восстановительный период, повышает эффективность лечения и качество жизни пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационного исследования доложены на научных и научно-практических конференциях («Междисциплинарные вопросы терапии ВИЧ-инфицированных пациентов» (Ульяновск, 2018); VII Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Соматическая патология и репродуктивное здоровье» «COVID-19: влияние на соматическое и репродуктивное здоровье населения. Реабилитация» (Ульяновск, 2022)); курсах повышения квалификации врачей (Ульяновск, 2019, 2020, 2022), проведенных Ульяновским государственным университетом; днях специалиста-инфекциониста (Ульяновск, 2021), педиатра (Ульяновск, 2022); аспирантских чтениях (Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине» SIMS – 2021 (Самара, 2021)); круглых столах (Ульяновск, 2021, 2022).

Результаты, полученные в данном исследовании, внедрены в практическую деятельность врачей ООО «МЦ «Академия+», ГУЗ «Городская клиническая больница святого апостола Андрея Первозванного», учебный процесс кафедр терапевтического профиля Ульяновского государственного университета.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 1 методическое пособие для врачей, аспирантов, ординаторов и студентов; 9 статей в ведущих рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК Минобрнауки России.

Личный вклад автора в проведенное исследование

В ходе выполнения практического этапа диссертационного исследования автором выполнено более 600 исследований по эластометрии. Диссертант осуществлял непосредственное решение по выбору схемы противовирусной терапии с учетом клинического статуса пациента и адекватной фармакоэкономической составляющей, самостоятельно проводил составление баз данных, необходимых для обработки полученных результатов, статистический анализ, обобщение и оформление полученных результатов, формулировку заключений и выводов. Суммарный вклад автора в структуре диссертационного исследования составил более 90 %.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование представлено на 176 страницах печатного текста, из них 129 страниц основного текста, содержащего 47 рисунков и 20 таблиц. Работа состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений, а также 10 приложений, состоящих из 9 таблиц и 1 рисунка. Библиографический список содержит 307 источников (215 – отечественных и 92 – иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование проведено в период с 2018 по 2023 г. на кафедре инфекционных и кожно-венерических болезней Ульяновского государственного университета, клинической базе кафедры ООО «Медицинский центр «Академия», за время которого 326 пациентов с диагнозом ХГС в условиях стационара получили этиотропную терапию препаратами прямого противовирусного действия (ПППД). Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз ХГС, возраст старше 18 лет, определённая стадия фиброза печени; критерии исключения: декомпенсация цирроза с невозможностью стабилизации состояния пациента, класс С по Чайлду–Пью, для пациентов с ВИЧ-инфекцией – низкий уровень CD4-клеток и высокая вирусная нагрузка ВИЧ.

В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от применяемой схемы противовирусной терапии (ПВТ): 1-я группа – 209 чел., пролеченных препаратами дасабувир и омбитасвир + паритапревир / ритонавир (ДСВ; ОБМ+ПВТ/р); 2-я группа – 117 чел., получавших глекапревир + пибрентасвир (ГЛЕ+ПИБ). Мужчин – 180 чел. (55,21 %), женщин – 146 чел. (44,79 %). В возрастной структуре преобладали лица трудоспособного возраста, а именно 40-59 лет – 172 пациента (52,76 %). Больше число пациентов – 114 чел. (34,97 %) – имели предожирение (ИМТ 25-29,9 кг/м²); 103 пациента (31,59 %) – ожирение различной степени (ИМТ > 30,0 кг/м²). У 135 пациентов (41,41 %) стаж заболевания составлял менее 5 лет, при этом у обследуемых преобладали продвинутые стадии фиброза печени по шкале METAVIR: 111 чел. (34,05 %) со стадией фиброза F3 и 88 чел. (27,0 %) со стадией фиброза F4, с минимальной степенью биохимической активности. Сопутствующая патология диагностирована у 91,41 % пролеченных; число мультиморбидных заболеваний на одного пациента варьировалось от 1 до 19. Наблюдение в катамнезе 218 пациентов составляло от 6 месяцев до 3 лет.

В рамках дневного стационара пациенты были обследованы согласно стандартам и клиническим рекомендациям Минздрава России. Вместе с тем в соответствии с планом диссертационного исследования наблюдаемым произведена оценка нутриентного профиля (концентрация витаминов В₁, С, А, Е; биоэлементов: магний, калий, кальций, кобальт, медь, цинк, молибден, марганец); повторная оценка стадии фиброза печени путем комплексного фибросканирования в раннем и позднем восстановительном периоде. Проведено анкетирование пациентов до назначения ПВТ, при достижении непосредственного и устойчивого вирусологического ответа (УВО) и через 24 недели с использованием стандартизированного многофакторного метода исследования личности (Миннесотского многофакторного личностного опросника), методики определения качества жизни, разработанной ВОЗ. Осуществлено обследование доноров крови на гемоконтактные инфекции (определение антител и антигенов вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов, Эпштейна–Барр-вируса, цитомегаловируса, папилломавируса, HTLV-I и HTLV-2, парвовируса), проведена оценка блеббинга (начального, суммарного, терминального), и анкетирование по диагностике иммунологической недостаточности при иммуно-эпидемиологических

исследованиях взрослого населения (Петров Р.В., Орадовская И.В., 1987). Произведен расчет фармако- и клинико-экономической эффективности ПППД с построением марковской модели.

Статистическая обработка проведена с использованием критерия Стьюдента, отношения шансов, χ^2 -квadrата МакНемора, U-критерия Манна–Уитни, W-критерия Вилкоксона, ϕ -критерия углового преобразования Фишера через функцию \arcsin , дисперсионного анализа Фишера. Для подсчета статистического критерия значимости использован «Калькулятор расчета статистической значимости различий». Показатели представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка репрезентативности; также рассчитана медиана. Различие считали статистически значимым при критическом уровне значимости $p < 0,05$ (p – доверительная вероятность). Графическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ EXCEL. Набор и корректура текста, графические изображения выполнены с использованием программ Microsoft Word 2016 и Microsoft Excel 2016 в операционной оболочке Windows 14.

Результаты собственных исследований

Ульяновская область относится к регионам, неблагоприятным по социально-экологическим характеристикам, в значительной степени отражающимся на функции иммунной системы. Повышенный риск иммуносупрессирующего действия вредных факторов окружающей среды в регионе имеет комплексный характер:

1. Расположение области в пределах бассейна реки Волги, качество воды в которой не соответствует санитарно-экологическим нормам и характеризуется диффузной техногенной нагрузкой на окружающую среду, в особенности по жидким стокам (Белоусова А.П. и др., 2020). Основными загрязняющими веществами бассейна Куйбышевского водохранилища являются соединения Mn и Cu, трудно- и легкоокисляемые органические соединения. В области сформировались условия для загрязнения атмосферного воздуха, наибольшее число которых приходится на город Ульяновск (40,25 %) (О состоянии и охране окр. среды Ул. обл. в 2021 г.: Гос. докл., 2022). Состояние почвы в области характеризуется превышением показателей по микробиологическим и санитарно-химическим критериям (О состоянии сан.-эпид. благ. нас. в Ул. обл. в 2020 г.: Гос. докл., 2021).

2. Функционирование с 1966 г. в пригородной зоне города Димитровграда полигона по захоронению жидких радиоактивных отходов. Наличие НИИАР, производящего около 50 видов отходов разной степени опасности, в том числе радиоактивных, значительное количество которых закачивается в насыщенные водой слои грунта.

3. Захоронение 559 тыс. м³ жидких отходов на глубине 1500 м. В 1990-е гг., по данным экологического правового центра «Беллона», было залито несколько сотен тонн нерадиационных ядохимикатов (Киреева А., 2020).

4. Загрязнение склона Соловьева оврага долгоживущими радионуклидами Ra-226 и продуктами его распада (Козлова В.В., 2010).

5. Повышенные уровни радионуклидов Cs-137, K-40, Ra-226, Th-232 в зоне загрязнения (Карсунский, Инзенский, Вешкаймский районы, общая площадь

110 000 га) радиацией после Чернобыльской аварии, несмотря на нормальные значения радиационного фона в области (Козлова В.В., 2010; Чураков Б.П. и др., 2022).

Таким образом, сочетанное действие вредных факторов атмосферного воздуха, водных источников региона и последствий радиационной нагрузки определяет экологическое неблагополучие Ульяновской области.

В нашем исследовании блеббинг являлся оценочным показателем универсального биологического феномена, определяющего фазу от нормально функционирующей клетки до апоптоза под влиянием интоксикаций, радиационного воздействия, действия вирусов. В качестве оценочного критерия использовано два показателя – число лимфоцитов в начальной стадии и число клеток, находящихся в терминальном блеббинге. В качестве контрольных приняты данные, полученные Ю.С. Винник и др. (2020) в экологически чистом регионе г. Красноярска (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели блеббинга лимфоцитов у практически здоровых жителей г. Ульяновска

Показатели блеббинга	Контрольная группа (Винник Ю.С., 2020) Me (min; max)	Жители г. Ульяновска Me (min; max)	p
Начальный	7,2 (5,4; 79)	12,8 (9,6; 14,0)	≤ 0,05
Терминальный	2,5 (1,0; 3,3)	7,3 (5,6; 8,7)	≤ 0,05
Суммарный	10,6 (7,2; 11,5)	18,8 (12,9; 21,1)	≤ 0,05
Примечание – Достоверность различий (p) рассчитывалась с помощью U-критерия Манна–Уитни.			

Особого внимания с позиций актуальности исследования заслуживает тот факт, что показатели состояния окислительного стресса у жителей региона превышали аналогичные значения у населения экологически благоприятных районов.

Изучены синдромы иммунологической недостаточности, встречающиеся в виде донозологических форм клиники дисфункции иммунной системы в 67,77 % случаев и проявляющиеся в виде инфекционного (58,5 %), аллергического (35,3 %), аутоиммунного (6,09 %) синдромов и синдрома сопутствующих хронических заболеваний (15,8 %).

Не менее острой проблемой здравоохранения Ульяновской области является повышенный уровень распространения инъекционной наркомании (нет ни одного района области без данных о потреблении; уровень заболеваемости в 2019 г. – 206,7 на 100 тыс. населения) в связи с прохождением через регион трафика наркотиков из Афганистана в Европу (О состоянии сан.-эпид. благ. нас. в Ул. обл. в 2020 г.: Гос. докл., 2021), что является движущим фактором повышения заболеваемости гемоконтактными инфекциями (рис. 1).

Полагаем, что применительно к Ульяновской области факторы окружающей среды, социально-экономические (отрицательный демографический прирост, преждевременная смертность населения, рост процента людей с доходами ниже прожиточного минимума, снижение числа медицинских сотрудников и, как следствие, проблема доступности медицинской помощи населению) и санитарно-

гигиенические факторы (промышленная специализация региона) являются критическими точками, определяющими негативные показатели общественного здоровья и качества жизни населения и формирующими, в частности, мультиморбидность и прогрессивность течения ХГС.

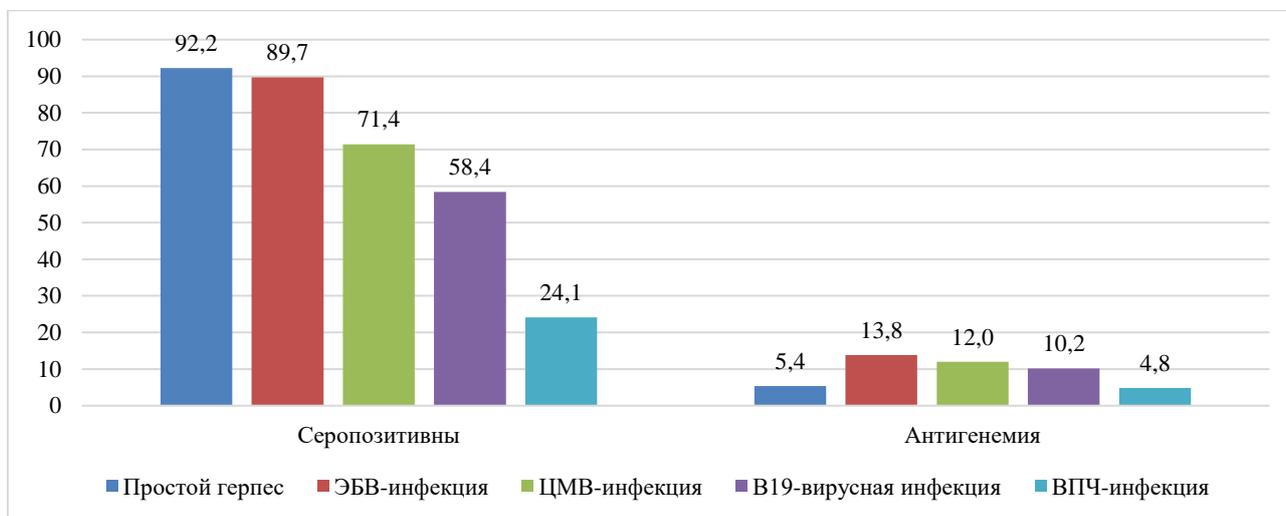


Рисунок 1 – Серопозитивность и наличие возбудителя ряда условно патогенных инфекций в крови практических здоровых жителей (доноры крови) г. Ульяновска (обозначения: ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; ЦМВ – цитомегаловирус; ВПЧ – вирус папилломы человека с онкогенным потенциалом) (%)

Уровень заболеваемости ХГС на территории Ульяновской области неравномерен, в 2020 г. он варьировался от 3,11 до 33,2 на 100 тыс. населения (рис. 2).

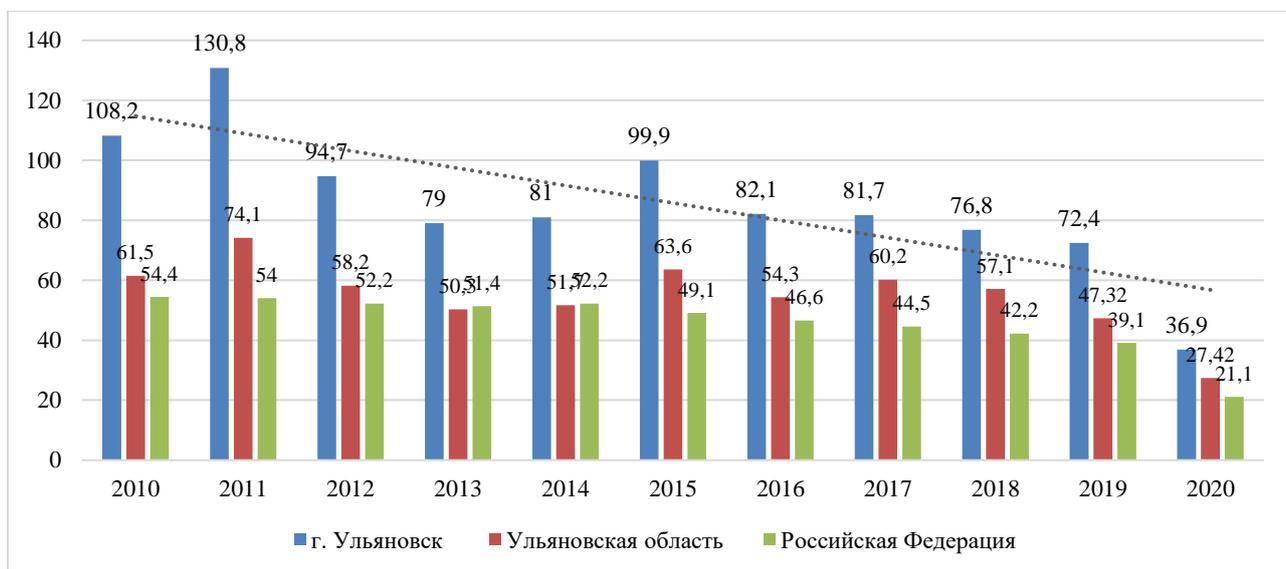


Рисунок 2 – Заболеваемость впервые выявленными хроническими вирусными гепатитами в г. Ульяновске и Ульяновской области в сравнении с РФ (на 100 000 населения)

По сравнению с Российской Федерацией в регионе регистрируются более низкие показатели острых форм гепатита С и более высокие – хронических. Причина видится в недостаточной выявляемости острых форм в области, что, по нашему мнению, может быть связано с особенностями течения острой стадии инфекционного процесса у населения области из-за высокого риска супрессирующего влияния на иммунный статус вредных факторов окружающей среды.

Отмечена положительная динамика в виде снижения зарегистрированных случаев хронической HCV-инфекции с 6687 в 2015 г. до 5625 в 2021 г. (хотя нельзя исключить снижение выявляемости в связи с начавшейся в 2020 г. эпидемией коронавирусной инфекции, обусловившей уменьшение объема обращаемости по хронической патологии).

По проведенным нами расчетам, лидирующим генотипом вируса гепатита С в области является генотип 1, с преобладанием в 8 раз генотипа 1b, на долю генотипа 3 приходится треть от общего числа инфицированных, генотипа 2 – всего 6,82 %. В зависимости от стадии фиброза отмечается преобладание пациентов без нарушения гистологической структуры ткани печени, в практически равном соотношении представлены пациенты с продвинутой стадией заболевания F4 и с начальными изменениями (стадия фиброза F2 по шкале METAVIR), наименьшее количество пациентов приходится на стадию фиброза F3 (рис. 3).

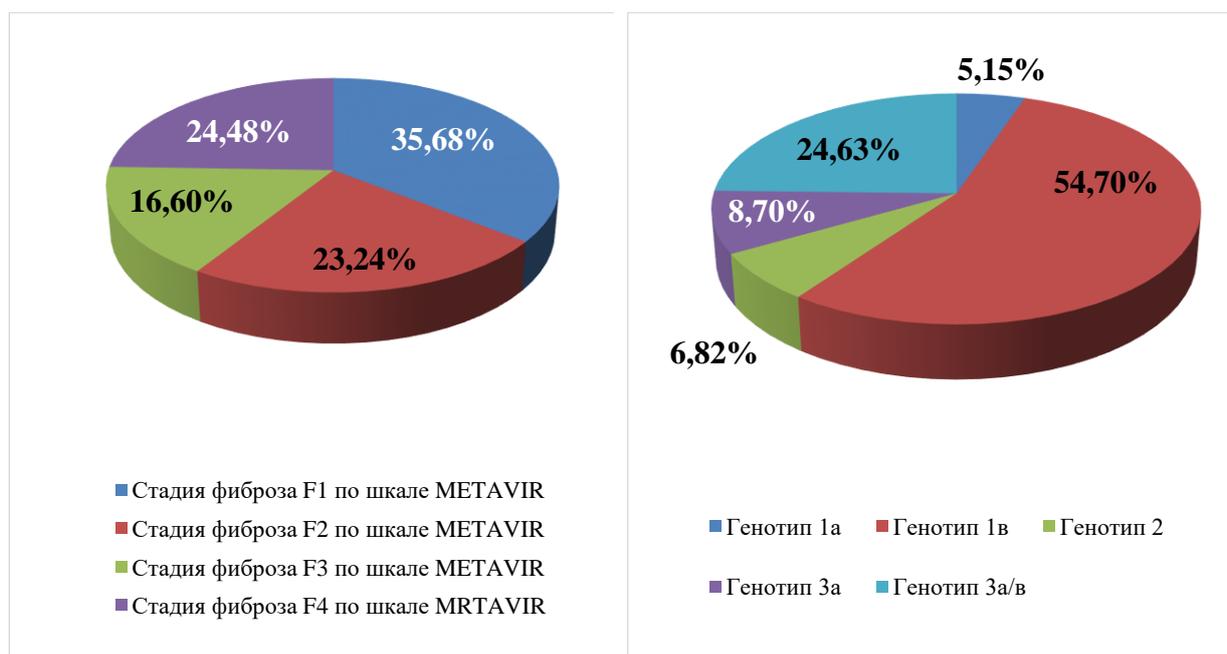


Рисунок 3 – Распределение пациентов с ХГС в Ульяновской области по стадиям фиброза печени и генотипам вируса гепатита С

Профиль пациентов с ХГС в Ульяновской области представлен в таблице 2. Число неотвечиков на предшествующие курсы ПВТ пегелированным интерфероном в сочетании с рибавирином по предварительным расчетам составило 538 чел.

Таблица 2 – Профиль пациентов с ХГС в Ульяновской области

Стадия фиброза по шкале METAVIR	Генотип 1a	Генотип 1b	Генотип 2	Генотип 3a	Генотип 3a/b
F1	103	1098	137	175	494
F2	67	715	89	114	322
F3	48	511	64	81	230
F4	71	753	94	120	339

Перед стартом ПВТ независимо от возраста, стадии фиброза печени у каждого пациента был оценен соматический профиль, выполнен анализ сопутствующей патологии на основании выписки из амбулаторной карты с уточненными диагнозами пациента, осмотра терапевта, консультации узких специалистов, а также инструментальных методов диагностики. Сопутствующая патология выявлена у 298 пациентов (91,41 %) из общей когорты наблюдаемых. В 1-й группе пациентов, пролеченных ДСВ; ОБМ+ПВТ/р, частота встречаемости коморбидной и мультиморбидной патологии составила 89,47 % (преобладала у женщин – 90,81 %, $p > 0,05$). Во 2-й группе, получавшей ГЛЕ+ПИБ, коморбидная патология выявлена у 94,87 % пациентов, в практически равном соотношении у мужчин – 95,65 % и женщин – 93,75 % ($p > 0,05$). Коморбидные и мультиморбидные патологии в зависимости от системы органов представлены на рисунке 4.

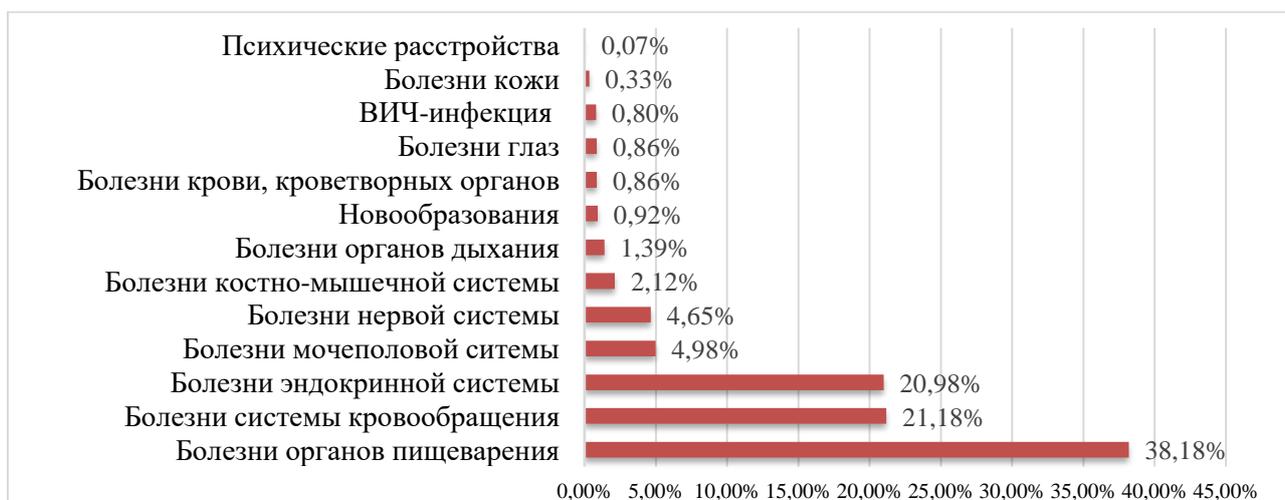


Рисунок 4 – Частота встречаемости мультиморбидных заболеваний у пациентов с ХГС, прошедших курс противовирусной терапии

У каждого 4-го пациента диагностировано от 2 проявлений метаболического синдрома: в 1-й группе обследуемых выявлено 43,6 % случаев (у мужчин – 46,45 %, у женщин – 44,82 %); во 2-й группе – 36,32 % случаев (соответственно 37,38 % и 35,15 %). Метаболический синдром был представлен главным образом избыточной массой тела и ожирением: в 1-й группе наблюдаемых – в 14,69 % случаев (у мужчин – 16,25 %, у женщин – 14,46 %); во 2-й группе – в 14,0 % (соответственно 15,2 % и 12,6 %). На 2-м месте по распространенности в 1-й группе регистрировалась артериальная гипертензия – 10,54 % случаев (у 11,08 % женщин и 10,98 % мужчин); во 2-й группе – неалкогольная жировая болезнь печени

(НАЖБП) различной степени выраженности – 7,65 % случаев (у мужчин – 8,1 %, у женщин – 7,16 %). На 3-м месте в 1-й группе диагностирована НАЖБП – 9,53 % (у мужчин – 10,52 %, у женщин – 9,4 %), во 2-й группе – артериальная гипертензия – 5,12 % (у женщин – 7,51 %, у мужчин – 3,11 %).

У пациентов с хронической HCV-инфекцией установлена взаимосвязь между спектром мультиморбидной патологии и индексом массы тела, с увеличением которого растет число сопутствующих заболеваний, а также прогрессирует стадия фиброза (табл. 3).

Таблица 3 – Характеристика больных ХГС по ИМТ, стадии фиброза печени и количеству сопутствующих заболеваний

№ группы	ИМТ, кг/м ² (M±m)	Стадия фиброза печени по шкале METAVIR (M±m)	Количество сопутствующих заболеваний (M±m)	p
1	22,45 ± 1,78	2,4 ± 1,23	1-10 (2,87 ± 2,07)	
2	27,19 ± 1,22	2,84 ± 1,13;	1-17 (4,68 ± 3,0)	< 0,05
3	33,97 ± 4,04	3,11 ± 0,99	2-19 (6,67 ± 3,16)	< 0,05
Примечание – Проведено сравнение показателей 2-й и 3-й групп с соответствующими показателями 1-й группы пациентов.				

Исходя из индекса массы тела и вне зависимости от получаемой схемы ПВТ пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты с нормальной массой тела (ИМТ 18-24,9 кг/м²), средний возраст – 45,73 ± 11,0 года; 2-я группа – пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²), средний возраст – 49,22 ± 11,4 года; 3-я группа – пациенты с различной степенью ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²), средний возраст – 51,33 ± 11,55 года. Число сопутствующих заболеваний, приходящихся на одного пациента из 1-й группы, варьировалось от 1 до 10 (2,87 ± 2,07) и в общей сложности составляло 224 патологии; на одного человека из 2-й группы приходилось от 1 до 17 (4,68 ± 3,0) заболеваний, общее количество которых равнялось 552 (ОШ = 3,728; 95 % ДИ: 2,692-5,162); у пациентов 3-й группы количество нозологий менялось от 2 до 19 (6,67 ± 3,16) и составляло 680 (ОШ = 3,970; 95 % ДИ: 2,850-4,529).

Имеются публикации, подтверждающие связь между числом сопутствующих заболеваний и стадией фиброза печени (Эсауленко Е.В. и др., 2021), что нашло подтверждение в полученных нами данных: с увеличением массы тела наблюдалось прогрессирование стадии фиброза печени по шкале METAVIR. Пациенты с продвинутыми стадиями фиброза печени (F3, F4 по шкале METAVIR) в 1-й группе составляли 48,72 % (по каждой из стадий F3 и F4 – 24,36 %), во 2-й группе – 64,41 % (F3 – 26,27 % и F4 – 38,14 %), в 3-й группе – 73,52 % (27,45 % и 46,08 % соответственно) (p < 0,05), что расценивается как один из негативных факторов, влияющих на мультиморбидность.

Выявлено положительное влияние ПППД на состояние здоровья пациентов вне зависимости от стадии фиброза печени и других факторов риска неблагоприятного течения болезни (избыточная масса тела, предшествующий опыт этиотропной терапии, закончившийся неудачей, мульти- и коморбидная патология) в виде снижения активности биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТП)

($p < 0,05$) и улучшения показателей метаболического обмена (уменьшение уровня глюкозы и холестерина) ($p < 0,05$). Наблюдаемый при этом рост ЩФ ($p < 0,05$), по-видимому, связан с приемом препаратов прямого противовирусного действия. Установлен также прирост уровней тромбоцитов и протромбина, что особенно важно у пациентов с циррозом печени ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе терапевтических эффектов используемых схем лечения выявлены следующие различия:

- при лечении ДСВ; ОБМ+ПВТ/р диагностировано лучшее снижение показателей цитолиза (активность АЛТ снизилась в 5,48 раза, АСТ – в 5,8 раза) и ГГТП (в 4,4 раза) при 4 стадии фиброза печени по шкале METAVIR, чем при использовании комбинированного препарата ГЛЕ+ПИБ и в сравнении с 3 стадией фиброза независимо от схемы противовирусной терапии;

- при использовании ГЛЕ+ПИБ по сравнению с ДСВ; ОБМ+ПВТ/р прирост уровня протромбина и числа тромбоцитов (в 1,29 раза) более значим на продвинутых стадиях фиброза печени.

Препараты прямого противовирусного действия доказали свою эффективность и безопасность. Все пациенты завершили полный курс этиотропной терапии, несмотря на тяжесть течения ХГС и мультиморбидный статус, с достижением УВО через 12-96 недель. Из исследования были исключены 5 пациентов, не завершивших терапию по личным причинам, не связанным с назначением ПППД. Нежелательных эффектов, которые привели бы к отмене противовирусной терапии, не наблюдалось. В ходе лечения у 20 чел. (6,44 %) возникали жалобы различного характера, связанные с назначенными ПППД: на боль в эпигастрии и мезогастррии (25 %) (жалобы отмечались у пациентов с язвенной болезнью желудка в анамнезе), головную боль (65 %), общую слабость, повышенную утомляемость (49 %), сонливость (30 %).

У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, выявлено снижение качества жизни, связанное не только с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования, но и с восприятием самой болезни. Отрицательное влияние на психологическое здоровье было обусловлено стигматизацией больных, наличием жалоб психосоматического характера, заикленностью на болезни, некоммуникабельностью и замкнутостью.

Нами проведено анкетирование с помощью стандартизированного многофакторного метода исследования личности (Миннесотского многофакторного личностного опросника), методики определения качества жизни, разработанной ВОЗ, трех групп пациентов (по 100 анкетированных): 1-я группа тестировалась перед стартом ПВТ ПППД; 2-я группа (в нее входили пациенты, получившие непосредственный вирусологический ответ) – по окончании терапии; 3-я группа (наблюдаемые во время катамнеза) – через 24 недели после окончания терапии.

Исследование личности пациентов стандартизированным многофакторным методом проведено по шкалам лжи, достоверности, коррекции, сверхконтроля, пессимистичности, эмоциональной лабильности, импульсивности, мужественности / женственности, ригидности, тревожности, индивидуалистичности, оптимистичности, социальной интроверсии. Динамика показателей изучаемых шкал представлена на рисунке 5, интерпретация дана в баллах.

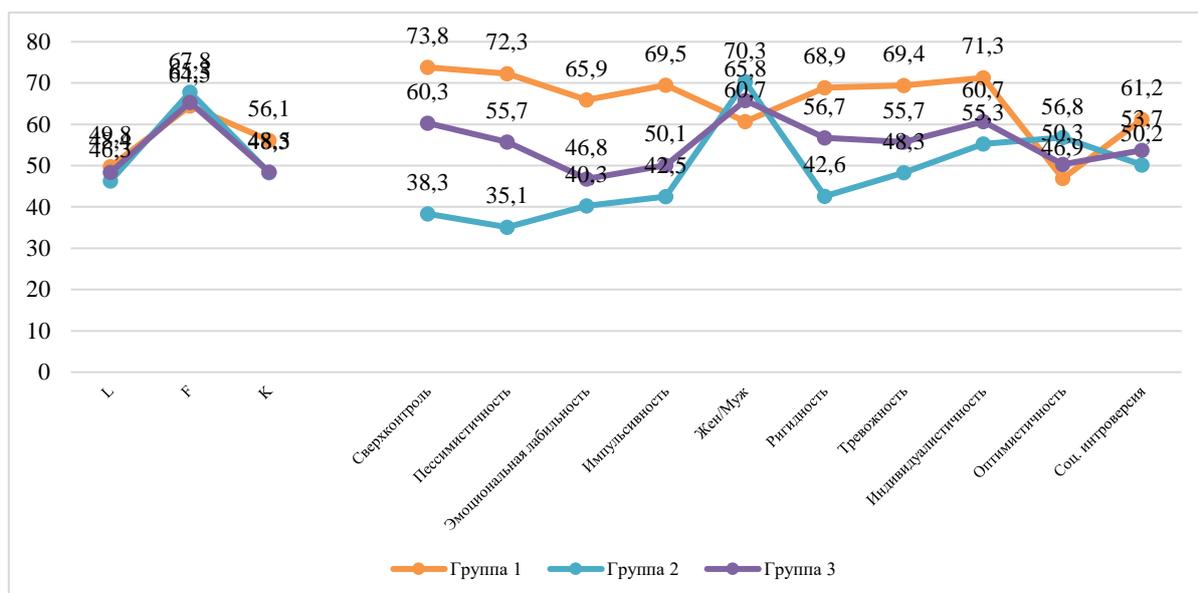


Рисунок 5 – Личностный профиль пациентов, оцененный по стандартизированному многофакторному методу (обозначения: L – ложь, F – достоверность, K – коррекция)

В 1-й группе опрошенных выявлены завышенные показатели по сверхконтролю, пессимистичности, эмоциональной лабильности, импульсивности, ригидности и индивидуалистичности. Данные изменения интерпретированы как заикленность на болезни, замкнутость, некоммуникабельность, чувство обиды, развитие психосоматических расстройств. Также диагностированы сниженные показатели по шкалам оптимистичности и мужественности / женственности, что связано с инфицированием вирусом гепатита С. Во 2-й группе пациентов с высокой степенью доказательности выявлено снижение показателей по шкалам ипохондрии, сверхконтроля, депрессии, эмоциональной лабильности, ригидности, тревожности и импульсивности, а также повышение показателей женственности / мужественности и оптимистичности (критерий Стьюдента, $p \leq 0,05$), что можно объяснить эйфоричным состоянием после окончания ПВТ, уменьшением проявлений навязчивых мыслей о болезни, страха инфицирования близких. Через 24 недели после достижения устойчивого вирусологического ответа (3-я группа) отмечалось возрастание показателей, отвечающих за депрессивно-ипохондрический, астено-вегетативный и тревожный настрой пациента, но сохранялась более выраженная эмоциональная устойчивость.

Методика определения качества жизни, разработанная ВОЗ, построена на самооценке общего качества жизни, состояния здоровья, физической и психологической сфер, независимости, подвижности, способности выполнять повседневные дела, зависимости от препаратов, способности к работе, социальных отношений, окружающей среды, возможности обучения, отдыха, развлечений, а также духовной сферы.

Перед стартом ПВТ у пациентов отмечены более низкие показатели качества жизни по сравнению с другими группами. Наиболее высокие показатели выявлены во 2-й группе ($p \leq 0,05$), что можно объяснить эмоциональным подъемом, связанным с достижением непосредственного вирусологического ответа и

окончанием приема препаратов (акцентируем внимание на более высоком показателе зависимости от лекарственных средств в данной группе анкетированных). В 3-й группе опрошиваемых установлено незначимое снижение показателей качества жизни ($p > 0,05$) по сравнению со 2-й группой, но превышение по сравнению с 1-й ($p \leq 0,05$), что может быть связано с нормализацией эмоционального фона пациентов при достижении УВО 24. Кроме того, в 3-й группе пациентов отмечено повышение показателей духовной сферы, возможности приобретения новых навыков, финансовой сферы, транспорта (рис. 6). Данную положительную динамику объясняет более высокая социальная и трудовая активность пациентов после излечения – часть респондентов трудоустроились и изменили социальный статус.

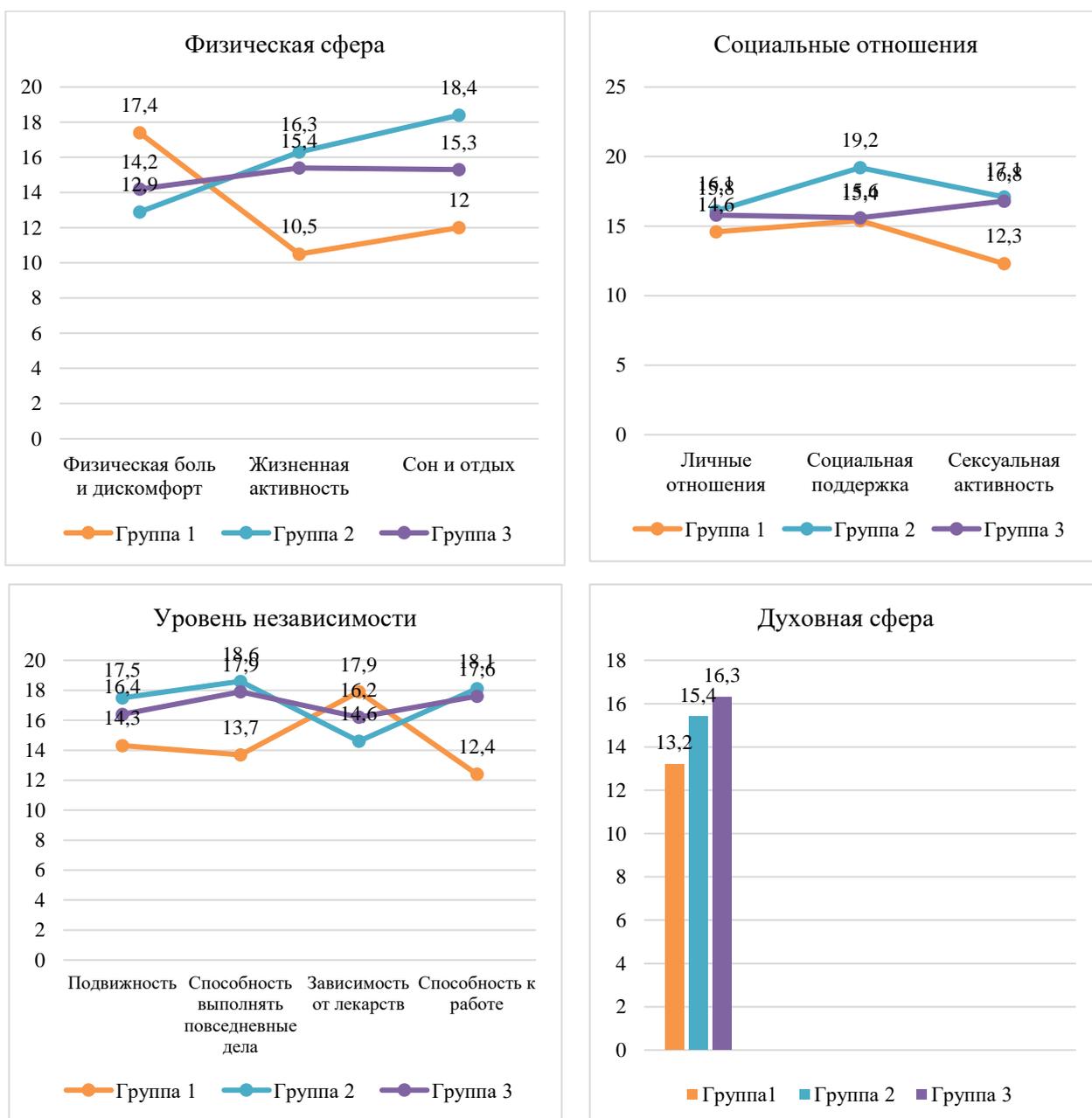
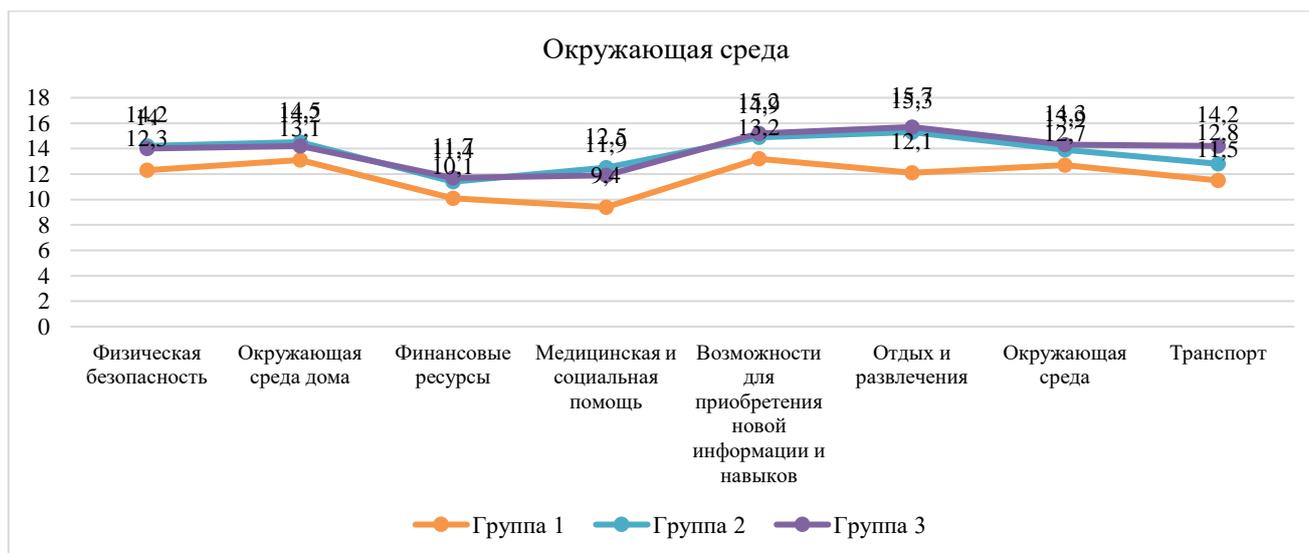
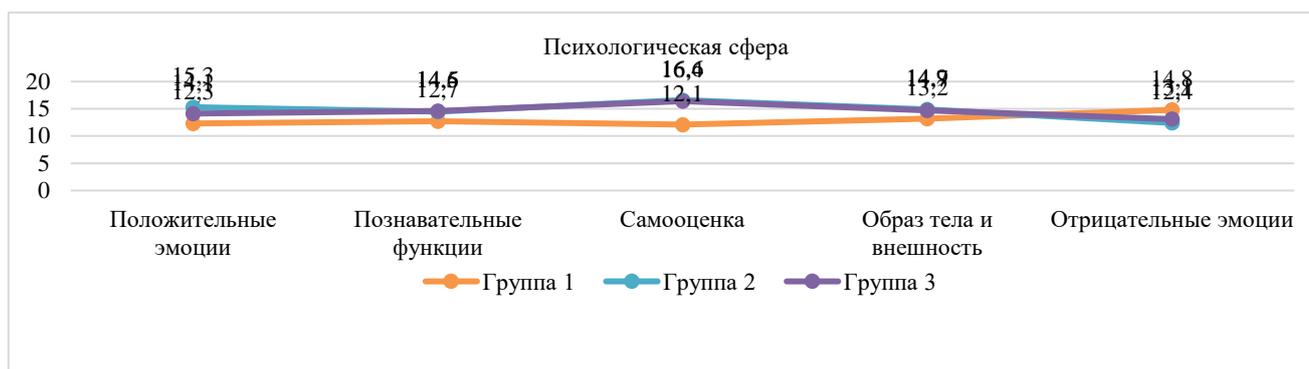


Рисунок 6 – Качество жизни сравниваемых групп пациентов



Продолжение рисунка 6

При исследовании качества жизни выявлены взаимосвязи между его оценкой (более низкой) и значениями лабораторных и инструментальных маркеров, а именно тромбоцитопенией, высокими уровнями аминотрансфераз, вирусной нагрузки, стадией фиброза печени F4 по шкале METAVIR (дисперсионный анализ Фишера, $p \leq 0,05$). Назначение этиотропной и патогенетической терапии ХГС способствовало улучшению качественных характеристик уровня жизни излеченных больных за счет стабилизации эмоционального фона и улучшения результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, что согласуется с мнением других авторов.

Отдельное внимание уделено возможностям и преимуществам нутриентной терапии в восстановительном периоде у пациентов после элиминации вируса. У обследованных выявлено снижение уровня витамина С с $1,04 \pm 0,46$ до $0,84 \pm 0,49$ мг/дл ($p \leq 0,05$); увеличение концентрации витаминов А с $0,23 \pm 0,31$ до $0,34 \pm 0,41$ мг/л ($p \leq 0,01$), В₁ с $10,88 \pm 3,74$ до $12,09 \pm 5,5$ мкг/мл ($p \leq 0,05$) и Е с $3,84 \pm 6,31$ до $5,37 \pm 6,01$ нг/л ($p \leq 0,01$). В отношении микро- и макроэлементов в крови диагностировано увеличение содержания Na с $148,2 \pm 50,0$ мг/л до курса ПВТ до $160 \pm 70,0$ мг/л по истечении 3 месяцев с момента завершения терапии ПППД ($p \leq 0,05$), Mg с $691,7 \pm 394,3$ до $815 \pm 340,0$ мкг/л ($p \leq 0,01$), Mn с $845,0 \pm 637,3$ до 890 ± 1180 нг/л ($p \leq 0,05$), Co с $28,2 \pm 63,3$ до $72,5 \pm 116,0$ нг/л ($p \leq 0,01$), Zn с $1,5 \pm 1,7$ до $1,6 \pm 2,7$ мг/л ($p \leq 0,05$).

У 67 % обследуемых отмечено увеличение показателя «объем туловища», в то время как у 19 % – его уменьшение (ф-критерий углового преобразования Фишера, $p \leq 0,05$). Увеличение данного показателя превышало меру интенсивности уменьшения от 1,5 до 2 см соответственно ($p \leq 0,05$). У 76 % пациентов индекс «талия / бедро» изменился в направлении увеличения, в то время как у 19 % диагностировано его уменьшение ($p \leq 0,05$).

Для определения энергопотенциала и значений обменно-энергетических процессов использовали индекс Робинсона (показатель резерва), который характеризует систолическую работу сердца на высоте физической нагрузки. По нашим данным, в группе пролеченных пациентов уровень обменно-энергетических процессов организма интенсивнее изменялся в направлении уменьшения. Интенсивность уменьшения показателя резерва превышала аналогичную меру увеличения (медианы абсолютных приращений с 17,2 до 2,7 усл. ед., $p \leq 0,05$). Снижение уровня индекса Робинсона у обследованных было обусловлено расширением пищевого рациона. После прекращения лечения пациенты перестали соблюдать диету, снизили уровень физической активности.

В ходе выполнения исследования было получено свидетельство обратной динамики фиброза печени после завершения курса противовирусной терапии ПППД и восстановительного периода от 1 до 36 месяцев. Лучшие показатели инволюции фиброза, несмотря на продвинутые стадии заболевания (F3 и F4 по шкале METAVIR), диагностированы у пациентов, получавших в восстановительный период комплекс поливитаминов (жирорастворимые витамины, витамины группы В и витамин С) и микроэлементов (Zn, Fe, Se) (рис. 7).

Данные пациенты были разделены на 2 группы. В первую вошли 50 пациентов, получавших в восстановительном периоде витаминно-минеральный комплекс, содержащий витамины А, Е, D, К, С, группы В и микроэлементы Zn, Se, Fe: 20 пациентов со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR, 15 чел. – с F3, 10 чел. – с F2 и 5 пациентов – с F1. Контрольную группу составили 35 пациентов, не использующих в восстановительном периоде витаминно-минеральный комплекс: 15 чел. – с F4, 12 чел. – с F3, 7 чел. – F2 и 1 пациент – с F1. Отметим, что обратная динамика фиброза повышает 10-летнюю выживаемость пациентов.

Таким образом, уменьшилось число пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени: со стадией F4 по шкале METAVIR с 35 (41,18 %) до 7 чел. (8,24 %), со стадией F3 с 27 (31,76 %) до 15 чел. (17,65 %). При этом увеличилось количество пациентов с отсутствием фиброза с 6 (7,06 %) до 42 наблюдаемых (49,41 %), а также доля пациентов с F2 с 17 (20,0 %) до 21 чел. (24,71 %).

Для оценки результатов фармакоэкономического анализа было проведено фармакоэкономическое моделирование, отражающее весь путь пациента из первоначального состояния (до лечения) до точки выхода (связанной или с развитием летального исхода, или с выздоровлением после назначения лекарственного препарата).

При расчете бремени хронического гепатита С в Ульяновской области учитывались: прямые затраты, связанные с лечением в рамках программы; самостоятельное обследование пациента для уточнения диагноза перед направлением на специализированную терапию, не входящее в ОМС; затраты на медицинскую помощь, осуществляемую в рамках дневного стационара; затраты,

связанные со стационарным лечением у пациентов с компенсированным, декомпенсированным циррозом печени; выплаты по листку нетрудоспособности; затраты на лечение пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Не учитывались не прямые затраты и затраты, связанные с нахождением пациента в дневном стационаре, когда не требовалось открытия листка временной нетрудоспособности.

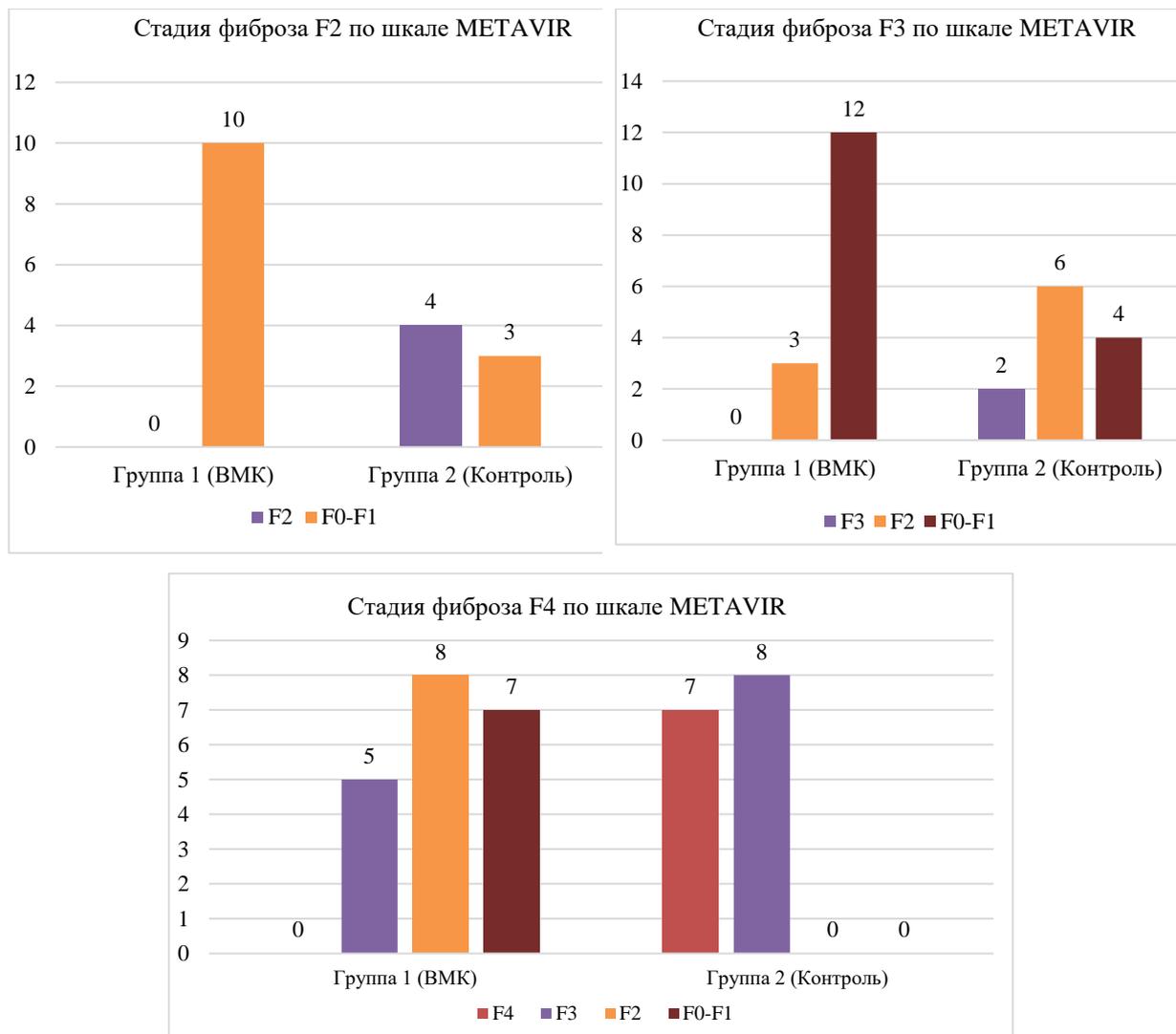


Рисунок 7 – Динамика фибротического процесса в зависимости от назначения витаминно-минерального комплекса (обозначения: ВМК – витаминно-минеральный комплекс; F0-F1, F2, F3, F4 – стадии фиброза печени по шкале METAVIR)

При отсутствии терапии в течение 1 года затраты на 3 стадию фиброза могут увеличиться на 4 364 955,6 руб., а на 4 стадию по шкале METAVIR – на 7 733 622,27 руб.

Предложена универсальная марковская модель динамики состояний пациента с ХГС до и после курса противовирусной терапии ПППД (рис. 8).

На основании расчетов, проведенных с использованием предложенной модели, доказана экономическая рентабельность применяемых схем терапии по

сравнению с естественным течением хронического гепатита С к 2035 г.: ДСВ; ОБМ+ПВТ/р – на 588 092 131 руб. и ГЛЕ+ПИБ – на 1 162 265 491 руб. (рис. 9).



Рисунок 8 – Марковская модель динамики состояний пациентов с ХГС

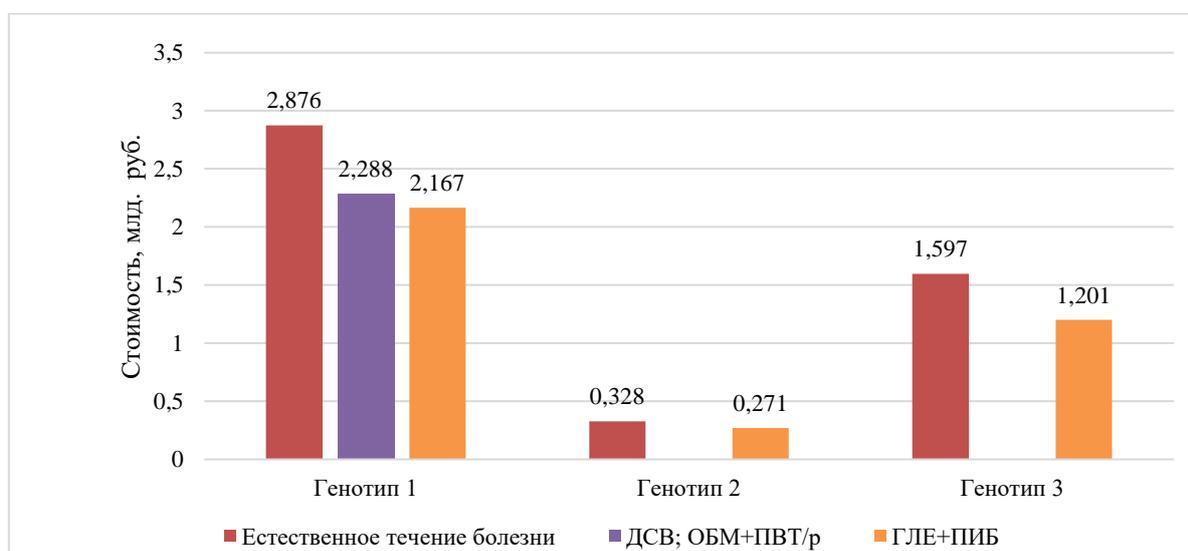


Рисунок 9 – Экономическая выгода терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия

Назначение схемы ДСВ; ОБМ+ПВТ/р в качестве этиотропной терапии приводит к снижению числа пациентов с 4 стадией фиброза печени по шкале METAVIR на 61,06 %, возможных декомпенсаций цирроза на 87,27 %, ГЦК на 67,96 %; при использовании ГЛЕ+ПИБ (с учетом всех генотипов вируса гепатита С) возможно прогнозирование снижения числа продвинутых стадий фиброза и цирроза печени на 59,23 %, декомпенсации на 89,95 %, ГЦК на 65,15 % (при аналогичном

распределении выборки, применяемой в нашем исследовании). Схема ДСВ; ОБМ+ПВТ/р является более экономически выгодной для пациентов с генотипом 1, в особенности с генотипом 1b, начальными стадиями фиброза печени (F0-F2 по шкале METAVR), без предшествующего курса противовирусной терапии в анамнезе, закончившегося неудачей. Рациональное использование бюджета поможет увеличить количество пролеченных пациентов за счет средств ОМС, тем самым повышая доступность препаратов прямого противовирусного действия в качестве этиотропной терапии ХГС.

Таким образом, HCV-инфекция в Ульяновской области приобрела черты патологии с тенденцией к росту хронических форм с высоким индексом мультиморбидности, что обусловлено отрицательным воздействием социальных факторов (демографическая депопуляция, рост доли лиц с доходами ниже прожиточного минимума, снижение доступности медицинской помощи в связи с уменьшением числа медицинских работников в 1,2 раза, рост смертности населения, более низкая продолжительность жизни по сравнению с РФ (на 1,8 года), инъекционная наркомания, вызванная трафиком наркотиков через Ульяновскую область и способствующая росту гемоконтактных инфекций) и экологическим неблагополучием регионов области, связанным с радиационным фактором (захоронение жидких радиоактивных отходов, радиационное загрязнение почвы), низким качеством водных проб и атмосферного воздуха, промышленной специализацией региона. Перечисленные социально-экологические факторы обусловили: а) формирование донозологических форм иммунологической недостаточности у 67,7 % практически здоровых лиц; б) развитие окислительного стресса, превышающего показатели у людей, проживающих в экологически благоприятных районах, при начальной стадии блеббинга в 1,6 раза, терминальной стадии – в 2,92 раза, суммарном – в 1,77 раза; в) широкое распространение гемоконтактных инфекций из группы условно-патогенных на популяционном уровне.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что обратная динамика фиброза печени, нормализация нутриентного статуса снижают неблагоприятные исходы хронического гепатита С, повышая продолжительность и качество жизни пациентов, снижая затраты на патогенетическую терапию цирроза печени, выплату по листкам нетрудоспособности, минимизируют возможное хирургическое лечение у пациентов при декомпенсации цирроза, уменьшают количество выплат по инвалидности и, как следствие, предотвращают снижение валового внутреннего продукта.

ВЫВОДЫ

1. В структуре вирусных гепатитов Ульяновской области 99,4 % приходится на хронические формы, из которых 87,2 % составляет гепатит С. Эпидемическая активность поддерживается за счет возрастной группы 40–59 лет (52,76 %) с преобладанием мужской популяции (55,2 %) с продвинутыми стадиями фиброза печени (61,0 %), минимальной степенью биохимической активности (57,6 %) с преобладанием 1b (54,7 %) и 3 (33,3 %) генотипов вируса гепатита С.

2. Клинический профиль пациента с ХГС отличается мультиморбидностью, возрастающей в зависимости от стадии фиброза печени и индекса массы тела,

увеличивающих количество сопутствующих заболеваний у больных с предожирением от 1 до 17, ожирением – от 2 до 19. Гепатит как моноинфекция диагностирован в 8,59 % случаев. У пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени чаще выявляется нарушение толерантности к углеводам (13,8 %), сахарный диабет 2-го типа (8,28 %), дислипидемия (19,9 %), избыточная масса тела и ожирение (66,5 %), дефицит жирорастворимых витаминов, витаминов группы В и С и микроэлементов.

3. В лечении пациентов с ХГС препаратами прямого противовирусного действия в условиях высоких значений индекса мультиморбидности достигнуты следующие результаты: вирусологический ответ – 98,5 %; биохимический ответ – 100 %; регресс фиброза печени различной степени выраженности – 67,7 %; хорошая переносимость лечения – 94 %.

4. Восстановительный период после достижения устойчивого вирусологического ответа при элиминации вируса гепатита С характеризуется повышением качества жизни пациентов в виде снижения показателей ипохондрии, сверхконтроля, депрессии, эмоциональной лабильности, тревожности и импульсивности и повышения значений показателей женственности / мужественности, оптимистичности с сохранением эмоциональной устойчивости при сравнении с оценкой до этиотропной терапии ($p \leq 0,05$).

5. Назначение в восстановительном периоде нутриционной поддержки в виде витаминно-минерального комплекса, обогащенного витаминами А, Е, D, К, С, группы В и биоэлементами Zn, Се, Fe, и специализированного питания (сипинга) пациентам с продвинутыми стадиями фиброза печени (F3 и F4 по шкале METAVIR) приводит к лучшей регенерации печеночной ткани (критерий χ^2 МакНемара 6,368 и 6,259 соответственно, $p < 0,005$).

6. Назначение препаратов прямого противовирусного действия экономически и социально обосновано; генотипспецифичная схема этиотропной терапии препаратами дасабувир и омбитасвир + паритапревир / ритонавир более экономически выгодна, в особенности для пациентов с генотипом вируса 1b, начальными стадиями фиброза печени, без предшествующего курса противовирусной терапии в анамнезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для лучшего восстановления функции печеночной ткани, повышения качества жизни внедрить в практику медикаментозной терапии больных хроническим гепатитом С как во время этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия, так и в восстановительном периоде включение индивидуального варианта функционального питания в виде витаминно-минерального комплекса, содержащего витамины А, Е, D, К, С, группы В и биоэлементы Zn, Се, Fe, и продуктов сипингового питания, расценивая это как патогенетическую терапию.

Перед назначением лечения остается актуальным определение генотипа вируса гепатита С, так как это позволяет использовать в качестве этиотропной терапии у пациентов с начальными стадиями фиброза печени, без опыта противовирусной терапии в анамнезе, с генотипом 1b схему дасабувир и омбитасвир + паритапревир / ритонавир как более экономически выгодную.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Киселева, Л. М. Противовирусная терапия HCV-инфекции в безинтерфероновую эру: региональный опыт / Л. М. Киселева, Л. В. Ильмухина, Я. Е. Саранская // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE – 2020 и круглым столом по безопасности питания : материалы X Всерос. научно-практ. конф. с международным участием / под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. – Пермь : Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2020. – Т. 2. – С. 361-366.

2. **Киселева, Л. М. Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / Л. М. Киселева, Л. В. Ильмухина, Я. Е. Саранская // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 3. – С. 27-35. – DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-27-35.**

3. Саранская, Я. Е. Опыт клинического применения неинвазивного метода оценки фиброза печени до и после лечения хронического гепатита С / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева // Вирусные гепатиты – достижения и перспективы : материалы XIII Всерос. научно-практ. конф. с международным участием / МЗ РФ ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – Москва, 2021. – С. 60-61.

4. Ильмухина, Л. В. Внедрение неинвазивного метода оценки фиброза и стеатоза печени (эластометрия) в Ульяновской области / Л. В. Ильмухина, Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева // NexusMedicus: Актуальные проблемы современной медицины : материалы XIII Всерос. научно-практ. конф. с международным участием, посвященной 30-летию медицинского факультета им. Т. З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета / под ред. д.м.н., проф. Л. А. Беловой ; сост. к.б.н., доц. Т. А. Индирякова. – Ульяновск : УлГУ, 2021. – С. 151-153.

5. Саранская, Я. Е. Особенности противовирусной терапии хронического гепатита С в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Я. Е. Саранская, Л. В. Ильмухина // NexusMedicus: Актуальные проблемы современной медицины : материалы XIII Всерос. научно-практ. конф. с международным участием, посвященной 30-летию медицинского факультета им. Т. З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета / под ред. д.м.н., проф. Л. А. Беловой ; сост. к.б.н., доц. Т. А. Индирякова. – Ульяновск : УлГУ, 2021. – С. 318-320.

6. Саранская, Я. Е. Противовирусная терапия при сочетанном поражении печени: вирусном, алкогольном, метаболическом / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева // Материалы XXVI ежегод. конгресса «Гепатология сегодня» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31, № 5. – Прил. 59. – С. 10.

7. **Саранская, Я. Е. Современные возможности безинтерфероновой терапии HCV-инфекции. Опыт реальной клинической практики. Сравнение неинвазивных методов оценки фиброза печени / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева, Л. В. Ильмухина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 1. – С. 39-48. – DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-39-48.**

8. Киселева, Л. М. Сравнительный анализ препаратов прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С / Л. М. Киселева, Я. Е. Саранская, М. А. Уревский, А. А. Лапшин // Журнал инфектологии. – 2022. – № 2 (14). – Прил. 1. – С. 59.

9. Саранская, Я. Е. Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия (софосбувир + даклатасвир) у пациентов с хроническим гепатитом С / Я. Е. Саранская, А. А. Сачек // Молодежная наука и современность : материалы 87-й Международн. научн. конф. студентов и молодых ученых / под ред. проф. В. А. Лазаренко. – Курск : Изд-во КГМУ, 2022. – Т. 1. – С. 82-84. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2023.13.1.83-6>.

10. Саранская, Я. Е. Коморбидность и мультиморбидность у пациентов с хроническим гепатитом С / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева, А. А. Сачек // Журнал инфектологии. – 2022. – № 4 (14). – С. 88-93. – DOI: [10.22625/2072-6732-2022-14-4-88-93](https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-4-88-93).

11. Ильмухина, Л. В. Диагностика и лечение вирусных гепатитов / Л. В. Ильмухина, Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева. – Ульяновск : УлГУ, 2022. – 132 с.

12. Саранская, Я. Е. Цирроз печени HCV-этиологии: возможности этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – № 4 (11). – С. 72-76. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-72-76>.

13. Саранская, Я. Е. Регресс фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С после курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева, А. А. Сачек // Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. – 2023. – № 1. – С. 83-86. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2023.13.1.83-6>.

14. Саранская, Я. Е. Метаболический синдром у пациентов с хронической HCV-инфекцией / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева // Журнал инфектологии. – 2023. – № 1 (15). – Прил. 1. – С. 152.

15. Саранская, Я. Е. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на показатели здоровья населения Ульяновской области / Я. Е. Саранская // Журнал инфектологии. – 2023. – № 2 (15). – Прил. 1. – С. 124-127.

16. Саранская, Я. Е. Качество жизни пациентов с хроническим гепатитом С до и после этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева // Журнал инфектологии. – 2023. – № 2 (15). – Прил. 2. – С. 113.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГГТП – гамма-глутамилтранспетидаза
ГЛЕ+ПИБ – глекапревир + пибрентасвир
ГЦК – гепатокарцинома
ДСВ; ОМБ+ПВТ/р – дасабувир и омбитасвир + паритапревир / ритонавир
ИМТ – индекс массы тела
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОМС – обязательное медицинское страхование
ОШ – отношение шансов
ПВТ – противовирусная терапия
ПППД – препараты прямого противовирусного действия
УВО – устойчивый вирусологический ответ
ХГС – хронический гепатит С
ЩФ – щелочная фосфатаза
НСV – вирус гепатита С
HTLV – человеческий Т-лимфотропный вирус