

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Киселева Любовь Михайловна

Ульяновск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Характеристика проблемы хронического гепатита С и влияние на показатели общественного здоровья (обзор литературы)	9
1.1. Общее состояние проблемы	9
1.2. Социально-экологические особенности Ульяновской области и их возможное влияние на течение HCV-инфекции	13
1.3. Современные подходы к лечению хронического гепатита С	17
1.4. Состояние здоровья пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия	20
1.5. Фармакоэкономические аспекты лечения пациентов с хроническим гепатитом С	26
Глава 2. Материалы и методы исследования	30
2.1. Дизайн исследования	30
2.2. Методы исследования	32
2.3. Общая характеристика обследованных групп пациентов	39
2.4. Клинические признаки синдромов иммунологической недостаточности	40
2.5. Фармакоэкономические методы исследования	40
2.6. Статистическая обработка полученных результатов	41
Глава 3. Особенности гепатита С, протекающего в условиях неблагоприятного экологического фона	42
3.1. Состояние проблемы	42
3.2. Наркомания, ВИЧ-инфекция и гепатит В в Ульяновской области как возможные компоненты мультиморбидной хронической HCV-инфекции	50
3.2.1. Наркомания в Ульяновской области	50
3.2.2. ВИЧ-инфекция в Ульяновской области	51
3.2.3. Хроническая HBV-инфекция в Ульяновской области	52
3.3. Хроническая HCV-инфекция в Ульяновской области	52
3.3.1. Динамика заболеваемости хроническим гепатитом С	52
3.3.2. Социально-демографические характеристики хронического гепатита С у пациентов, пролеченных препаратами прямого противовирусного действия	57

Глава 4. Клинико -лабораторные показатели пациентов с хроническим гепатитом С в условиях различных видов этиотропной терапии	75
Глава 5. Анализ течения восстановительного периода пациентов после этиотропной терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия	84
5.1. Динамика личностного профиля и качества жизни больных с хронической HCV-инфекцией до и после этиотропной терапии	84
5.2. Динамика уровня витаминов и микроэлементов у пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после этиотропной терапии	88
5.3. Динамика α -фетапротеина у больных с хроническим гепатитом С до и после этиотропной терапии	95
5.4. Динамика фибротических изменений у пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после этиотропной терапии	95
5.5. Фармакоэкономические особенности применяемых схем этиотропной терапии при лечении пациентов с хроническим гепатитом С в Ульяновской области	99
Заключение	109
Выводы	126
Практические рекомендации	127
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования	128
Список сокращений	129
Библиографический список	130
Приложения	158

ВВЕДЕНИЕ

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 последним статистическим данным, выявляемость инфицированных снизилась с 170–200 млн человек, до 56,9 млн, но общее число выявленных пациентов остается значительным (Чуланов В.П. и др., 2018; Эсауленко Е.В. и др., 2021; Blach S. et al., 2020). Российской 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, субклиническое течение, большое количество неспецифических симптомов заболевания приводят к трудности диагностики, в связи с чем реальное количество инфицированных пациентов может быть в несколько раз больше (Гусев Д.А. и др., 2020; Михайлов М.И., 2021).

В своем естественном течении у $\frac{1}{3}$ пациентов с ХГС без ко-факторов риска через многолетний период после инфицирования развивается цирротическое изменение печени с трансформацией у 2–7 % в первичную гепатокарциному (David H., 2022). При ко-инфекции ВИЧ и хронической HCV-инфекции в 5,7 раз 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).

В настоящее время расширяется арсенал лекарственных средств прямого противовирусного действия для лечения ХГС, разрешенных на территории РФ с трех препаратов в 2014 г. до десяти в 2020 г. (Ганичева Л.М. и др., 2021; Гос. реестр лек. средств, 2022). В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 инфицированные вирусом гепатита С находятся в группе риска по развитию летальных исходов, в связи с чем остро встает вопрос о доступности противовирусной терапии с высокой эффективностью и максимально короткими курсами (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, возникает снижение макро- и микроэлементов, в том числе и витаминов (особенно метаболизируемых печенью),

способствующее 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 – не только эрадикация вируса гепатита С, но и тенденция к обратной динамике фиброза печени, возможность профилактики декомпенсированного цирроза и гепатокарциномы, восстановление уровня витаминов, микроэлементов, обмена веществ в целом (Mandorfer M. et al., 2020).

Степень разработанности темы

Существенные успехи достигнуты в изучении вопросов HCV-инфекции: **этиологии** (Михайлов М.И. и др., 2021), **эпидемиологии** (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), **патогенеза** (Антонова Т.В. и др., 2015; Черепнин М.А. и др., 2022; Nicot F., 2009; Yamane D. et al., 2022); **клинической картины** (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); **диагностики** (Соринсон С.Н., 1998; Шувалова Е.П. и др., 2001; Ивашкин В.Т. и др., 2019; Михайлов М.И. и др., 2021) **этиотропного лечения** (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) и **профилактики** (Онищенко Г.Г. и др., 2000; Покровский В.И. и др., 2018; Hagan H. et al., 2012).

Однако остается много нерешенных вопросов по хроническому гепатиту С, а именно:

- изучение влияния преморбидного фона на возможные эффекты противовирусной терапии;
- оценка структуры и роли заболеваний, определяющих коморбидность и мультиморбидность в восстановительном периоде ХГС после эрадикации вируса;
- поиск методов лечения, направленных 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 клинико-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, Эпштейна–Барр-вирус, папилломавирус).

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

Показан характер нарушений пищевого статуса при хроническом гепатите С.

Установлены: тенденции обратной динамики 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 оценка экономической эффективности с использованием математического моделирования (модель Маркова) 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 экзогенных факторов окружающей среды и социального статуса населения Ульяновской области, влияющих на распространение хронического гепатита С, гемоконтактных инфекций и качество жизни в регионе.

Показана эффективность 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 использовалась 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 в комплексной терапии при достижении устойчивого вирусологического ответа, включая 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: Samara International Medical Science (Самара, октябрь 2021 г.)); 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 15 печатных работ, из них 1 методическое пособие для врачей, аспирантов, ординаторов и студентов; 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

В ходе выполнения практического этапа диссертационного исследования автором выполнено более 600 исследований по эластографии. 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 структуру диссертационного исследования составил более 90 %.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование представлено на 176 страницах печатного текста, из них 129 страницы основного текста, содержащего 47 рисунков и 20 таблиц, 10 приложений, состоящих из 9 таблиц и 1 рисунка. 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, использованных сокращений, приложений. Библиографический список содержит 307 источников (215 отечественных и 92 иностранных автора).

ГЛАВА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общее состояние проблемы

Вирус гепатита С был открыт в 1989 г. (Houghton M. et al., 1989), регистрация болезни в Российской Федерации началась в 1994 г. после появления отечественных тест-систем, а хронических форм – в 1999 г. (Львов Д.К. и др., 1995; Соринсон С.Н., 1998; Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., 2000; Шувалова Е.П. и др., 2001).

Согласно данным ВОЗ, в настоящее время на земном шаре проживает от 71 до 80 млн человек с диагнозом хронический гепатит С, что составляет около 1,1 % населения планеты (Козлов К.В., 2009; Global hepatitis report (Geneva, Switzerland): World Health Organization 2017; Howell J. et al., 2019; European Association for the Study., 2021). Около 80 % данных пациентов проживают в 30 странах мира, в число которых входит и Россия (Blach S. et al., 2017). По данным CDA, распространенность HCV-инфекции с определяемой РНК вируса гепатита С снизилась с 170–200 млн и составила 56,9 млн (данные получены в ходе построения моделей по распространенности ХГС для 110 стран). Такое снижение связано с элиминацией инфекции в Египте, Бразилии и Нигерии. В то же время число новых случаев хронического гепатита С составило 7,5 млн, число летальных исходов – 5,5 млн (Blach S. et al., 2020).

Весной 2016 г. на 69-й Всемирной ассамблее здравоохранения принята глобальная стратегия сектора здравоохранения, цель которой – снижение к 2030 г. новых случаев парентеральных вирусных гепатитов на 90 %, смертности от гепатитов В и С – на 65 % по сравнению с 2015 г. (ВОЗ. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по ВГ на 2016–2021 гг.). Осенью того же года Европейское региональное бюро ВОЗ утвердило план действия по борьбе с вирусными гепатитами, где приняты следующие ориентиры в Европейском регионе к 2020 г.: у 50 % всех пациентов с хроническими парентеральными гепатитами и 75 % больных с циррозом печени (ЦП) или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) должен быть уточнен диагноз, 75 % пациентов с хронической HCV-инфекцией, соответствующие критериям назначения лечения, должны пройти курс противовирусной терапии (ПВТ) и у 90 % необходимо добиться устойчивого вирусологического ответа (УВО) (ВОЗ, 2017; Пименов Н.В. и др. 2018). К 2030 г. в мире должны быть обеспечены ПВТ не менее 80 % пациентов (Ющук Н.Д. и др., 2015). Но в нашей стране это невозможно выполнить и к 2050 г. из-за высокой распространенности HCV-инфекции и низкой доступности терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) (Isakov V., Nikityuk D., 2022).

В России заболеваемость ХГС признана глобальной угрозой общественного здравоохранения, как ВИЧ-инфекция, туберкулез и другие инфекционные болезни; подобная ситуация наблюдается еще в 66 странах мира. В 2020 г. на Китай, Пакистан, Индию, Россию и США приходилось более половины хронической HCV-инфекции с определяемым уровнем РНК HCV в крови, РФ занимает 4 место по распространенности ХГС (Blach S. et al., 2020).

В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, связанные с HCV-инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, манифестация заболевания на продвинутых стадиях (цирроз с частой декомпенсацией), четкая ассоциация с развитием ГЦК, 77,5 % приходится на долю ХГС в общей структуре хронических гепатитов (Михайлов М.И. и др., 2013; Жданов К.В. и др., 2019; Козлов К.В., 2015, 2021; Чуланов В.П. и др. 2015, 2022).

По данным Роспотребнадзора, ежегодно проводится более 16 млн исследований на наличие антител к вирусу гепатита С, в связи с чем подтверждение диагноза возросло с 38 % в 2012 г. до 56 % в 2016 г. Таким образом, происходит ежегодный рост числа подтвержденных диагнозов с помощью иммунохимического и молекулярно-биологического методов (Пименов Н.Н. и др., 2018). Число жителей нашей страны, инфицированных вирусом гепатита С, составляет 2,2–4,9 млн человек. Максимальное выявление новых случаев хронической HCV-инфекции произошло в 2008–2011 гг., заболеваемость в то время находилась в пределах 39–40 случаев на 100 тыс. населения (Корнилова Е.Б. и др., 2017; Эсауленко Е.В. и др., 2018). По заявлению главного внештатного инфекциониста Минздрава В.И. Чуланова, «случаи заболеваемости хроническим гепатитом С в России сокращаются и в 2019 г. составили 45 тыс., пик, которой приходился на 2009–2011 гг., но динамика не очень быстрая» (Жданов К.В. и др., 2020; <https://vademec.ru/news/2020/07/27/v-2019-godu-terapiyu-poluchili-menee-0-5-infitsirovannykh-gepatitom-s-v-rossii>). В 2020 г. в связи с пандемией новой коронавирусной инфекцией показатель составил 24 500 случаев, что в первую очередь связано со снижением диагностики (Rospotrebnadzor, 2021). По данным Роспотребнадзора, на начало 2017 г. в субъектах РФ на диспансерном учете состояло 591 830 пациентов с диагнозом ХГС (405 на 100 тыс. нас.). Отмечается прирост больных с хронической HCV-инфекцией по сравнению с 2011 г. на 75 %. По другим данным, ориентировочное число пациентов с ХГС на территории РФ составляет около 4,5–5 млн, что соответствует 4,1 % (Isakov V. et al., 2021; Dugan, E. et al., 2021). Наибольшее число лиц, состоящих на учете с диагнозом ХГС в России, зарегистрировано и проживает в Приволжском федеральном округе, где данный показатель составил 23,3 % (143 477 пациентов) (Эсауленко Е.В. и др., 2018; Кравченко И.Э. и др., 2019). В Ульяновской области состоит на диспансерном учете 11 997 человек с хроническими парентеральными гепатитами, из которых с ХГС – 6 723 пациента (В Ульяновской обл. снижается уровень

заболеваемости некоторыми формами гепатита. URL: <https://media73.ru/2018/v-ulyanovskoy-oblasti-snizhaetsya-uroven-zabolevaemosti-nekotorymi-formami-hepatita>).

Точное число больных ХГС по-прежнему остается неизвестным, поскольку ведение единого Федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С осуществляется не во всех субъектах РФ (Чуланов В.П. и др., 2015). На конец 2019 г. в Федеральном регистре по вирусным гепатитам числится 402 019 человек с подтвержденной HCV-инфекцией (Кравченко И.Э. и др., 2019).

По данным ВОЗ, ежегодно в мире умирает от осложнений хронического гепатита С 290–350 тыс. человек, для РФ показатель смертности варьирует от 17 до 27 тыс. в год (Чуланов В.П. и др., 2015; Пименов Н.Н. и др., 2018; Global hepatitis report, 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017). В то же время отмечен рост показателя DALY (утраченные годы жизни из-за инвалидности и преждевременной смерти) с 1990 г. по 2013 г. на 34 %, а в контексте гепатита С прирост составил 43 % (Ефремова Т.А. и др., 2019). Потерянные годы жизни в 2020 г. составили для женщин – 18 814 лет, для мужчин – 22 793 года, на долю хронического вирусного гепатита приходится около 75 % (Михайлова Ю.В. и др., 2022). В РФ практика установления причин смерти в рамках статистического учета летальных исходов от ЦП и ГЦК у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени является проблемой, занижающей эпидемиологическую и социально-экономическую значимость парентеральных гепатитов (Набатчикова Е.А. и др., 2020).

Наибольший показатель заболеваемости ХГС в период с 2011 по 2016 г. диагностирован в возрастной группе 30–39 лет, рост – в группе 40–49 лет (с 44,9 до 58,0 случаев на 100 тыс. населения), а в группе 20–29 лет выявлено снижение показателя (с 64,0 до 38,3 случаев на 100 тыс. населения), что свидетельствует о снижении интенсивности передачи HCV-инфекции среди молодой части населения (Пименов Н.Н. и др., 2018). Данные тенденции можно объяснить тем, что у более молодых пациентов сильнее выражено нарушение социального и психологического компонента, в связи с чем снижена комплаентность (нежелание проходить диспансеризацию, своевременное наблюдение и госпитализации в стационар) (Антонова Т.В., 2003; Лиознов Д.А. и др., 2012). Прирост заболеваемости ХГС у пациентов старше 40 лет является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении исходов болезни, поскольку с увеличением возраста и длительности заболевания повышаются скорость прогрессирования ЦП и частота развития ГЦК (Hamada H. et al., 2002; Пименов Н.Н. и др., 2018).

В настоящее время имеется большое количество публикаций, посвященных оценке качества жизни у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени, но малая часть посвящена динамике психологического состояния больных после элиминации вируса гепатита

С и в отдаленном периоде – достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО). Качество жизни, связанное со здоровьем, базируется на субъективной оценке пациентом таких характеристик, как психологическое, эмоциональное, социальное и физическое здоровье. Снижение качества жизни пациентов с хроническими гепатитами особенно часто наблюдается в период обострения заболевания (Розина В.Л. и др., 2019).

У пациентов с хронической HCV-инфекцией чаще отмечаются высокая астенизация, депрессивные состояния различной степени выраженности, нехватка положительных эмоций, уменьшение круга общения, необходимость в получении психологической помощи (Мостовая Л.И. и др., 2013, 2016). В публикации Л.В. Максимовой и соавторов диагностировано, что серьезные нарушения в качестве жизни отмечает 1 % из 100 опрошенных, у 23 % выявлено наличие депрессии или чувства тревоги, дискомфорта, болей, сложностей с выполнением повседневных дел, и только 3 % респондентов отмечают высокое качество жизни (в исследовании использовался опросник EuroQol 5D) (Максимова Л.В. и др., 2013).

Через 20 лет после репликации вируса гепатита С в печени развивается цирроз у 15–20 % пациентов, в связи с чем в мире каждый год умирает более 1,5 млн человек (Эсауленко Е.В., 2013; Чуланов В.П. и др., 2015; Pawlotsky J.M. et al., 2020). Но, по другим данным, большая часть пациентов не доживает до данного осложнения, а погибает от других коморбидных состояний (Жаров С.Н., 2019). Наиболее неблагоприятными факторами, приводящими к быстрому прогрессированию фиброза и развитию ЦП, являются: мужской пол, 1 генотип вируса гепатита С, возраст старше 40 лет при инфицировании, ко-инфекция гепатита В, злоупотребление алкоголем (Poynard T. et al., 2003; Hernandez-Gea, 2011).

Заболеваемость циррозом печени в Российской Федерации – одна из худших в мире; Россия занимает 4-е место после Украины, Белоруссии и Литвы. Декомпенсированный ЦП в России в 1990 г. выявлен у 130 человек на 100 тыс. населения, в 2017 г. – 238 человек на 100 тыс.; для компенсированного цирроза показатель составил 1 521 человек на 100 тыс. в 1990 г. и 2 253 человека на 100 тыс. в 2017 г. с общим числом 3 913 270 пациентов (Sekanlou S.G. et al., 2020). Только при декомпенсации ЦП больные обследуются на антитела к вирусу гепатита С и узнают свой статус, что приводит к поздней и несвоевременной диагностике основного заболевания (Юшук Н.Д. и др., 2020; Дземова А.А. и др., 2020).

Вирус гепатита С относится к канцерогенам, также к развитию ГЦК приводит митохондриальное повреждение гепатоцита и накопление железа печенью (Hino K. et. al., 2019). Накопление железа происходит в клетках Купфера и в макрофагах воспалительного инфильтрата, концентрация которого увеличивается при прогрессировании стадии фиброза печени (Козлов К.В., 2009; Жданов К. В. и др., 2009). Гепатокарцинома – пятая ведущая причина возникновения злокачественных новообразований и третья причина развития

летальных исходов от них (WHO International Agency for Research on Cancer, editor 2012). У пациентов с ХГС чаще развиваются и внепеченочные онкологические заболевания. К ним относятся рак желудка, пищевода, поджелудочной железы, легкого, простаты, почки и множественная миелома, практически в 2–3 раза чаще диагностируются онкологические заболевания крови, в особенности неходжкинские лимфомы (Мамедов М.К. и др., 2019; Лиознов Д.А. и др., 2020).

К сожалению, на территории РФ не ведется статистика по заболеваемости первичного рака печени в исходе хронической HCV-инфекции и случаев развития смерти от данного вида онкопатологии, вносящих основной вклад в структуру случаев заболеваний, распространенности и смертности (Пименов Н.В. и др., 2018). В публикации В.М. Мерабишвили и соавторов в 2007–2008 гг. доля ГЦК в гистологической структуре пациентов с раком печени составила 55 % (Мерабишвили В.М. и др., 2015). По данным российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, в этиологической структуре ГЦК на долю ХГС приходится 30 % (Бредер В.В., 2016).

Таким образом, с учетом данных показателей, в 2015 г. в РФ выявлено 4 446 больных с ГЦК, 5 449 человек умерло, 1 635 пациентов – в исходе ХГС (Пименов Н.Н. и др., 2018; Притулина Ю.Г. и др., 2021). Вирус гепатита С является основным фактором риска развития ГЦК не только в странах Европы и США (распространенность хронической HCV-инфекции среди пациентов с ГЦК – 45–60 %) (Znaor A. et al., 2018; Shield K.D. et al., 2018), но и в нашей стране. Имеются данные об уровне роста заболеваемости ГЦК на 13,9 % в последнюю четверть века (Karpin A.D. et al., 2019). В 2018 г. трансплантации печени ожидали 1 830 пациентов, их число неуклонно растет с 175 в 2009 г. до 505 в 2018 г. и 584 в 2019 г. (Готье С.В. и др., 2019; Коробка В.Л. и др., 2019).

Отсутствие данных об истинной распространенности хронического гепатита и смертности от него не позволяет рассчитывать и планировать необходимые объемы финансирования из средств федерального бюджета, бюджетов субъектов РФ и фондов Обязательного медицинского страхования (ОМС) для диагностики, лечения и оказания специализированной медицинской помощи больным, а также затрудняет разработку эффективных программ профилактики парентеральных вирусных гепатитов (Пименов Н.Н. и др., 2013).

1.2. Социально-экологические особенности Ульяновской области и их возможное влияние на течение HCV-инфекции

Ульяновская область образована 80 лет назад, расположена на востоке Европейской части Российской Федерации и состоит из 3 городских округов, 21 муниципального района (рис. 1.1).



Рисунок 1.1 – Карта Ульяновской области

Климат области умеренно-континентальный. Северная граница образована республиками Татарстан и Чувашия, западная – Пензенской областью, Мордовской Республикой, южная – Саратовской областью, восточная – Самарской областью. Ульяновская область – это развитый аграрно-промышленный комплекс, состоящий из 400 крупных и средних предприятий. Промышленную основу определяют машиностроение (авиастроение, автомобилестроение, станкостроение, приборостроение), пищевая, лесная промышленность, электроэнергетика, текстильная, легкая, производство стройматериалов (О состоянии и охране окр. среды Ул. обл. в 2021 г.: Гос. док. Ульяновск, 2022).

В Ульяновской области регионы высокого риска сформировались при совокупном действии антропогенных (загрязненность атмосферного воздуха и почв) и природных (особенности территории, обусловленные химизмом компонентов ландшафта) факторов.

Ульяновская область относится к регионам с неблагоприятными социально-экологическими характеристиками, в значительной степени отражающимися на функции иммунной системы. Повышенный риск иммуносупрессирующего действия вредных факторов окружающей среды в регионе имеет комплексный характер:

1. Область расположена в пределах бассейна реки Волги, качество воды в которой характеризуется большими эколого-социальными проблемами. Регион отличается очень высокими показателями по сбросам сточных вод без предварительной очистки, интенсивностью использования инсектицидов и гербицидов, диффузной техногенной нагрузкой на окружающую среду особенно по жидким стокам (Белоусова А.П. и др., 2020). Основными загрязняющими веществами бассейна Куйбышевского водохранилища являются соединения марганца и меди, трудноокисляемые и легкоокисляемые органические соединения, максимальные превышения предельно допустимых концентраций по которым составили 4,7, 2,6 и 2,5 раза соответственно (О состоянии и охране окр. среды Ул. обл. в 2021 г.: Гос. док. Ульяновск, 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. док. Ульяновск, 2021). В области сформировались условия, вызывающие загрязнение атмосферного воздуха. В течение 2021 г. выявлено 246 случаев превышения максимально разовых предельно допустимых концентраций примесей в воздухе, среди которых взвешенные вещества, диоксид азота, фенол, формальдегид, гидрохлорид, аммиак, сероводород. Наибольшее число случаев загрязнения приходится на город Ульяновск (40,25 %), рабочий поселок Новоспасское (19,92 %) и город Новоульяновск (18,3 %) (О состоянии и охране окр. среды Ул. обл. в 2021 г.: Гос. док. Ульяновск, 2022).

2. В пригородной зоне г. Димитровграда с 1966 г. функционирует полигон по захоронению жидких радиоактивных отходов. Это хранилище ядерных отходов определило создание крупнейшего в стране экспериментального комплекса по атомной энергетике – Научно-исследовательского института атомных реакторов (НИИАР). Сегодня НИИАР производит около 50 видов отходов разной степени опасности, в том числе радиоактивных, и значительное их количество закачивается в насыщенные водой слои грунта. Следует отметить, что за годы существования полигона официально не было чрезвычайных ситуаций.

3. В регионе было захоронено 559 тыс. м³ жидких отходов на глубине 1500 м, в 1990-е годы (по данным экономического правового центра «Беллона») было залито несколько сотен тонн нерадиационных ядохимикатов. Жидкие радиационные отходы (свыше 2 млн кубометров)

закачивались в глубокие водоносные пласты вместо упаривания и перевода в твердое состояние, и они образовали море опасных жидких отходов (Киреева А., 2020).

4. Южный склон Соловьева оврага, расположенного в центральной части г. Ульяновска, загрязнен долгоживущими радионуклидами Ra-226 и его дочерними продуктами распада, что явилось следствием неконтролируемого обращения с источниками ионизирующего излучения на производстве (Козлова В.В., 2010).

5. Отмечено повышения уровня радионуклидов Cs-137, K-40, Ra-226, Th-232 в плодовых телах макромикетов 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, экологическое неблагополучие Ульяновской области определяет сочетанное действие вредных факторов атмосферного воздуха, водных источников региона и последствия радиационной нагрузки.

На фоне экзогенных факторов окружающей среды определенное влияние оказывает социальный фактор. За последние годы, по данным Росстата, намечена тенденция к снижению численности населения Ульяновской области с 1 257 621 чел. в 2017 г. до 1 203 969 чел. в 2022 г., при этом для области характерно превалирование городского населения.

В области отмечены негативные тенденции по снижению количества врачей с 4 440 чел. в 2017 г. до 3 933 чел. в 2020 г., среднего медицинского персонала – с 14 728 до 11 960 чел., что объясняет снижение показателей по числу посещений медицинских учреждений с 10 160 813 до 2 570,73 за аналогичный временной интервал, по числу лиц, которым оказана медицинская помощь при выездах – с 418 203 до 336 849 чел., а также снижение числа лиц, госпитализированных в медицинские учреждения, с 288 489 до 199 336 чел., несмотря на увеличение расходов на здравоохранение с 9 815,6 руб./чел в 2017 г. до 20 927,34 руб./чел. в 2021 г. Увеличился процент лиц с доходами ниже прожиточного минимума до 15,4 % при увеличении среднедушевого дохода, при этом средняя заработная плата ниже среднероссийской на 5 629,4 руб., а Ульяновская область занимает 61-е место по уровню зарплат в РФ. Снижаются расходы на образование на 2 430,83 руб./чел (О состоянии сан-эпид. благ. нас. в Ул. обл. в 2020 г.: Гос. док. Ульяновск, 2021).

Продолжительность жизни в области ниже общероссийского показателя на 1,8 лет, для мужчин показатель составляет 64,7 года, для женщин – 76,4 года. К сожалению, в значительной степени по причине неблагоприятных характеристик окружающей среды в России смертность трудоспособного населения (возрастная группа 16–64 года) в 2,8 раза выше у мужчин и в 2,1 раза – у женщин по сравнению со странами ЕС. Показатель смертности в 2020 г. в Ульяновской области составил 16,8 на 1 000 человек, прирост в течение года достиг 21,7 %, т.е. умерло

20 625 человек. В структуре смертности основная причина – болезни системы кровообращения, на долю которой пришлось 47,8 %; на 2-м месте – заболевания онкологического профиля 13,9 %; 5-е место – новая коронавирусная инфекция 6,0 %; заболевания пищеварительного тракта занимают 6-е место, а инфекционные и паразитарные заболевания – 10-е место: 4,9 и 1,5% соответственно, что может противоречить литературным данным (Малышев Н.А., 1998). В половине районов области число детей-инвалидов превышает среднеобластной показатель. Наибольший показатель по злокачественным новообразованиям отмечен в Мелекесском районе области, где располагаются ядерные реакторы НИИАР. К заболеваниям, связанным с качеством среды обитания, относятся в том числе инфекционные и паразитарные заболевания, число которых составило в 2020 г. 1 010 случаев, в 2019 г. – 407 случаев; официально зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020 г. – 252 660 случаев (О состоянии сан-эпид. благ. нас. в Ул. обл. в 2020 г.: Гос. док. Ульяновск, 2021).

1.3. Современные подходы к лечению хронического гепатита С

Лечение ХГС – актуальная проблема не только для России, но и для всех государств. В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 число пролеченных пациентов от вирусного гепатита С снизилось с 19 333 в 2019 г. до 13 920 в 2020 г., а максимальное количество пролеченных пациентов в 2017 г. и составило 19 453 человека. Подобная ситуация наблюдается во всем мире из-за перегрузки системы здравоохранения и приостановления государственных программ, направленных на борьбу с ХГС (Эсауленко Е.В. и др., 2021; Blach S. et al., 2021; Mandel E. et al., 2021). В условиях пандемии пациенты с хроническими заболеваниями печени, в том числе и пациенты с ХГС, находятся в зоне риска по неблагоприятным исходам, смертность у пациентов с ЦП увеличивается до 30 %, также у данных пациентов наблюдается частая декомпенсация хронического поражения печени (SECURE-Cirrhosis COVID-HEP, 2020).

В настоящее время существует два основных режима терапии ХГС – интерферонсодержащие и безинтерфероновые схемы. Препараты прямого противовирусного действия, несмотря на огромные преимущества, ограничены для граждан Российской Федерации по экономическим причинам (Чуланов В.П. и др., 2018). Интерферонсодержащие схемы хорошо изучены, имеется опыт, подтверждающий эффективность и безопасность данных препаратов (Знойко О.О. и др., 2016; Жданов К.В. и др., 2017). В то же время у этих схем имеется ряд нежелательных эффектов, в первую очередь гематологических, требующих дополнительной медикаментозной коррективки, а также ограничивающих их назначение у пациентов с панцитопениями в исходе ЦП (Яковлев А.А. и др., 2010; Крюков Е.В. и др., 2018).

Эффективность интерферонсодержащих схем зависит от пола, возраста, веса, стадии фиброза печеночной ткани, генотипа вируса, расы пациента, возникновения устойчивости вируса гепатита С к интерфероновым (ИФН) препаратам (Никулин Б.А., 2008; Романцов М.Г. и др., 2010; Арбузова Е.К. и др., 2014; Малов С.И. и др., 2014; Рахманова А.Г. и др., 2014; Касимова Н.Б. и др., 2019).

По данным системы мониторинга больных вирусными гепатитами на конец марта 2018 г., курсы ПВТ получили 15 005 пациентов, что составило 4,6 % от числа зарегистрированных. У 79 % пролеченных достигнут УВО (Пименов Н.Н. и др., 2018). В 2017 г. пациенты с циррозом печени, нуждающиеся в назначении ПВТ по жизненным показаниям (стадия фиброза F4 по шкале METAVIR), составили 13,1 % (10,8–15,3 %), пациенты с продвинутой стадией фиброза (F3) – 11,4 %, стадии F1 и F2 по шкале METAVIR диагностированы у 23,3 и 17,9 % соответственно. Отличий по стадиям фиброза у пациентов, инфицированных различными генотипами вируса гепатита С, не выявлено (Пименов Н.Н. и др., 2018). Подобные данные представлены экспертами Международной коалиции по готовности к лечению (ITPCru). В 2019 г. в Российской Федерации было пролечено лишь 15 662 пациента с гепатитом С, что составило менее 0,5 % от общего количества. При этом 91 % от совокупного бюджета на закупку препаратов для лечения гепатита С в 2019 г. был потрачен на ПППД (Кляритская И.Л. и др., 2020; Отчет: закупки препаратов для лечения гепатита С в РФ за 2019–2020 гг.). В 2019 г. бюджет на закупку лекарственных средств для лечения ХГС увеличился на 29 % и составил 6,8 млрд руб. (Отчет: закупки препаратов для лечения гепатита С в РФ за 2019–2020 гг.).

В 2019 г. отмечается переход лечения к безинтерфероновым схемам в связи с включением в перечень ЖНВЛП двух безинтерфероновых комбинаций для лечения хронического гепатита С: Мавирета (глекапревир + пибрентасвир (ГЛЕ+ПИБ)) и Зепатира (гразопревир + элбасвир). Безинтерфероновыми схемами пролечены 10 478 человек, 1 918 пациентов получили комбинированную терапию ПППД и ИФН, а 3 266 больным назначался ПегИФН и рибавирин (РБВ). Минздрав РФ продолжает снижать объемы закупок ПегИФН, в 2019 г. снижение составило 52 %, в 2020 г. закуплено в 4 раза меньше доз ПегИФН по сравнению с 2019 г. (Кляритская И.Л. и др., 2020).

Наиболеекупаемыми ПППД в России в 2019 г. стали дасабувир и омбитасвир + паритапревир/ритонавир (Викейра Пак (ДСВ; ОБМ+ПВТ/р), предназначенный для лечения только 1 генотипа (31 % от всех курсов) (Кляритская И.Л. и др., 2020). До 30 % увеличилось число пациентов, пролеченных пангеномными комбинациями препаратов (Отчет: закупки препаратов для лечения гепатита С в РФ за 2019–2020 гг.). С 2020 г. Европейская ассоциация по изучению печени и лечению гепатита С рекомендует отказаться от 3D-терапии в связи с ее эффективностью только по отношению к пациентам с 1-м генотипом (EASL, 2020).

За первые 9 месяцев 2020 г. отмечен рост затрат за закупку ПППД, бюджет составил чуть больше 7,2 млрд руб. (Прожерина Ю. и др., 2020). Наиболее закупаемой стала пангенотипная схема ПППД – ГЛЕ + ПИБ. Данный препарат разрешен к применению не только у взрослых на продвинутых стадиях фиброза и ЦП, но и у детей и подростков и доказал свою эффективность и безопасность (Строкова Т.В. и др., 2021; Венцловайте Н.Д. и др., 2021; Мазус А.И. и др., 2021; Гусев Д.А. и др., 2022; Lampertico P. et al., 2020). Еще одним достоинством данной схемы ПВТ является высокий процент достижения УВО у пациентов с субоптимальной приверженностью (Zamor P.J. et al., 2021). В 2020 г. отмечается неуклонный рост доли пангеномных схем в программах лечения пациентов (Кляритская И.Л. и др., 2020). Такие же рекомендации дает Европейская ассоциация по изучению печени и лечению гепатита С, где основное место принадлежит двухкомпонентным пангенотипным режимам ГЛЕ + ПИБ и софосбувир + велпатасвир, генотипспецифическая схема, рекомендованная к применению, у пациентов с 1b генотипом – grazoprevir + elbasvir (Зепатир) (EASL, 2020), в связи с чем закупка ПегИНФ снизилась на 25 % по сравнению с 2019 г. Несмотря на снижение стоимости терапии, приводящей к повышению доступности для пациентов, увеличение бюджета на закупку данных препаратов было незначительным и составило около 7 %, охват терапией составил менее 1 % от всех инфицированных HCV-инфекцией (Отчет: закупки препаратов для лечения гепатита С в РФ за 2019–2020 гг.; Эсауленко Е.В. и др., 2021). В детской когорте пациентов охват терапией также немногочислен: в 2020 г. были пролечены менее 10 % инфицированных детей (Фомичева А.А., 2021). Снижение стоимости препарата ДСВ; ОБМ + ПВТ/р за 1 упаковку составило в 2021 г. практически 40 % от первоначально заявленной в 2015 г., которая с учетом НДС равна 125 944 руб. против 311 650 руб. Аналогичная тенденция наблюдается с препаратом ГЛЕ + ПИБ, стоимость которого снизилась с 205 000 руб. до 188 916 руб. (Государственный реестр цен ЖНВЛП (farmcom.info)). По расчетным данным (без учета снижения темпов терапии, связанной с коронавирусной инфекцией COVID-19), элиминация хронической HCV-инфекции и достижение целей ВОЗ в России возможно не раньше 2050 г. (Михайлов М.И. и др., 2021).

Основная цель терапии – это достижение устойчивого вирусологического ответа после курса этиотропной терапии ПППД, который в различных исследованиях составляет 97 % (Teti E. et al., 2016; Christensen S. et al., 2016). УВО соответствует элиминации вируса гепатита С, поздний рецидив возможен менее чем в 0,2 % случаев после 24 недель наблюдения (Sarrazin C. et al., 2017). УВО ассоциируется с биохимическим ответом в виде нормализации ферментов и улучшения функции печени, регрессом фиброза печеночной ткани, приводящим к снижению развития ЦП (Mauro E. et al., 2018; Carrat F. et al., 2019; Mandorfer M. et al., 2020). Однако имеется незначительное количество данных о динамике фиброзных изменений в печеночной

ткани после проведения курса ПБТ, которые могут использоваться для оценки эффективности лечения, так же как вирусологические и биохимические критерии (Ивашкин В.Т. и др., 2015; Аристанбекова М.С. и др., 2015; Akhtar E. et al., 2015; Forns X. et al., 2016).

Таким образом, динамическое наблюдение за морфологическими изменениями с использованием пункционной биопсии печени становится практически невозможным. С недавнего времени на территории нашей страны получили широкое распространение неинвазивные методы оценки стадии фиброза печени, такие как непрямая (транзиентная) эластометрия и эластография печени. Достоинства оценки стадии фиброза печени путем комплексного фибросканирования на аппарате FibroScan, Echosens (Франция), по сравнению с пункционной биопсией – это, в первую очередь, отсутствие противопоказаний, возможность динамического наблюдения за морфологическими изменениями в структуре органа, безболезненность манипуляции, легкая воспроизводимость (отклонение значений в результатах повторных исследований не более 3,2 % у одного оператора и 3,3 % у разных операторов), большой оцениваемый объем печеночной ткани. Для определения наличия или отсутствия фиброза перед стартом терапии можно прибегнуть к расчету индексов APRI и Fib-4, однако их применение после курса ПБТ невозможно (Бацких С.Н. и др., 2019; EASL, 2020).

1.4. Состояние здоровья пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия

После прохождения курса ПБТ можно выделить три группы пациентов по динамике фиброза печени – это пациенты с улучшением, ухудшением и отсутствием динамики. Лучших результатов достигают пациенты с начальными фибротическими изменениями перед стартом ПБТ по сравнению с пациентами, у которых до старта был диагностирован ЦП. У пациентов на 4-й стадии фиброза по шкале METAVIR изменения по фибротической активности не позволяют выявить положительную динамику. В группах риска по прогрессу фибротизации находятся пациенты без динамики фиброза после прохождения курса ПБТ (Аристанбекова М.С. и др., 2015). Также различная коморбидная патология может приводить к прогрессированию стадии фиброза печени, несмотря на достижение УВО (Жданов К.В. и др., 2018; Эсауленко Е.В. и др., 2021). В то же время имеются данные о значительном регрессе фиброза печени с 4-й стадии по шкале METAVIR до 2-й стадии (Морозов В.Г. и др., 2016; Фазульязнова А.И. и др., 2021). Первые публикации, подтверждающие обратное развитие фиброза печени даже на продвинутых стадиях, появились в 2014 г., и были получены результаты в виде регрессии на 1-ю стадию, которая наблюдалась в 45–49 % случаев (Shiffman M.L. et al., 2017; Hametner S. et al., 2016). В

работе Д.А. Гусева установлено, что фибролизис возможен в 87,9 % случаев, лучше данный процесс развивается у женщин молодого возраста с нормальным индексом массы тела, инфицированных в недавнем времени 2 и 3 генотипом вируса гепатита С (Гусев Д.А., 2006).

Практически у половины пациентов с ЦП наблюдаются мальнутриция и саркопения, в зависимости от пола происходят нарушения в разных тканях организма: женщины теряют жировую ткань, а мужчины мышечную. Несмотря на это, мальнутриция и саркопения могут встречаться у пациентов без признаков недоедания и при ожирении (Кляритская И.Л. и др., 2019). Данные пациенты находятся в группе риска по развитию инфекционных осложнений, развитию печеночной энцефалопатии, а самое главное – происходит снижение выживаемости (Oey R.C. et al., 2020). К снижению мышечной массы может привести сниженный уровень цинка и общего и свободного карнитина, которые увеличиваются после достижения УВО, у пациентов, пролеченных ПППД (Tokuchi Y. et al., 2021).

Белково-энергетическая недостаточность различной степени выраженности диагностируется у $\frac{3}{4}$ пациентов с печеночной энцефалопатией (Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014; Осипенко М.Ф. и др., 2020). Имеются публикации, подтверждающие зависимость индекса массы тела (ИМТ) от процента энергии белка и жира, в то время как связь с количеством потребляемых углеводов не установлена, или имеется тенденция к снижению их потребления при ожирении (Мартинчик А.Н. и др., 2020). В последнее время изменилась структура рациона питания: более половины приходится на моно- и дисахариды и жиры, $\frac{1}{4}$ на полисахариды и около 8 % на белки. Вместе с этим отмечается увеличение потребления жира и белка и снижение процентного содержания углеводов и волокон в популяции в последние 20 лет, что также сказывается на массе тела (Батурин А.К. и др., 2020).

Диета и нутриционная поддержка – действенные методы в лечении и профилактике заболеваний, в том числе и инфекционных, но в настоящее время назначение диетического стола носит формальный характер. По данным Московского фармацевтического общества, грамотная своевременно назначенная нутриционная поддержка в течение 5 дней у 1000 пациентов приведет к экономии 26 млн руб. (Попова Т.С., 2020).

Недостаточность питания при стационарном лечении возникает у 70 % госпитализированных, при этом у 27–69 % формируется ухудшение нутритивного статуса, среди инфекционных больных – 42 % (ESPEN, 2021; Поцхверия М.М. и др., 2021). Одним из факторов недостаточности питания является ухудшение качества жизни. Наличие хронических инфекционных заболеваний на сегодняшний день нельзя считать показанием к нутритивной поддержке, в отличие от анорексии, снижения массы тела более 10 %, недостаточности питания, нарушений глотания, кишечной недостаточности (Хорошилов И.Е. и др., 2020), в то

время как современная нутрициология изучает не только пищу и ее состав, но и связи ухудшающейся окружающей среды с качеством продуктов, эпидемиологические закономерности питания. Сбалансированность питания во многом зависит еще и от конституциональных групп и соматотипов пациентов, что ведет к индивидуализации питания и развитию антропонутиологии (Никитюк Д.Б., 2020). Нарушение баланса питания приводит к развитию белково-энергетической недостаточности, йодно-дефицитных состояний, недостаточности витаминов А, В₁₂, D, микроэлементов железа, фтора, цинка, дефициту других пищевых веществ, от общего числа которых на долю микроэлементозов приходится 83 % (Косюра С.Д. и др., 2019; Тутельян В.А. и др., 2020).

Более чем у половины пациентов на стадии ЦП в исходе вирусных гепатитов наблюдаются нарушения костного обмена, степень выраженности которого варьирует от класса цирроза (Прашнова М.К. и др., 2015; Goral V. et al., 2010; Lopez-Larramona G. et al., 2011). Среди множества факторов, приводящих к остеодистрофии, можно выделить снижение уровня витаминов D, К и Са, гипербилирубинемия (Прашнова М.К. и др., 2015). Дефицит витамина D, выявляемый у 65 % пациентов на стадии ЦП, повышает риски развития бактериальных инфекций, падений у пациентов старшей возрастной группы из-за поражения нервно-мышечного аппарата в виде нарушения передачи импульса от двигательных нейронов на мышцу, результатом чего является нарушение сократимости мышечного волокна (Малаева Е.Г., 2012; Дыдыкина И.С. и др., 2015; Кирпикова М.Н., 2018). Выявлены причинно-следственные связи между развитием метаболического синдрома, дефицитом витамина D, ожирением, инсулинорезистентностью и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом (Маев И.В. и др., 2020; Голованова Е.В., 2020; Лазебник Л.Б. и др., 2021). Множество клеток мишеней при дефиците витамина D можно объяснить наличием рецепторов практически во всех тканях организма: почки, мозг, сердце, сосуды, в результате чего растет риск развития летального исхода у пациента при его снижении (Саитов А.Р. и др., 2021).

У пациентов с хроническими заболеваниями печени часто диагностируется снижение значений витаминов как водорастворимых (особенно группы В), так и жирорастворимых, что связывают с нарушением их депонирования в ткани печени; также выявлено снижение кальция, магния, железа, цинка, селена (van Dronkelaar C. et al., 2018; Himoto T. et al., 2020). Имеются публикации, доказывающие взаимосвязь снижения уровня селена и увеличение стадии фиброза печени с развитием резистентности к инсулину (Осипенко М.Ф. и др., 2020). У пациентов с вирусными гепатитами, ЦП, ГЦК уровень селена и железа значительно снижен по сравнению с пациентами с НАЖБП и людьми без патологии печени (Lin Y. et al., 2022; Aziz H.A., 2019). По другим данным, для пациентов с хронической HCV-инфекцией характерна перегрузка железом

(Кулагина Е.А., 2001; Козлов К.В., 2009). Даже кратковременный дефицит селена может привести к структурному нарушению ткани печени (Qiao L. et al., 2022). Имеются данные, доказывающие возможность витамина А бустировать антирепликативную возможность интерферона- α при назначении его в качестве этиотропной терапии HCV-инфекции (Пилат Т.Л. и др., 2020). В то же время гипervитаминоз витамина А, напротив, приводит к быстрому развитию фибротических изменений и канцерогенезу (Хавкин А.И. и др., 2016). Снижение уровня витамина В₆ приводит к ослаблению антиоксидантной защиты печени. Дефицит витамина В₃ и цинка может привести к росту аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), снижение концентрации витаминов В₆ и В₁₂ повышает риск развития цирроза при алкогольной болезни печени (Громова О.А. и др., 2011). В другом исследовании, проведенном в России, не выявлено корреляций между дефицитом цинка и выраженностью фиброза печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ХГС, злоупотребляющих алкоголем (Barocas J.A. et al., 2019). Витамин С – один из мощнейших антиоксидантов, способный вызывать снижение активных форм кислорода, также возможно снижение уровня АЛТ при перегрузке железом (Громова О.А. и др., 2011). Повышенные значения сывороточного железа и ферритина характерны для пациентов старшей возрастной группы с хроническими вирусными гепатитами, у которых отмечены более высокие значения холестерина и триглицеридов (Пальцев И.В. и др., 2012).

При достижении УВО происходит снижение уровня смертности и риска развития ГЦК у пациентов с ЦП по сравнению с непролеченными и потерпевшими неудачу при лечении, особенно при наличии ко-факторов риска заболевания печени (метаболический синдром, злоупотребление алкоголем или ко-инфекция вируса гепатита В, ВИЧ-инфекция) (Mauro E. et al., 2018; Ioannou G.N., 2018; Calvaruso V. et al., 2018; Li D.K. et al., 2018; Carrat F. et al., 2019; Mandorfer M. et al., 2020; Kanwal F. et al., 2020). К сожалению, у части пациентов после эрадикации вируса гепатита С и достижения вирусологического ответа продолжается прогрессирование фиброза с развитием ЦП и ГЦК (Жданов К.В. и др., 2018).

В России сохраняется стабильно высокий уровень пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ХГС, варьирующий в пределах от 39,4–40,9 % (2008–2009 гг.) до 36,1–35,4 % (2013–2014 гг.), часть авторов считает, что этот уровень достигает 59 %, а у потребителей инъекционных наркотиков увеличивается до 80 % (Блохина Н.П., 2002; Комарова А.А. и др., 2012; Рахманова А.Г. и др., 2015; Кравченко А.В. и др., 2016; Мусатов В.Б. и др., 2018; Беляков Н.А. и др., 2016; Trickey A. et al., 2019; Kirzhanova V.V. et al. 2020; Gountas I. et al., 2021; Schwarz M. et al., 2021). У данной когорты пациентов отмечается более быстрое прогрессирование естественного течения ХГС до развития ЦП и ГЦК, таким образом, независимо от применения антиретровирусной терапии развитие ЦП у данных пациентов в 2,92 раза выше, чем у больных инфицированных только

вирусом гепатита С, а риск декомпенсации – выше в 1,44 раза и высокий процент развития летального исхода (Рахманова А.Г. и др., 2015; Мусатов В.Б. и др., 2018). Антиретровирусная терапия, обеспечивающая снижение вирусной нагрузки ВИЧ, имеет колоссальное количество побочных реакций, в особенности гепатотоксичность, которая чаще развивается у пациентов, получающих нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (Мусатов В.Б. и др., 2018). Назначение таким пациентам интерферонсодержащих схем лечения влечет за собой низкий уровень достижения УВО и более частое развитие побочных реакций, особенно в сочетании с антиретровирусной терапией (Знойко О.О., 2015; Мусатов В.Б. и др., 2018).

Элиминация вируса может привести к снижению смертности от внепеченочных проявлений, с которыми связывают действие вируса гепатита С (Negro F. et al., 2015; Wedemeyer H. et al., 2017; Mahale P. et al., 2018). Внепеченочные проявления ХГС, по данным ряда авторов, встречаются в 40–74 % случаев, включая самые разнообразные проявления по поражаемым системам органов, с разной степенью выраженности клинических проявлений (Подымова С.Д., 2018; Younossi Z. et al., 2016). У ряда пациентов дебют хронического гепатита происходит с клинической манифестацией внепеченочных проявлений, развивающихся в первую очередь из-за иммуннокомплексного механизма, связанного со смешанной криоглобулинемией, выявленной у 19–56 % пациентов (Байкова Т.А. и др., 2013). Чаще криоглобулинемия носит поликлональный характер, при ее выявлении у пациентов значимо выше выявляются артралгии, васкулиты и полиневропатии (Дунаева Н.В. и др., 2022). Частота встречаемости внепеченочных проявлений возрастает в зависимости от длительности инфицирования и возникает через 20–30 лет от момента заражения, чаще диагностируется у женщин (Байкова Т.А. и др., 2013).

Все больше появляется данных о взаимосвязи развития инсулинорезистентности и развития СД у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, также выявлена прямая зависимость между стадией фиброза печени и частотой встречаемости СД, у больных без ЦП частота встречаемости СД варьирует от 5 до 33 %, при декомпенсации ЦП данный показатель увеличивается, а инсулинорезистентность диагностируется у 30–70 % (Гулинская О.В. и др., 2013; Белый П.А., 2022; Chen Y. et al., 2020). Имеются данные о том, что инсулинорезистентность при хронической HCV-инфекции связана с гиперинсулинемией при нормальном уровне глюкозы натощак (Ситников И.Г. и др., 2019), в то же время гипергликемия оказывает отрицательное воздействие на работу печени (Гулинская О.В. и др., 2013). Многие исследования подтверждают, что осложнения ХГС возникают чаще у пациентов с СД, приводя к развитию его последствий – ожирению, полинейропатии, заболеваниям сердечно-сосудистой системы (Ситников И.Г. и др., 2019). В эксперименте *in vitro* было доказано, что гиперинсулинемия приводит к увеличению вирусной нагрузки; получена взаимосвязь,

объясняющая более низкий процент достижения УВО у пациентов с СД, получавших ИФН, что приводит к развитию инсулинорезистентности и, как следствие, возникновению жирового изменения печени и гепатокарциномы (Байжанова Ж.Ж. и др., 2010; Ситников И.Г. и др., 2019). В то же время имеются данные, что после проведения ПБТ у части пациентов происходит нормализация углеводного обмена.

НСV-инфекция является фактором риска развития ишемической болезни сердца по данным мета-анализа (Wen D. et al., 2019). Имеются данные, что вирус гепатита С приводит к активации системного воспаления и оксидантного стресса, что в настоящее время связывают с атеросклеротическим поражением сосудистого русла (Labenz C. et al., 2018). Также появляются публикации о развитии сердечно-печеночного синдрома, который отражает патогенетические механизмы воздействия хронической сердечной недостаточности на печень, влияющий на прогноз жизни пациента, как и стадия фиброза, и ЦП (Васильева Л.Н. и др., 2022).

У пациентов с ХГС остро стоит проблема коморбидности и мультиморбидности, встречающихся в 63 и 50 % соответственно, при ЦП коморбидность диагностируется уже в 85 %. С высокой степенью доказательности установлено, что коморбидная и мультиморбидная патология встречается чаще у пациентов с ХГС в сравнении с общей популяцией (Эсауленко Е.В. и др., 2021; Басина В.В. и др., 2021; Cooper C. et al., 2019). Сопутствующая патология повышает процент летальности у пациентов с ХГС (Новак К.Е., 2011). Наиболее часто встречающимися патологиями стали заболевания желчевыводящих путей, поджелудочной железы – 30 % обследуемых, скрытый гепатит В диагностирован в 19 %, практически в равных соотношениях отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта (Эсауленко Е.В., 2021). У молодых людей в 40–60 % случаев встречается поражение тонкого кишечника в виде синдрома избыточного бактериального роста при ХГС (Козлов К.В., 2015; Карякин С.С., 2019). Большое количество эндотоксинов, образующееся при синдроме избыточного бактериального роста, приводит к активации провоспалительных цитокинов, звездчатых клеток, усиливающих фиброгенез (Венцловайте Н.Д. и др., 2021; Agustín Albillos et al., 2020). Данная патология наряду с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта усугубляет дефицит витаминов, имеющийся даже среди практически здоровых людей, связанный с нерациональным питанием и гиподинамией. У пациентов с ХГС снижается уровень витамина А и ретиноидов, обладающих способностью к стимулированию иммунного ответа и снижению воспалительной активности (Пилат Т.Л. и др., 2020; Li Y. et al., 2018). В другом ретроспективном исследовании наиболее частыми коморбидными патологиями стали злоупотребление алкоголем, СД, заболевания почек, хроническая обструктивная болезнь легких и злокачественные новообразования (Garrido-Estera M. et al., 2022). Особой сложностью у данной когорты пациентов является проблема

межлекарственных взаимодействий ПППД для лечения ХГС, в зависимости от назначенной схемы противопоказания могут составлять от 0,2 % для схемы ГЛЕ+ПИБ до 1,4 % при назначении софосбувира + велпатасвира (Sicras-Mainar A. et al., 2020).

Одним из наиболее важных внепеченочных проявлений ХГС является поражение почек, так как именно почечная симптоматика может быть ассоциирована со стартом заболевания, или клиника поражения почек будет преобладать над поражением печени. Поражение почек, на сегодняшний день связывают с ростом заболеваемости по сердечно-сосудистой системе и ростом летальных исходов (Лиюзов Д.А. и др., 2020).

1.5. Фармакоэкономические аспекты лечения пациентов с хроническим гепатитом С

В настоящее время стратегия развития лекарственного обеспечения в нашей стране пациентов с ХГС, нуждающихся в ПВТ, продолжает совершенствоваться. Россия страдает от ограниченного рынка современных лекарственных препаратов, к сожалению, самостоятельно позволить себе данную терапию могут пациенты с высокими доходами и льготные категории граждан. Новые подходы к лекарственному обеспечению в рамках государственных программ, государственно-частного партнерства, возмещения стоимости терапии дают возможность контролировать стоимость высокоэффективных медицинских технологий с учетом данных клиническо-экономической эффективности. Новшеством стала концепция соглашения разделения рисков по обеспечению пациентов лекарственными препаратами. Анализ схемы дает возможность для определения заинтересованных сторон и их роли в процессе заключения соглашений (Корнилова Е.Б. и др., 2017). Таким образом, стало возможным увеличение доступа к дорогостоящим препаратам и в то же время экономия бюджета (Федяев Д.В. и др., 2014; Мельникова Л.С. и др. 2016).

В связи с высокой стоимостью ПППД растет число публикаций, посвященных расчету рентабельности данных схем при использовании в реальной клинической практике, и поиск самой экономически выгодной (Абдукадырова М.А. и др., 2021; Яхина Р.А. и др., 2021).

В исследовании, проведенном в 2016 г., была доказана экономическая выгода (при проведении анализа «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет») схемы даклатасвир + асунапревир по сравнению с ПегИФН + РБВ или ПегИФН + РБВ + симепревир или ДСВ; ОБМ + ПВТ/р независимо от опыта лечения и ЦП (Куликов А.Ю. и др., 2016). В другом исследовании доказана более высокая эффективность при более меньших затратах комбинации ДСВ; ОБМ + ПВТ/р по сравнению с комбинацией симепревир + ПегИФН + РБВ. Данная схема более экономически выгодна с учетом отсутствия потребности в повторных курсах терапии (Рудакова А.В. и др., 2017). Также был выполнен анализ эффективности затрат на терапию ХГС

у пациентов с 1 генотипом препаратом ДСВ; ОБМ + ПВТ/р ± РБВ и анализ ее влияния на бюджет в зависимости от стадии фиброза. При начальных стадиях фиброза данная схема может доминировать над отсутствием ПВТ, приводя к снижению затрат на бюджет при увеличении продолжительности жизни. Нагрузка на бюджет снижается при более раннем назначении терапии (Рудакова А.В. и др., 2017). В исследовании Е.В. Эсауленко и соавторов также показана экономическая эффективность и меньшая стоимость с более высоким процентом достижения устойчивого вирусологического ответа через 12 недель ДСВ; ОБМ + ПВТ/р и даклатасвир + асунапревир по сравнению с комбинацией ПегИФН + РБВ + симепревир (Эсауленко Е.В. и др., 2017). В 2018 г. было проведено исследование Е.А. Пядушкиной, Е.В. Деркач, Т.В. Боярской, К.В. Ждановым, К.В. Козловым по сравнению комбинаций элбасвира и grazoprevira и ДСВ; ОБМ + ПВТ/р у пациентов с 1b генотипом в независимости от предыдущего опыта лечения. Наиболее оптимальной была схема элбасвир и grazoprevир с затратами на 1 пациента 519 142 руб., по сравнению с ДСВ; ОБМ + ПВТ/р – 645 614 руб. (Пядушкина Е.А. и др., 2018).

По данным Е.Б. Корниловой, М.Э. Холовня-Волосковой и соавторов, в 2019 г. в Москве за счет бюджетных средств было пролечено на 76 % пациентов больше, также на 44,76 % увеличился объем ПППД, используемого при лечении на фоне роста бюджета на терапию на 212 %. Большая часть пациентов (39,97 %) была пролечена схемой даклатасвир + асунапревир, что на 58 899 руб. оказалось дешевле схемы ДСВ; ОБМ + ПВТ/р, но на 58 861 руб. дороже схемы grazoprevир + элбасвир. При перелечивании пациентов, что наблюдалось в 8,4 % случаев, было отмечено увеличение затрат в 2,04 раза. Наиболее экономически выгодными схемами терапии, которые не требовали назначения повторного лечения стали grazoprevир + элбасвир, даклатасвир + асунапревир, ДСВ; ОБМ + ПВТ/р, что снизило затраты на одного пациента на 163 271, 104 410 и 45 511 руб. соответственно. Пангеномная схема ГЛЕ + ПИБ оказалась дороже средней цены на 65 364 руб., но после ее назначения не потребовалось повторного перелечивания пациентов (Корнилова Е.Б., 2020). Имеются данные о целесообразности комбинаций этиотропного лечения ХГС и патогенетической терапии особенно при развитии холестатического синдрома, при котором препаратом выбора становится урсосан, данное сочетание препаратов предотвращает развитие ЦП у пациентов в течение 3 лет наблюдения (Нурбоев Ф.Э. и др., 2016, 2022; Умаров Ф.Х. и др., 2019; Исмоилова М.Ю. и др., 2020).

Заключение

Как отмечают ведущие гепатологи страны (Жданов К.В., Исаков В.А., Козлов К.В., Гусев Д.А., Маевская М.В.), хроническая HCV-инфекция остается одной из ведущих проблем научной медицины и практического здравоохранения, что определяется глобальным распространением болезни, высоким уровнем превалентности, преимущественным выявлением больных в хронической стадии, что приводит к циррозу печени и первичной гепатокарциноме. Даже на ранних стадиях болезни пациенты отмечают выраженное снижение качества жизни, связанное со стигматизацией, недостаточными знаниями о передаче инфекции и ее исходе. Отсутствует эффективная профилактика, так как не создана вакцина. Доступ пациентов к препаратам прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С увеличил уровень достижения устойчивого вирусологического ответа, снизил спектр нежелательных явлений, но отмечаются проблемы с высокой стоимостью терапии, межлекарственным взаимодействием препаратов. Высокий уровень мультиморбидности инфекции с особенностями спектра нозологий, ее составляющих, в различных географических зонах оказывает влияние на возможности восстановления здоровья пациентов.

Не нашла применения нутриционная поддержка в комплексной терапии хронической HCV-инфекции, хотя у больных в стадии цирроза печени ее можно рассматривать как патогенетическую. Целью нутриционной поддержки является разрыв «порочного круга», в котором при функционально-морфологических изменениях в структуре печени происходит снижение концентрации жирорастворимых витаминов, выполняющих и антиоксидантные функции, замедляющие прогрессию фиброза и способствующие обратному развитию процесса; адекватная концентрация железа, цинка, селена может усиливать эрадикацию вируса и рассматриваться в качестве бустера к этиотропной терапии, а также возможно снижение саркопении у пациентов старшего возраста.

На современном этапе лечения пациентов с хроническим гепатитом С в качестве этиотропной терапии применяются препараты прямого противовирусного действия с высокой степенью достижения устойчивого вирусологического ответа, высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью независимо от мультиморбидного статуса пациента, внепеченочных проявлений HCV-инфекции. Данные препараты, несмотря на высокую экономическую стоимость, доказали свою рентабельность при сравнительном анализе с отсутствием терапии и наличием предшествующих курсов интерферонов в сочетании с рибавирином с низким процентом достижения устойчивого вирусологического ответа, большим количеством нежелательных явлений, требующих дополнительной медикаментозной коррективы, а, следовательно, более высокой стоимости лечения.

Автор полагает, что применительно к Ульяновской области факторы окружающей среды (последствия радиационных загрязнений, загрязнения воздуха, почвы и воды), социально-экономические (отрицательный демографический прирост, преждевременная смертность населения, рост процента людей с доходами ниже прожиточного минимума, снижение числа медицинских сотрудников, как следствие – проблема доступности медицинской помощи населению) и санитарно-гигиенические (промышленная специализация региона) являются критическими точками, определяющими негативные показатели общественного здоровья, качества жизни, формируя мультиморбидность и прогрессивность течения хронического гепатита С. Актуальность проблемы предполагает необходимость проведения углубленного изучения хронической HCV-инфекции с учетом этих позиций.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В диссертационной работе представлены материалы исследования, полученные в период с 2018 по 2023 г. на кафедре инфекционных и кожно-венерических болезней Ульяновского государственного университета, клинической базе кафедры ООО «Медицинский центр «Академия». В таблице 2.1 представлен дизайн диссертационного исследования.

Таблица 2.1 – Дизайн диссертационного исследования

№	Этапы исследования
1	Изучение актуальности темы диссертации (изучение литературы, посвященной этиологии, эпидемиологии, клинической картине, диагностике и лечению ХГС)
2	Формулировка цели и задач исследования
3	Анализ публикаций отечественных и иностранных авторов, посвященных проблематике и спорным вопросам патогенеза, лечения, фармакоэкономического анализа, ко- и мультиморбидности, изменения состояния здоровья пациента до и после проведения курса этиотропной терапии и достижения УВО
4	Сбор клинического материала
5	Анализ показателей заболеваемости ХГС в Ульяновской области
6	Формирование баз данных по полученным результатам исследования, обработка полученных материалов
7	Оценка полученных результатов, формулировка выводов и рекомендаций, их внедрение в практику
8	Публикация статей, выступление на научно-практических конференциях, курсах повышения квалификации, круглых столах с материалами исследования
9	Оформление диссертационного исследования

На основании протокола исследования больных, представленном в таблице 2.2, были разработаны критерии включения: пациенты с подтвержденным диагнозом хронического вирусного гепатита С, возраст пациента старше 18 лет, определённая стадия фиброза печени; критерии исключения: декомпенсация цирроза печени с невозможностью стабилизации состояния пациента класс С по Чайлд-Пью (10 баллов); для пациентов с ВИЧ-инфекцией

исключающими факторами стали низкий уровень CD4-клеток и высокая вирусная нагрузка ВИЧ.

Таблица 2.2 – Протокол обследования больных

1.	Основные данные	Пол, возраст, жалобы пациента, длительность инфицирования, характер течения болезни, осложнения, наличие ко- и мультиморбидной патологии, внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции, состояние пациента к моменту начала этиотропной терапии
2.	Характеристика лабораторно-инструментальных методов исследования до и после курса противовирусной терапии	Соответствуют утвержденным стандартам и рекомендациям по лечению хронического гепатита С министерства здравоохранения РФ
3.	Оценка микронутриентного и витаминного статуса	Витамины В1, С, А, Е; магний, калий, кальций, кобальт, медь, цинк, молибден, марганец
4.	Обследование доноров на гемоконтактные инфекции	Определение антител и антигенов к вирусу простого герпеса 1, 2 типа, Эпштейн-Барр-вируса, цитомегаловируса, папилломавируса, HTLV-I и HTLV-2, парвовируса
5.	Обследование доноров на наличие окислительного стресса	Оценка блеббинга (начальный, сумарный, терминальный)
6.	Ультразвуковая оценка жесткости печеночной ткани	Выполнение эластомерии печени до и после терапии ХГС в восстановительном периоде
7.	Расчет фармакоэкономической эффективности	Проспективный метод математического моделирования (модель Маркова); оценка клинико-экономической эффективности этиотропных схем терапии препаратами прямого противовирусного действия
8.	Анкетирование пациентов	Выполнение анкетирования до назначения ПВТ, при достижении непосредственного вирусологического ответа и УВО 24 с использованием стандартизированного многофакторного метода исследования личности (Миннесотского многофакторного личностного

Продолжение таблицы 2.2

		опросника), методики определения качества жизни, разработанной ВОЗ; анкета по диагностике иммунологической недостаточности при иммуно-эпидемиологических исследованиях взрослого населения (Петров Р.В., Орадовская И.В., 1987)
9.	Анализ полученного материала	Результат лечения изучали при ретроспективном анализе историй болезни во время лечения в дневном стационаре, опросе и обследовании пациентов на амбулаторном приеме

Диагноз подтвержден методом ПЦР – качественное обнаружение вирусной РНК гепатита С, определен уровень вирусной нагрузки и проведено генотипирование. Для определения стадии фиброза печеночной ткани использовали неинвазивные методы оценки – эластография или эластометрия, с преобладанием последней. Лабораторные и инструментальные методы исследования использовались и для подтверждения устойчивого вирусологического ответа у пролеченных пациентов и определения отдаленных результатов терапии.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза (эпидемиологического – возможный фактор инфицирования, истории заболевания, жизни), физикальный осмотр в динамике, оценку тяжести заболевания с учетом биохимической активности, выраженности симптоматики, выявление мультиморбидной патологии и осложнений основного заболевания, выявление внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции, лабораторные (общеклинические, серологические, иммунологические и ПЦР диагностика) методы исследования. Использовали инструментальную диагностику: УЗИ органов брюшной полости и почек, эластографию или эластометрию печени, фиброгастроуденоскопию и по показаниям другие методы.

2.2. Методы исследований

Все лабораторные исследования выполнены на базе ООО «Медицинский центр «Академия», которая обладает высокоточной, многофункциональной лабораторией. Содержание и объем исследований представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Содержание и объем исследований

Содержание этапа исследований	Абсолютные значения
Клиническое обследование	326 пациентов
Оценка функциональных проб печени	2 394
Оценка общеклинических показателей крови	1197
Оценка нутриентного состава (витамины и микроэлементы)	42
Обследование на гемоконтактные инфекции	72
Оценка блеббинга	37
Динамическая эластометрия	405
Анкетирование пациентов	721

Клинические лабораторные исследования:

- Клинический анализ крови состоял из определения концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с дифференцировкой по 5 субпопуляциям и скорости оседания эритроцитов. Исследование выполнено на гематологическом анализаторе Sysmex XS1000 (Япония) с использованием импедансного метода подсчета клеток; дифференциация лейкоцитов основана на принципе дифракции лазерного излучения на клетках лейкоцитов и дальнейшем анализе рассеянного излучения.

- Клинический анализ мочи состоял из 10 параметров с выполнением микроскопии осадка. Физико-химические свойства – исследованы с помощью отражательной фотометрии. Оборудование – Laura Erba (Чехия).

- Исследование системы гемостаза включало определение протромбинового времени, протромбина по Квику, МНО, протромбинового отношения. Особое внимание в исследовании было уделено протромбину по Квику – это способ оценки дефицита факторов протромбинового комплекса и активности внешнего пути свертывания, результаты которого зависят от активности протромбинового комплекса. Благодаря данному лабораторному тесту можно оценить белоксинтезирующую функцию печени. Для оценки данных лабораторных показателей использовался оптико-механический метод фиксации образования сгустка. Оборудование – АПГ-4-02 (Россия), AutoClot (Испания).

- Биохимические исследования крови:

- о Альбумин – определен методом колориметрии с бромкрезолом зеленым.
- о Аланинаминотрансфераза (АЛТ) – определена оптимизированным кинетическим энзиматическим методом (IFCC).

- Аспаратаминотрансфераза (АСТ) – определена энзиматическим кинетическим методом с использованием α -кетоглутарата в качестве стартового реагента.
- Билирубин общий и прямой – определен колориметрическим методом по конечной точке. Метод Йендрашека-Грофа.
- Глюкоза – определена глюкозооксидазным энзиматическим колориметрическим методом.
- Креатинин – определен псевдокинетическим методом на основе реакции Яффе без депротеинизации.
- Щелочная фосфатаза (ЩФ) – оптимизированный DGKC кинетический энзиматический метод.
- Гамма-глутаматтранспептидаза (ГГТП) – определена модифицированным кинетическим методом Зейца (Szasz) по IFCC.
- Общий холестерин – определен энзиматическим (CHOD-PAP) методом.
- Триглицериды – определены гомогенным энзиматическим колориметрическим методом.
- Витамин В1 – определен высокоэффективной жидкостной хроматографией с тандемной масс-спектрометрией.
- Витамин С – определен высокоэффективной хроматографией.
- Витамины А, Е – определены высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-селективным детектированием.
- Магний (Mg) – колориметрия с ксилидилом синим.
- Калий (K) – определен с помощью непрямого метода (ион-селективного).
- Кальций (Ca) – определен с помощью фотометрии с Арсеназо III.
- Кобальт (Co), Медь (Cu), Цинк (Zn), Молибден (Mo), Марганец (Mn) – определены с помощью масс-спектрометрии с источником ионов в виде индуктивно связанной плазмы (ИСП-МС).
- Антитела класса IgG к вирусу простого герпеса 1, 2 типов – ИФА (тест-системы фирмы ВЕКТОР-БЕСТ- IgG к вирусам 1-го и 2-го типов).
- Антитела класса IgM к капсидному и IgG к ядерному антигенам вируса Эпштейна-Барр – ИФА (ВектоВЭБ-VCAIgG).
- Антитела класса IgG, предранний белок к цитомегаловирусу – ИФА (тест-система Вектор-Бест-ЦМВ-IgG-стрит)
- Авидность антител класса IgG к цитомегаловирусу в сыворотке крови – ИФА.
- Антитела IgG к HTLV-I и HTLV-2 – тест-система ИммуноКомб II HTLV I & II производства Орженикс ЛТД (Израиль).
- Антитела IgG к В-19 парвовирусной инфекции – ИФА (тест-система recom Well parvovirus B19; microgen diagnostic, microgen GmbH, Германия).

- о Определение ДНК вируса простого герпеса 1, 2 типов, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, В-19 парвовирусной инфекции, папилломавирусной инфекции в сыворотке крови – ПЦР с детекцией в режиме реального времени.

Референсные значения даны в соответствии с общепринятым в лабораториях справочником (Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов / пер. с англ. под ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 480 с.), а также рекомендациями в инструкциях к наборам реагентов.

- о Оценка блеббинга. Комплексное действие вредных факторов окружающей среды реализуется одним из стандартных механизмов – наличием окислительного стресса (ОС): активные формы кислорода служат главенствующим компонентом в формировании патологического процесса (Paria Liguori et al., 2018). В основе ОС лежит дисбаланс между накоплением активной формы кислорода и возможностями их инактивировать. Каскад биохимических процессов взаимодействия активных форм кислорода и антиоксидантной защиты в случае превалировании концентрации активных форм кислорода (АФК) обуславливает реорганизацию клеточного цистоскелета. АФК как свободные радикалы запускают программируемую гибель клеток – апоптоз. Промежуточным звеном процесса от нормальной клетки до ее апоптоза служит блеббинг цитолеммы (пузырение мембраны клетки) (Redza–DutorDOIr, M., 2016).

Таким образом, блеббинг плазмолеммы лимфоцитов может быть использован как морфологический маркер окислительного стресса, позволяющий определить степень патологического влияния на клеточные популяции. Блеббинг плазмолеммы лимфоцитов является потенциально обратимым состоянием и может быть использован как критерий прогноза заболевания, так и критерий эффективности проводимой терапии.

Апоптоз – физиологический механизм устранения избыточных и функционально аномальных клеток, необходимый для нормального развития многоклеточного организма в эмбриональном периоде и для поддержания тканевого гомеостаза у взрослых. Изменения в механизме апоптоза (ингибирование или излишняя активация) приводят к развитию атеросклероза, нейродегенеративных и онкологических заболеваний. Неэффективное удаление апоптотизированных клеток способствует развитию аутоиммунных процессов.

Методика оценки блеббинга: а) кровь с гепарином центрифугировали по градиенту плотности со средой Lympholyte H CL5010 фирмы «Cedarlane Laboratories Limited» (Канада); б) фазово-контрастная микроскопия выполнялась на микроскопе Olympus BX-41 с увеличением в 80 раз; в) число лимфоцитов считали в состоянии начального блеббинга (наличие мелких везикул на мембране – до $\frac{1}{3}$ радиуса клетки) и терминального блеббинга (крупные пузыри – более $\frac{1}{3}$ радиуса), просчитывали суммарный блеббинг – сумму числа лимфоцитов в состоянии

начального и терминального блеббинга в процентах от общего числа клеток (подсчет велся на 100 клетках при анализе не менее 10 полей зрения).

Определение вируса гепатита С качественно и генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени. Специфичность данных методов лабораторной диагностики составляла 100 %, доверительный интервал при определении генотипа – 99,6-100 %. Метод позволял обнаруживать РНК вируса гепатита С (субтипы 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 2i, 3, 4, 5a, 6) и идентифицировать генотипы 1a, 1b, 2, 3a/3b, 3a. Использовалось оборудование ДТ 96 (Россия), линейный диапазон составлял 200–100 000 000 МЕ/мл, чувствительность – не более 200 копий на 1,0 мл плазмы.

В Ульяновской области впервые на базе ООО «МЦ «Академия» по нашей инициативе диссертанта закуплен и внедрен неинвазивный метод оценки стадии фиброза печени путем вибрационно контролируемой транзистентной эластометрии, степени стеатоза печени путем определения контролируемого параметра затухания (комплексное фибросканирование) на аппарате FibroScan® 530 Compact с ультразвуковым датчиком (M+ и XL+), Echosens (Франция). Аппарат содержит компьютерный и аппаратный блок с вмонтированным сенсорным монитором и два датчика, которые разработаны для пациентов с различной массой тела. В ультразвуковом датчике автоматическое движение поршня вызывает однотактный импульс 50 Гц. В зависимости от датчика транзистентная сдвиговая деформация распространяется в глубину печени, для датчика M+ глубина проникновения составляет от 25 до 65 мм, для XL+ данный диапазон равен 35–75 мм. Скорость измеряется в автоматически установленном M-режиме смещения по прямой линии. Скорость распространения сдвиговой волны прямо пропорциональна эластичности печени (модулю Юнга, измеряемому в кПа), стадия фиброза определялась с помощью шкалы интерпретации. Контролируемый параметр затухания (измеряется в dB/m) – это мера затухания ультразвуковых сигналов при распространении в ткани печени для определения степени стеатоза, при которой используется аналогичная шкала интерпретации. Методика проведения стандартизирована. Аппарат обладает высокой степенью воспроизводимости (отклонение значений в результатах повторных исследований не более 3,2 % у одного оператора и 3,3 % у разных операторов) (<https://www.delrus.ru/catalog/gastroenterologiya-diagnostika-reabilitatsiya/gastroenterologiya/apparaty-dlya-elastografii/201064-apparat-dlya-neinvazivnogo-opredeleniya-stepeni-fibroza-pecheni-fibroscan-530-compact-s-datch/>).

Достоинства данного метода по сравнению с пункционной биопсией – это в первую очередь отсутствие противопоказаний, возможность динамического наблюдения за морфологическими изменениями в структуре органа, безболезненность манипуляции, легкая воспроизводимость, большой оцениваемый объем печеночной ткани, возможность выполнения

в амбулаторных условиях (Аристанбекова М.С. и др., 2015; Морозов С.В. и др., 2013; Павлов Ч.С., 2008; Глушенков Д.В. и др., 2008).

Для интерпретации стадии фиброза используется шкала METAVIR, которая является собой международный стандарт оценки состояния печени, у пациентов с хроническими заболеваниями печени. В данной шкале выделяют 4 стадии: F0–F1 – соответствует нормальному состоянию структуры печени, на данном этапе можем обнаружить портальный фиброз без вовлечения перегородок (до 7,1 kPa); F2 – начальная стадия фиброза – портальный фиброз с вовлечением нескольких перегородок (от 7,2 до 9,4 kPa); F3 – продвинутый фиброз – в процесс вовлекается множество перегородок без развития цирроза печени (от 9,5 до 12,4 kPa); F4 – глубокое нарушение архитектоники печени с образованием ложных долек, цирроз печени (от 12,5 до 75 kPa).

Для интерпретации степени стеатоза используется подобная шкала: S0 – нормальный показатель (до 221 dB/m) – поражение составляет от 0–4 % печени; S1 – от 222 до 232 dB/m – поражено до 33 %; S2 – от 233 до 289 dB/m – 66 %; S3 – свыше 290 dB/m – поражение печени более 67 % (Морозов С.В. и др., 2008; FibroScan & FibroMeter Clinical Handbook Main publications by etiologies & applications, 2017).

Для интерпретации стадии фиброза, наравне с инструментальными, использованы лабораторные методы оценки фиброза печени. Для этого применяли непрямые маркеры фиброза, к которым относятся АЛТ, АСТ, тромбоциты. Рассчитаны индексы APRI и FIB-4.

Индекс APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – отношение АСТ к количеству тромбоцитов. Тест может идентифицировать фиброз, связанный с хронической HCV-инфекцией с умеренной степенью точности по данным мета-анализов (Бабак О.Я. и др., 2012). Индекс APRI при значениях $\geq 0,3$ и $\leq 0,5$ исключает значимый фиброз и цирроз, а значения $\geq 1,5$ указывают на клинически значимый фиброз у пациентов с ХГС.

$$APRI = \frac{\text{АСТ} / \text{верхний предел АСТ}}{\text{тромбоциты (} 10^9 / \text{л)}} \times 100$$

Чувствительность и специфичность индекса при значительном фиброзе печени (F3–F4 по шкале METAVIR) у пациентов с хронической HCV-инфекцией составляет 78–88 и 63–76 % соответственно. Индекс обладает высокой специфичностью и 100 % положительным прогностическим значением при циррозе печени (чувствительность – 53,2 %) (Бабак О.Я. и др., 2012; Giannini E. et al., 2003).

FIB-4 – формула с использованием значений АЛТ/АСТ, количества тромбоцитов и возраста пациента.

$$\text{FIB} - 4 = \frac{\text{Возраст (лет)} \times \text{АСТ}}{\text{тромбоциты } (10^9/\text{л}) \times \sqrt{\text{АЛТ}}}$$

Значения показателя: < 1,45 – предиктор отсутствия фиброза; $\geq 1,45$ и $\leq 3,25$ – неопределенный уровень; > 3,25 – предиктор значимого фиброза (4–6 по Ishak).

Авторы считают, что при значениях, не входящих в диапазон 1,45–3,25, определение индекса FIB-4 – это простой, точный и недорогой метод для оценки фиброза печени, результаты которого согласуются с таковыми у FibroTest (Вельков В.В., 2009). Индекс позволяет интерпретировать продвинутые стадии фиброза печени F3–F4 по шкале METAVIR: отрицательное прогностическое значение – 90 %, чувствительность – 70 %; положительное прогностическое значение – 65 %, специфичность – 97 % (Бабак О.Я. и др., 2012; Vallet-Pichard A. et al., 2016).

AAR: AST/ALT ratio – соотношение активности АСТ к АЛТ. Отношение значимо для оценки состояния печени при многих хронических заболеваниях, в том числе и невирусной этиологии. Индекс является маркером цирроза, извещающим о развитии данного состояния при значении > 1 (Вельков В.В., 2009). Индекс AAR применяется и для прогнозирования (в течение первого года) течения цирроза, при прогрессировании которого происходит увеличение соотношения АСТ/АЛТ (Giannini E. et al., 2003).

Для расчета Forns' index применяется активность ГГТП, уровень холестерина, количество тромбоцитов, возраст пациента (Вельков В.В., 2009).

Индекс Forns

$$= 7.811 - 3.131 \times \ln \text{тромбоциты} + 0,78 \\ \times \ln \text{ГГТП} + 3,467 \times \ln \text{возраст} - 0,014 \times \text{холестерин (мг/дл)}$$

Значения показателя: < 4,2 – предиктор отсутствия фиброза; > 4,2 – наличие фиброза от начальной стадии, соответствующей F2 по шкале METAVIR. На основании данного индекса невозможно определение продвинутых стадий заболевания (F3 и F4). Достоверность – 96 %.

Тест MDA при расчете учитывается уровень альбумина, количество тромбоцитов, активность щелочной фосфатазы и аминотрансфераз (АЛТ, АСТ).

$$MDA = \left(0,3 \times \text{альбумин}(\text{г/л}) + 0,05 \times \text{тромбоциты} \left(10^9/\text{л} \right) \right) - \left(0,014 \times \text{ЩФ}(\text{МЕ/л}) + 6 \frac{\text{АСТ}}{\text{АЛТ}} + 14 \right)$$

Значения показателя: < 0 – высокая вероятность цирроза печени; > 0 – цирроз может быть исключен. Чувствительность – 98 %, специфичность – 90 % (Вельков В.В., 2009; Бабак О.Я. и др., 2012; Vallet-Pichard A. et al., 2016).

Стандартизированный многофакторный метод исследования личности (модификация Миннесотского многофакторного личностного опросника) разработан для изучения личности и степени адаптации опрашиваемого. Главная особенность данного теста – психологическая направленность, отражающая личностные переживания респондента. Метод базируется на субъективной оценке, а также проектируемыми неосознаваемыми тенденциями личности. Опросник состоит из 566 вопросов.

Опросник качества жизни ВОЗ. Достоинством метода является возможность оценки качества жизни, связанного со здоровьем, и отдельных сфер и субсфер жизни. Особенность оценки методики заключается в преобладании субъективизма над объективизмом, что позволяет измерить индивидуальное восприятие опрашиваемого. Опросник состоит из 100 вопросов.

Опросник по диагностике иммунологической недостаточности при иммуно-эпидемиологических исследованиях взрослого населения, разработанный Р.В. Петровым и И.В. Орадовской (1987). Главное отличительное свойство анкеты – выявление донозологических форм иммуносупрессии. Опросник состоит из 75 вопросов и включает инфекционный, аллергический и аутоиммунный синдромы и синдром сопутствующих хронических заболеваний.

2.3. Общая характеристика обследованных групп пациентов

За время исследования было пролечено 326 пациентов, схемой ДСВ; ОБМ + ПВТ/р – 209 пациентов, ГЛЕ + ПИБ – 117 человек. По полу разделение было следующим: мужчин 180 человек, женщин – 146. В возрастной структуре преобладали пациенты трудоспособного возраста, а именно 40–49 лет, 90 человек. По ИМТ преобладали пациенты с предожирением (ИМТ – 25–29,9 кг/м²), 114 пациентов. По длительности постановки диагноза стаж заболевания составил менее 5 лет у 135 пациентов, при этом у обследуемых преобладали продвинутые стадии фиброза печени – по шкале METAVIR – 111 человек со стадией фиброза F3 и 88 больных со стадией фиброза F4, с минимальной степенью биохимической активности.

Сопутствующая патология диагностирована у 91,41 % пролеченных, число мультиморбидных заболеваний на 1 пациента варьировало от 1 до 19 нозологий. Наблюдение (длительностью от 6 месяцев до 3 лет) в катамнезе охватывало 218 пациентов.

2.4. Клинические признаки синдромов иммунологической недостаточности

Р.В. Петровым и И.В. Орадовской в 1987 г. предложена классификация иммунологической недостаточности при иммуноэпидемиологических исследованиях взрослого населения, включающая в себя инфекционный синдром, аллергический, аутоиммунных заболеваний и хронических сопутствующих заболеваний. Каждый синдром имеет в составе различные нозологии с учетом их кратности в течение года, наличия осложнений.

2.5. Фармакоэкономические методы исследования

В исследовании были изучены экономические затраты на лечение больных хроническим гепатитом С в Ульяновской области и проведено изыскание клинико-экономической эффективности различных режимов противовирусной терапии хронического гепатита С. Для этого применяли методы фармакоэкономического анализа «затраты – эффективность» и моделирование. При проведении анализа «затраты – эффективность» определяли соотношение затрат на лекарственные препараты, технологии здравоохранения, лабораторные исследования, госпитализацию и др. к полученному эффекту терапии (количеству человек, достигших устойчивого вирусологического ответа).

В рамках исследования разработана модель Маркова, описывающая набор состояний пациентов с ХГС и оценены переходы между этими состояниями. Скорости изменения переходов из одного состояния в другое (из состояния «Стадия фиброза F0–F1» в состояние «Стадия фиброза F2» по шкале METAVIR) при естественном течении исходно считали неизвестными и оценивали по литературным данным, обратную динамику – по собственным результатам клинического наблюдения за пациентами в течение двух лет исследования. При описании динамики лечения использовали модель Маркова с полученными для нашей выборки скоростями изменения состояний. За моделируемый интервал времени от двух до десяти лет все пациенты достигают конечного состояния, что позволяет получить надежную оценку эффективности терапии. При моделировании предполагали, что вероятности переходов не меняются со временем и зависят только от текущего состояния пациента. Продолжительность цикла составила один год.

2.6. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка проведена с использованием критерия Стьюдента, отношения шансов, χ -квадрат МакНемора, U-критерия Манна-Уитни, W-критерия Вилкоксона, ф-критерия углового преобразования Фишера через функцию $\arcsin$, дисперсионного анализа Фишера. Для подсчета статистического критерия значимости был 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 достоверным при критическом уровне значимости $< 0,05$ (p – доверительная вероятность (уровень значимости)). Графическая обработка материалов выполнена с помощью пакета прикладных программ EXCEL. Набор и корректура текста, графические изображения выполнены с помощью программ Microsoft Word 2016 и Microsoft Excel 2016 в операционной оболочке Windows 14.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТИТА С, ПРОТЕКАЮЩЕГО В УСЛОВИЯХ НЕБЛАГОПОЛУЧНОГО ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ФОНА

3.1. Состояние проблемы

Динамика регистрации заболеваемости острым гепатитом С и хроническими вирусными гепатитами (среди которых 87,2 % составляет HCV-инфекция) в г. Ульяновске, Ульяновской области и Российской Федерации представлена на рисунках 3.1 и 3.2.

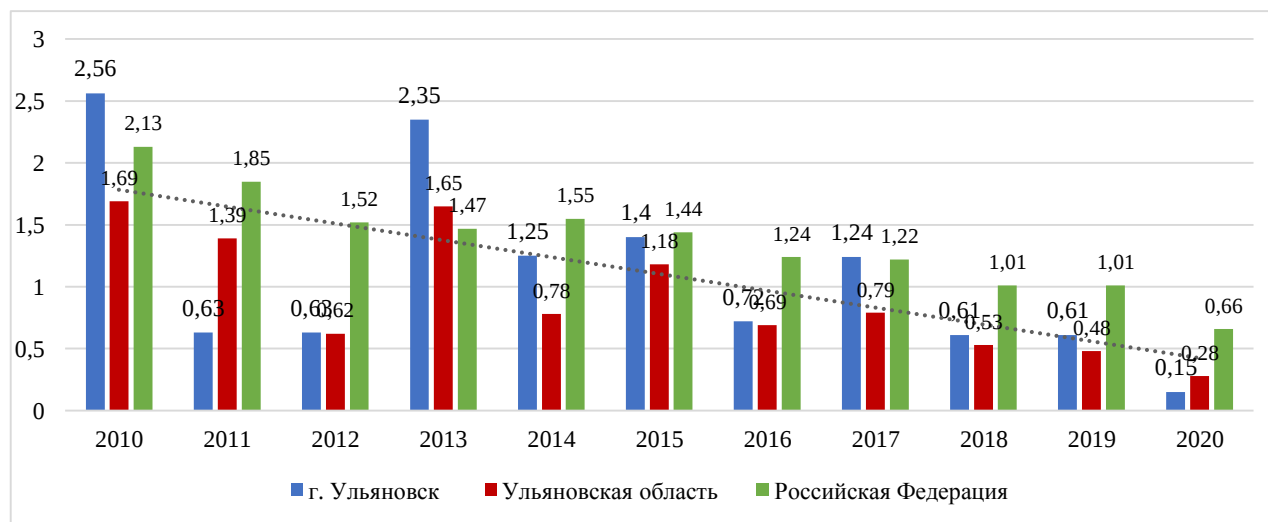


Рисунок 3.1 – Заболеваемость острым вирусным гепатитом С в г. Ульяновске, Ульяновской области в сравнении с РФ (на 100 000 населения)

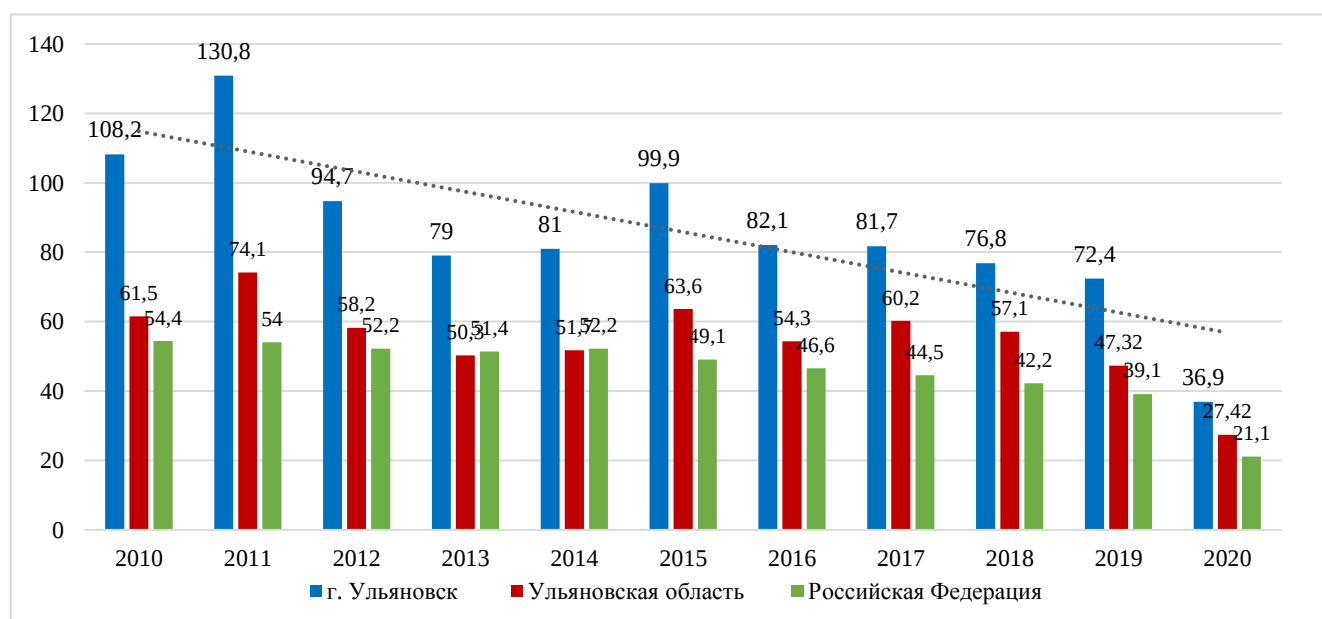
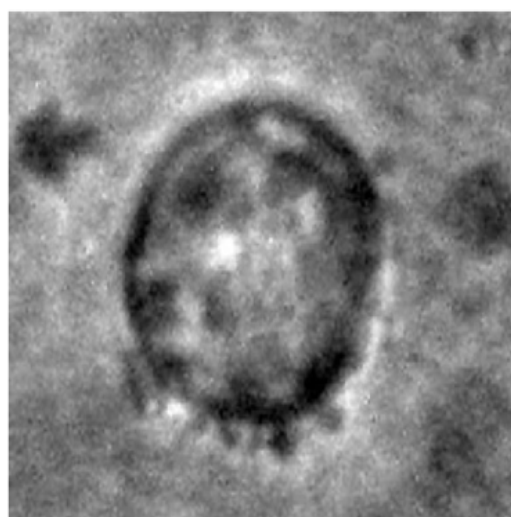


Рисунок 3.2 – Заболеваемость впервые выявленными хроническими вирусными гепатитами в г. Ульяновске, Ульяновской области в сравнении с РФ (на 100 000 населения)

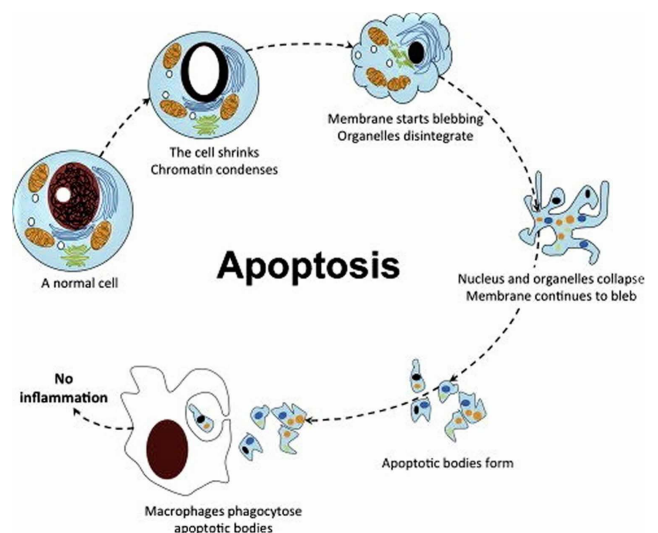
Проведенный анализ свидетельствует о несоответствии показателей острых и хронических форм: в Ульяновской области по сравнению с Российской Федерацией более низкие показатели регистрации острых форм и высокие – хронических. Не вызывает сомнения, что причина – в недостаточной выявляемости острых форм в области, которая, по нашему мнению, связана не с низкой квалификацией врачебных кадров, а с особенностями течения острой стадии инфекционного процесса у населения области из-за высокого риска супрессирующего влияния вредных факторов окружающей среды на иммунный статус населения: как известно, на фоне иммуносупрессивного статуса слабее выражен инфекционный процесс, субклинический характер клинических проявлений, но с более частым переходом в хроническую форму.

Как мы отмечали ранее в главе 2, комплексное действие вредных факторов окружающей среды реализуется одним из стандартных механизмов – наличием окислительного стресса и в случае превалирования концентрации активных форм кислорода над возможностью их инактивации запускается программируемая гибель клеток – апоптоз. Промежуточным звеном процесса от нормальной клетки до ее апоптоза служит блеббинг цитолеммы (пузырение мембраны клетки), показатели которого использовали с целью оценки степени влияния вредных факторов окружающей среды на лимфоциты, являющиеся клетками крови и определяющие клеточный иммунитет.

В нашем исследовании блеббинг стал оценочным показателем универсального биологического феномена, определяющего фазу от нормально функционирующей клетки до апоптоза под влиянием интоксикаций, радиационного действия, действия вирусов (рис. 3.3).



А



Б

Рисунок 3.3 – А. Блеббинг плазматической мембраны.

Фазово-контрастная микроскопия, увеличение×900;

Б. Схема апоптоза, последний этап – захват апоптических клеток фагоцитами

Для оценки блеббинга лимфоцитов изучалось 37 образцов крови практически здоровых жителей г. Ульяновска возрастной группы $45,9 \pm 3,7$ лет, преимущественно мужчин – 28 человек (75,68 %) и 9 женщин (24,32 %). В качестве оценочного критерия использовали два показателя – число лимфоцитов в начале блеббинга и число клеток, находящихся в стадии терминального блеббинга. В качестве контрольной группы использованы данные, полученные Ю.С. Винник и соавторами (2020 г.) в экологически чистом регионе г. Красноярска. Математически обработанные результаты представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Показатели блеббинга лимфоцитов у практически здоровых жителей г. Ульяновска

Показатели	Контрольная группа (Винник Ю.С., 2020) Me (min; max)	Жители г. Ульяновска Me (min; max)	p
Начальный блеббинг	7,2 (5,4; 79)	12,8 (9,6; 14,0)	$\leq 0,05$
Терминальный блеббинг	2,5 (1,0; 3,3)	7,3 (5,6; 8,7)	$\leq 0,05$
Суммарный блеббинг	10,6 (7,2; 11,5)	18,8 (12,9; 21,1)	$\leq 0,05$

Примечание: p – достоверность рассчитывалась с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Таким образом, у жителей г. Ульяновска имеет место увеличение числа лимфоцитов, находящихся на стадии блеббинга и, что особенно важно, довольно значительный удельный вес приходится на стадию терминального блеббинга.

Это можно объяснить влиянием вредных факторов окружающей среды, вызывающих окислительный стресс с накоплением метаболитов кислорода, ведущего к разрушению плазматических мембран. Для лимфоцитов, функционально осуществляющих клеточный иммунитет, блеббинг отражает, как мы полагаем, их супрессивное состояние. Достоверное повышение показателей терминального блеббинга свидетельствует о развитии фазы перехода процесса повреждения лимфоцитов в необратимую стадию – апоптоз. Апоптоз – физиологический механизм устранения избыточных и функционально нарушенных клеток, который нужен для нормального развития многоклеточного организма в период эмбрионального развития и для поддержания тканевого гомеостаза у взрослых. Изменение механизма апоптоза (ингибирование или излишняя активация) приводят к развитию атеросклероза, нейродегенеративных и онкологических заболеваний. Неэффективное удаление апоптотированных клеток способствует развитию аутоиммунных заболеваний. Что касается апоптоза лимфоцитов, то как повышение, так и снижение его показателей реализуется на функции иммунной системы (Боровкова Н.В. и др., 2013).

Активный программируемый процесс, приводящий к элиминации клеток из организма, протекает в 3 фазы: начальную, эффекторную фазы апоптоза и фазу деградации. В эффекторную фазу активируются механизмы апоптоза, но процесс остается обратимым, а в фазу деградации изменения носят необратимый характер. Длительность апоптоза составляет 12–14 часов. Если покоящиеся зрелые лимфоциты апоптозу не подвержены, то после активации в процессе развертывания иммунного ответа все эффекторные лимфоциты гибнут по завершению выполнения своих функций (Боровкова Н.В. и др., 2013).

По данным Н.В. Боровковой и соавторов, физиологический уровень лимфоцитов венозной крови, вступающих в апоптоз, составляет $2,74 \pm 0,23$ %, лимфоцитов, погибших в результате апоптоза, весьма незначительная часть – $0,08 \pm 0,01$ % (Боровкова Н.В. и др., 2013).

Выявленные нами изменения показателей блеббинга, соответствующего начальной и эффекторной фазам апоптоза, позволяют считать, что у практически здоровых людей общая популяция лимфоцитов, являющихся эффекторным компонентом иммунной системы, находится в состоянии постоянной активности, что не является физиологической нормой и влияет на иммунный статус организма.

Для оценки состояния иммунной системы на популяционном уровне мы использовали специальную анкету, разработанную основоположником современной иммунологии в нашей стране – академиком Р.В. Петровым и И.В. Орадовской (1987 г.), предназначенную для выявления синдромов иммунологической недостаточности (СИН). Всего проанкетирован 121 практически здоровый житель из г. Ульяновска, средний возраст которых составил $46,4 \pm 3,8$ лет, мужчин 73 человека (60,33 %), женщин – 48 (39,67 %). По полученным данным, у 39 опрошенных (32,23 %) СИН отсутствовал. У остальных выявлялся в основном инфекционный СИН (48 человек (39,67 %)), аллергический и синдром сопутствующих хронических заболеваний – 29 человек (23,97 %). Это были лица, у которых СИН сопутствующих хронических заболеваний был единственным проявлением иммуносупрессии, также он диагностировался у 21 человека (43,75 %) из группы лиц с инфекционным синдромом, у 8 опрошенных (50,0 %) с аллергическим синдромом и у всех 5 человек с аутоиммунным синдромом, поэтому в целом данный синдром из 82 обследованных выявлен у 47 лиц (57,31 %) (табл. 3.2).

Синдромы иммунологической недостаточности чаще формируются у лиц, имеющих в анамнезе тяжелые заболевания, травмы, операции, особенно выражена эта зависимость у лиц с аллергическим и аутоиммунным СИН. Анализ взаимосвязи с генеалогическим фактором показал, что в 2–6 раз чаще инфекционный, аллергический и аутоиммунный СИН или сопутствующих хронических заболеваний встречаются у лиц, ближайшие родственники которых страдают наследственными, аутоиммунными, атопическими, злокачественными

заболеваниями, теми или иными проявлениями иммунодефицитов, смерть детей в раннем возрасте.

Таблица 3.2 – Частота и структура синдромов иммунологической недостаточности у жителей г. Ульяновска (средний возраст $46,4 \pm 3,8$ лет)

Результаты	n (абс.)	M $\pm$ m
Синдромы отсутствовали	39	$32,2 \pm 2,5$
Имелись СИН, в том числе:	82	$67,8 \pm 4,8$
Инфекционный	48	$58,5 \pm 4,4$
Аллергический	16	$19,5 \pm 1,6$
Атоиммунный (патология почек)	5	$6,2 \pm 0,4$
Сопутствующих хронических заболеваний	13	$15,8 \pm 1,3$
Всего	121	100

Так, инфекционный синдром (ИН) встречается в 2 раза чаще среди лиц, родственники которых страдают аллергическими заболеваниями, и в 3,3 раза чаще среди лиц, имеющих в анамнезе наследственные или злокачественные заболевания.

Структура инфекционного синдрома представлена на рисунке 3.4.

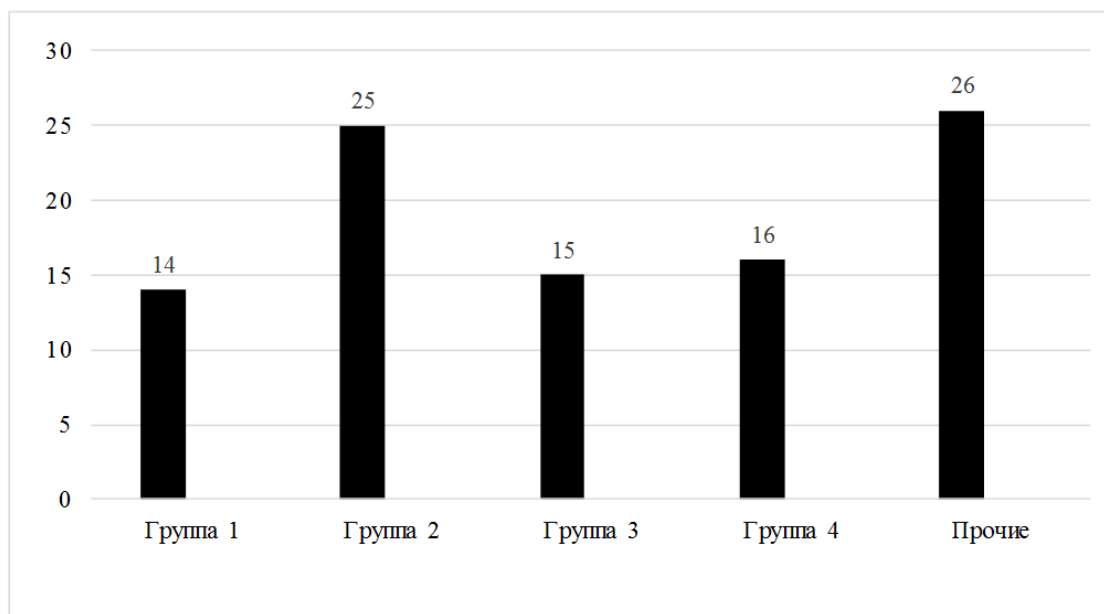


Рисунок 3.4 – Клинические варианты инфекционного синдрома иммунологической недостаточности у жителей г. Ульяновска.

Обозначения групп: 1. Тонзиллит или флегманозная ангина; 2. Частые ОРВИ; 3. ОРВИ + стоматит или бронхит; 4. Хронический бронхит; 5. Прочие

Среди нозологий 2/3 проявлений ИН составляют частые обострения тонзиллита, острых респираторных вирусных инфекций и сочетанные острые респираторные вирусные инфекции с стоматитом или бронхитом.

Таким образом, в основном донозологические формы клиники дисфункции иммунной системы проявляются преимущественно в виде инфекционного синдрома иммунологической недостаточности, среди нозологических форм превалируют частые обострения тонзиллита и острых респираторных вирусных инфекций с частотой свыше четырех раз в год.

Аллергический синдром, по нашим данным, встречается у 19,5 % жителей Ульяновской области изучаемой возрастной группы, у которых выявлены синдромы иммунологической недостаточности, или 13,2 % – на популяционном уровне. Проявляется он в основном аллергическими реакциями, но и такими нозологическими формами, как хроническая крапивница, бронхиальная астма, атопический дерматит. Атопический синдром (атопический дерматит и бронхиальная астма) в 6 раз чаще выявлен среди лиц, в анамнезе у родственников которых имеются подобные заболевания.

Аутоиммунный синдром ИН (насчитывает около 100 нозологических форм), представлен аутоиммунной патологией почек, на его долю приходится 6,2 % (включены больные аутоиммунным гломерулонефритом, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом) от всех лиц с синдромами ИН (акцент на болезни органов мочеиспускания обусловлен тем, что в рейтинге заболеваемости по Ульяновской области они занимают 3-е место (с показателем 58,08 на 1 000 жителей) после болезни органов дыхания, травм и отравлений (О состоянии сан-эпид. благ. нас. в Ул. обл. в 2020 г.: Гос. док. Ульяновск, 2021)). Рост заболеваемости по нозологиям аутоиммунного характера зависит от пандемии ожирения, на долю наследственного фактора приходится 1/3 больных (Белозеров Е.С. и др., 2022).

Среди лиц с проявлениями синдрома сопутствующих хронических заболеваний, являющегося ведущим в 15,8 %, в половине случаев доминируют болезни опорно-двигательного аппарата, заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, центральной нервной систем и желудочно-кишечного тракта.

Более 30 возбудителей различной природы (вирусы, простейшие, бактерии, прионы) могут иметь гемоконтактный путь передачи (Белозеров Е.С. и др., 2019). Единый механизм передачи инфекций может обуславливать полиморбидный характер поражения клеток мишеней. Актуальна проблема формирования мультиморбидной патологии у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями за счет широко распространенных, относящихся к группе оппортунистических и внутрибольничных вирусов среди практически здоровых лиц. Следовательно, эти инфекции (вирусы простого герпеса, вирусы Эпштейна–Барр,

цитомегаловирусы, вирусы папилломы человека), передающиеся гемоконтактным путем, являются основными факторами риска развития мультиморбидности.

На фоне социально-экологического фактора, обычно учитываемого соответствующими государственными службами, существует еще один, как правило, упускаемый, но тем не менее широко распространенный иммуносупрессивный фактор – вирусный, роль которого возрастает в регионах, неблагоприятных по экологическим характеристикам. Доказано, что фактически все вирусы подавляют функцию иммунной системы, но механизмы их воздействия различны. Среди населения на популяционном уровне имеет место широкая пожизненная персистенция вирусов условно-патогенной группы, в частности вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловируса, вирус Эпштейна–Барр, папилломавирус человека, вирус опоясывающего герпеса и ряд других. Чтобы оценить значимость этих вирусов в нашем регионе, нами было проведено исследование крови 72 доноров возрастной группы $32,7 \pm 2,8$ лет, в результате которого установлено:

1. Простой герпес. Более 65 % жителей планеты инфицированы вирусом простого герпеса 1 или 2 типа. В РФ регистрация пациентов, страдающих генитальным герпесом, ведется с 1996 г., и отмечено ежегодное увеличение количества больных на 30–35 % (Исаков В.А. и др., 2019, 2021). По данным нашего исследования, проведенного в ООО МЦ «Академия» отмечается рост заболеваемости орофасциальным и генитальным герпесом, несмотря на редкое обращение пациентов за медицинской помощью и самостоятельное купирование симптомов заболевания. При проведении анализа влияния времени года на частоту обострений герпетической инфекции выявлено, что связь с холодным временем года в 3 раза чаще отмечалась при орофасциальном герпесе при сравнении с генитальным, с преобладанием женщин 48,3 % против 44,6 % мужчин. При исследовании образцов крови инфицированность вирусом простого герпеса диагностирована у 92,2 % (выявление антител), при этом у 5 обследуемых (6,94 %) обнаружена ДНК, что можно расценить как активный инфекционный процесс.

2. Эпштейна–Барр вирусная инфекция. Антитела диагностированы у 65 (90,28 %) обследуемых, что свидетельствует о перенесенной или активной Эпштейна–Барр инфекции. Активный инфекционный процесс подтвержден обнаружением серологических маркеров острой фазы инфекции и ДНК вируса методом ПЦР у 9 доноров (12,5 %) – практически здоровых людей, являющихся как источниками инфекции, так и формирующими микст-инфекцию при инфицировании другими вирулентными патогенами. Полученные нами данные по активной фазе инфекционного процесса в 2,5 раза выше имеющихся в публикациях (Бошьян Р.Е., 2009).

3. Цитомегаловирусная инфекция. Антитела класса IgG к цитомегаловирусу выявлены у 69 обследованных (95,83 %), что выше в 1,5 раза по сравнению с США и Западной Европой, где показатели инфицированности сопоставимы. При лабораторной диагностике определяли афинность и авидность для различия первичной и латентной инфекции. По нашим данным, у 3 (4,2 %) практически здоровых людей молодого возраста обнаружена ДНК вируса, свидетельствующая об активной форме инфекционного процесса.

4. В19-парвовирусная инфекция. По результатам нашего исследования антитела к В19-парвовирусу выявлены у 53 (73,61 %) доноров, при дальнейшем обследовании которых ДНК вируса диагностирована у 2 (2,78 %). Таким образом, парвовирусная инфекция широко распространена в популяции практически здоровых людей. В19-парвовирусная инфекция, роль которой в патологии человека еще в начальной стадии изучения, может быть значимой в утяжелении течения хронического гепатита С, в особенности у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза и циррозом печени.

5. Т-лимфотропный вирус человека. При обследовании у 1 человека (1,4 %) выявили антитела к HTLV-I, относящегося к семейству ретровирусов; в число патогенных для человека входят ВИЧ-1, ВИЧ-2 и два Т-лимфотропных вируса – HTLV-I и HTLV-II – возбудители Т-клеточного лейкоза/лимфомы и ассоциированной миелопатии/тропического спастического парапареза (Nozuma S. et al., 2020).

6. Папилломавирусная инфекция. Из общего числа обследованных первичных доноров папилломавирус (характеризующийся наличием серотипов с высоким онкогенным потенциалом (серотипы 16 или 18)), выявлен у 9 доноров (12,5 %), в том числе у 3 женщин (4,2 %), для которых это высокий риск развития онкопатологии.

Наряду с инфекционными болезнями, но с более выраженным иммуносупрессирующим эффектом, играют роль паразитарные болезни, общая масса паразитов при которых иногда весьма значительна. Как показали исследования М.А. Видерке (2005), Ульяновская область входит в число значимо «обсемененных» регионов с различной степенью гельминтозного загрязнения почв городской и сельской местности. Гельминтофауна сельскохозяйственных и домашних плотоядных животных на территории области насчитывает свыше 50 представителей видов из класса Nematoda, Cestoda, Trematoda, Acanthocephala, из которых биологическую опасность для человека представляет 21 вид гельминтов.

Таким образом, в дополнение к вредным факторам окружающей среды, угнетающим функцию иммунной системы, свой иммуносупрессивный эффект оказывает группа широко распространенных условно патогенных вирусов, которые в случаях активации инфекционного процесса увеличивают коморбидность хронического гепатита С. Ситуацию по распространенности гемоконтактных инфекций усугубляет географическое расположение

Ульяновской области – через нее проходит трафик наркотиков из Афганистана в центр России и страны Европы.

Можно полагать что социально-экологические факторы с иммуносупрессивным эффектом в Ульяновской области на популяционном уровне могут влиять на формирование выраженности коморбидности ХГС, эффективность лечения и исход болезни. В этом плане наиболее значима роль социально значимых патологий, эпидемиологически связанных с ХГС, и в первую очередь – инъекционной наркомании и гемоконтактных инфекций.

3.2. Наркомания, ВИЧ-инфекция и гепатит В в Ульяновской области как возможные компоненты мультиморбидной хронической HCV-инфекции

3.2.1. Наркомания в Ульяновской области

Высокий уровень распространения инъекционных наркотиков (рис. 3.5) связан с географическим расположением области на пересечении путей наркотрафиков России (Афганистан – Казахстан через г. Димитровград, соседство с г. Тольятти – распространение наркотиков с Востока).

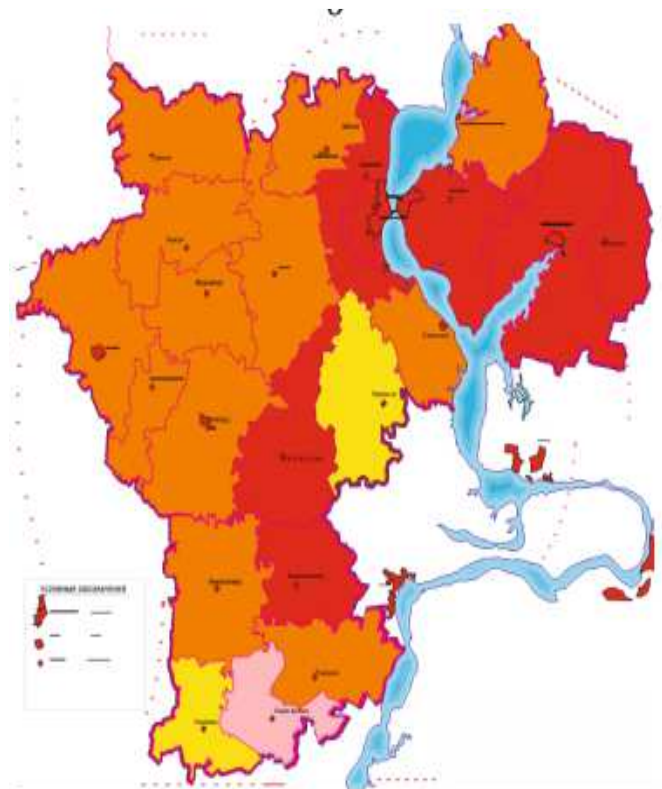
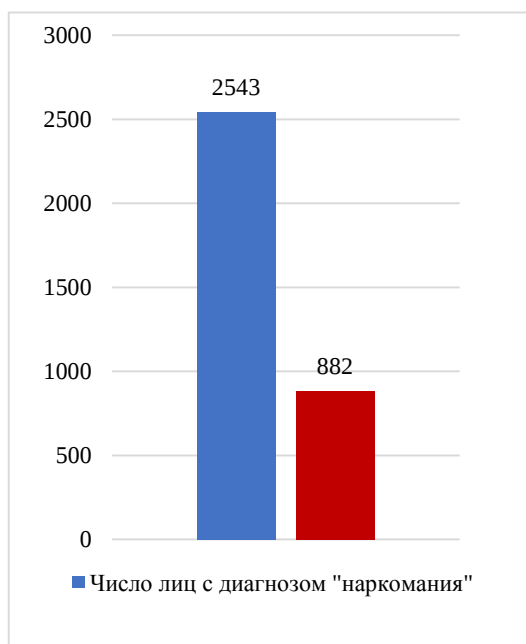


Рисунок 3.5 – Число лиц, состоящих на учете с диагнозом наркомания в 2019 г.;

болезненность населения в районах области на 100 тыс. населения

(обозначения: – 25–45 случаев; – 45–70; – 70–120; – свыше 120 случаев)

Официально все районы области вовлечены в процесс потребления, несмотря на это происходит снижение показателя распространенности с 341,22 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 206,7 на 100 тыс. населения в 2019 г., что все равно остается выше показателей по РФ. Наиболее высокие показатели болезненности зафиксированы в г. Новоульяновске – 303,81 на 100 тыс. населения, г. Ульяновске – 271,88 на 100 тыс. населения, г. Димитровграде – 226,7 на 100 тыс. населения; Мелекесском районе – 151,44 на 100 тыс. населения; Чердаклинском районе – 147,77 на 100 тыс. населения. В 2020 г. отмечено увеличение роста отравлений наркотическими веществами на 24,15 %, а также число летальных исходов на 2,25 % (О состоянии сан-эпид. благ. нас. в Ул. обл. в 2020 г.: Гос. док. Ульяновск, 2021).

С учетом вышеизложенного, инфицированная молодая когорта населения перешла в иную возрастную группу, которая на сегодняшний день определяет полиморбидность поражений органов и систем на популяционном уровне. Данные факторы легли в основу высокого распространения гемоконтактных инфекций (и не только подлежащих учету).

3.2.2. ВИЧ-инфекция в Ульяновской области

Эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции в Ульяновской области признана неблагополучной: несмотря на снижение заболеваемости в 2020 г. в 1,47 раз по сравнению с 2019 г. (56,02 на 100 тыс. и 82,77 на 100 тыс. соответственно), превышение показателя по РФ составляет 1,37 раз – 40,77 на 100 тыс. (рис. 3.6). Лидирующие позиции по заболеваемости принадлежат г. Димитровграду (место наркотрафика), Сенгилеевскому, Мелекесскому, Майскому районам, г. Новоульяновску; г. Ульяновск располагается на 11-м месте рейтинга.

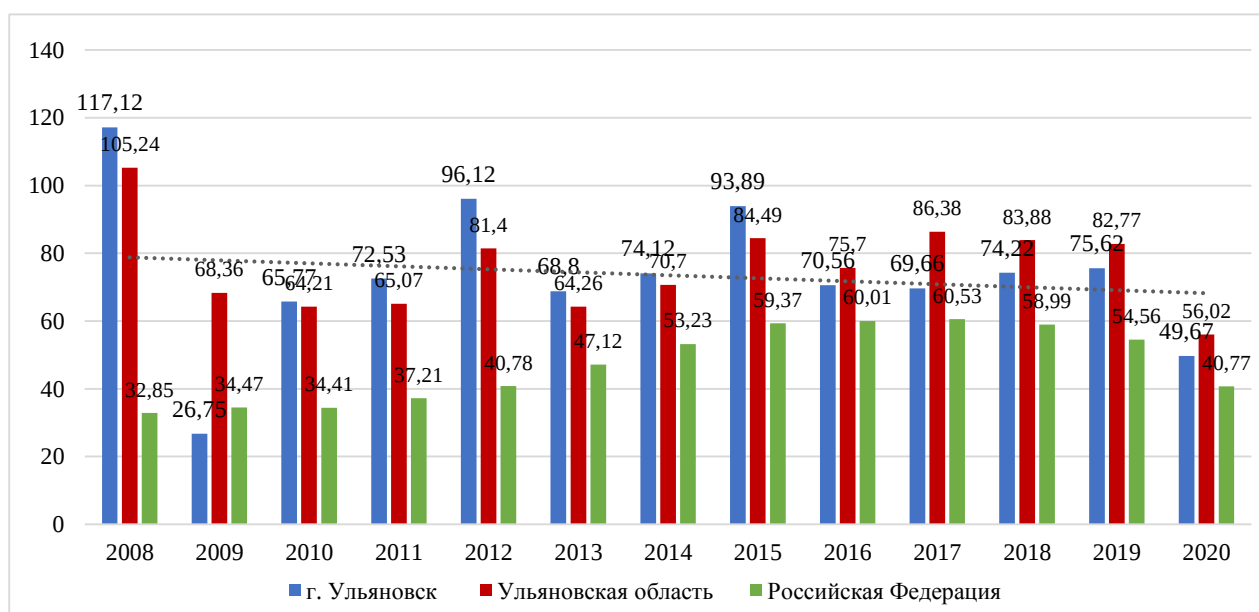


Рисунок 3.6 – Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в г. Ульяновске, области в сравнении с РФ (на 100 000 населения)

Заболеваемость среди детей имеет тенденцию к росту и отмечается увеличение показателя в 1,5 раза, с превышением показателя по РФ в 3 раза.

В течение последних 5 лет сохраняется преобладание возрастных групп 30–39 лет и 40–49 лет по 41,7 и 28,1 % соответственно, по гендеру – большая часть инфицированных мужчины – 57,3 %, по социальному статусу отмечено некоторое преобладание неработающих лиц – на 1,6 %, в то время как предыдущие годы – работающих. Обращает внимание преобладание гетеросексуального пути передачи инфекции, на долю которого приходится 85,8 %. В структуре летальности 45,87 % погибло в исходе ВИЧ-инфекции. Наблюдается рост числа пациентов, охваченных диспансерным наблюдением с 85,4 % в 2018 г. до 91,4 % в 2020 г. (О состоянии сан-эпид. благ. нас. в Ул. обл. и РФ в 2020 г.: Гос. док. Ульяновск, 2021).

3.2.3. Хроническая HBV-инфекция в Ульяновской области

Эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту В в Ульяновской области оценивается как благополучная. Заболеваемость по острой форме инфекции имеет четкую тенденцию к снижению и в 2020 г. составила по области – 0,08 на 100 тыс., по городу – 0,15 на 100 тыс. населения, что в 4,38 раза ниже, чем по РФ. Случаи острой формы инфекции развились среди непривитых лиц.

На долю хронического гепатита В в 2020 г. приходится 12,8 %, что на 1,5 % меньше по сравнению с 2019 г. Наибольшее число инфицированных состоит на учете в Радищевском, Сурском, Барышском, Сенгелеевском районах области и г. Ульяновске. Большая часть пациентов с хроническим гепатитом В – это люди старше 50 лет – 59 %, среди которых отмечается снижение числа неработающих лиц на 6,4 % с показателем 66,2 %. Заслуживают внимания вероятные пути передачи инфекции: 48,7 % инфицированных ни с чем не связывают свое заболевание, 23,1 % – половой путь, 21,4 % – потребление инъекционных наркотиков, 7,7 % – бытовой путь (О состоянии сан-эпид. благ. нас. в Ул. обл. и РФ в 2020 г.: Гос. док. Ульяновск, 2021).

3.3. Хроническая HCV-инфекция в Ульяновской области

3.3.1 Динамика заболеваемости хроническим гепатитом С

Ульяновская область является регионом с высоким показателем заболеваемости по хроническим вирусным гепатитам, который составил в 2020 г. по области – 24,72 на 100 тыс. населения, в городе Ульяновске – 36,9 на 100 тыс., в то время как по РФ заболеваемость ХВГ составляет 21,15 на 100 тыс. населения (О состоянии сан-эпид. благ. нас. в Ул. обл. и РФ в 2020

г.: Гос. док. Ульяновск, 2021). По стране отмечается тенденция к снижению заболеваемости в 2,2 раза, аналогичная ситуация характерна для региона, что, вероятно, связано с более низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В структуре заболеваемости хронических вирусных гепатитов главенствующая роль принадлежит ХГС, доля которого на территории области составляет 87,2 %, также отмечается его увеличение в целом по стране с 54,8 % (с начала регистрации) до 79 % в 2020 г. Впервые выявленные статистически учтенные случаи хронической HCV-инфекции в нашей области составили 265 человек с показателем заболеваемости 21,55 на 100 тыс. населения, в то время как показатель по РФ равен 16,67 на 100 тыс. населения. На территории области в зависимости от административного округа уровень заболеваемости хроническим гепатитом С различен (рисунок 3.7). В городах и крупных районных центрах выявлены корреляции между уровнем заболеваемости хроническими гепатитами и потреблением наркотических веществ, в то время как в отдаленных районах области в связи с низкой выявляемостью и обращением пациентов за медицинской помощью данные взаимосвязи установить не удалось.

Исходя из данных рисунка 3.7 по заболеваемости новыми случаями в 2020 г. лидирует Радищевский район, на 2 месте – г. Ульяновск, возглавлявший список в 2015–2019 гг., 3 место – Павловский район. Выявлено отсутствие новых случаев хронического гепатита С в Ульяновском и Новоспасском районах. По Карсунскому, Базарносызганскому и Майнскому районам статистических данных за 2020 г. нет. Основную группу пациентов по региону составили люди старше 50 лет, на долю которых приходится 34 %; по социальному статусу 72 % – неработающие лица, медики – 1,4 %. Пути инфицирования HCV-инфекцией: 31,9 % заболевших связывают заболевание с половыми контактами, 14,3 % – с парентеральным введением наркотических средств, 12,1 % отмечают бытовой путь, но у большей части (41,3 %) механизм передачи инфекции не установлен. Показатель инфицирования, связанного с медицинскими вмешательствами, по России в 2020 г. составил 2,3 % с явной тенденцией к снижению за последние 10 лет, в то время как в 2010 г. его уровень достигал 25,6 % (13 случаев) (О состоянии сан-эпид. благ. нас. в Ул. обл. в 2020 г.: Гос. док. Ульяновск, 2021).

Нами произведен расчет количества пациентов с ХГС по стадиям фиброза печени и генотипам вируса, результаты которого представлены на рисунках 3.8 и 3.9. По этим данным отмечается преобладание пациентов без нарушения гистологической структуры ткани печени, в практически равном соотношении пациенты с начальными изменениями (стадия фиброза F2) и продвинутыми стадиями заболевания (F4 по шкале METAVIR), наименьшее количество пациентов приходится на 3 стадию фиброза печени.

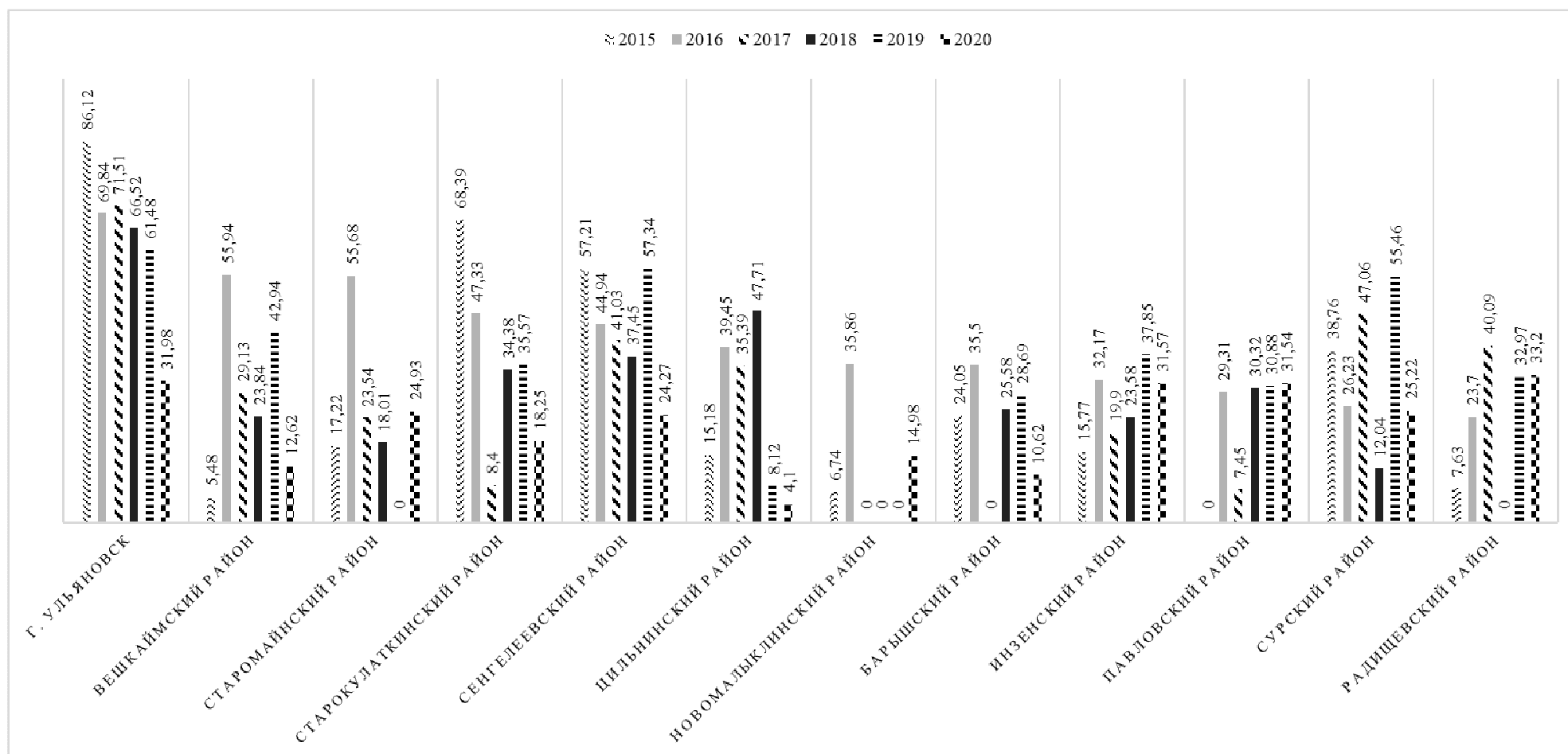
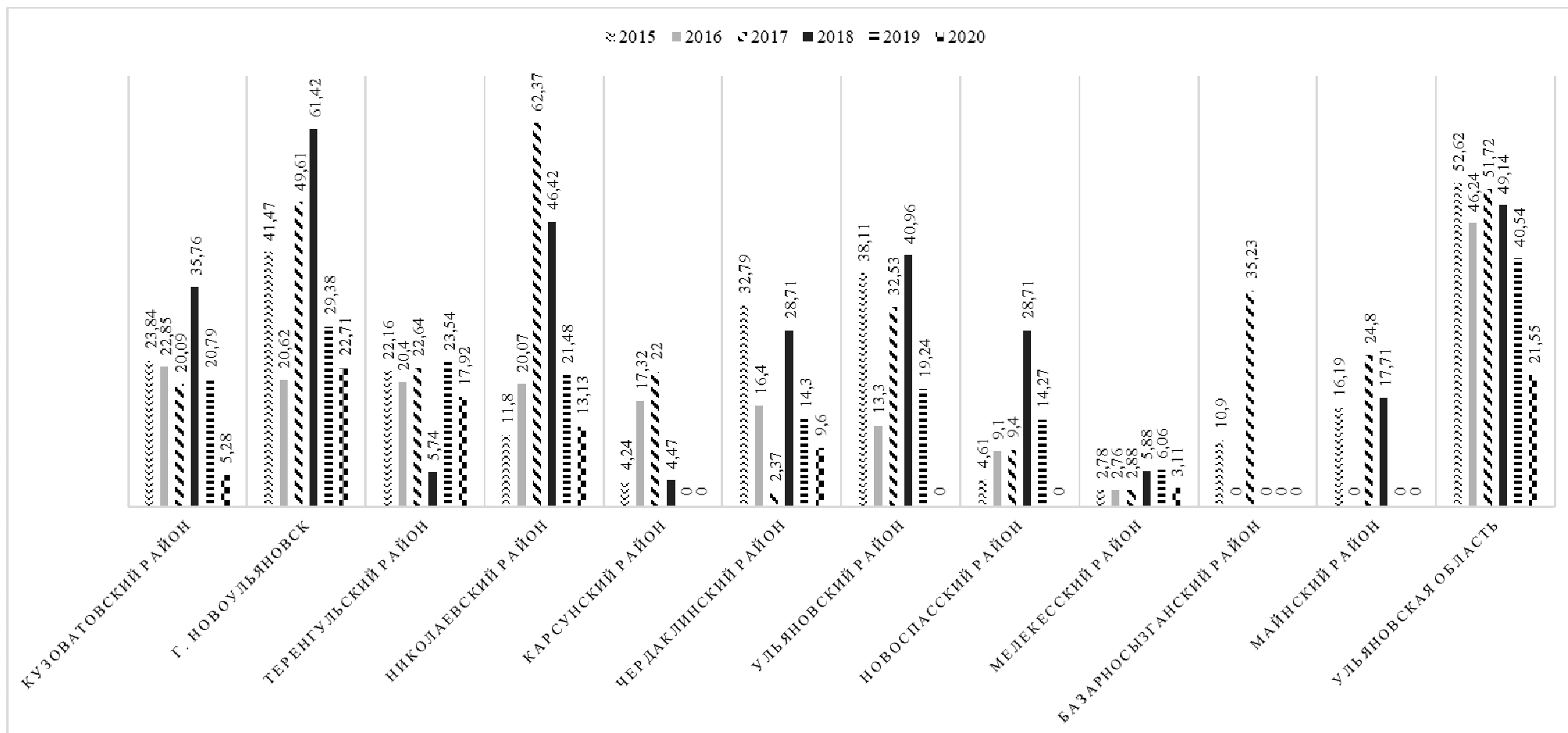


Рисунок 3.7 – Динамика выявляемости ХГС в зависимости от административного района Ульяновской области (на 100 000 населения)



Продолжение рисунка 3.7

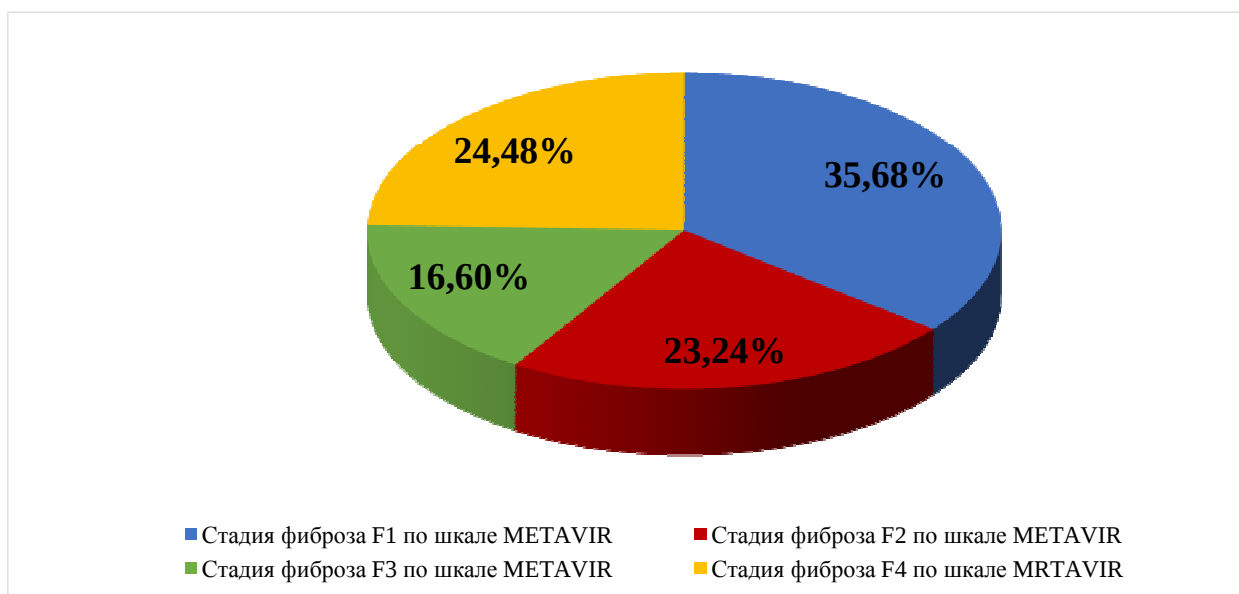


Рисунок 3.8 – Процентное соотношение пациентов с ХГС в Ульяновской области по стадиям фиброза печени

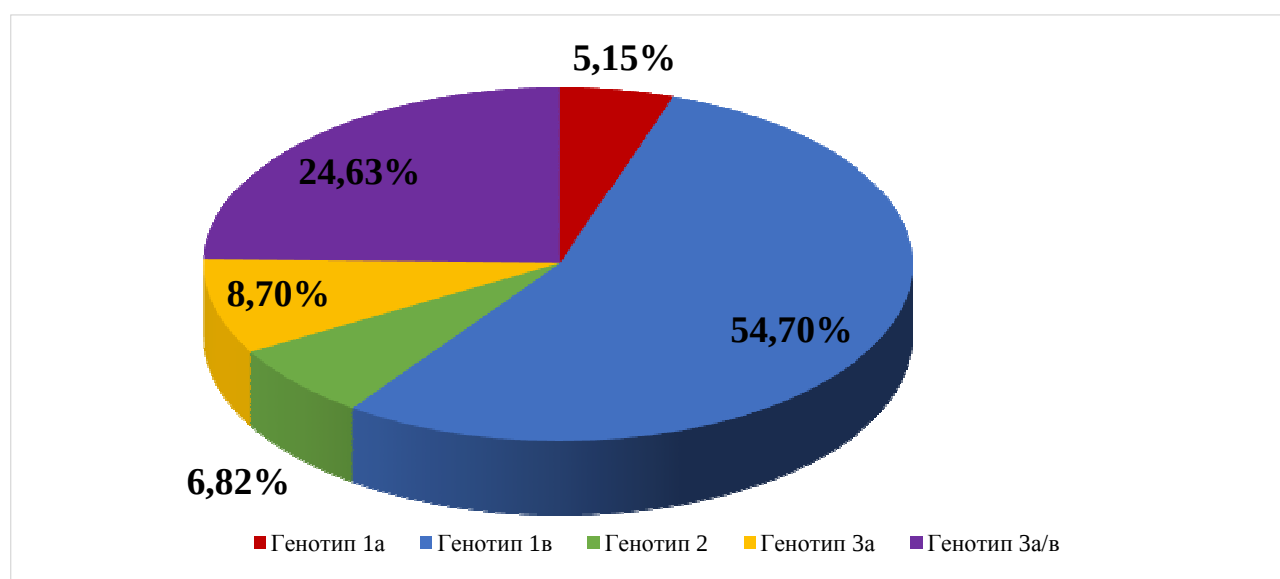


Рисунок 3.9 – Процентное соотношение пациентов с ХГС в Ульяновской области по генотипам вируса гепатита С.

Лидирующим генотипом в области является 1, с преобладанием в 8 раз 1b генотипа вируса гепатита С, на долю 3 генотипа приходится треть от общего числа инфицированных, минимальное количество пациентов со 2 генотипом – 8,7 %.

Количество пациентов Ульяновской области в зависимости от генотипа и стадии фиброза печени представлено в таблице 3.3, число пациентов с неудачей предшествующих курсов ПВТ ПегИФН в сочетании с РБВ по предварительным расчетам оставило 538 человек.

Таблица 3.3 – Профиль пациентов с ХГС в Ульяновской области

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

3.3.2. Социально-демографические характеристики хронического гепатита С у пациентов, пролеченных препаратами прямого противовирусного действия

Впервые в 2018 г. на территории Ульяновской области вступило в действие распоряжение Министерства здравоохранения и социального благополучия Ульяновской области № 216–р от 01.02.2018 «О мероприятиях, направленных на совершенствование оказания специализированной медицинской помощи больным гепатитом С» (уровень 2). Данное распоряжение не теряет своей актуальности по настоящее время, оно было продлено в 2019, 2020, 2021, 2022, 2023 гг. По данному регламенту пациентам с подтвержденным диагнозом ХГС, проживающим на территории Ульяновской области, за счет средств ОМС доступна этиотропная терапия HCV-инфекцииПППД, по которому пациенты для оказания медицинской помощи разделены по территориальному принципу. Объемы оказанной медицинской помощи ООО «МЦ «Академия» представлены на рисунке 3.10. В области действует программа Государственно-частного партнерства, благодаря которой медицинская помощь за счет средств ОМС оказывается частным медицинским центром, что позволяет повысить ее качество.

С 2018 по 2023 гг. на базе ООО «МЦ «Академия» препаратами прямого противовирусного действия пролечено 326 пациентов с подтвержденным диагнозом «хронический вирусный гепатит С». Пациенты были утверждены на терапию исходя из приоритетности. Все получившие лечение пациенты были разделены на 2 большие группы с учетом схемы терапии препаратами прямого противовирусного действия: 1-я группа, состоящая из 209 человек, получала комбинированный препарат дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир (ДСВ; ОБМ + ПВТ/р), 4 пациентам схема была усилена РБВ (доза РБВ рассчитывалась по инструкции к лекарственному препарату с учетом веса пациента), длительность терапии

составляла от 8 до 12 недель; 2-я группа – 117 человек, была пролечена препаратом глекапревир + пибрентасвир (ГЛЕ + ПИБ), курс варьировал от 8 до 16 недель. Длительность и выбор схемы терапии зависел от генотипа вируса, стадии фиброза печени, коморбидности и мультиморбидности пациента, наличия в анамнезе опыта лечения ИФН в сочетании с РБВ, закончившегося неудачей ввиду развития побочных эффектов или недостижением вирусологического ответа.

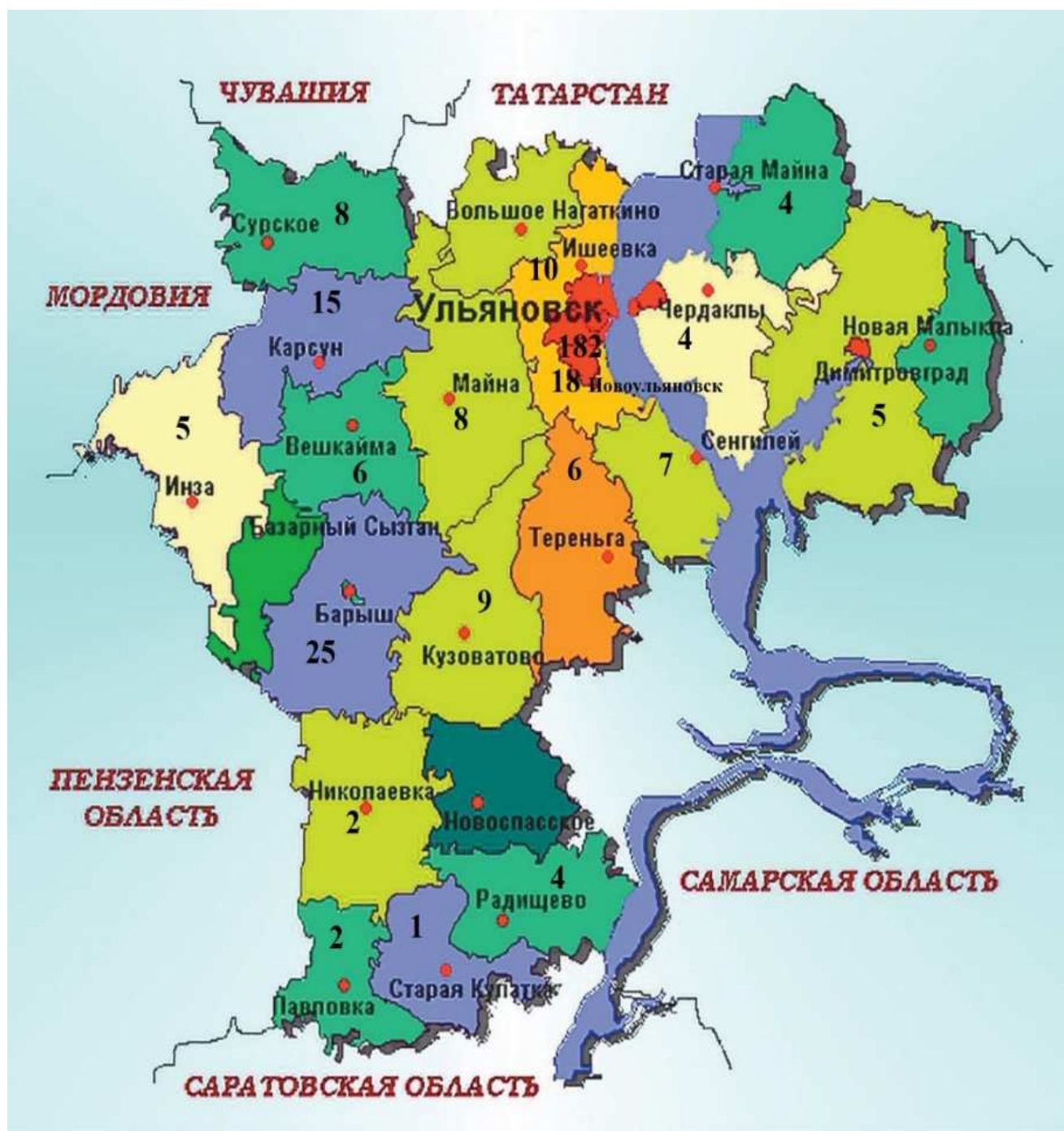


Рисунок 3.10 – Каскад медицинской помощи, оказанный медицинским центром пациентам с ХГС (число – количество пролеченных пациентов)

По гендеру преобладали пациенты мужского пола – 180 пациентов (55,21 %) против 146 женщин (44,79 %), внутри групп сохранялось данное распределение: 1-я группа – мужчины 111 человек (53,11 %), женщины 98 человек (46,89 %); 2-я группа – мужчины 69 пациентов (58,97 %), женщины 48 (41,03 %) (рис. 3.11).

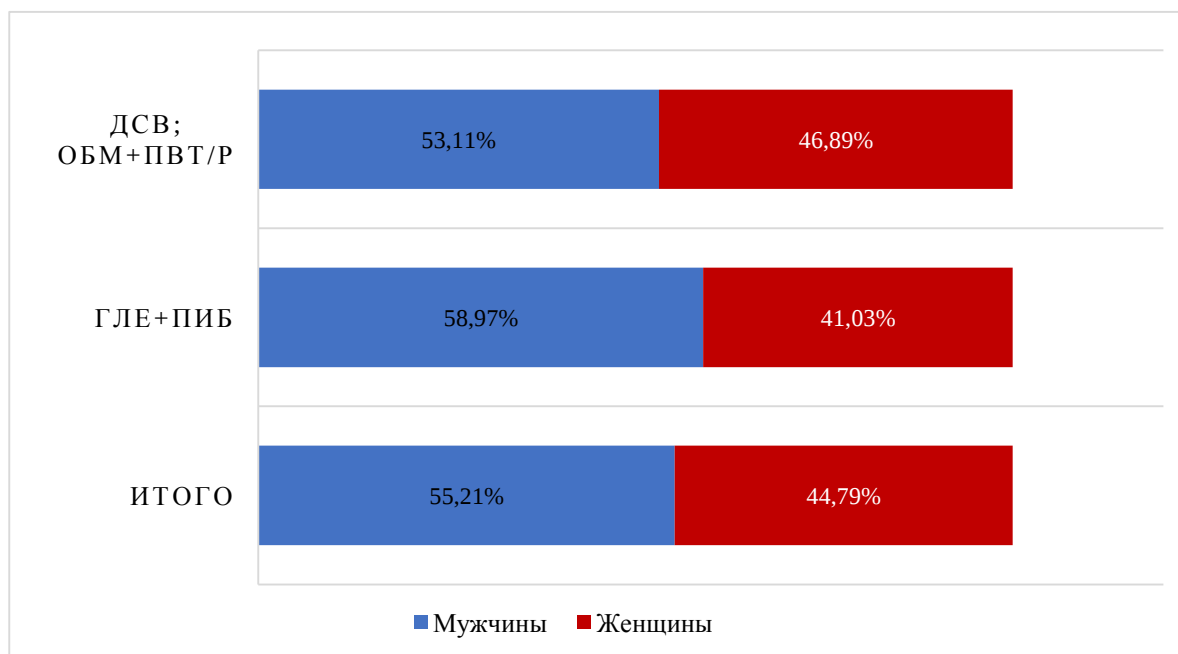


Рисунок 3.11 – Половое распределение пациентов с ХГС

(обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир; ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир)

По возрастной структуре преобладали пациенты трудоспособного возраста:

в 1-й группе – мужчины в возрасте 40–49 лет – 37 человек (33,33 %), женщины в возрасте 50–59 лет – 30 человек (30,61 %);

во 2-й группе – 31 мужчина (44,93 %) в возрасте 40–49 лет.

В 1-й группе пациентов в возрасте 20–29 лет было 7 мужчин (6,31 %) и 2 женщины (2,04 %); 30–39 лет – 28 мужчин (25,23 %) и 24 женщины (24,49 %); 40–49 лет – 16 женщин (16,33 %); 50–59 лет – 25 мужчин (22,52 %); 60–69 лет – 13 мужчин (11,71 %) и 21 женщина (21,43 %); старше 70 лет – 1 мужчина (0,9 %) и 5 женщин (5,1 %).

Во 2-й группе: в возрасте 20–29 лет было по 2 мужчины и женщины (2,9 и 4,17 % соответственно); 30–39 лет – 14 мужчин (20,29 %) и 8 женщин (16,67 %); в возрасте 40–49 лет – 9 женщин (18,75 %); 50–59 лет – 18 мужчин (26,08 %) и 6 женщин (12,5 %); 60–69 лет – 4 мужчин (5,8 %) и 17 женщин (35,42 %); в возрасте старше 70 лет – 6 женщин (12,5 %).

В общей когорте из 1-й группы практически в равном соотношении преобладали пациенты в возрасте 30–39, 40–49 и 50–59 лет (по 24,88, 25,36 и 26,32 % соответственно); во 2-й

группе преобладали пациенты в возрасте 40–49, 50–59 лет (34,19 и 20,51 % соответственно), в практически равном соотношении представлены возрастные группы 30–39 и 60–69 лет (18,8 и 17,95 % соответственно).

В 1-й группе наблюдаемых лидировали пациенты с нормальной массой тела – 78 человек (37,32 %), 40 мужчин и 38 женщин (36,04 и 38,78 % соответственно); во 2-й группе – с избыточной массой тела – 51 пациент (43,59 %), из которых 33 мужчины (47,83 %) и 18 женщин (37,5 %). На 2-м месте по распространенности в 1-й группе были пациенты с избыточной массой тела – 63 пациента (30,15 %), 33 мужчины (29,73 %) и 30 женщин (30,61 %); во 2-й группе – пациенты с нормальной массой тела – 31 человек (26,5 %), из которых 20 мужчин (28,99 %), 11 женщин (22,92 %). I степень ожирения диагностирована у 33 мужчин (29,73 %) и 19 женщин (19,39 %) из 1-й группы пациентов; во 2-й группе – у 14 мужчин (20,28 %) и 12 женщин (25 %). II степень ожирения выявлена в 1-й группе у 5 мужчин (4,5 %) и 7 женщин (7,14 %); во 2-й группе – у 2 мужчин и 4 женщин (2,9 и 8,33 % соответственно). III степень ожирения отмечена у пациенток женского пола в каждой группе: 4 пациентки в 1-й группе, 3 пациентки во 2-й группе (4,08 и 6,25 % соответственно) (рис. 3.12 и 3.13).

Как у женщин, так и у мужчин преобладали жалобы диспепсического характера разной степени выраженности и проявлений (тяжесть в правом подреберье беспокоила 89 % мужчин и 70,67 % женщин). На втором месте жалобы астено-вегетативного характера (87,21 и 96,27 % в данных группах), лидирующая жалоба – на общую слабость – 61 % женщин и 49,37 % мужчин.

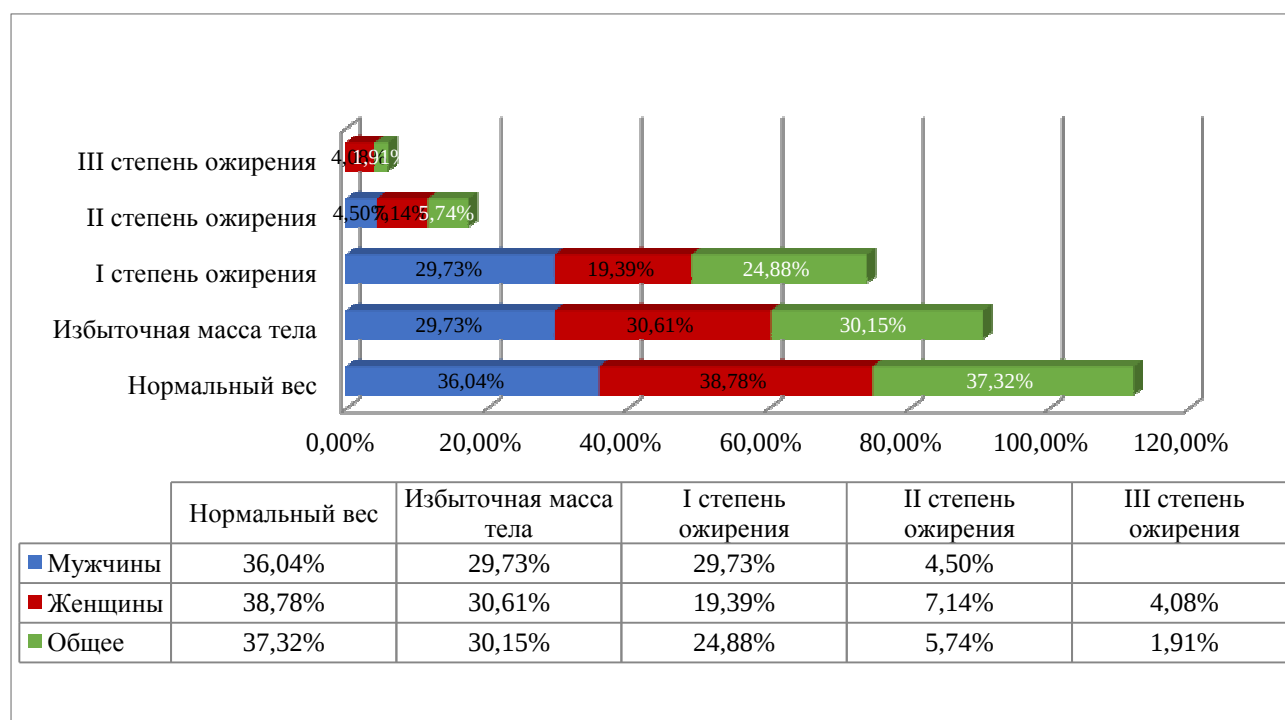


Рисунок 3.12 – Индекс массы тела у пациентов с ХГС, пролеченных ДСВ; ОМБ + ПВТ/р (обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир)

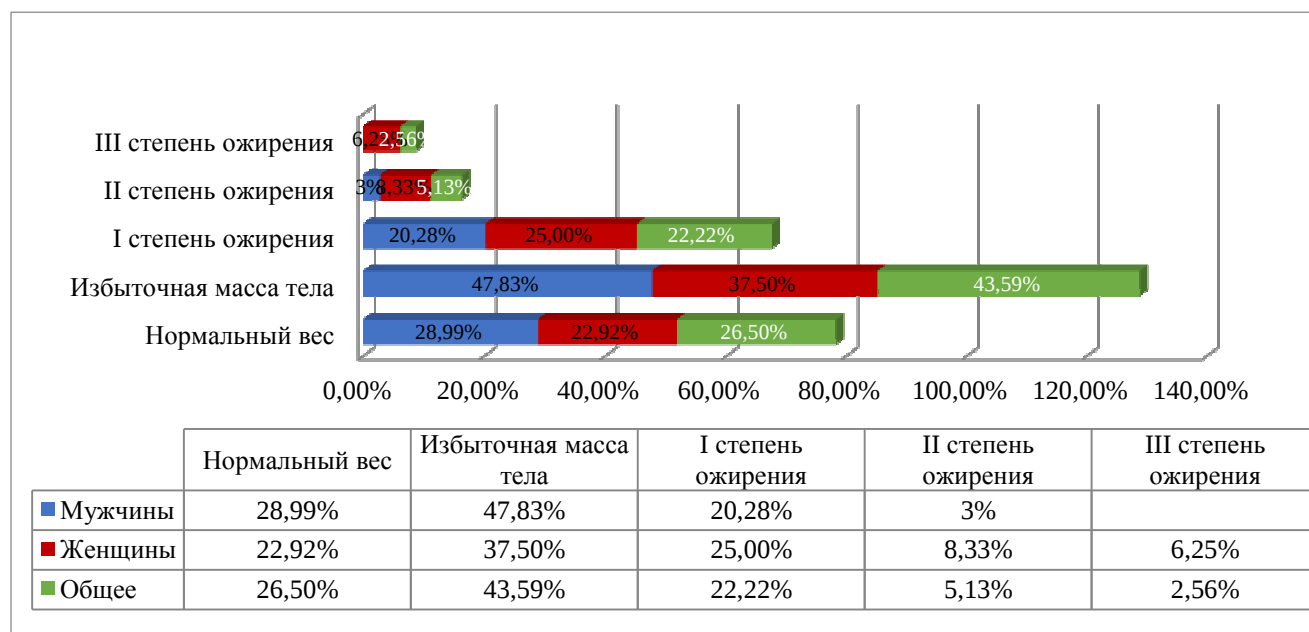


Рисунок 3.13 – Индекс массы тела у пациентов с ХГС, пролеченных ГЛЕ + ПИБ
(обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир)

По стажу заболевания в обеих группах преобладали пациенты с длительностью инфицирования менее 5 лет – 78 пациентов в 1-й группе (37,32 %), из которых 48 мужчин (43,24 %) и 30 женщин (30,61 %); во 2-й группе – 57 пациентов (48,72 %) – 34 мужчины (49,28 %) и 23 женщины (47,92 %). На 2-м месте по ранжированию пациенты со стажем от 10 до 20 лет – в 1-й группе – 78 пациентов (37,32 %), из которых 40 мужчин (36,05 %) и 38 женщин (38,78 %); во 2-й группе – 25 человек (21,37 %), разделение по гендеру составило 12 мужчин (17,39 %) и 13 женщин (27,08 %). Стаж заболевания от 5 до 9 лет в 1-й группе пациентов был зафиксирован у 36 пациентов (17,22 %), из которых 12 мужчин (10,81 %) и 24 женщины (24,49 %); во 2-й группе – 13 пациентов (11,11 %) – 7 мужчин (10,14 %) и 6 женщин (12,5 %). Длительность заболевания более 20 лет диагностирована у 17 пациентов (8,14 %) из 1-й группы – 11 мужчин (9,9 %) и 6 женщин (6,12 %); во 2-й группе – у 22 пациентов (18,8 %), из которых 16 мужчин (22,19 %) и 6 женщин (12,5 %). Длительность заболевания рассчитывалась с момента подтверждения диагноза – определение РНК вируса гепатита С, не учитывая вероятных факторов риска, приведших к инфицированию.

Путь передачи, связанный с потреблением инъекционных наркотических препаратов, по данным опроса пациентов, диагностирован у 44 человек (13,5 %), из которых 25 человек (11,96 %) пациентов с 1 генотипом вируса, 19 лиц, инфицированных 3 генотипом вируса гепатита С (25 %). По полу преобладали мужчины – 38 человек (86,36 %) против 6 женщин (13,63 %) (рис. 3.14).

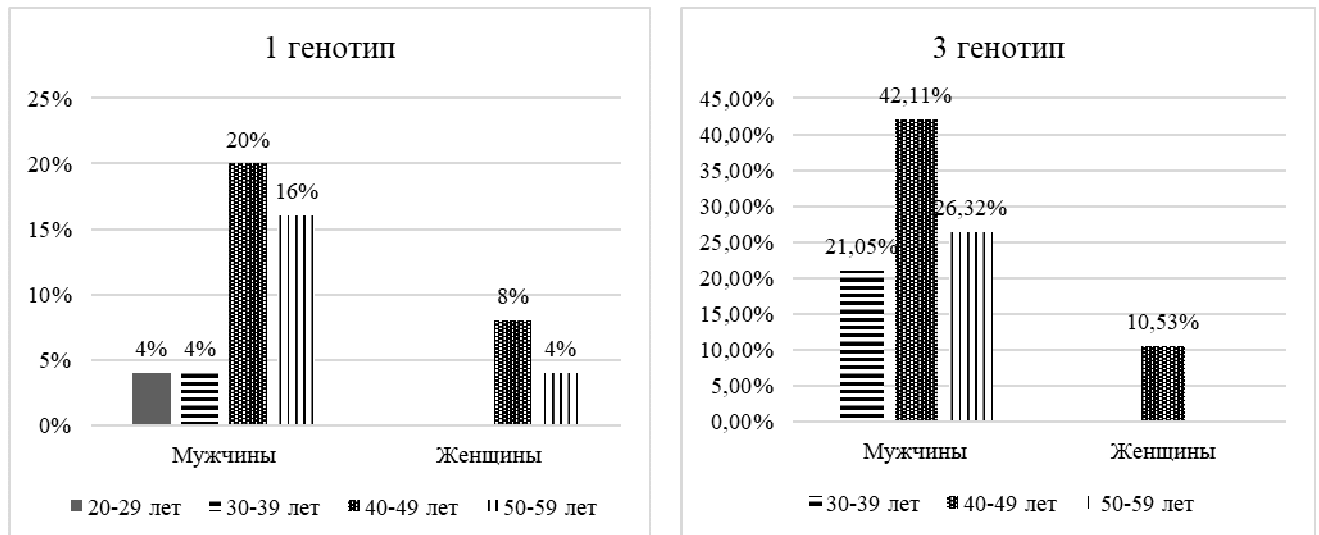


Рисунок 3.14 – Распределение по возрасту пациентов с ХГС инфицированных при употреблении наркотических препаратов

Отсутствие противовирусного ответа на ранее применяемые схемы в качестве этиотропной терапии отмечено у 22 пациентов (10,53 %) из 1-й группы, из которых 12 мужчин (10,81 %) и 10 женщин (10,2 %); во 2-й группе неудача в терапии диагностирована у 7 пациентов (5,98 %), по гендеру распределение составило 4 мужчины (5,8 %) и 3 женщины (6,25 %). В группе больных, получавших ПВТ комбинированным препаратом ДСВ; ОБМ + ПВТ/р, 100 % пациентов с 1-м генотипом, субтип 1a выявлен у 4 человек (1,92 %), в группе пациентов, пролеченных ГЛЕ + ПИБ 1b генотип выявлен у 25 наблюдаемых (21,38 %), 1a/1b – 3 человека (2,56 %), 2 генотип – 13 пациентов (11,11 %), 3 генотип выделен у 76 пролеченных (64,95 %), из которых субтип 3a диагностирован у 33 человек (28,21 %).

По степени биохимической активности процесса в обеих группах преобладали пациенты с минимальной степенью активности: в 1-й группе – 118 больных (56,46 %), с лидированием мужчин – 62 человека (55,86 %) против 56 женщин (57,15 %); во 2-й группе наблюдалась аналогичная картина – общая частота встречаемости 70 пациентов (59,83 %), из которых 37 мужчин и 33 женщины (53,62 и 68,75 % соответственно). Умеренная степень активности отмечалась у 72 пациентов (34,45 %) из 1-й группы и у 32 человек (27,35 %) из 2-й группы, по гендеру соотношение для 1-й группы составило 39 мужчин (35,14 %) и 33 женщины (33,67 %), аналогичное соотношение отмечено и во 2-й группе – 21 мужчина (30,44 %) и 11 женщин (22,92 %). Высокая степень активности установлена гораздо меньшему числу пациентов и составила 19 человек (9,09 %) из 1-й группы и 15 пациентов (12,82 %) из 2-й группы; по полу для 1 группы соотношение явилось практически одинаковым – 10 мужчин и 9 женщин (9,0 и 9,18 % соответственно); во 2-й группе лидировали мужчины – 11 пациентов (15,94 %) против 4 женщин (8,33 %) (рис. 3.15, 3.16).

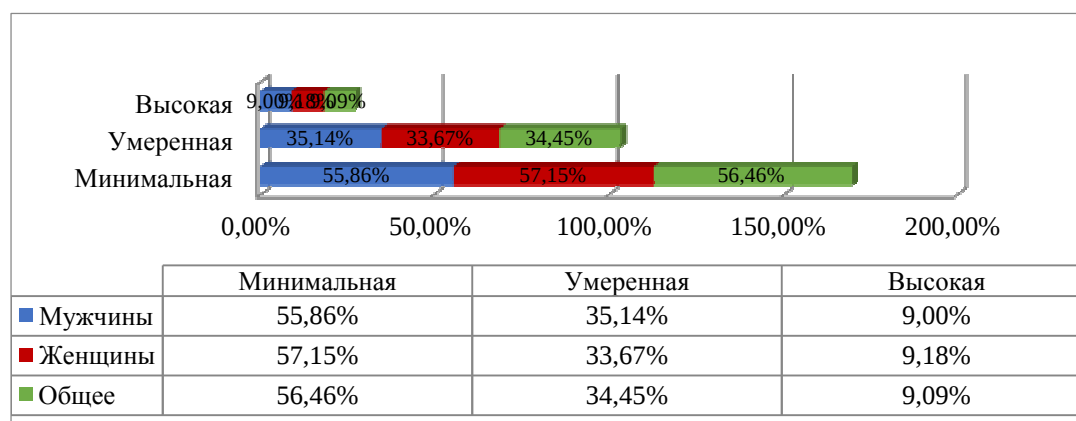


Рисунок 3.15 – Степень биохимической активности у пациентов с ХГС, пролеченных ДСВ; ОМБ + ПВТ/р (обозначения: ДСВ – дасабувир; ОМБ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир)

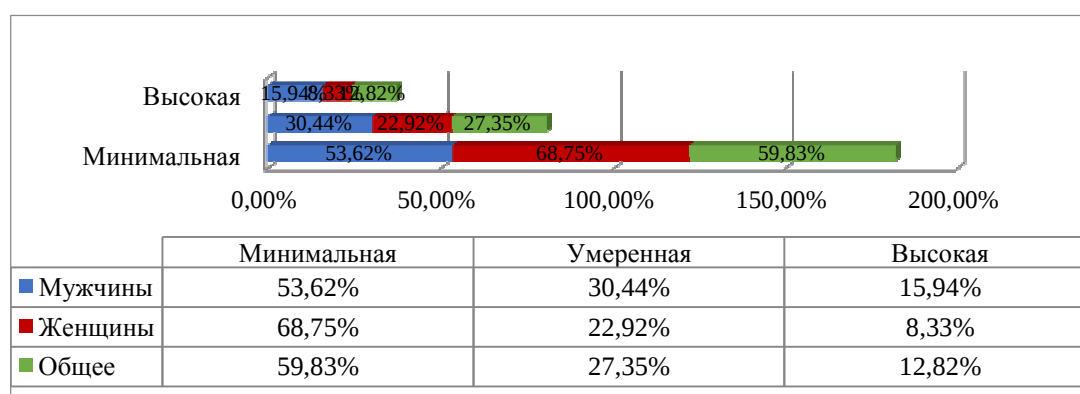


Рисунок 3.16 – Степень биохимической активности у пациентов с ХГС, пролеченных ГЛЕ + ПИБ (обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир)

Перед стартом ПВТ всем наблюдаемым проведена оценка стадии фиброза печеночной ткани неинвазивными методами диагностики по шкале METAVIR (эластография или эластометрия, с преобладанием последней). Из 326 пациентов, прошедших противовирусную терапию гепатита С, лидировали пациенты с продвинутыми стадиями фиброза F3 и F4, суммарное количество в обеих группах – 111 человек (34,05 %) и 88 человек (27 %) соответственно. Данное соотношение сохранялось и внутри групп между мужчинами и женщинами. Пациентов, получавших комбинированный препарат ДСВ; ОМБ + ПВТ/р, со стадией фиброза F0–F1 среди мужчин 30 человек (27,02 %), со стадиями F2 и F3 – по

29 пролеченных (по 26,13 %), со стадией F4 – 23 человека (20,79 %); у женщин стадия F0–F1 диагностирована у 20 пациенток (20,41 %), стадия фиброза F2 – у 19 пролеченных (19,39 %), стадия F3 – у 32 женщин (32,65 %), стадия фиброза F4 по шкале METAVIR – у 27 пациенток (27,55 %). (рис. 3.17). В группе пациентов, пролеченных ГЛЕ + ПИБ, у мужчин диагностированы следующие стадии развития фиброза печени по шкале METAVIR: стадия F0–F1 – 7 человек (10,14 %), F2 – 12 пациентов (17,39 %), стадия фиброза F3 – 14 наблюдаемых (20,29 %), F4 – 36 пролеченных (52,18 %); у женщин стадия фиброза F0–F1 – 4 человека (8,33 %), F2 – 6 пациенток (12,5 %), стадия F3 – 12 пролеченных (25 %), стадия фиброза F4 по шкале METAVIR – 26 пациенток (54,17 %) (рис. 3.18).

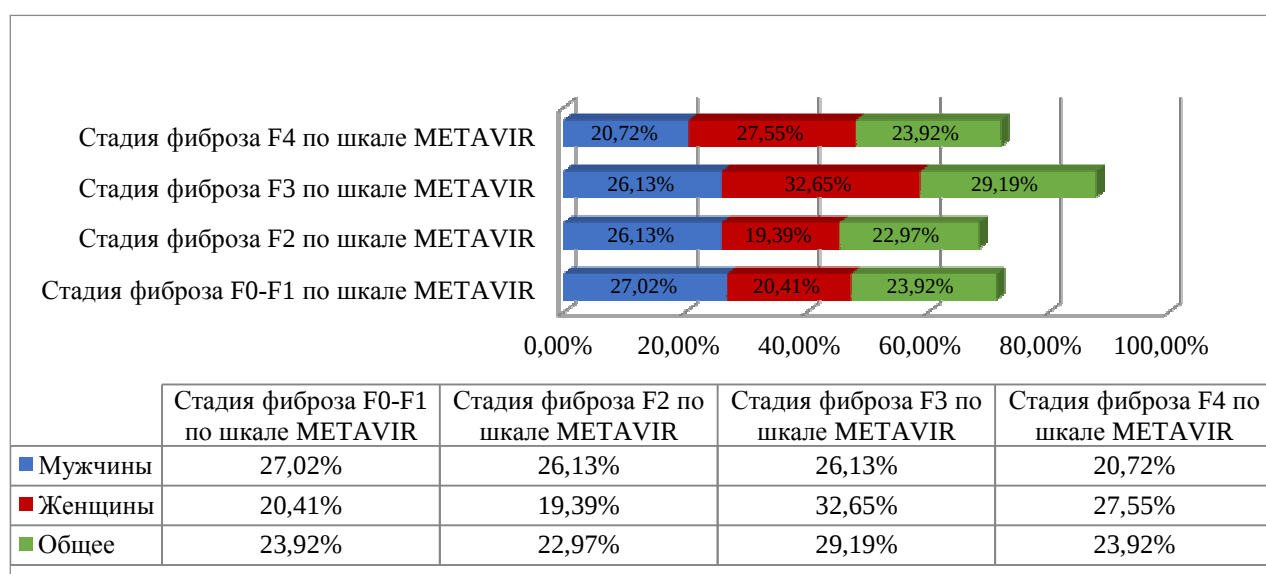


Рисунок 3.17 – Стадии фиброза у пациентов с ХГС, пролеченных ДСВ; ОМБ + ПВТ/р (обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир)

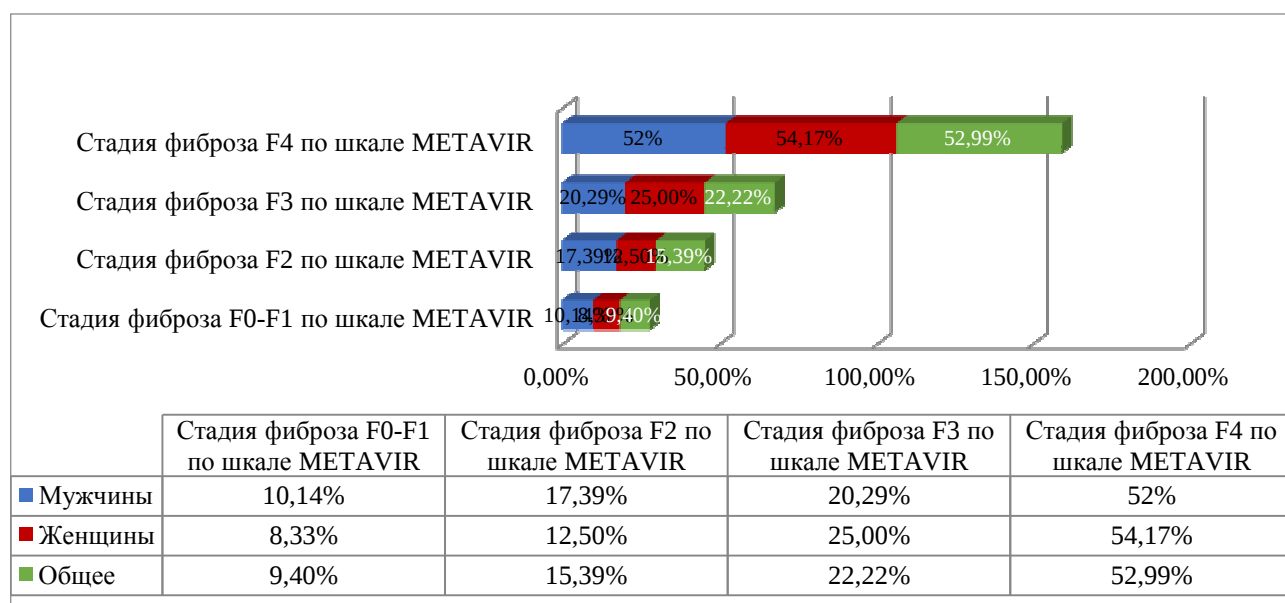


Рисунок 3.18 – Стадии фиброза у пациентов с ХГС, пролеченных ГЛЕ + ПИБ (обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир)

Выявлено, что у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза F3–F4 по шкале METAVIR независимо от гендера и схемы противовирусной терапии стаж заболевания составляет менее 5 лет от момента подтверждения диагноза, особенно значимо это отмечено у пациентов, пролеченных схемой ГЛЕ + ПИБ (рис.3.19, 3.20).

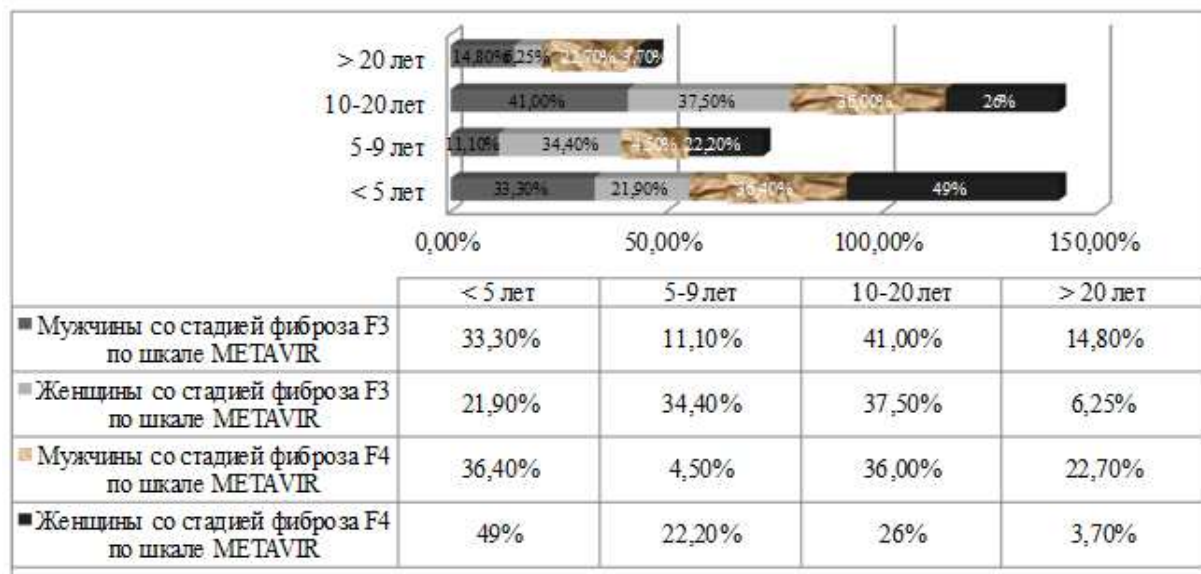


Рисунок 3.19 – Стаж заболевания у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени, получивших схему ДСВ; ОМБ + ПВТ/р
(обозначения: ДСВ – дасабувир; ОМБ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир)

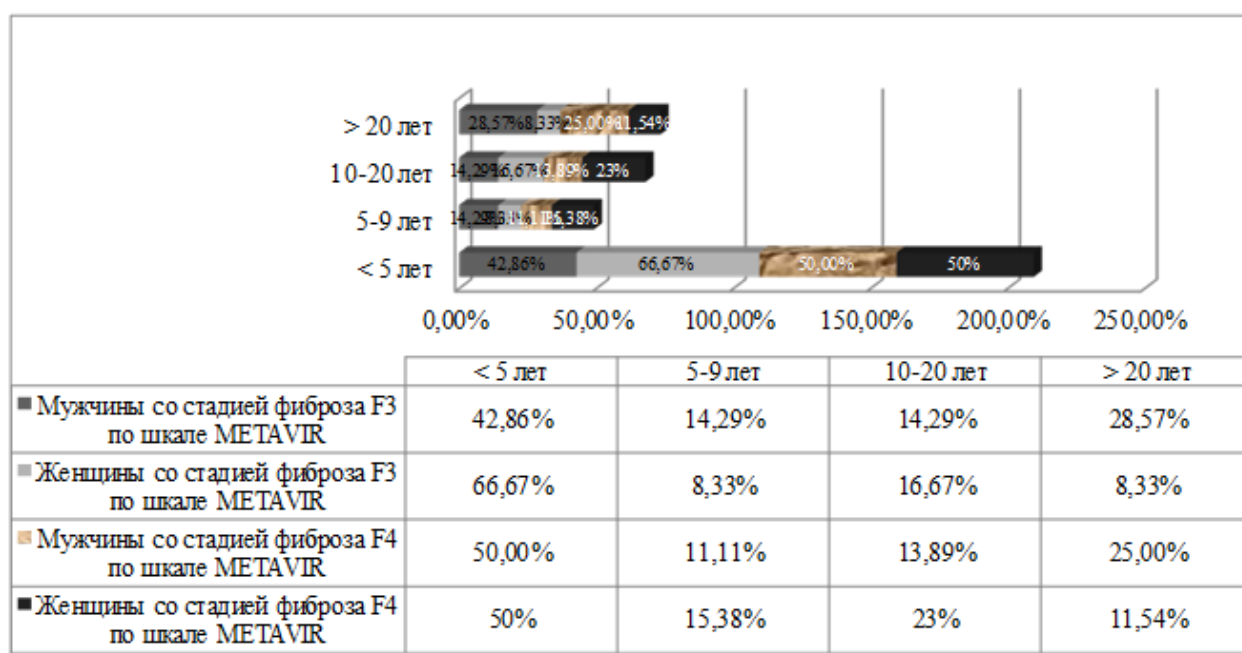


Рисунок 3.20 – Стаж заболевания у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени, получивших схему ГЛЕ + ПИБ (обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир)

При оценке возрастной структуры данной группы пациентов отмечен более молодой возраст, пролеченных ДСВ; ОМБ + ПВТ/р по сравнению с пациентами, получившими ГЛЕ + ПИБ (рис. 3.21, 3.22).

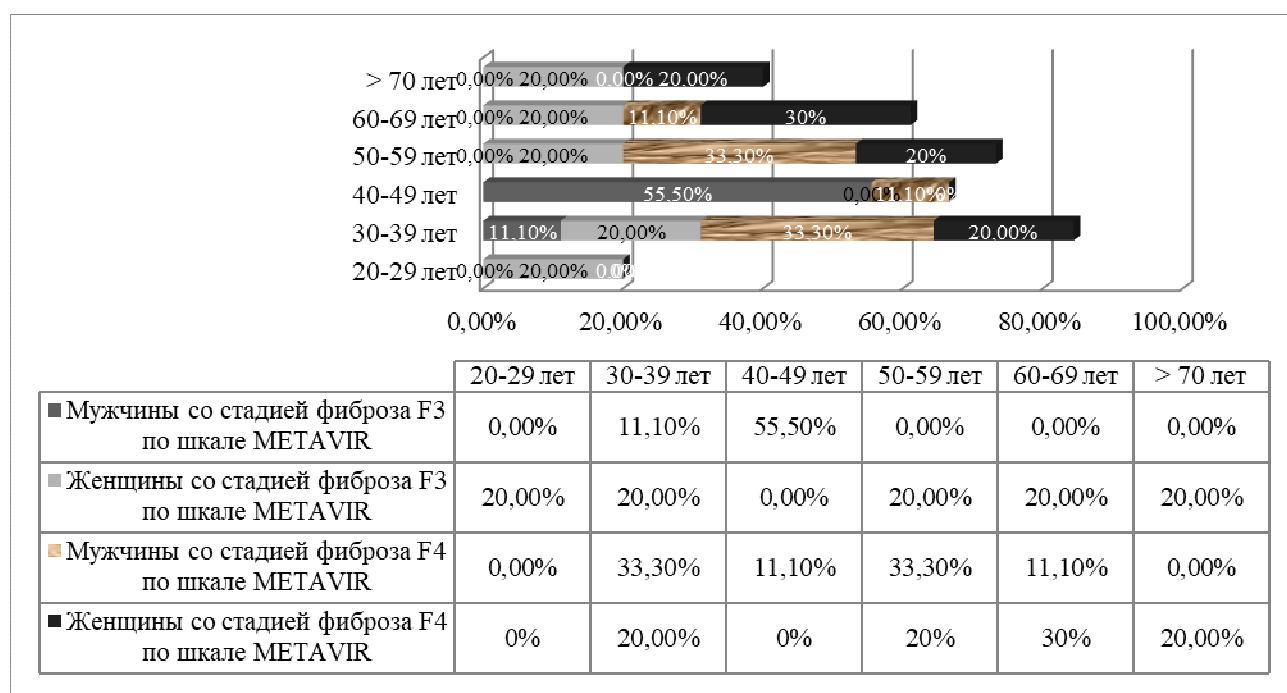


Рисунок 3.21. Возраст пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени, получивших схему ДСВ; ОМБ + ПВТ/р
(обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир)

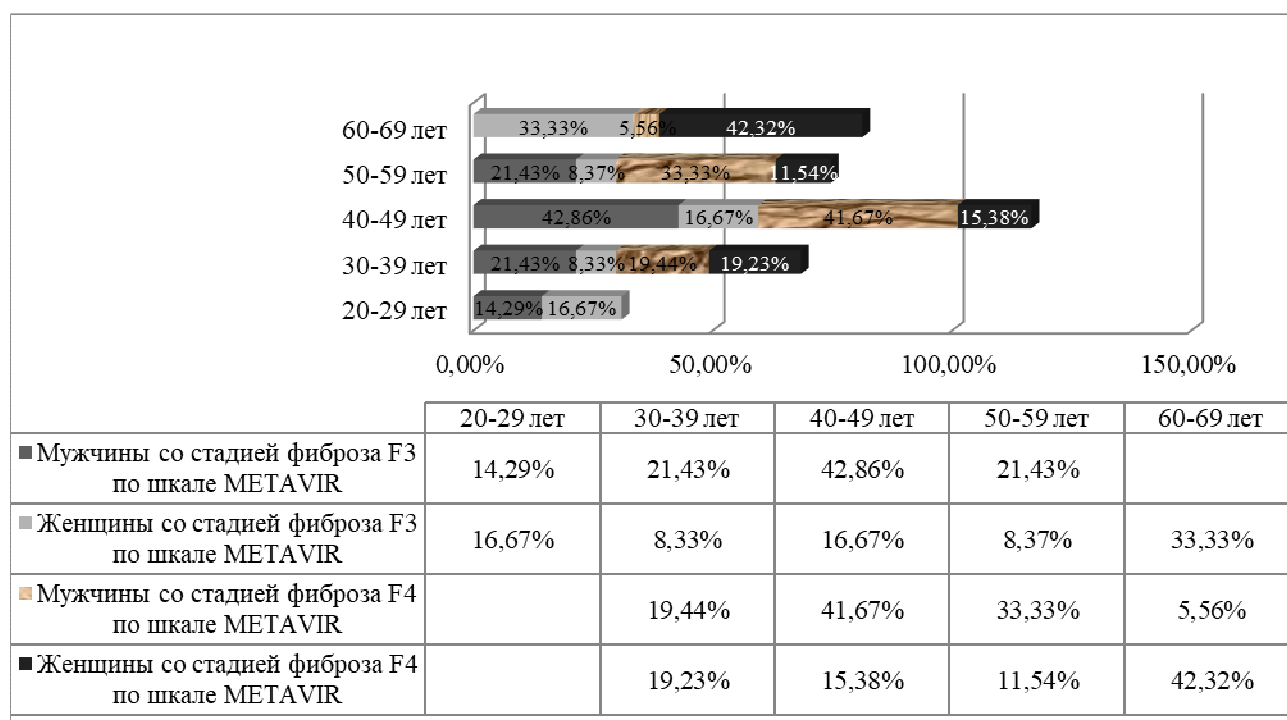


Рисунок 3.22 – Возраст пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени, получивших схему ГЛЕ + ПИБ (обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир)

С помощью рутинных лабораторных тестов можно также произвести расчет стадии фиброза печени на основании сывороточных маркеров. Значение индекса APRI варьировало от 0,076 до 3,122. Метод зарекомендовал себя для определения продвинутых стадий фиброза печени F3–F4: чувствительность – 58,33 %, специфичность – 66,67 %, положительное предсказывающее значение – 82,35 %. Индекс AAR оказался менее чувствительным, с чувствительностью 35,71 %, специфичность равна 74,47 %. Индекс FIB-4 более подходит для определения начальных стадий фиброза печени F0–F2 по шкале METAVIR: его чувствительность – 87,5 %, специфичность – 70,59 %. Для подтверждения продвинутых стадий фиброза печени чувствительность данного индекса ниже – 11,76 %, специфичность приближена к 100 %. Чувствительность и специфичность индекса Forns оказались низкими. Индекс MDA достоверен как предиктор отсутствия значимого фиброза и цирроза печени, отрицательное предсказывающее значение – 84,21 %.

Перед стартом противовирусной терапии, независимо от возраста, стадии фиброза печени, каждому пациенту оценен соматический профиль; анализ сопутствующей патологии выполнен на основании выписки из амбулаторной карты с уточненными диагнозами пациента, осмотра терапевта, консультации узких специалистов, а также инструментальных методов диагностики. Таким образом сопутствующая патология выявлена у 298 пациентов (91,41 %) из общей когорты наблюдаемых. В 1-й группе пациентов частота встречаемости коморбидной и мультиморбидной патологии составила 89,47 %, с преобладанием женщин 90,81 % по сравнению с мужчинами 88,29 %; во 2-й группе процент встречаемости равен 94,87 %, по гендеру частота коморбидности представлена в практически равном соотношении у мужчин – 95,65 % и женщин – 93,75 % ($p > 0,05$). Коморбидные и мультиморбидные патологии систематизированы в зависимости от системы органов (Приложение 1, рис. 3.23).



Рисунок 3.23. Частота встречаемости мультиморбидных заболеваний у пациентов с ХГС, прошедших курс противовирусной терапии в зависимости от систем органов.

Независимо от схемы противовирусной терапии и гендера по частоте сопутствующих заболеваний лидирующую позицию занимают болезни органов пищеварения (38,18 %); 2-е место – болезни системы кровообращения (21,18 %); 3-е – заболевания эндокринной системы (20,98 %); на 4-м – заболевания мочеполовой системы (4,98 %); на 5-м – болезни нервной систем (4,65 %); на 6-м – поражения костно-мышечной системы (2,12 %); 7-е – дыхательная система (1,39 %); 8-е место занимают онкологические процессы в анамнезе (0,92 %); 9-е разделили заболевания глаз и болезни крови и кроветворных органов, диагностированные с равной частотой по 0,86 %; ВИЧ-инфекция выявлена у 0,8 % пациентов, поражения кожи и психические болезни обнаружены менее чем в 0,5 % случаев (0,33 и 0,07 % соответственно).

У каждого 4-го пациента диагностированы от 2-х и более проявлений метаболического синдрома, которые в 1-й группе пациентов выявлены в 43,6 % с преобладанием мужчин – 46,45 %, против 44,82 % женщин; во 2-й группе – в 36,32 % с аналогичным распределением по полу – 37,38 и 35,15 % соответственно.

В первую очередь метаболический синдром представлен избыточной массой тела и ожирением в 1-й группе наблюдаемых в 14,69 % с лидированием мужчин – 16,25 % против 14,46 % женщин; в 14 % во 2-й группе, по полу также преобладали мужчины – 15,2 % над 12,6 % женщин. На 2-м месте в 1-й группе по распространенности зарегистрирована артериальная гипертензия – 10,54 % у 11,08 % женщин и 10,98 % мужчин; во 2-й группе зафиксированы НАЖБП разной степени в 7,65 % с преобладанием мужчин – 8,1 % над женщинами – 7,16 %. На 3-м месте в 1-й группе диагностирована НАЖБП – 9,53 % с лидированием мужчин – 10,52 % против 9,4 % женщин, в то время как во 2-й группе 3-е место занимает артериальная гипертензия – 5,12 % с преобладанием женщин – 7,51 % против 3,11 % мужчин.

Болезни органов пищеварения у пациентов из 1-й группы диагностированы в 36,21 %, из которых 38,9 % мужчин и 36,87 % женщин; во 2-й – 41,04 %, мужчин – 46,42 %, женщин – 35,15 %. Лидирующую позицию по поражению желудочно-кишечного тракта занимает НАЖБП различной степени выраженности – в 17,18 %, на 2 месте по распространённости – воспалительные заболевания на разных уровнях поражения – 15,22 %. В группе пациентов, получавших ДСВ; ОМБ + ПВТ/р, на 1-м месте среди коморбидных состояний – НАЖБП 7,65 %, воспалительные заболевания на 2-м месте – 7,4 %; во 2-й группе наблюдается противоположная тенденция – 7,82 и 7,65 %. В 1-й группе пациентов воспалительные заболевания в практически равном соотношении диагностированы у мужчин 8,0 % и женщин – 7,47 %; во 2-й группе преобладали мужчины – 8,72 против 6,83 % у женщин. В 1-й группе пациентов НАЖБП 1-й степени выявлена у 2,29 % мужчин и 1,69 % женщин; 2-й степени – 5,03

и 5,06 % соответственно; 3-й степени у 3,2 % мужчин и 2,65 % женщин; во 2-й группе пациентов выявлено схожее соотношение – стеатоз 1-й степени – у 2,18 % мужчин и 2,73 % женщин; 2-й степени – у 4,05 % мужчин и 3,75 % женщин; 3-й степени – у 1,87 и 0,68 % соответственно. На долю холецистита в 1-й группе пациентов пришлось 4,48 %, по гендеру лидировали женщины – 5,06 и 4,35 % у мужчин; во 2-й группе – 3,42 % с незначительным преобладанием 3,75 % женщин против 3,11 % мужчин. Ко-инфекция хронического гепатита В выявлена у 2 мужчин (0,46 %) из 1-й группы. Особенно хочется выделить проявления цирроза печени – варикозное расширение вен пищевода и портальную гипертензию: для 1-й группы частота встречаемости – по 0,56 %, для 2-й группы – 2,12 и 2,44 % соответственно. Внутри групп распределение представлено следующими показателями: варикозное расширение вен и портальная гипертензия в 1-й группе диагностированы у 0,46 % мужчин и 0,72 % женщин, в то время как во 2-й группе наблюдалась обратная динамика с преобладанием доли мужчин против женщин (2,8 и 1,37 %; 3,11 и 1,71 % соответственно).

Болезни системы кровообращения зафиксированы у 22,98 % пациентов 1-й группы, во 2-й группе – 18,57 %, нозологии чаще встречались у мужчин из 1 группы – в 25,63 % случаев по сравнению с женщинами – 22,41 %, во 2-й группе отмечена противоположная тенденция – преобладание женщин – в 22,53 % против 14,95 % у мужчин. Артериальная гипертензия – наиболее часто встречающаяся патология в 1-й группе (10,54 %) – у 10,98 % мужчин и 11,08 % женщин; 2-я группа (5,12 %) – у 3,11 % мужчин и 7,51 % женщин. На 2-м месте выявлена дислипидемия как составная часть метаболического синдрома, диагностированная в 1-й группе в 5,16 % (в практически равном соотношении у мужчин и женщин – 5,26 и 5,55 % соответственно), во 2-й группе – в 3,08 % с преобладанием у мужчин – 4,05 % против 2,05 % женщин. Хроническая сердечная недостаточность в 1-й группе составила 2,52 % у мужчин, 2,89 % у женщин, общая частота встречаемости – 2,58 %, во 2-й группе (3,91 %) – у 2,8 % мужчин и 5,12 % женщин. Атеросклероз сосудов диагностирован только у мужчин 1-й группы в 1,37 % случаев, во 2-й группе – у мужчин в 0,31 % и 0,34 % женщин. Ишемическая болезнь сердца отмечена в 1-й группе у мужчин в 0,69 %, у женщин в 0,48 %, в общей когорте 0,56 %; во 2-й группе – 1,47 %, из которых 1,56 % мужчин и 1,37 % женщин.

Четвертыми по частоте встречаемости выявлены заболевания эндокринной системы представленные предожирением и ожирением различной степени выраженности: 1-я группа – мужчины – 16,25 %, женщины – 14,46 %, общая частота встречаемости – 14,69 %; 2-я группа – мужчины – 15,26 %, женщины – 12,63 %, общая частота встречаемости – 14,0 %. Нарушение толерантности к углеводам у пациентов 1-й группы – 2,69 % (2,97 % мужчин и 2,65 % женщин) и пациентов 2-й группы – 3,42 % (4,67 и 1,06 % соответственно). Сахарный диабет 2 типа

диагностирован в 1-й группе у 1,01 % пациентов (мужчины – 0,46 %, женщины – 1,69 %); во 2-й группе – 2,93 % (мужчины – 2,18 %, женщины – 1,06 %).

Поражение щитовидной железы принято рассматривать как возможное внепеченочное проявление хронического гепатита С, диагностированное у женщин в обеих группах и отсутствующее у мужчин. Нозологии представлены в практически равной распространенности гипотиреозом, аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом (0,72 % у женщин в 1-й группе и 1,02, 0,68 и 1,71 % соответственно во 2-й группе), эутирозом (0,48 % в 1-й группе пациенток и 0,68 % во 2-й группе), гипотериидизмом и гиперпаратиреозом (по 0,24 % в 1-й группе), тиреотоксикозом (0,34 % во 2-й группе).

Заболевания мочеполовой системы представлены в практически равном соотношении: в 1-й группе отмечены у 5,48 % пациентов (3,43 % мужчин и 6,02 % женщин); во 2-й группе в 5,7 % (мужчины – 7,79 %, женщины – 3,41 %). В 1-й группе пациентов в 1,12 % случаев диагностирована мочекаменная болезнь у 1,6 % мужчин и 0,72 % у женщин, во 2-й группе данное заболевание выявлено у 2,28 % пациентов, из которых 3,43 % мужчин и 1,02 % женщин. Пиелонефрит в 1-й группе пациентов диагностирован у 0,46 % мужчин и 1,45 % женщин, с общей частотой встречаемости 0,9 %; во 2-й группе – в 0,81 % (0,62 % мужчин и 1,02 % женщин). У женщин из 1-й группы выявлена миома в 0,96 % случаев с общей частотой встречаемости – 0,45 %. Хроническая болезнь почек в 1-й группе пациентов диагностирована у мужчин – 0,24 % с общей частотой встречаемости – 0,11 %, во 2-й группе общая частота встречаемости – 0,81 %, с преобладанием мужчин – 1,25 % против 0,34 % женщин. Кисты почек представлены у мужчин из 1-й группы – 0,69 % с общей частой встречаемости 0,34 %; во 2-й группе – у 0,62 % мужчин и 0,68 % женщин с общей частотой распространенности 0,65 %.

Заболевания нервной системы в 1-й группе пациентов диагностированы в равном соотношении у мужчин и женщин (3,89 и 3,86 % соответственно) с частотой встречаемости 3,7 %, соотношение во 2-й группе пациентов – 6,03 % в общей когорте, с преобладанием у женщин – 8,19 % против 4,05 % у мужчин. Энцефалопатия различного генеза в 1-й группе пациентов отмечена у 0,78 %, из которых 1,14 % мужчин и 0,48 % женщин, во 2-й группе – 2,28 % (мужчины – 1,25 %, женщины – 3,41 %). Следующей по частоте встречаемости в 1-й группе пациентов зафиксирован инсульт и его последствия, представленные разнообразными патологиями. Во 2-й группе более часто диагностирована полинейропатия – у 1,37 % женщин. Остальной спектр сопутствующих заболеваний представлен менее чем в 0,5 % случаев.

Поражения костно-мышечной системы в 1-й группе пациентов отмечены у 2,69 % пациентов (2,52 % мужчин и 3,13 % женщин), во 2-й группе – в 1,3 % (0,62 % мужчин и 2,05 % женщин). Остеохондроз – наиболее часто встречающееся заболевание, диагностирован в 1-й

группе пациентов в 1,35 % с незначительным преобладанием у женщин 1,45 % против 1,37 % мужчин, во 2-й группе выявляется аналогичная тенденция (0,65, 0,68 и 0,62 % соответственно). Остеоартроз у пациентов 1-й группы диагностирован в 0,64 % случаев (0,23 % у мужчин и 0,96 % у женщин), во 2-й группе – у 0,34 % женщин, с общей частотой встречаемости 0,16 %. В 1-й группе пациентов обращает на себя внимание псориатический артрит, диагностированный у мужчин в 0,23 % случаев, с общей частотой встречаемости 0,11 %, что также может рассматриваться как внепеченочное проявление хронической HCV-инфекции.

Поражения органов дыхания встречались в 1-й группе пациентов у 1,68 % (у мужчин – 2,06 % и женщин – 1,45 %), во 2-й группе – в 0,97 % случаев (у мужчин – 0,93 % и женщин – 1,02 %); преобладающая нозология – бронхиальная астма с общей частотой встречаемости в 1-й группе в 1,01 % случаев, из которых мужчин – 0,92 % и женщин – 1,2 %, во 2-й группе – в 0,33 % (0,31 % мужчин и 0,34 % женщин). В 1-й группе пациентов с одинаковой частотой диагностирован пневмосклероз и эмфизема – в 0,22 % (у мужчин – 0,46 %), хронический бронхит и бронхоэктатическая болезнь – в 0,11 %, во 2-й группе пациентов с общей частотой встречаемости 0,16 % выявлены пневмосклероз, хронический бронхит, саркоидоз.

Новообразования различной локализации в анамнезе диагностированы у женщин в 1-й группе – в 0,72 % случаев с общей частотой встречаемости 0,34 %; во 2-й группе общая частота встречаемости – 1,79 % с преобладанием женщин – 2,39 % против 1,25 % у мужчин.

Заболевания глаз отмечены в 1-й группе с общей распространенностью 1,12 %, во 2-й группе – 0,49 %. Частота встречаемости в 1-й группе составила 1,6 % у мужчин и 0,72 % у женщин. Среди поражений глаз выявлено оперативное лечение в анамнезе – 0,45 %, из которых 0,69 % мужчины и 0,24 % женщины; косоглазие диагностировано у мужчин в 0,49 %. В равном соотношении диагностирована отслойка сетчатки, атрофия зрительного нерва, глаукома, миопия – по 0,11 %. Во 2-й группе поражения глаз зафиксированы только у мужчин в 0,93 %, представленные амблиопией, астигматизмом, горизонтальным нистагмом – по 0,31 %.

Заболевания крови и кроветворных органов диагностированы в 1-й группе у женщин в 1,45 % с общей частотой встречаемости 0,67 %; во 2-й группе – 1,14 %, с преобладанием женщин – 2,05 % против 0,31 % у мужчин. Анемия легкой и средней степени тяжести отмечена в 0,56 % в 1-й группе в женской популяции – 1,2 %, во 2-й группе – 1,14 % с преобладанием женщин – 2,05 % против 0,31 % мужчин.

ВИЧ-инфекция, диагностированная на различных стадиях, согласно классификации Покровского, у пациентов из 1-й группы составила 1,23 % с преобладанием у мужчин – 1,6 % против 0,96 % женщин; во 2-й группе выявлена в 0,31 % у мужчин с общей частотой встречаемости 0,16 %.

Поражения кожи отмечены в 1-й группе у 0,45 % пациентов, во 2-й группе – в 0,16 %, представленные псориазом, одним из внепеченочных проявлений ХГС, диагностированным у мужчин в 1-й группе – 0,69 % у женщин – 0,24 %; во 2-й группе – у одного мужчины – 0,31 %.

Психические расстройства, представленные шизофренией, выявлены у 1 пациентки, пролеченной ГЛЕ + ПИБ, в 0,35 % случаев, с общей частотой встречаемости 0,17 %.

Установлена взаимосвязь между спектром мультиморбидной патологии и индексом массы тела у пациентов с хронической HCV-инфекцией, с увеличением которого растет число сопутствующих заболеваний (рис. 3.24).

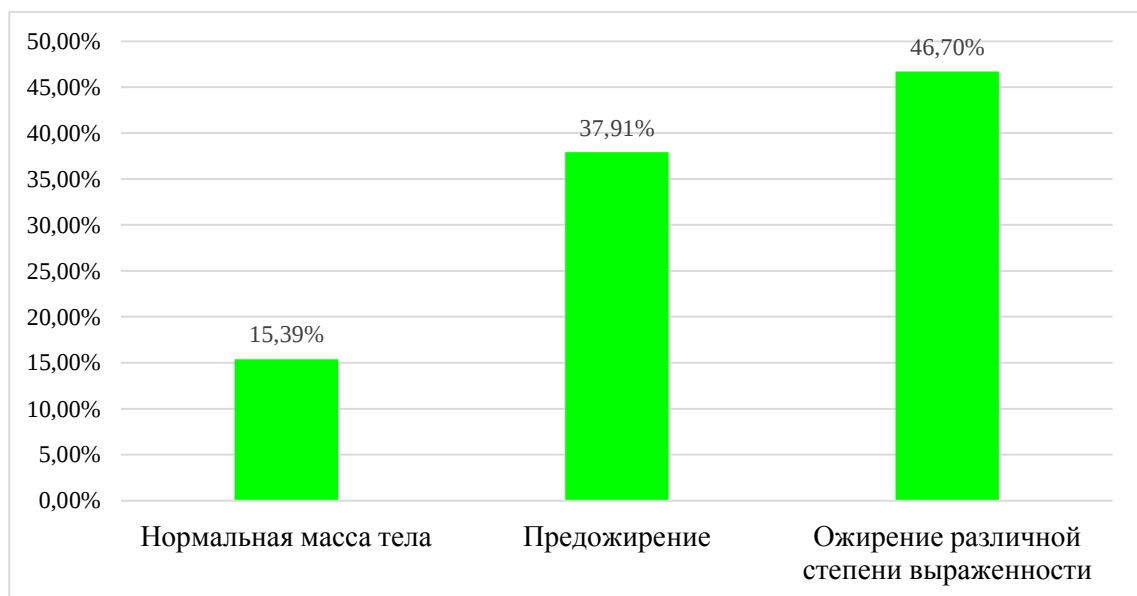


Рисунок 3.24 – Мультиморбидная патология в зависимости от индекса массы тела у пациентов с HCV-инфекцией (удельный вес)

Пациенты разделены на 3 группы независимо от получаемой схемы ПВТ исходя из индекса массы тела: 1-я группа – с нормальным ИМТ от 18 до 24,9 кг/м² (22,45 ± 1,78 кг/м²), средний возраст пациентов 45,73 ± 11,0 лет; 2-я группа – пациенты с избыточной массой тела ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² (27,19 ± 1,22 кг/м²), средний возраст пациентов 49,22 ± 11,4 лет; 3-я группа – пациенты с различной степенью ожирения ИМТ от 30 кг/м² и более (33,97 ± 4,04 кг/м²), средний возраст пациентов 51,33 ± 11,55 лет. Таким образом, на одного пациента из 1-й группы число сопутствующих заболеваний варьировало от 1 до 10 (2,87 ± 2,07) и в общей сложности составило 224 патологии, для пациентов 2-й группы на одного человека приходилось от 1 до 17 (4,68 ± 3,0) заболеваний, общее количество которых равнялось 552 (ОШ = 3,728; 95 % ДИ: 2,692–5,162); для 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 наблюдается прогрессирование стадии фиброза печени по шкале METAVIR для 1-й группы – стадия фиброза $2,4 \pm 1,23$; 2-й группы – $2,84 \pm 1,13$; 3-й группы – $3,11 \pm 0,99$. Пациенты с продвинутым фиброзом печени (F3–F4 по шкале METAVIR) в 1-й группе – 48,72 % (из которых со стадией фиброза F3 и F4 – по 24,36 %), во 2-й группе процент увеличился до 64,41 % (стадия F3 – 26,27 % и F4 по шкале METAVIR – 38,14 %), в 3-й группе число пациентов составило 73,52 % (27,45 и 46,08 % соответственно) ($p < 0,05$), что расценивается, как один из негативных факторов, влияющих на мультиморбидность.

Заключение

Несмотря на положительную динамику в виде снижения заболеваемости по острым и хроническим вирусным гепатитам, заболеваемость в Ульяновском регионе превышает общероссийские показатели по хронической HCV-инфекции в 1,36 раз. В связи с неблагоприятными факторами окружающей среды в области у жителей диагностировано повышенное состояние окислительного стресса, оцененное с помощью блеббинга, превышающего практически в 3 раза показатели людей, проживающих в экологически благоприятных районах.

Изученные синдромы иммунологической недостаточности в виде донозологических форм клиники дисфункции иммунной системы проявляются в первую очередь развитием инфекционного синдрома, аллергического, аутоиммунного, сопутствующих хронических заболеваний, встречающихся в 67,77 % случаев.

Не менее острой проблемой в сфере здравоохранения является повышенный уровень распространения инъекционной наркомании (нет ни одного района области без данных о потреблении) в связи с прохождением трафика наркотиков из Афганистана в Европу через регион, что является движущим фактором повышенной заболеваемости гемоконтактными инфекциями (простой герпес – 92,2 %; Эпштейна-Барр вирусная инфекция – 90,28 %, цитомегаловирусная инфекция – 95,83 %; В19-парвовирусная инфекция – 73,61 %, что превышает среднестатистические показатели). Несмотря на это, по полученным нами данным, инфицирование вирусом гепатита С у пациентов при употреблении инъекционных наркотиков ниже, чем по статистическим показателям, что можно объяснить желанием скрыть факт потребления.

Наряду с этим актуальна проблема формирования мультиморбидной патологии у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями за счет широко распространенных, относящихся к группе оппортунистических и внутрибольничных вирусов среди практически здоровых лиц. Следовательно, эти инфекции, передающиеся гемоконтактным путем, могут

являться основными факторами риска развития мультиморбидности хронической HCV-инфекции, а также способствовать более быстрому прогрессированию стадии заболевания.

Сохраняется проблема диагностики хронического гепатита С на ранних этапах, требует внимания тот факт, что у 1/3 пациентов с продвинутой стадией заболевания (стадия фиброза печени F3 и F4 по шкале METAVIR) прошло менее 5 лет от момента постановки диагноза. В связи с этим отмечается рост цирроза печени (стадия фиброза F4 по шкале METAVIR диагностирована у ¼ инфицированных) и его осложнений (наличие варикозно-расширенных вен пищевода и кровотечений из них, портальной гипертензии, асцита), а также числа мультиморбидных патологий у пациентов трудоспособного возраста (40–59 лет), что приводит к ранней инвалидизации. С высокой степенью доказательности ($p < 0,05$) выявлено, что с повышением индекса массы тела увеличивается число мультиморбидных заболеваний (для пациентов с нормальной массой тела – от 1 до 10 ($2,87 \pm 2,07$), с предожирением – от 1 до 10 ($2,87 \pm 2,07$), с ожирением различной степени – от 2 до 19 ($6,67 \pm 3,16$)), а также стадия фиброза печени (для 1-й группы – стадия фиброза – $2,4 \pm 1,23$; 2-й группы – $2,84 \pm 1,13$; 3-й группы – $3,11 \pm 0,99$), в то время как проявления метаболического синдрома диагностированы у каждого четвертого пациента, находящегося под наблюдением.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Учитывая, что ни один лекарственный препарат не имеет побочных эффектов, мы при оценке эффективности лечения пациентов учитывали варианты возможных неблагоприятных эффектов, тем более у больных с высоким индексом мультиморбидности, полипрогмазией, живущих под влиянием довольно выраженного действия вредных факторов окружающей среды.

Как показал анализ, после курса противовирусной терапии у пациентов, независимо от схемы лечения зафиксированы изменения в общем и биохимическом анализах крови. Для большей наглядности каждая группа пациентов была разделена на подгруппы в зависимости от схемы терапии, стадии фиброза печени.

Динамика лабораторных показателей пациентов со стадий фиброза F1 по шкале METAVIR, получивших препарат, ДСВ; ОБМ + ПВТ/р: число тромбоцитов у женщин возросло с $(228,0 \pm 53,76) \times 10^9/\text{л}$ при старте терапии до $(276,53 \pm 57,41) \times 10^9/\text{л}$ при окончании лечения ($p < 0,05$), в то время как изменения данного параметра у мужчин с $(253,91 \pm 47,95) \times 10^9/\text{л}$ до $(257,56 \pm 40,03) \times 10^9/\text{л}$ статистически не значимы ($p > 0,05$). У мужчин отмечено увеличение числа лейкоцитов с $(6,0 \pm 1,43) \times 10^9/\text{л}$ до $(7,19 \pm 2,66) \times 10^9/\text{л}$ при окончании лечения ($p < 0,05$) (табл. 4.1).

Таблица 4.1 – Динамика общеклинических показателей крови пациентов с ХГС со стадией фиброза F1, получивших препарат ДСВ; ОБМ + ПВТ/р

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,0 \pm 1,43$	$7,24 \pm 2,06$	$7,19 \pm 2,66$	$< 0,05$	$5,68 \pm 1,67$	$6,58 \pm 1,67$	$6,35 \pm 1,58$	$> 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$4,9 \pm 0,48$	$5,11 \pm 0,52$	$4,94 \pm 0,38$	$> 0,05$	$4,22 \pm 0,46$	$4,53 \pm 0,36$	$4,47 \pm 0,34$	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$150,65 \pm 13,73$	$153,93 \pm 10,84$	$153,41 \pm 10,61$	$> 0,05$	$130,0 \pm 13,09$	$129,8 \pm 10,89$	$128,13 \pm 11,8$	$> 0,05$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$253,91 \pm 47,95$	$256,0 \pm 35,93$	$257,56 \pm 40,03$	$> 0,05$	$228,0 \pm 53,76$	$264,33 \pm 47,83$	$276,53 \pm 57,41$	$< 0,05$
СОЭ, мм/ч	$4,92 \pm 5,51$	$6,0 \pm 5,98$	$5,56 \pm 4,17$	$> 0,05$	$8,93 \pm 6,9$	$11,53 \pm 9,0$	$10,8 \pm 11,85$	$> 0,05$

Обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир.

В группе пациентов со стадией фиброза F1 по шкале METAVIR, получавших данную схему терапии, у мужчин, в отличие от женщин, с высокой степенью доказательности выявлено снижение концентрации общего билирубина с $19,77 \pm 12,08$ мкмоль/л при старте терапии до $14,4 \pm 9,04$ мкмоль/л при завершении, снижение активности аминотрансфераз и ферментов печени ($p < 0,05$): АЛТ – с $78,83 \pm 146,64$ до $15,05 \pm 4,86$ ед/л; АСТ – с $41,74 \pm 39,85$ до $17,43 \pm 3,51$ ед/л; ГГТП – с $63,33 \pm 40,22$ до $20,75 \pm 6,11$ ед/л; прирост ЩФ – с $136,98 \pm 80,77$ до $187,54 \pm 51,32$ ед/л, снижение альбумина – с $47,48 \pm 4,34$ до $45,17 \pm 3,14$ г/л; глюкозы – с $5,02 \pm 0,48$ до $4,54 \pm 0,6$ ммоль/л. У женщин доказано снижение активности АЛТ с $81,01 \pm 122,26$ до $13,03 \pm 4,18$ ед/л; АСТ – с $52,31 \pm 59,58$ до $16,98 \pm 4,11$ ед/л, ГГТП – с $44,63 \pm 56,23$ до $15,56 \pm 4,06$ ед/л, альбумина – с $45,93 \pm 3,75$ до $42,71 \pm 3,06$ г/л; увеличение активности ЩФ – с $78,21 \pm 34,95$ до $155,46 \pm 81,34$ ед/л; протромбина по Квику – с $94,06 \pm 14,0$ до $(105,9 \pm 11,39) \%$; а также увеличение уровня креатинина с $83,32 \pm 15,01$ до $97,51 \pm 15,08$ мкмоль/л и холестерина с $4,58 \pm 0,78$ до $5,54 \pm 0,92$ ($p < 0,05$) (Приложение 2).

В динамике лабораторных показателей пациентов со стадией фиброза F2 по шкале METAVIR, получивших препарат, ДСВ; ОБМ + ПВТ/р у мужчин выявлены следующие изменения: особое внимание обращает на себя увеличение количества тромбоцитов с $(246,94 \pm 52,01) \times 10^9/\text{л}$ при старте ПВТ, с максимальным пиком на 4 неделе – $(281,69 \pm 99,28) \times 10^9/\text{л}$, при окончании лечения уровень составил $(263,28 \pm 58,92) \times 10^9/\text{л}$, в то время как у женщин выявлено уменьшение данного показателя на 3,92 единицы, но при статистической обработке данные изменения оказались не значимыми ($p > 0,05$) (табл. 4.2).

Таблица 4.2 – Динамика общеклинических показателей крови пациентов с ХГС со стадией фиброза F2, получивших препарат ДСВ; ОБМ + ПВТ/р

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	P
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,27 \pm 2,15$	$7,63 \pm 1,97$	$7,82 \pm 2,14$	$> 0,05$	$5,75 \pm 1,19$	$5,41 \pm 0,95$	$6,64 \pm 1,21$	$> 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$6,74 \pm 9,04$	$5,09 \pm 0,36$	$4,88 \pm 0,42$	$> 0,05$	$4,17 \pm 0,4$	$4,48 \pm 0,52$	$4,28 \pm 0,43$	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$153,35 \pm 13,63$	$153,59 \pm 10,97$	$150,76 \pm 12,47$	$> 0,05$	$125,12 \pm 10,39$	$122,5 \pm 17,21$	$120,11 \pm 20,69$	$> 0,05$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$246,94 \pm 52,01$	$281,69 \pm 99,28$	$263,28 \pm 58,92$	$> 0,05$	$252,36 \pm 65,07$	$251,56 \pm 79,28$	$248,44 \pm 83,71$	$> 0,05$
СОЭ, мм/ч	$5,53 \pm 3,28$	$6,97 \pm 6,23$	$7,28 \pm 6,57$	$> 0,05$	$7,2 \pm 4,89$	$12,39 \pm 8,33$	$12,83 \pm 10,57$	$> 0,05$

Обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир.

Биохимический ответ на проводимый курс ПВТ при стадии фиброза печени F2 по шкале METAVIR у пациентов, независимо от гендера, получен в виде снижения активности биохимического процесса. С высокой степенью достоверности ($p < 0,05$) диагностировано снижение активности АЛТ у мужчин с $68,04 \pm 62,12$ до $21,41 \pm 33,31$ ед/л, у женщин – с $94,26 \pm 111,89$ до $12,68 \pm 3,31$ ед/л; АСТ – с $52,84 \pm 51,2$ до $26,01 \pm 31,70$ ед/л, более выраженное изменение активности показателя выявлено у женщин – с $82,81 \pm 129,6$ до $18,04 \pm 5,33$ ед/л; снижение активности ГГТП в обеих группах – с $63,33 \pm 40,22$ до $20,75 \pm 6,11$ ед/л и с $39,85 \pm 31,03$ до $17,28 \pm 6,59$ ед/л соответственно, снижение уровня глюкозы у мужчин составило с $5,52 \pm 0,75$ до $4,98 \pm 0,83$ ммоль/л, для женщин – $4,93 \pm 0,67$ до $4,45 \pm 0,61$ ммоль/л. У мужчин, в отличие от женщин, достоверно ($p < 0,05$) увеличился уровень протромбина по Квику при старте с $83,19 \pm 26,57$ до $99,84 \pm 23,09$ % и креатинина с $94,65 \pm 14,54$ мкмоль/л при старте терапии с максимальным подъемом на 4-й неделе терапии до $103,85 \pm 13,9$ мкмоль/л, при окончании терапии $103,26 \pm 13,27$ мкмоль/л (Приложение 3).

На стадии фиброза F3 по шкале METAVIR у женщин с высокой степенью доказательности зафиксировано увеличение числа тромбоцитов с $(234,87 \pm 34,63) \times 10^9/\text{л}$ при старте терапии до $(260,97 \pm 58,18) \times 10^9/\text{л}$ при окончании лечения и снижение гемоглобина с $137,1 \pm 10,83$ г/л до $131,63 \pm 13,14$ г/л с сохранением референсных значений ($p < 0,05$) (табл. 4.3).

Таблица 4.3 – Динамика общеклинических показателей крови пациентов с ХГС со стадией фиброза F3, получивших препарат ДСВ; ОБМ + ПВТ/р

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	P
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,17 \pm 1,92$	$7,47 \pm 2,11$	$7,66 \pm 1,95$	$> 0,05$	$6,36 \pm 1,93$	$6,53 \pm 1,93$	$6,64 \pm 2,31$	$> 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$6,72 \pm 9,24$	$4,88 \pm 0,49$	$4,70 \pm 0,43$	$> 0,05$	$4,47 \pm 0,42$	$4,57 \pm 0,42$	$4,38 \pm 0,48$	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$150,32 \pm 15,02$	$150,41 \pm 15,64$	$146,82 \pm 13,19$	$> 0,05$	$137,1 \pm 10,83$	$134,86 \pm 9,47$	$131,63 \pm 13,14$	$< 0,05$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$231,0 \pm 69,98$	$251,81 \pm 55,89$	$251,26 \pm 62,34$	$> 0,05$	$234,87 \pm 34,63$	$256,68 \pm 58,18$	$260,97 \pm 58,18$	$< 0,05$
СОЭ, мм/ч	$5,96 \pm 4,17$	$7,15 \pm 5,82$	$8,63 \pm 7,29$	$> 0,05$	$11,68 \pm 5,87$	$13,94 \pm 8,62$	$14,41 \pm 6,74$	$> 0,05$

Обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир.

У пролеченных со стадией фиброза F3 по шкале METAVIR, получавших комбинированный препарат ДСВ; ОБМ + ПВТ/р, отмечена положительная динамика в

лабораторных показателях. Достигнут статистически значимый ($p < 0,05$) биохимический ответ в виде нормализации печеночных ферментов: у мужчин снижение активности АЛТ с $73,60 \pm 68,80$ ед/л с максимальным снижением на 4-й неделе $18,28 \pm 8,75$ ед/л, при завершении лечения показатель незначительно увеличился и составил $18,30 \pm 12,26$ ед/л. Изменения активности АСТ в виде снижения показателя с $57,55 \pm 55,84$ ед/л при старте терапии до $20,64 \pm 7,99$ ед/л при окончании; активности ГГТП с $67,3 \pm 66,01$ до $21,17 \pm 10,55$ ед/л и увеличение уровня ЩФ при старте терапии с $126,79 \pm 58,108$ до $172,97 \pm 61,57$ ед/л при завершении лечения. У женщин также отмечено статистически значимое снижение активности АЛТ с $67,46 \pm 90,94$ до $19,01 \pm 13,28$ ед/л; АСТ – с $53,19 \pm 62,69$ до $19,54 \pm 8,87$ ед/л; ГГТП – с $51,31 \pm 50,99$ до $20,03 \pm 9,66$ ед/л; прирост ЩФ – с $134,12 \pm 108,25$ до $208,96 \pm 73,62$ ед/л; также отмечено увеличение протромбина по Квику (в отличие от мужчин, у которых прирост показателя статистически не значим) с $94,63 \pm 18,64$ до $102,54 \pm 15,36$ % (Приложение 4).

У пациентов мужского пола со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR в общем анализе крови выявлены следующие изменения, представленные в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Динамика общеклинических показателей крови пациентов с ХГС со стадией фиброза F4, получивших препарат ДСВ; ОБМ + ПВТ/р

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	P
Лейкоциты, 10^9 /л	$6,43 \pm 2,15$	$6,88 \pm 2,16$	$6,93 \pm 2,39$	$> 0,05$	$5,73 \pm 2,06$	$5,66 \pm 1,36$	$5,62 \pm 1,71$	$> 0,05$
Эритроциты, 10^{12} /л	$5,08 \pm 0,42$	$5,10 \pm 0,55$	$4,85 \pm 0,44$	$< 0,05$	$4,53 \pm 0,45$	$4,47 \pm 0,38$	$4,36 \pm 0,41$	$< 0,05$
Гемоглобин, г/л	$155,3 \pm 13,98$	$151,91 \pm 12,81$	$150,18 \pm 12,3$	$> 0,05$	$137,77 \pm 15,12$	$135,29 \pm 16,19$	$132,78 \pm 16,46$	$< 0,05$
Тромбоциты, 10^9 /л	$199,88 \pm 72,62$	$220,86 \pm 70,69$	$231,77 \pm 76,74$	$< 0,05$	$206,65 \pm 42,2$	$215,0 \pm 62,63$	$219,33 \pm 63,86$	$> 0,05$
СОЭ, мм/ч	$6,19 \pm 6,15$	$8,05 \pm 5,86$	$7,73 \pm 8,8$	$> 0,05$	$13,65 \pm 13,55$	$15,14 \pm 11,01$	$15,37 \pm 10,54$	$> 0,05$

Обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир.

Статистически значимо увеличение числа тромбоцитов при старте терапии с $(199,88 \pm 72,62) \times 10^9$ /л до $(220,86 \pm 70,69) \times 10^9$ /л на 4-й неделе лечения, при завершении курса показатель сохранил тенденцию к увеличению – $(231,77 \pm 76,74) \times 10^9$ /л, а также снижение уровня эритроцитов с $(5,08 \pm 0,42) \times 10^{12}$ /л до $(4,85 \pm 0,44) \times 10^{12}$ /л ($p < 0,05$); у женщин достоверное снижение уровня эритроцитов с $(4,53 \pm 0,45) \times 10^{12}$ /л до $(4,36 \pm 0,41) \times 10^{12}$ /л, а также снижение

гемоглобина с $137,77 \pm 15,12$ г/л при старте ПВТ до $132,78 \pm 16,46$ г/л при ее завершении ($p < 0,05$).

Изменения в биохимическом анализе крови у пациентов со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR представлены в Приложении 5. У мужчин статистически значимо ($p < 0,05$) диагностировано снижение активности АЛТ до назначения ПВТ с $122,88 \pm 105,11$ до $22,43 \pm 9,66$ ед/л при окончании курса; АСТ с $96,05 \pm 65,29$ до $23,15 \pm 6,15$ ед/л; ГГТП с $126,53 \pm 101,55$ до $40,0 \pm 36,61$ ед/л. У женщин статистически значимые изменения ($p < 0,05$) следующие: уровень общего и прямого билирубина возрос с $14,89 \pm 5,86$ до $20,42 \pm 13,09$ мкмоль/л и с $3,98 \pm 1,77$ до $5,61 \pm 3,74$ мкмоль/л соответственно; диагностировано снижение активности АЛТ с $75,5 \pm 76,6$ до $18,84 \pm 14,16$ ед/л; АСТ с $74,48 \pm 69,55$ до $22,74 \pm 9,32$ ед/л; ГГТП с $88,27 \pm 122,86$ до $19,92 \pm 6,65$ ед/л; повышение ЩФ с $143,3 \pm 108,09$ до $230,23 \pm 112,67$ ед/л; снижение уровня глюкозы с $6,39 \pm 2,62$ до $5,48 \pm 1,71$ ммоль/л; и повышение уровня креатинина с $78,28 \pm 16,01$ мкмоль/л при старте терапии с максимальным приростом на 4 неделе до $86,70 \pm 16,69$ мкмоль/л при завершении терапии – $86,11 \pm 13,73$ мкмоль/л.

Динамика лабораторных показателей пациентов со стадией фиброза F1 по шкале METAVIR, получивших препарат ГЛЕ + ПИБ, отличается достоверностью ($p < 0,05$) изменения показателя числа тромбоцитов у женщин: при старте с $(221,5 \pm 11,9) \times 10^9$ /л на 4 неделе прирост $(254,0 \pm 53,7) \times 10^9$ /л и дальнейшее увеличение показателя до $(268,0 \pm 39,69) \times 10^9$ /л (табл. 4.5).

Таблица 4.5 – Динамика общеклинических показателей крови пациентов с ХГС со стадией фиброза F1, получивших препарат ГЛЕ + ПИБ

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p
Лейкоциты, 10^9 /л	$6,23 \pm 1,35$	$7,11 \pm 1,97$	$7,53 \pm 1,97$	$> 0,05$	$5,5 \pm 1,35$	$7,01 \pm 2,52$	$6,55 \pm 1,38$	$> 0,05$
Эритроциты, 10^{12} /л	$4,74 \pm 0,47$	$4,82 \pm 0,49$	$4,64 \pm 0,72$	$> 0,05$	$4,09 \pm 0,1$	$4,24 \pm 0,37$	$4,14 \pm 0,22$	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$150,14 \pm 7,43$	$153,43 \pm 10,52$	$150,43 \pm 12,82$	$> 0,05$	$124,0 \pm 10,23$	$130,0 \pm 8,05$	$127,0 \pm 10,24$	$> 0,05$
Тромбоциты, 10^9 /л	$234,43 \pm 45,14$	$255,2 \pm 108,41$	$228,43 \pm 59,39$	$> 0,05$	$221,5 \pm 11,9$	$254,0 \pm 53,7$	$268,0 \pm 39,69$	$< 0,05$
СОЭ, мм/ч	$11,0 \pm 6,78$	$9,14 \pm 7,54$	$14,0 \pm 9,63$	$> 0,05$	$11,0 \pm 5,94$	$10 \pm 6,1$	$12,25 \pm 12,84$	$> 0,05$

Обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир.

Изменения в активности биохимических показателей крови отмечены также и у пациентов на данной схеме лечения. У пролеченных больных со стадией фиброза F1 по шкале METAVIR в

динамике лабораторных тестов статистически значимые изменения ($p < 0,05$) представлены в Приложении 6. Диагностированные изменения в виде снижения уровня активности аминотрансфераз у мужчин – АЛТ с $79,67 \pm 37,37$ до $17,33 \pm 9,99$ ед/л при завершении терапии с максимальным снижением на 4 неделе до $16,14 \pm 5,55$ ед/л, активности АСТ с $54,6 \pm 28,55$ ед/л при старте терапии до $19,4 \pm 5,03$ ед/л при окончании ПВТ, активности ГГТП с $41,23 \pm 33,50$ до $16,1 \pm 3,94$ ед/л; у женщин статистически значимо изменение уровня АЛТ с $34,83 \pm 10,86$ до $10,9 \pm 1,99$ ед/л при завершении терапии.

У пациентов со стадиями фиброза F2 и F3 по шкале METAVIR, получивших препарат ГЛЕ + ПИБ, вне зависимости от пола статистически значимых изменений в общем анализе крови не зафиксировано (табл. 4.6, 4.7).

У пациентов мужского пола со стадией фиброза F2 по шкале METAVIR статистически значимы ($p < 0,05$) изменения активности АЛТ с $95,32 \pm 56,4$ до $32,53 \pm 13,13$ ед/л, уровня активности АСТ с $49,7 \pm 26,1$ до $24,59 \pm 9,94$ ед/л, ГГТП с $54,62 \pm 33,9$ до $18,35 \pm 5,45$ ед/л. У пациенток женского пола статистически значимые ($p < 0,05$) изменения выявлены в виде изменений уровня активности АЛТ с $66,47 \pm 40,2$ до $19,77 \pm 9,21$ ед/л, активности АСТ с $59,28 \pm 32,75$ до $23,07 \pm 5,55$ ед/л, значительный прирост ЩФ при старте терапии с $73,58 \pm 12,26$ до $184,6 \pm 108,6$ ед/л (Приложение 7).

Таблица 4.6 – Динамика общеклинических показателей крови пациентов с ХГС со стадией фиброза F2, получивших препарат ГЛЕ + ПИБ

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p
Лейкоциты, 10^9 /л	$6,86 \pm 1,89$	$7,19 \pm 1,54$	$7,62 \pm 2,83$	$> 0,05$	$5,02 \pm 1,35$	$4,89 \pm 1,02$	$5,26 \pm 0,69$	$> 0,05$
Эритроциты, 10^{12} /л	$4,79 \pm 0,36$	$5,11 \pm 0,45$	$5,09 \pm 0,53$	$> 0,05$	$4,54 \pm 0,66$	$4,59 \pm 0,86$	$4,69 \pm 0,56$	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$152,58 \pm 14,27$	$153,58 \pm 11,77$	$152,83 \pm 14,64$	$> 0,05$	$136,5 \pm 24,86$	$138,67 \pm 13,66$	$139,67 \pm 12,86$	$> 0,05$
Тромбоциты, 10^9 /л	$223,4 \pm 50,22$	$255,2 \pm 130,38$	$222,4 \pm 67,35$	$> 0,05$	$239,5 \pm 100,2$	$267,5 \pm 100,22$	$248,0 \pm 90,7$	$> 0,05$
СОЭ, мм/ч	$6,67 \pm 3,8$	$9,75 \pm 6,99$	$10,33 \pm 7,25$	$> 0,05$	$19,0 \pm 8,53$	$19,67 \pm 11,88$	$24,5 \pm 9,09$	$> 0,05$

Обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир.

Таблица 4.7 – Динамика общеклинических показателей крови пациентов с ХГС со стадией фиброза F3, получивших препарат ГЛЕ + ПИБ

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,66 ± 1,94	7,53 ± 1,78	7,3 ± 2,93	> 0,05	4,9 ± 1,05	5,42 ± 1,04	5,67 ± 1,61	> 0,05
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,85 ± 0,42	5,07 ± 0,66	5,16 ± 0,53	> 0,05	4,39 ± 0,35	4,46 ± 0,26	4,51 ± 0,36	> 0,05
Гемоглобин, г/л	157,0 ± 8,62	159,21 ± 11,69	159,79 ± 14,57	> 0,05	137,25 ± 8,67	139,33 ± 8,82	140,75 ± 10,51	> 0,05
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	217,5 ± 55,62	223,85 ± 47,48	231,5 ± 32,79	> 0,05	200,83 ± 51,9	198,83 ± 48,13	222,5 ± 69,11	> 0,05
СОЭ, мм/ч	6,23 ± 6,87	6,79 ± 5,9	6,5 ± 4,40	> 0,05	10,17 ± 12,58	9,83 ± 11,23	12,91 ± 20,04	> 0,05

Обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир.

Динамика активности биохимических показателей у пациентов со стадией фиброза F3 по шкале METAVIR представлена в Приложении 8. У мужчин с высокой степенью доказательности ($p < 0,05$) диагностировано снижение активности АЛТ с $129,11 \pm 139,44$ ед/л при старте ПБТ до $18,88 \pm 7,96$ ед/л при завершении курса, активности АСТ с $86,92 \pm 92,06$ до $19,73 \pm 4,28$ ед/л, ГГТП с $54,27 \pm 32,43$ до $19,74 \pm 7,79$ ед/л. У женщин статистически значимо ($p < 0,05$) снизилась активность АЛТ с $85,56 \pm 69,06$ ед/л при старте терапии с максимальным снижением при завершении курса ПБТ до $17,57 \pm 13,88$ ед/л, активность АСТ изменилась с $72,69 \pm 68,0$ до $24,87 \pm 23,85$ ед/л.

В динамике показателей общего анализа крови у пациентов со стадией фиброза печени F4 по шкале METAVIR у женщин с высокой степенью доказательности диагностировано повышение уровня числа тромбоцитов с $(167,58 \pm 73,18) \times 10^9/\text{л}$ до $(209,98 \pm 98,21) \times 10^9/\text{л}$ на 4-й неделе терапии, при завершении – $(217,18 \pm 98,21) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) (табл. 4.8).

В динамике активности биохимических лабораторных показателей у пациентов со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR диагностированы следующие изменения, представленные в Приложении 9. С высокой степенью доказательности ($p < 0,05$) у мужчин отмечено изменение активности АЛТ с $114,9 \pm 103,5$ до $30,73 \pm 20,05$ ед/л, уровня активности АСТ с $89,69 \pm 68,65$ до $30,03 \pm 12,58$ ед/л, активности ГГТП с $97,84 \pm 81,68$ до $36,18 \pm 26,68$ ед/л, а также снижение уровня протромбина по Квику с $84,57 \pm 16,25$ до $74,07 \pm 20,67$ %. У женщин выявлены аналогичные изменения – положительная динамика по уровню активности АЛТ с $78,47 \pm 54,15$ до $25,17 \pm 13,97$ ед/л и активности АСТ с $83,25 \pm 79,05$ до $28,71 \pm 12,28$ ед/л, ГГТП с $87,4 \pm$

104,71 до $35,26 \pm 46,45$ ед/л; увеличение уровня активности ЩФ с $145,34 \pm 74,99$ до $205,83 \pm 85,53$ ед/л.

Таблица 4.8 – Динамика общеклинических показателей крови пациентов с ХГС со стадией фиброза F4, получивших препарат ГЛЕ + ПИБ

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p
Лейкоциты, 10^9 /л	$6,19 \pm 1,63$	$6,76 \pm 1,98$	$6,86 \pm 2,38$	$> 0,05$	$4,87 \pm 1,69$	$5,76 \pm 1,97$	$5,58 \pm 2,08$	$> 0,05$
Эритроциты, 10^{12} /л	$4,76 \pm 0,48$	$4,8 \pm 0,48$	$4,97 \pm 0,61$	$> 0,05$	$4,39 \pm 0,49$	$4,39 \pm 0,36$	$4,42 \pm 0,36$	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$151,39 \pm 13,02$	$156,97 \pm 11,2$	$154,83 \pm 9,5$	$> 0,05$	$130,27 \pm 9,88$	$132,04 \pm 14,41$	$131,96 \pm 14,08$	$> 0,05$
Тромбоциты, 10^9 /л	$184 \pm 81,58$	$182,68 \pm 61,16$	$186,97 \pm 62,75$	$> 0,05$	$167,58 \pm 73,18$	$209,98 \pm 79,0$	$217,18 \pm 98,21$	$< 0,05$
СОЭ, мм/ч	$13,53 \pm 11,99$	$17,14 \pm 18,24$	$18,14 \pm 20,14$	$> 0,05$	$14,5 \pm 8,59$	$19,21 \pm 11,35$	$17,96 \pm 11,13$	$> 0,05$

Обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир.

Вирусологический ответ после окончания терапии достигнут у 100 % пациентов с ХГС (взятых в исследование) независимо от схемы терапии препаратами прямого противовирусного действия, а также получен устойчивый вирусологический ответ через 12, 24, 48 и 96 недель после лечения. Из исследования исключены 5 пациентов, не завершивших терапию по личным причинам, не связанным с назначением препаратов прямого противовирусного действия. Не диагностировано нежелательных эффектов, которые привели бы к отмене противовирусной терапии. В ходе лечения у 20 человек (6,44 %) возникли 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 %).

Заключение

При назначении препаратов прямого противовирусного действия пациентам с хроническим гепатитом С выявлено положительное влияние на состояние здоровья излеченных, несмотря на стадию фиброза печени и другие факторы риска неблагоприятного течения болезни (избыточная масса тела, предшествующий опыт этиотропной терапии, закончившейся неудачей, мульти и коморбидная патология) в виде снижения активности

биохимических показателей (уровень АЛТ, АСТ, ГГТП); улучшения показателей метаболического обмена (уменьшение уровня глюкозы и холестерина), но также следует обратить внимание на значительный рост ЩФ, по-видимому, связанный с приемом препаратов прямого противовирусного действия. Выявлен прирост уровня тромбоцитов, протромбина, что в особенности важно для пациентов с циррозом печени.

При сравнении используемых схем терапии выявлены различия в показателях:

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

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

Препараты прямого противовирусного действия доказали свою эффективность и безопасность. Все пациенты завершили полный курс этиотропной терапии, несмотря на тяжесть течения ХГС и мультиморбидный статус больного, с достижением УВО через 12–96 недель.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

5.1. Динамика личностного профиля и качества жизни больных с хронической HCV-инфекцией до и после этиотропной терапии

HCV-инфекция не только вызывает повреждение клеток-мишеней, но и опосредованно влияет на течение и исход заболевания, что является причиной инвалидизации и смертности, формирования первичного рака печени, вызывает декомпенсацию сопутствующих заболеваний. Негативная социальная роль хронического гепатита С заключается в том, что среди инфицированных преобладают лица молодого трудоспособного возраста, у которых заболевание длительно не проявляется клинически, а чаще всего манифестация происходит на фоне ко-факторов риска. Большая часть пациентов узнает о своем статусе случайно при обследовании в связи с предстоящим оперативным вмешательством, госпитализацией в стационар, что неблагоприятно сказывается на их психологическом здоровье. Первая реакция на болезнь – отрицание и депрессия, отчасти связанная со стигматизацией данной когорты пациентов (Барамзина С.В., 2019). Даже после клинического и лабораторного выздоровления (полная эрадикация вируса) у пациента длительное время отмечается действие психогенного влияния инфекции с сохранением жалоб психосоматического характера, негативно влияющих на качество жизни пациентов, в связи с чем остро встает вопрос психологической реабилитации больных с соматическими заболеваниями. Однако и в настоящее время клиницист недолжным образом понимает сущность раскрывающихся в болезни психического и соматического.

Соматогенное влияние формируется в результате воздействия ряда факторов: метаболические нарушения, изменения в системе кровообращения и мышечного тонуса из-за развивающейся гипокинезии усиленной interoцепцией, выраженными рефлексорными реакциями, функциональными изменениями ряда систем органов в связи с прямым действием вируса, а также внепеченочными проявлениями HCV-инфекции.

Даже назначение этиотропной терапии хронического гепатита С, повышающей уровень жизни пациентов, может привести к субъективному снижению качества социально-психологической сферы жизни больного.

Нами проведено анкетирование с помощью стандартизированного многофакторного метода исследования личности (Миннесотского многофакторного личностного опросника), методики определения качества жизни, разработанной ВОЗ, 3-х групп пациентов (по 100 анкетирруемых): 1 группа – перед стартом ПВТППД; 2 группа – пациенты по окончании

терапии, получившие непосредственный вирусологический ответ; 3 группа – наблюдаемые во время катамнеза через 24 недели после окончания терапии.

При стандартизированном многофакторном методе исследовали шкалы: лжи, достоверности, коррекции, сверхконтроля, пессимистичности, эмоциональной лабильности, импульсивности, мужественности/женственности, ригидности, тревожности, индивидуалистичности, оптимистичности, социальной интроверсии. На рисунке 5.1 представлена динамика изучаемых шкал, интерпретация дана в баллах.

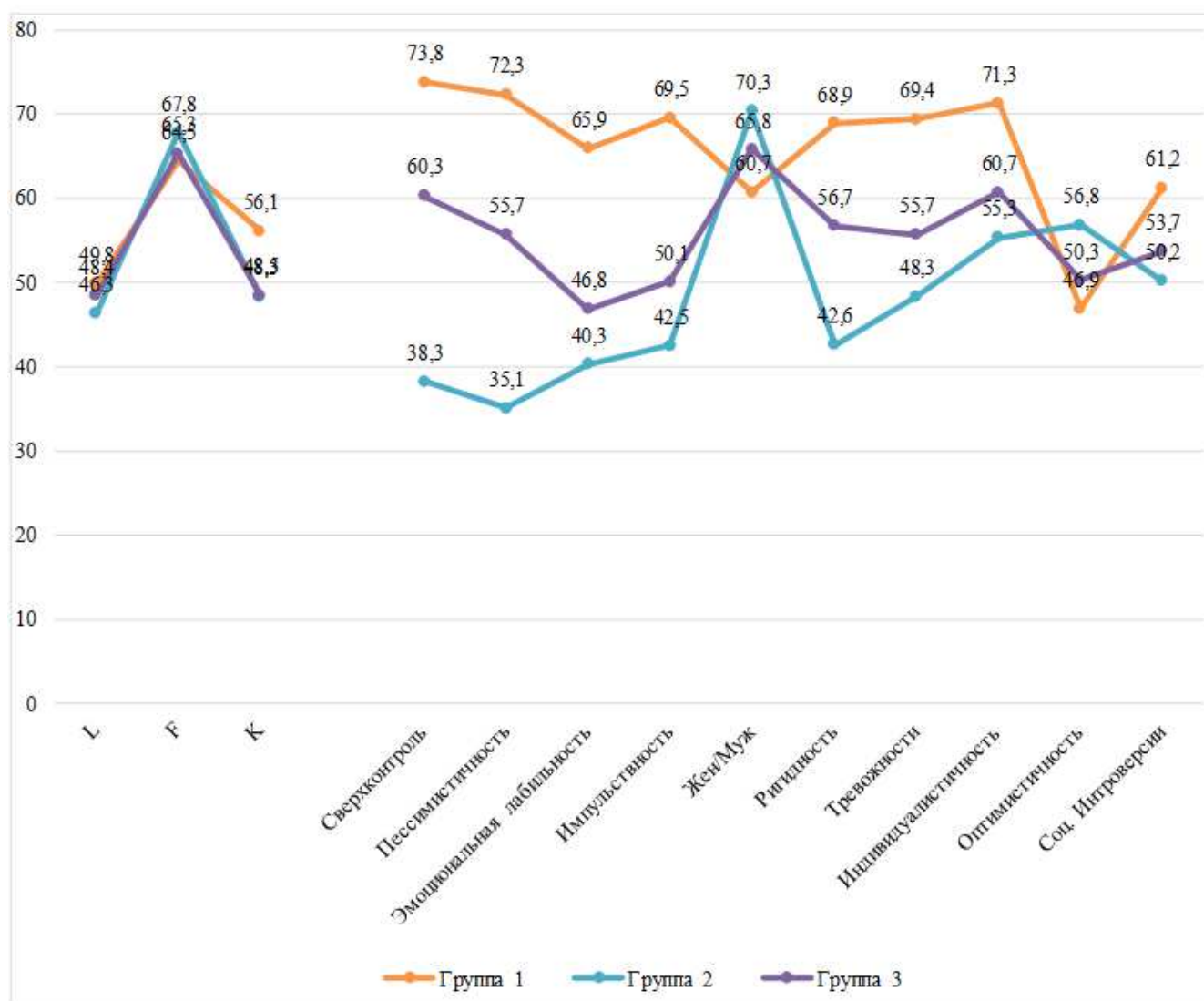


Рисунок 5.1 – Личностный профиль пациентов по стандартизированному многофакторному методу (обозначения: L – ложь, F – достоверность, K – коррекция)

В 1-й группе опрошенных выявлены завышенные показатели по сверхконтролю, пессимистичности, эмоциональной лабильности, импульсивности, ригидности и индивидуалистичности. Данные изменения интерпретируются как заикленность на болезни,

замкнутость, некоммуникабельность, чувство обиды, развитие психосоматических расстройств. Также диагностированы снижения по шкалам оптимистичность и мужественность/женственность, что связано с инфицированием вирусом гепатита С. С высокой степенью доказательности выявлено снижение показателей во 2-й группе пациентов по шкалам ипохондрия, сверхконтроль, депрессия, эмоциональная лабильность, ригидность, тревожность и импульсивность, а также повышение показателя женственности/мужественности, оптимистичности (критерий Стьюдента, $p \leq 0,05$), что можно объяснить эйфоричным состоянием после окончания ПБТ, снижением навязчивой идеи о болезни, возможности и страхе инфицирования близких. После достижения УВО 24 (3-я группа) отмечается возрастание показателей, отвечающих за депрессивно-ипохондрический, астено-вегетативный и тревожный настрой пациента, но сохраняется более выраженная эмоциональная устойчивость.

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

У пациентов перед стартом ПБТ отмечаются более низкие показатели по качеству жизни по сравнению с другими группами. Наиболее высокие показатели, а следовательно, и качество жизни, выявлены во 2-й группе пациентов ($p \leq 0,05$), 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 опрашиваемых выявлено незначительное снижение показателей по качеству жизни ($p > 0,05$) по сравнению со 2-й группой, но превышающие показатели перед стартом ПБТ ($p \leq 0,05$), что в первую очередь связано с нормализацией эмоционального фона пациентов при достижении УВО 24, также обращает внимание повышение показателей духовной сферы, возможности приобретения новых навыков, финансовой сферы, транспорта (рис 5.2). Данную положительную динамику объясняет более высокая социальная и трудовая активность пациентов после излечения – часть респондентов трудоустроилась, изменила социальный статус.

При исследовании качества жизни выявлены взаимосвязи между его оценкой (более низкой) и уровнем лабораторных и инструментальных маркеров, а именно тромбоцитопенией, высокими уровнями аминотрансфераз, вирусной нагрузки, стадией фиброза печени F4 по шкале METAVIR (дисперсионный анализ Фишера, $p \leq 0,05$).

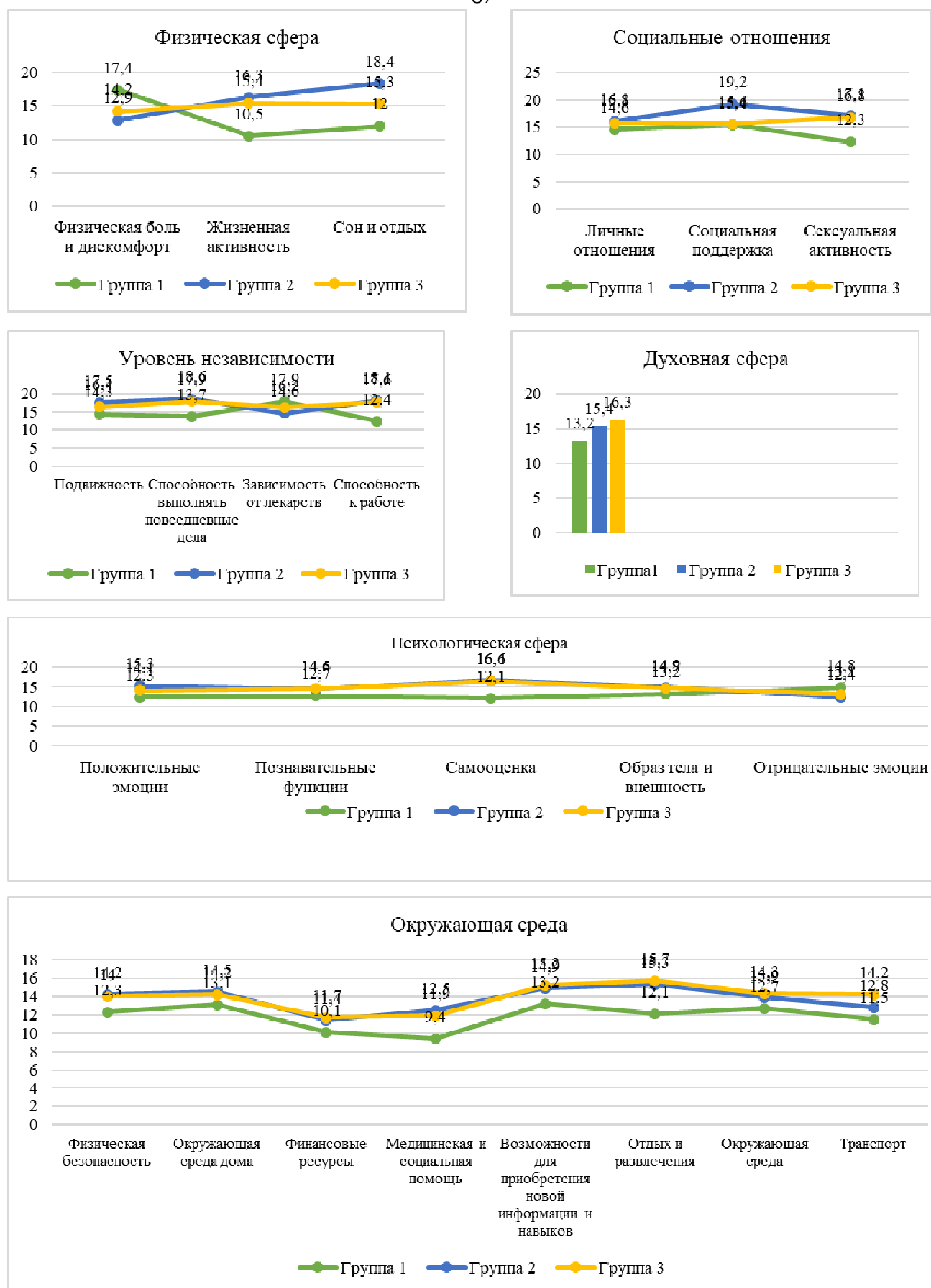


Рисунок 5.2 – Качество жизни сравниваемых групп пациентов

Порой завышенное восприятие пациентами себя как источника инфекции (в особенности у лиц с чертами паранояльности и ипохондричности) заставляет их намеренно сужать сферу межличностных контактов, понижает самооценку и оценку внешности, повышая уровень отрицательных эмоций, вызывая дополнительные ограничения в таких сферах, как отдых и развлечения, обучение, работоспособность и, как следствие, в финансовых ресурсах.

5.2. Динамика уровня витаминов и микроэлементов у пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после этиотропной терапии

Нарушения функции печени сказываются на уровне многих витаминов и микроэлементов, в связи с чем выполнена оценка динамики их уровня у 21 пациента до начала этиотропной терапии ХГС (группа 1) и через 3 месяца после терапии при достижении УВО (группа 2), полученные результаты представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Динамика показателей крови (биохимические, витамины, минералы) у пациентов с ХГС до и после этиотропной терапии (U-критерий Манна-Уитни)

Показатель	До ПБТ (группа 1)		После ПБТ (группа 2)		p
	Me $\pm$ m	ΣR	Me $\pm$ m	ΣR	
Креатинин, ммоль/л	0,106 $\pm$ 0,034	311,0	0,087 $\pm$ 0,014	155,0	$\leq 0,05$
АСТ ед/л	99,4 $\pm$	230	19 $\pm$ 16,5	230	$\leq 0,01$
АЛТ ед/л	118,7 $\pm$	230	17,5 $\pm$	229	$\leq 0,01$
Холестерин, ммоль/л	3,8 $\pm$ 2,7	126,0	4,7 $\pm$ 4,1	225,0	$\leq 0,05$
Витамин В ₁ , мкг/мл	10,88 $\pm$ 3,74	199,5	12,09 $\pm$ 5,5	328,5	$\leq 0,05$
Витамин С, мг/дл	1,04 $\pm$ 0,46	322,5	0,84 $\pm$ 0,49	205,5	$\leq 0,05$
Витамин А, мг/л	0,23 $\pm$ 0,31	257,0	0,34 $\pm$ 0,41	484,0	$\leq 0,01$
Витамин Е, нг/л	3,84 $\pm$ 6,31	273,0	5,37 $\pm$ 6,01	468,0	$\leq 0,01$
Na, мг/л	148,2 $\pm$ 50,0	269,0	160 $\pm$ 70,0	397,0	$\leq 0,05$
Mg, мкг/л	691,7 $\pm$ 394,3	239,5	815 $\pm$ 340,0	426,5	$\leq 0,01$
Mn, нг/л	845,0 $\pm$ 627,3	255,5	890,0 $\pm$ 1180	410,5	$\leq 0,05$
Co, нг/л	28,2 $\pm$ 63,3	212,0	72,5 $\pm$ 116,0	454,0	$\leq 0,01$
Zn, мг/л	1,5 $\pm$ 1,7	259,5	1,6 $\pm$ 2,7	406,5	$\leq 0,05$
ЦВП, усл.ед.	0,9 $\pm$ 0,1	359,5	1 $\pm$ 0,1	816,5	$\leq 0,01$

Как видно из представленных данных, у пациентов с высокой степенью достоверности снизились уровни аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), что диагностировано при окончании ПВТ, положительная динамика сохранилась, т.е. произошла нормализация ферментативного обмена; изменение белкового обмена представлено в виде снижения уровня креатинина ($p \leq 0,05$) с $0,106 \pm 0,034$ до $0,087 \pm 0,014$ ммоль/л; динамика обмена жиров – увеличение уровня холестерина с $3,8 \pm 2,7$ до $4,7 \pm 4,1$ ммоль/л ($p \leq 0,05$) (табл. 5.2, рис. 5.3).

Таблица 5.2 – Характеристика направленности и интенсивности изменений показателей крови у пациентов с ХГС до и через 3 месяца после этиотропной терапии

(W-критерий Вилкоксона)

Показатель	Мера увеличения в группе 1		Мера уменьшения в группе 2		p
	Me $\pm$ m	ΣR^+	Me $\pm$ m	ΣR^-	
Объем талии, см	2 $\pm$ 3	143,5	1,5 $\pm$ 1	46,5	$\leq 0,05$
Индекс ТБ, усл. ед.	0,05 $\pm$ 0,08	213,0	0,03 $\pm$ 0,13	63,0	$\leq 0,05$
Креатинин, ммоль/л	0	11,0	0	113,0	$\leq 0,01$
Холестерин, ммоль/л	0,9 $\pm$ 3,6	78,0	0,0	0	$\leq 0,01$
Триглицериды, ммоль/л	0,5 $\pm$ 1,19	144,2	0,46 $\pm$ 1,02	45,4	$\leq 0,05$
Витамин В ₁ , мкг/мл	2,2 $\pm$ 4,8	112,5	1,1 $\pm$ 1,6	24,5	$\leq 0,05$
Витамин С, мг/дл	0,1 $\pm$ 0,4	25,6	0,2 $\pm$ 0,4	111,3	$\leq 0,05$
Витамин А, мг/л	0,2 $\pm$ 0,4	174,7	0,1 $\pm$ 0,2	16,8	$\leq 0,01$
Витамин Е, нг/л	1,7 $\pm$ 4,2	178,7	0,8 $\pm$ 0,1	12,4	$\leq 0,01$
Mg, мкг/л	150 $\pm$ 346,7	137,7	70 $\pm$ 114,9	34,2	$\leq 0,01$
K, мг/л	16,1 $\pm$ 14,6	134,2	12 $\pm$ 9	18,7	$\leq 0,01$
Ca, мкг/л	150 $\pm$ 431	137,8	255 $\pm$ 12	32,0	$\leq 0,05$
Co, нг/л	48,2 $\pm$ 106,2	158,1	65 $\pm$ 1	13,2	$\leq 0,01$
Cu, мкг/л	31 $\pm$ 375,6	39,8	53,8 $\pm$ 293,1	131,7	$\leq 0,05$
Zn, мг/л	0,3 $\pm$ 2,3	125,7	0,1 $\pm$ 0,7	27,5	$\leq 0,05$
Mo, нг/л	4,6 $\pm$ 27,2	134,5	1,5 $\pm$ 4,17	37,1	$\leq 0,05$
Hb, г/л	12 $\pm$ 20	250,5	4 $\pm$ 5	23,6	$\leq 0,01$
ЦВП, усл.ед.	0,1 $\pm$ 0,1	285,4	0 $\pm$ 0,1	14,0	$\leq 0,01$
Индекс Робинсона	2,7 $\pm$ 27,5	73,4	17,2 $\pm$ 56,3	227,0	$\leq 0,05$

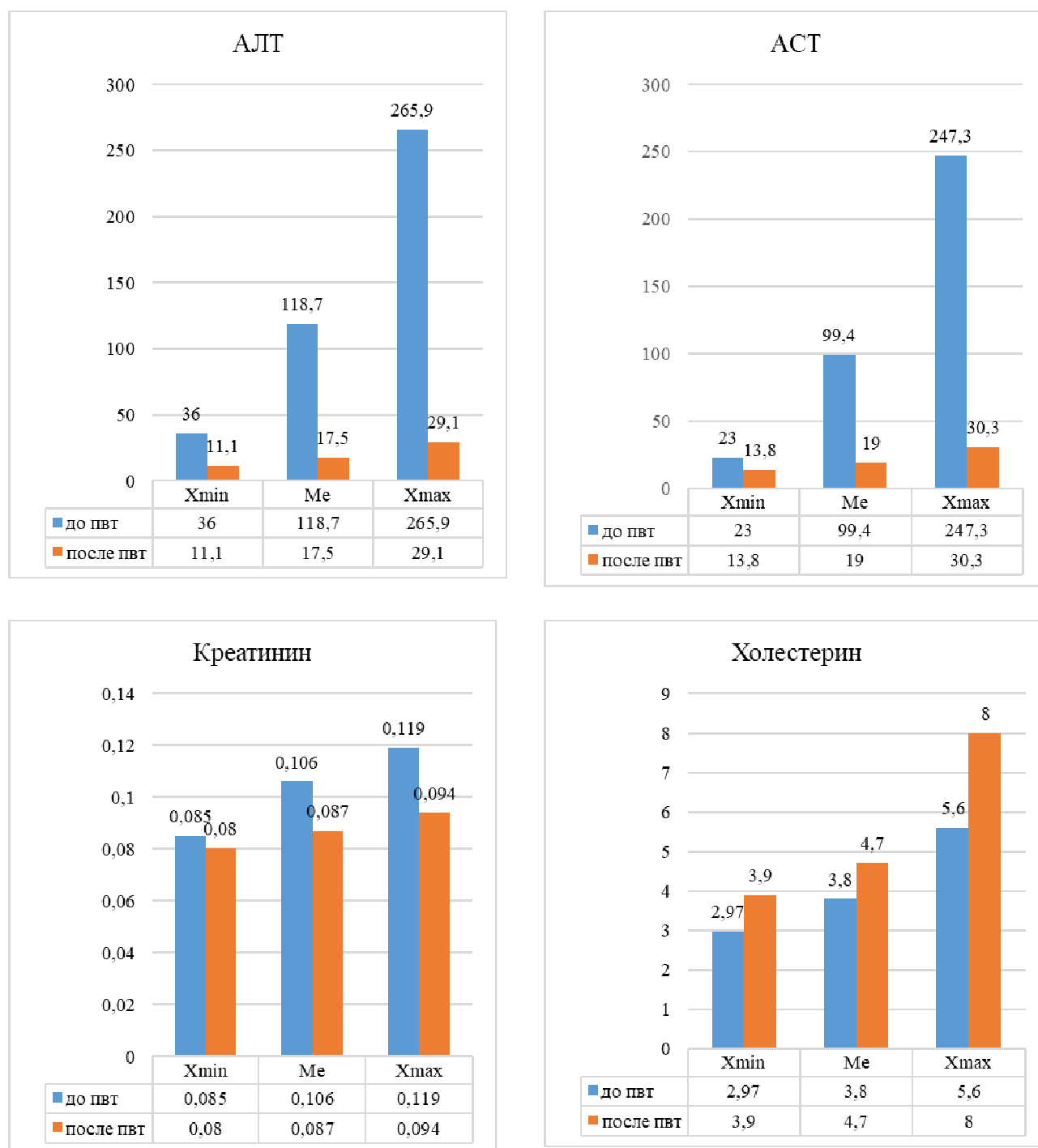


Рисунок 5.3. Динамика уровня биохимических показателей до и после противовирусной терапии

У обследованных пациентов 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, В₁ и Е (с $0,23 \pm 0,31$ до $0,34 \pm 0,41$ мг/л, $p \leq 0,01$, с $10,88 \pm 3,74$ до $12,09 \pm 5,5$ мкг/мл, $p \leq 0,05$, и с $3,84 \pm 6,31$ до $5,37 \pm 6,01$ нг/л, $p \leq 0,01$ соответственно (рис. 5.4)).

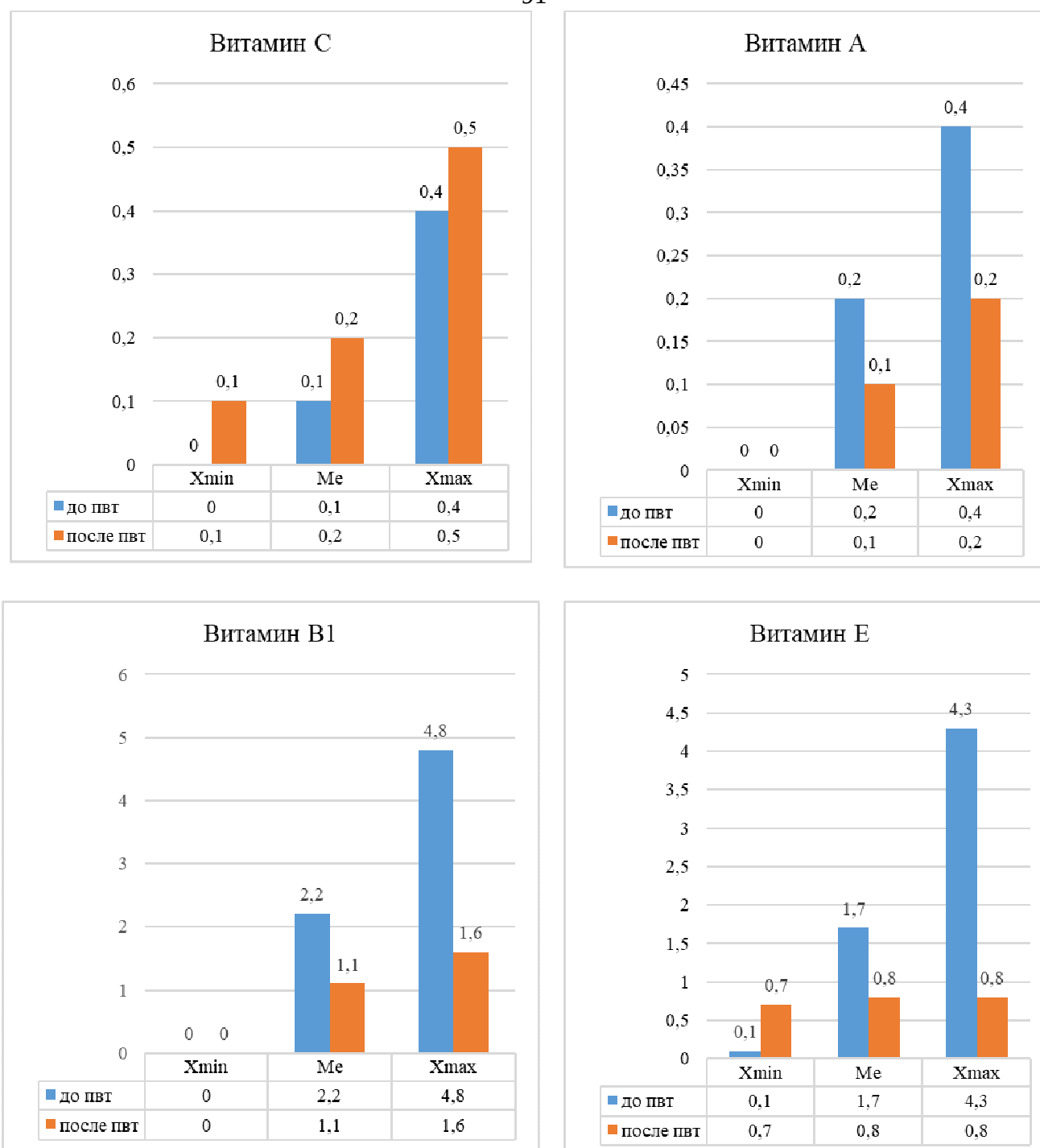


Рисунок 5.4. Динамика уровня витаминов до и после противовирусной терапии

В отношении микро-и макроэлементов в крови диагностировано увеличение: уровня Na с $148,2 \pm 50,0$ мг/л до курса ПВТ до $160 \pm 70,0$ мг/л после 3 месяцев с момента завершения терапии ПППД ($p \leq 0,05$), концентрации Mg с $691,7 \pm 394,3$ до $815 \pm 340,0$ мкг/л ($p \leq 0,01$), уровня Mn с $845,0 \pm 637,3$ до 890 ± 1180 нг/л ($p \leq 0,05$); показатель Co с $28,2 \pm 63,3$ до $72,5 \pm 116,0$ нг/л ($p \leq 0,01$), концентрация Zn с $1,5 \pm 1,7$ до $1,6 \pm 2,7$ мг/л ($p \leq 0,05$) (рис.5.5).

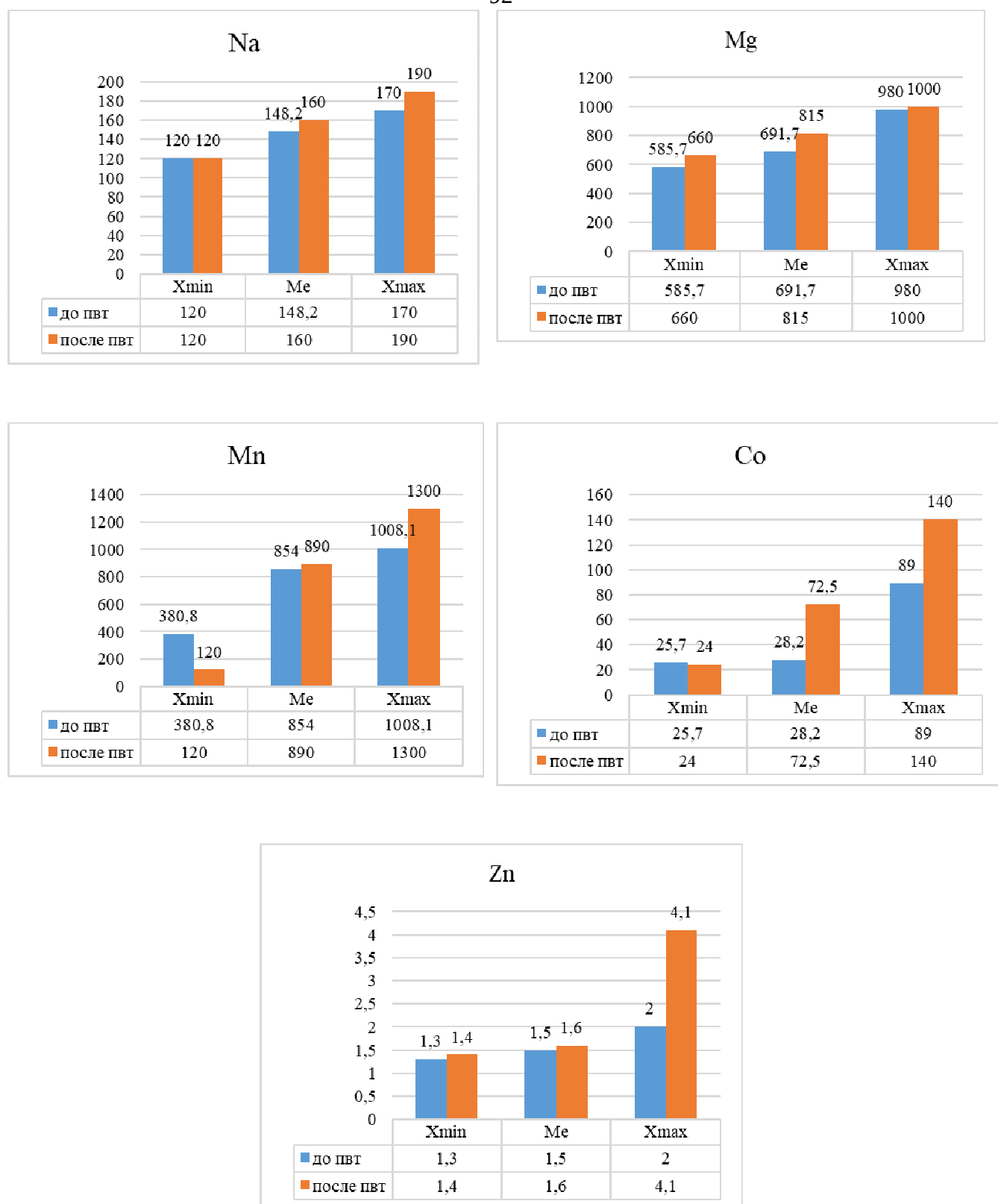


Рисунок 5.5. Динамика уровня микроэлементов до и после противовирусной терапии

Динамика клинического анализа крови продемонстрировала увеличение концентрации Нб с 147 ± 31 до 155 ± 32 г/л ($p \leq 0,01$) и ЦВП с $0,90 \pm 0,1$ до $0,97 \pm 0,14$ усл. ед. ($p \leq 0,01$) (табл. 5.2, рис. 5.6).

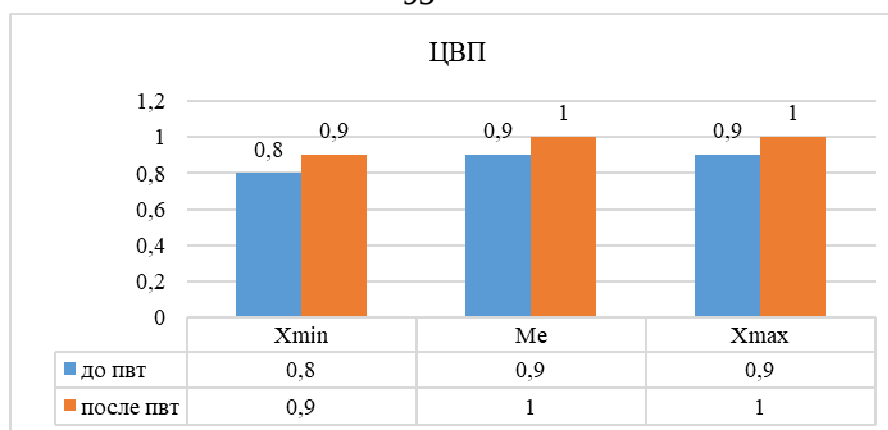


Рисунок 5.6 – Динамика уровня ЦВП до и после противовирусной терапии

В группе наблюдаемых выявить статистически значимые различия параметров не удалось, в связи с чем выполняли оценку интенсивности и направленности изменения каждого параметра.

У 67 % обследуемых диагностировано увеличение показателя «объем туловища», в то время как уменьшение – у 19% (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» изменялся в направлении увеличения, в то время как уменьшение диагностировано у 19 % ($p \leq 0,05$) (рис. 5.7).

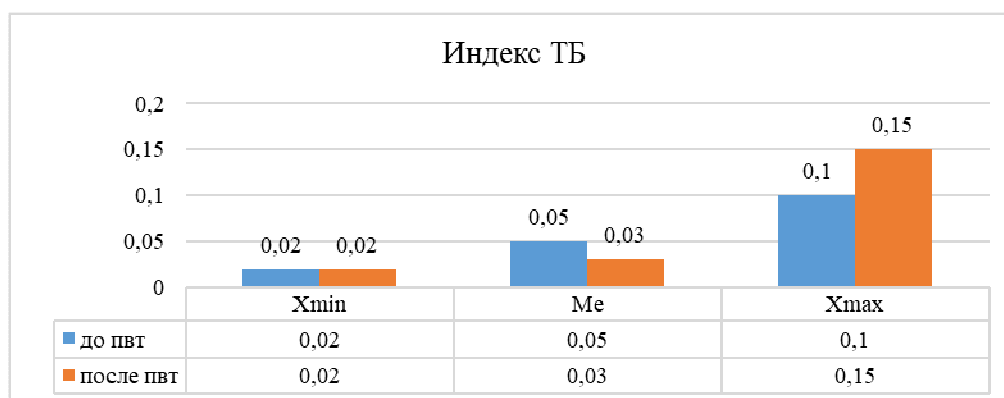


Рисунок 5.7. Интенсивность и частота изменения индекса «талия/бедро» у пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после ПВТ

Показатель триглицеридов изменялся в сторону увеличения у 71 % (15 пациентов), в то время как его уменьшение диагностировано у 19 % (4 пациента) ($p \leq 0,05$) (рисунок 5.8). Изменение уровня показателя находилось в пределах референсных значений.

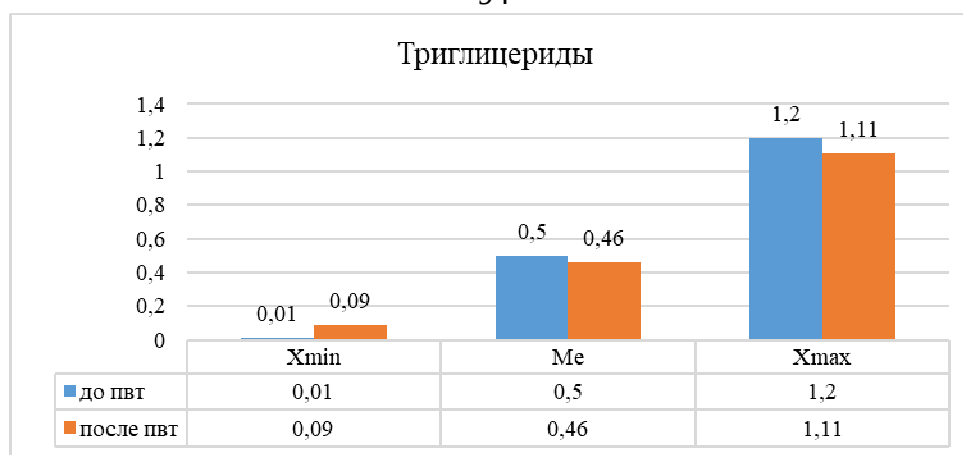


Рисунок 5.8 – Интенсивность и частота изменения показателя триглицеридов у пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после ПВТ

Для определения энергопотенциала и значений обменно-энергетических процессов организма использовали индекс Робинсона (показатель резерва), который характеризует систолическую работу сердца на высоте физической нагрузки. Для расчета используется частота сердечных сокращений и значение систолического артериального давления. По нашим данным, в группе пролеченных пациентов уровень обменно-энергетических процессов организма интенсивнее изменялся в направлении уменьшения (рис. 5.9). Интенсивность уменьшения показателя резерва превышала аналогичную меру увеличения (медианы абсолютных приращений с 17,2 до 2,7 усл. ед., $p \leq 0,05$).



Рисунок 5.9 – Интенсивность и частота изменения индекса Робинсона у пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после ПВТ

Снижение уровня обменно-энергетических процессов обследованных, обусловлено расширением пищевого рациона. После прекращения лечения пациенты перестали соблюдать диету (стол № 5 по Певзнеру) и снизили уровень физической активности.

5.3. Динамика α -фетапротеина у больных с хроническим гепатитом С до и после этиотропной терапии

Произведена оценка динамики уровня α -фетапротеина, определяемого перед стартом ПВТ всем пациентам. Диагностировано увеличение показателя у 37 человек (11,35 %), значение которого увеличивалось при стадии фиброза печени F4 по шкале METAVIR, независимо от генотипа вируса гепатита С (рис. 5.10). При этом во время дополнительных инструментальных методов диагностики у всех пациентов исключен онкологический процесс. После восстановительного периода в течение 6 месяцев после окончания терапии повышение показателя выявлено у 2 пациентов (5,4 %) с тенденцией к снижению с сохраняющимся клинически и инструментально подтверждённым циррозом печени.

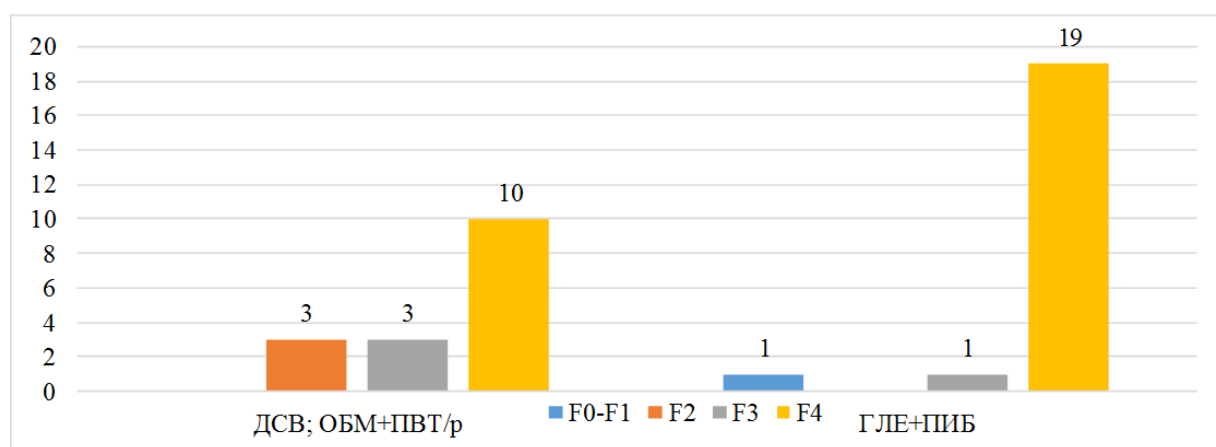


Рисунок 5.10 – Увеличение уровня α -фетапротеина в зависимости от стадии фиброза печени (обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир; ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир)

5.4. Динамика фибротических изменений у пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после этиотропной терапии

Получены данные, свидетельствующие об обратной динамике фиброза печени после завершения курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия и восстановительного периода от 1 до 36 месяцев (Приложение 10). Повторно 85 пациентам выполнена оценка стадии фиброза и степени стеатоза печени с помощью комплексного фибросканирования на аппарате FibroScan 530-Compact.

В долгосрочном периоде (через 12, 24 и 36 месяцев) отмечается более выраженная обратная динамика жесткости печени (на 2 и более стадии по шкале METAVIR) при условиях:

- при старте противовирусной терапии: высокая биохимическая активность процесса, нормальный ИМТ, отсутствие тромбоцитопении, нарушения белково-синтетической функции печени, признаков декомпенсации цирроза;

- восстановительный период: прием витаминно-минеральных комплексов на основе жирорастворимых и витаминов группы В и С, селена, железа и цинка (2 раза в год (весна, осень) курсом 1 месяц), отсутствие набора веса.

Менее выраженная динамика фибролизиса диагностирована у пациентов с избыточной массой тела (как при старте ПВТ, так и наборе веса в восстановительном периоде – коротком и долгосрочном наблюдениях), с увеличением степени стеатоза печени, с минимальной биохимической активностью процесса, с выраженными цирротическими изменениями по результатам лабораторного (общего и биохимических анализов крови) и инструментального (УЗИ органов брюшной полости, ФГДС) тестирований.

До старта ПВТ стадия фиброза печени F4 по шкале METAVIR выявлена у 35 пациентов с минимальным показателем в 12,5 кПа и максимальным в 35,9 кПа (среднее значение $9,67 \pm 6,6$ кПа). После проведенного лечения фиброз 4 стадии сохранился у 7 пациентов, но несмотря на это, выявлена динамика в снижении уровня кПа от 2,8 до 22,3. Отмечали уменьшение стадии фиброза у 28 пациентов: стадия фиброза F3 определена у 13 пациентов, стадия F2 диагностирована у 8 человек; стадия фиброза F0–F1 – у 7 наблюдаемых (χ^2 МакНемара 18,667, $p < 0,001$). Средний показатель жесткости печени после лечения составил $11,51 \pm 6,33$ кПа. У пациентов из данной подгруппы было выявлено увеличение степени стеатоза печени у 8 человек, по общей когорте показатель изменился с $228,2 \pm 41,63$ до $236,71 \pm 44,54$ dB/m.

Стадия фиброза F3 по шкале METAVIR диагностирована у 27 пациентов с вариабельностью от 9,6 до 11,9 кПа (среднее значение $10,74 \pm 0,7$ кПа). При повторном обследовании 3-я стадия фиброза по шкале METAVIR сохранилась у 2 пациентов со снижением значений кПа от 0,8 до 1,5. Обратная динамика фиброза установлена у 25 пациентов: стадия фиброза F2 – у 9 пациентов; стадия F0–F1 – у 16 человек (χ^2 МакНемара 19,593, $p < 0,001$). Средний показатель жесткости печени после лечения составил $6,94 \pm 1,70$ кПа. У пациентов из данной подгруппы было выявлено снижение степени стеатоза, показатель изменился с $227,69 \pm 57,66$ до $211,33 \pm 54,47$ dB/m.

Стадия фиброза F2 по шкале METAVIR до старта терапии определена у 17 пациентов, размах показателя составил от 7,2 до 9,4 кПа (среднее значение $8,48 \pm 0,73$). После лечения и восстановительного периода стадия фиброза F2 диагностирована у 4 наблюдаемых, с положительной динамикой в виде уменьшения показателя фиброза печени от 0/0,2 до 2,0 кПа, у данных пациентов отмечено увеличение степени стеатоза печеночной ткани с

248,0 ± 42,72 до 266,5 ± 37,51 dB/m. У 13 пациентов выявлен фибролизис и выставлена стадия фиброза F0–F1 (χ^2 МакНемара 8,048, $p < 0,005$). Средний показатель эластичности печени после лечения – 5,86 ± 1,53 kPa. У общей когорты пациентов показатель степени стеатоза значимо не поменялся с 238,0 ± 48,20 до 242,18 ± 52,06 dB/m.

Стадия фиброза F0–F1 по шкале METAVIR диагностирована у 6 пациентов, вариабельность показателя составила от 5,4 до 6,1 kPa (среднее значение – 5,77 ± 0,23 kPa), при повторном исследовании отмечена динамика в виде снижения показателя от 0,5 до 2,5 kPa (χ^2 МакНемара незначим, $p = 1$). Показатель эластичности – 4,42 ± 0,61 kPa. Показатель степени стеатоза снизился с 247,0 ± 51,52 до 237,0 ± 37,30 dB/m.

Так как $\frac{3}{4}$ взрослого населения России страдают полигиповитаминозом (Тутельян В.А. и др., 2020), мы включили в комплексное лечение нутриционную поддержку совместно с сипинговым питанием. Данные пациенты были разделены на 2 группы: 50 пациентов в восстановительном периоде получали витаминно-минеральные комплексы, обогащенные витаминами А, Е, D, К, С, группой В и микроэлементами Zn, Се, Fe (группа 1), из которых 20 пациентов со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR, 15 человек – 3 стадия, 10 и 5 пациентов со 2 и 1 стадией соответственно; 35 пациентов – контрольная группа (группа 2), не получавшая витаминно-минеральные комплексы, разделенная на 15, 12, 7 и 1 пациента соответственно. При сравнении данных групп выявлено, что при назначении витаминно-минеральных комплексов пациентам с продвинутыми стадиями фиброза F3 и F4 по шкале METAVIR происходит лучшая регенерация печеночной ткани (χ^2 МакНемара 6,368 и 6,259, $p < 0,005$, соответственно) на 2-й и более стадии, в то время как при начальных изменениях в структуре органа статистически значимых изменений не выявлено (χ^2 МакНемара 2,571, $p > 0,005$) (рис. 5.11).

Таким образом, уменьшилась доля пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени – стадия фиброза F4 по шкале METAVIR с 35 пациентов (41,18 %) до 7 человек (8,24 %); стадия фиброза F3 с 27 обследуемых (31,76 %) до 15 (17,65 %); увеличилась доля пациентов без фиброза с 6 человек (7,06 %) до 42 наблюдаемых (49,41 %), число пациентов с F2 увеличилось с 17 человек (20,0 %) до 21 обследуемых (24,71 %) (рисунок 5.12).

С учетом имеющейся динамики в виде обратного развития жесткости печеночной ткани наблюдаемым пациентам выполнен расчет индекса коморбидности Чарлсона с учетом баллов за возраст и соматические заболевания различного профиля (Charlson M.E. et al., 1987).

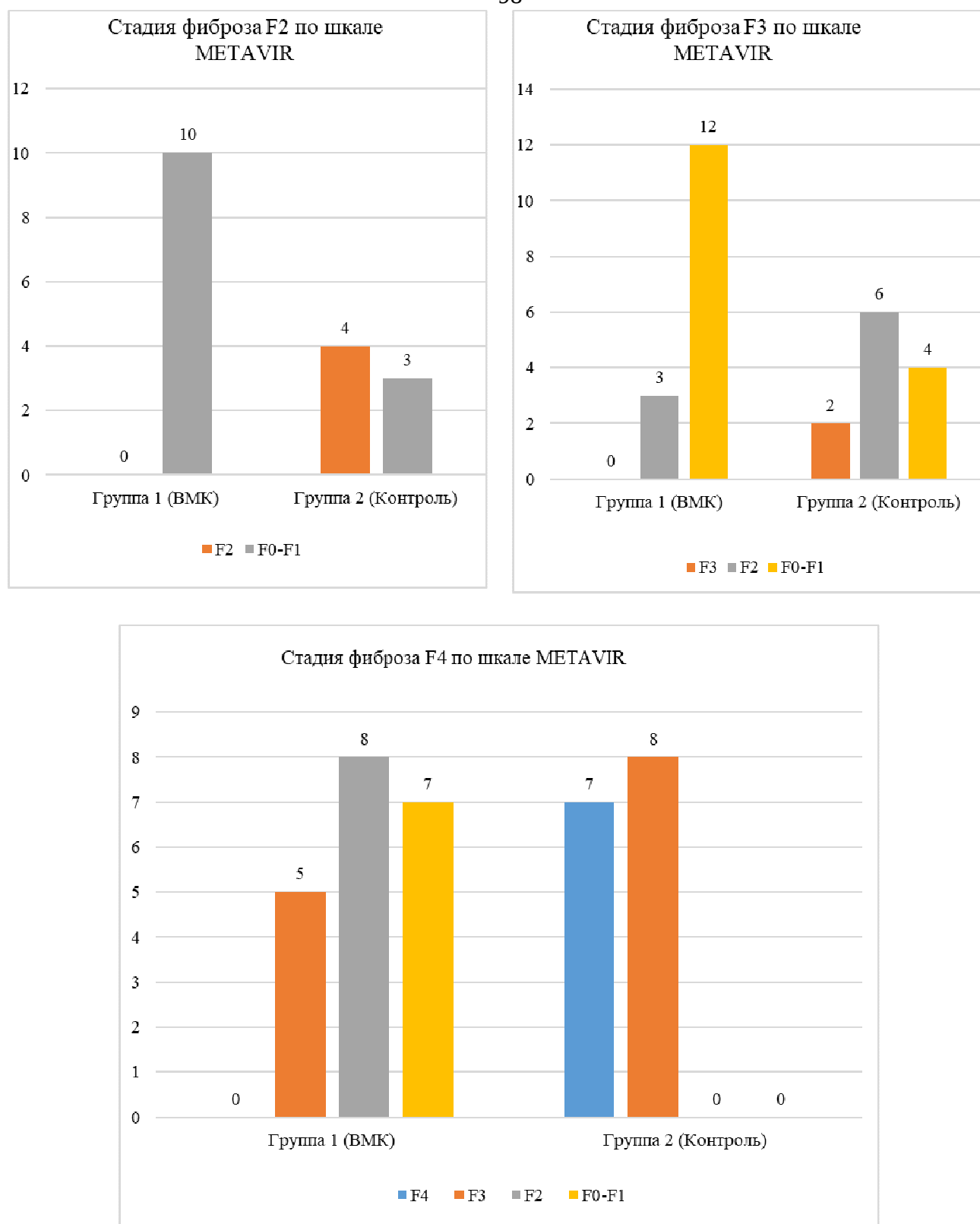


Рисунок 5.11 – Динамика фибротического процесса в зависимости от назначения витаминно-минеральных комплексов
(обозначения: ВМК – витаминно-минеральные комплексы;
F0–F1, F2, F3, F4 – стадии фиброза печени по шкале METAVIR)

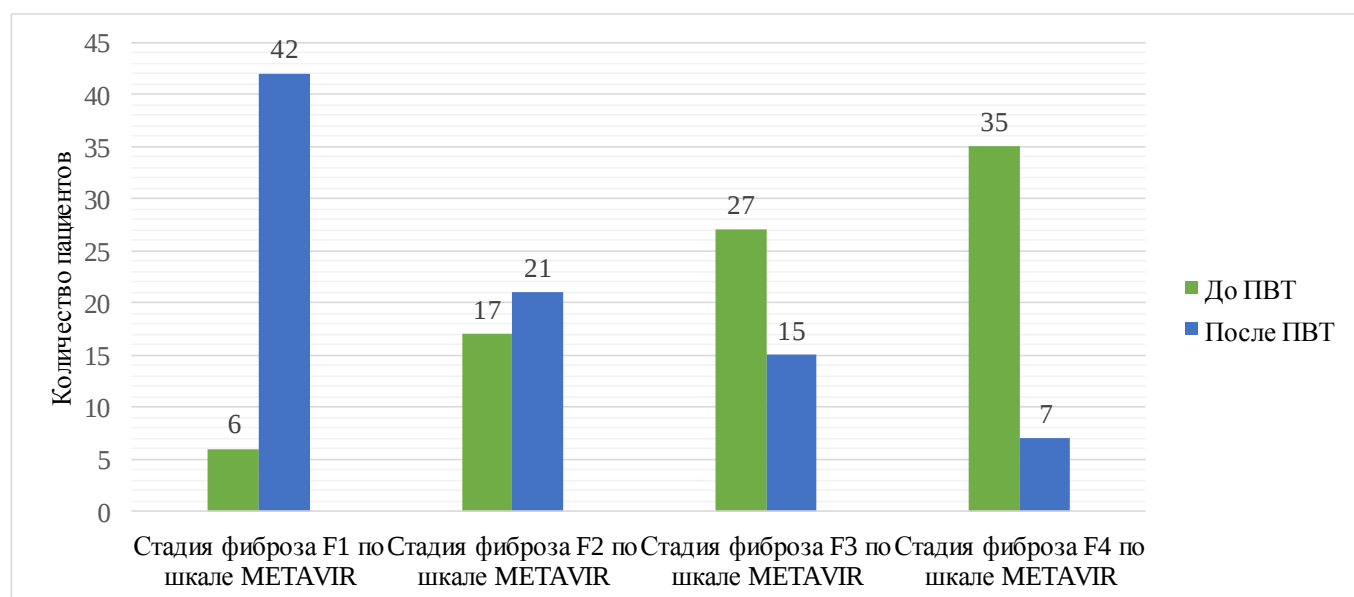


Рисунок 5.12 – Динамика развития стадии фиброза печени у пациентов с ХГС

Таким образом, сумма полученных баллов до терапии составила 5 баллов и 10-летняя выживаемость прогнозировалась у 21 % пациентов (с максимальным значением 10 баллов; среднее значение – $5,0 \pm 2,1$ балла), после восстановительного периода выживаемость увеличилась на 46,4 % (с максимальным значением 8 баллов; среднее значение – $3,6 \pm 2,3$ балла).

5.5. Фармакоэкономические особенности применяемых схем этиотропной терапии при лечении пациентов с хроническим гепатитом С в Ульяновской области

Одной из важнейших задач фармакоэкономики является выбор оптимальной схемы терапии, удовлетворяющей показателям – стоимости, повышающей доступность пациента к данному виду медицинской помощи и эффективности (Ягудина Р.И. и др., 2014), а итоговая точка подразделяется на характеристику выживаемости (общая выживаемость, медиана выживаемости, коэффициент общей выживаемости, добавленные года жизни) и качество жизни (год качественной жизни, год здоровой жизни, эквивалент года здоровой жизни, год жизни с поправкой на нетрудоспособность) (Ягудина Р.И. и др., 2017; Яхина Р.А. и др., 2021).

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

этого маршрута возможно при применении модели «дерева решений» или модели Маркова. Минус модели «дерево решений» заключается в невозможности учета временного фактора, перехода в другое состояние, а также исключается возможность остановки пациента в определенной точке, поэтому данный метод используется в оценке острых заболеваний. Марковские цепи, напротив, больше подходят для описания хронических заболеваний, так как имеется возможность оценить переход пациента на предыдущий этап, оценить возможность остановки пациента в одном из Марковских состояний с учетом временного интервала цикла.

Прямые медицинские затраты включали стоимость лекарственного препарата, лабораторно-инструментальных исследований, осмотра врача, лечебные процедуры, затраты на расходные материалы при выполнении исследований и врачебных манипуляций. Прямые немедицинские затраты связаны с нахождением пациента в лечебном учреждении и складываются из стоимости койки-дня, затрат на питание пациента, оплаты труда медицинского персонала.

В исследовании при расчете прямых затрат, связанных с лечением в рамках программы, учитывали самостоятельное обследование пациента для уточнения диагноза перед направлением на специализированное лечение согласно стандартам и клиническим рекомендациям по лечению ХГС в РФ, не входящее в ОМС; затраты на медицинскую помощь, осуществляемую в рамках дневного стационара, таким образом, учитывали стоимость лекарственных препаратов, материальные затраты клиничко-диагностической лаборатории (стоимость реагентов и расходных материалов), материальные затраты, связанные с приемом врача, на оплату труда сотрудников клиничко-диагностической лаборатории, медицинских сестер дневного стационара, процедурной медицинской сестры, врача-инфекциониста, осуществляющего наблюдение за пациентом (на основании минимальной оплаты труда с учетом времени, затраченного на проведение осмотра), а также младшего медицинского персонала. Не учитывались непрямые затраты и затраты, связанные с нахождением пациента в стационаре, так как лечение осуществлялось в рамках дневного стационара и не требовало открытия листка временной нетрудоспособности.

При расчете бремени хронического гепатита С в Ульяновской области учитывали также затраты пациента на уточнение диагноза, не входящие в ОМС, затраты, связанные со стационарным лечением у пациентов с компенсированным, декомпенсированным циррозом печени, выплаты по листку нетрудоспособности, затраты на лечение пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Расходы пациента для уточнения диагноза, не покрываемые ОМС, составили 8 280 руб. (определение стадии фиброза печени, генотипирования вируса гепатита С, вирусной нагрузки, α -фетопротейна). Затраты в рамках программы оказания специализированной медицинской помощи рассчитывались в зависимости от схемы

противовирусной терапии, стадии фиброза печени, генотипа вируса гепатита С, наличия в анамнезе курса ПВТ ПегИФН в сочетании с РБВ, завершившегося неудачей (табл. 5.3). Дозировка рибавирина составила 1200 мг/сутки из расчета, что средний вес пациента 80 кг.

Таблица 5.3 – Медицинские затраты на курс этиотропной терапии ХГС препаратамиПППД в Ульяновской области в условиях дневного стационара

Генотип вируса гепатита С	Стадия фиброза печени по шкале METAVIR	Стоимость схемы противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия на пациента, руб.			
		ДСВ; ОБМ + ПВТ/р		ГЛЕ + ПИБ	
		Наивные	Предшествующий опыт лечения (СОФ)	Наивные	Предшествующий опыт лечения (СОФ)
1a	F0–F2	71 448 886,74	7 423 260, 96	66 237 110,94	6 881 777,76
	F3	20 413 967,64	1 855 815,24	18 924 888,84	1 720 444,44
	F4	63 290 496,1	6 815 899,58	27 527 111,04	4 490 000,13
1b	F0–F2	499 745 674,51	76 927 140,3	706 672 553,73	73 118 888,7
	F3	209 513 329,17	21 720 604,32	199 141 443,93	20 645 333,28
	F4	308 613 586,38	32 128 393,89	293 335 777,02	45 541 429,89
2	F0–F2	Не применяется		88 172 777,55	9 032 333,31
	F3			24 946 444,38	2 580 666,66
	F4			36 559 444,35	3 848 571,54
3	F0–F2			430 541 221,11	88 917 650,64
	F3			121 291 333,02	24 794 344,89
	F4			178 926 221,76	36 764 028,63
ИТОГО		1 319 897 054,83		2 510 611 797,54	

Обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир; ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир.

Выполнен расчет стоимости госпитализации в стационар пациентов с ХГС для проведения патогенетической терапии (таблица 5.4). Согласно закону от 06.12.2021 № 406-ФЗ общефедеральное значение минимальной заработной платы в 2022 г. составило 13 890 руб. Предположим, что выплаты пациентам по листку нетрудоспособности составят 100 %.

При отсутствии терапии в течение 1 года затраты могут увеличиться на 3-ю стадию фиброза на 4 364 955,6 руб., в то время как на 4-ю стадию – на 7 733 622,27 руб.

Таблица 5.4 – Стоимость патогенетической терапии для пациентов с ХГС

Стадия фиброза по шкале METAVIR		Затраты на госпитализацию	Затраты на выплату по листку нетрудоспособности	Затраты хирургического профиля	ИТОГО
Стадия фиброза F0-F1 – F2	1a генотип	-	1 180 650	-	23 015 730
	1b генотип	-	12 591 285	-	
	Не 1 генотип	-	9 243 795	-	
Стадия фиброза F3	1a генотип	1 536 000	333 360	-	36 374 630
	1b генотип	16 352 000	3 548 895	-	
	Не 1 генотип	12 000 000	2 604 375	-	
Стадия фиброза F4 * при условии компенсации всех пациентов с циррозом печени	1a генотип	2 414 000	493 095	-	56 381 265
	1b генотип	25 602 000	5 229 585	-	
	Не 1 генотип	18 802 000	3 840 585	-	
Стадия фиброза F4	Компенсированные	41 718 000	8 521 515	-	66 669 157,5
	Декомпенсированные 99 чел.	6 732 000	2 062 665	-	
	Декомпенсированные 24 чел.	2 448 000	750 060	-	
	Декомпенсированные 24 чел.	2 448 000	750 060	696 000	
	Декомпенсированные 3 чел.	306 000	93 753,5	306 000	
Итого затраты	182 440 782,5				

Предложена универсальная Марковская модель динамики состояний пациента с ХГС до и после курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия, на основе которой выполнены расчеты (рис. 5.13).

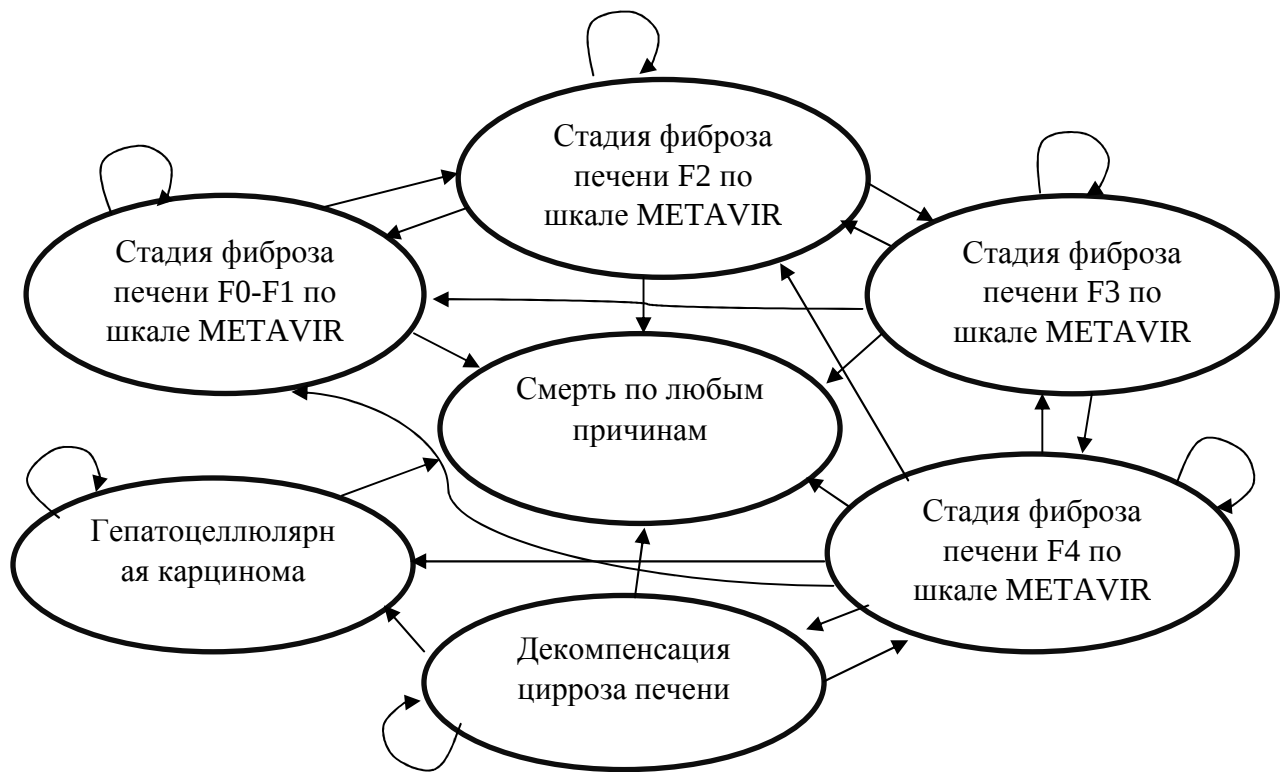


Рисунок 5.13. Марковская модель

С учетом полученных данных (о распределении пациентов по генотипу, стадии фиброза и регрессе фиброза на основании выборки пациентов в исследовании) выполнен расчет экономического бремени ХГС для пациентов Ульяновской области при естественном течении инфекционного процесса и при использовании ПВТППД к 2035 г. (табл. 5.5, рис. 5.14).

На основании проведенных расчетов доказана экономическая рентабельность используемых схем терапии ДСВ; ОБМ + ПВТ/р и ГЛЕ + ПИБ в виде снижения затрат на патогенетическую терапию при обратной динамике фиброза печени, уменьшения количества пациентов с циррозом печени и, как следствие, с его декомпенсацией, развитием ГЦК и летальных исходов. Для схемы ДСВ; ОБМ + ПВТ/р экономическая выгода составит 588 092 131 руб. при уменьшении случаев цирроза печени на 334 пациента, декомпенсированного цирроза – на 297, ГЦК – на 157, летальности – на 375. Для схемы ГЛЕ + ПИБ при лечении 1 генотипа экономическая выгода составит 708 961 713 руб. при уменьшении случаев цирроза печени на 328 пациентов, декомпенсированного цирроза – на 307, ГЦК – на 157, летальности – на 387. Лечение пациентов со 2 генотипом рентабельно на 57 547 644 руб., при этом достигается снижение количества пациентов с циррозом печени на 39 человек, декомпенсации – на 24, снижение случаев ГЦК – на 30 и сохранение жизни 44 пациентам. Экономическая выгода при лечении пациентов с 3 генотипом вируса гепатита С

составит 395 756 134 руб., при этом уменьшение количества циррозов произойдет на 175 случаев, декомпенсаций – на 170, ГЦК – на 90, летальности – на 218 случаев.

Таблица 5.5 – Экономическое бремя ХГС в Ульяновской области к 2035 г.

Показатель	«Естественное течение» заболевания	ДСВ; ОБМ + ПВТ/р	ГЛЕ + ПИБ
1 генотип			
Затраты на ПВТ, руб.	-	1 534 146 892	1 528 874 988
Затраты на госпитализацию, руб.	1 450 576 084	390 391 805	310 827 956
Затраты на выплату по листку нетрудоспособности, руб.	735 184 146	140 887 551	106 564 424
Затраты хирургического профиля, руб.	690 531 222	222 773 075	221 062 372
Общие затраты, руб.	2 876 291 453	2 288 199 322	2 167 329 740
Всего пациентов	3347	3425	3429
ХГС F2	1094	641	641
ХГС F3	816	320	320
ХГС F4	547	213	219
ХГС декомпенсированный цирроз	341	44	34
ХГС ГЦК	231	74	74
Смерть по причине ВГС	594	219	207
ГЦК (новые случаи с 2023 по 2033 гг.)	196	51	51
Переход в декомпенсированный цирроз печени (с 2023 по 2033 гг.)	281	40	34
2 генотип			
Затраты на ПВТ, руб.	-	Не применяется	197 319 996
Затраты на госпитализацию, руб.	165 749 386		363 480 10
Затраты на выплату по листку нетрудоспособности, руб.	83 971 406		12 230 840
Затраты хирургического профиля, руб.	78 931 988		25 206 291
Общие затраты, руб.	328 652 781		271 105 137
Всего пациентов	382		445
ХГС F2	125		93
ХГС F3	93		45
ХГС F4	63		24
ХГС декомпенсированный цирроз	27		3
ХГС ГЦК	39		9
Смерть по причине ВГС	68		24
ГЦК (новые случаи с 2023 по 2033 гг.)	35		5
Переход в декомпенсированный цирроз печени (с 2023 по 2035 гг.)	20		-4

3 генотип			
Затраты на ПВТ, руб.	-	Не применяется	925 640 517
Затраты на госпитализацию, руб.	165 812 538		132 827 261
Затраты на выплату по листку нетрудоспособности, руб.	84 043 653		45 877 260
Затраты хирургического профиля, руб.	78 796 589		97 057 303
Общие затраты, руб.	1 597 158 475		1 201 402 341
Всего пациентов	1864		1928
ХГС F2	610		357
ХГС F3	454		178
ХГС F4	305		130
ХГС декомпенсированный цирроз	189		19
ХГС ГЦК	129		39
Смерть по причине ГС	330		112
ГЦК (новые случаи с 2023 по 2035 гг.)	110		20
Переход в декомпенсированный цирроз печени (с 2023 по 2035 гг.)	156		-20

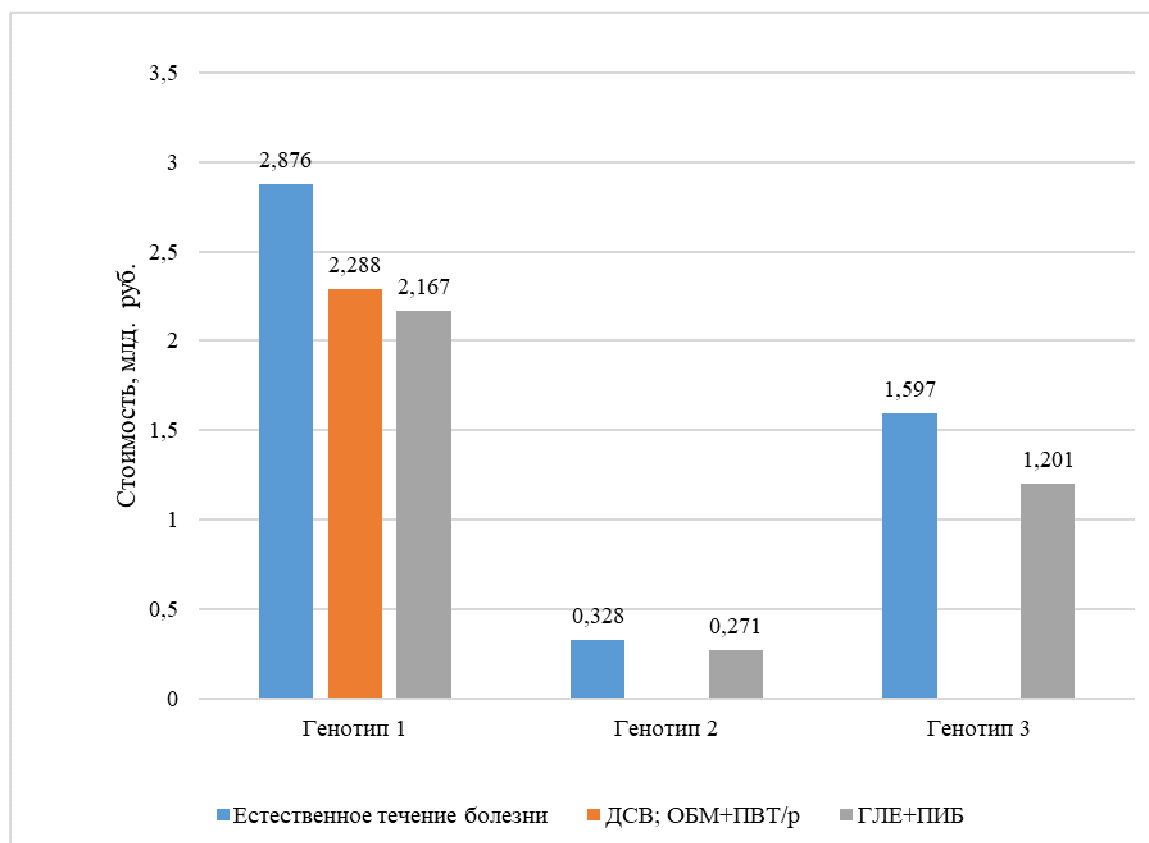


Рисунок 5.14 – Экономическая выгодность терапии ХГС препаратами прямого противовирусного действия

Выполнен расчет стоимости и эффективности курсов ПВТ в зависимости от генотипа вируса, опыта предшествующей терапии, достижения УВО (табл. 5.6).

Таблица 5.6 – Стоимость и эффективность противовирусной терапии ХГС

	ДСВ; ОБМ + ПВТ/р	ГЛЕ + ПИБ
1 генотип		
Ранее не получавшие ПВТ пациенты		
Достигли УВО, чел.	3008	3012
Стоимость терапии, руб.	1 194 527 780	1 311 954 671
Стоимость достижения УВО, руб.	397 117	435 576
Ранее получавшие ПВТ пациенты		
Достигли УВО, чел.	376	381
Стоимость терапии, руб.	339 619 112	216 920 317
Стоимость достижения УВО, руб.	903 234	569 345
2 генотип		
Ранее не получавшие ПВТ пациенты		
Достигли УВО, чел.	Не применяется	344
Стоимость терапии, руб.		149 670 408
Стоимость достижения УВО, руб.		435 088
Ранее получавшие ПВТ пациенты		
Достигли УВО, чел.	Не применяется	97
Стоимость терапии, руб.		47 649 588
Стоимость достижения УВО, руб.		491 233
3 генотип		
Ранее не получавшие ПВТ пациенты		
Достигли УВО, чел.	Не применяется	1664
Стоимость терапии, руб.		730 812 540
Стоимость достижения УВО, руб.		439 190
Ранее получавшие ПВТ пациенты		
Достигли УВО, чел.	Не применяется	208
Стоимость терапии, руб.		194 827 977
Стоимость достижения УВО, руб.		936 673

Таким образом, для пациентов с ХГС 1 генотипом без опыта ПВТ в анамнезе, закончившегося неудачей, с начальными стадиями фиброза, наиболее рентабельной является схема ДСВ; ОБМ + ПВТ/р с уменьшением затрат на 38 459 руб., в то время как для пациентов с неудачей этиотропного лечения – ГЛЕ + ПИБ с экономической выгодой 333 889 руб.

Заключение

У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, выявлено снижение качества жизни, связанное не только с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования (высокие показатели активности печеночных ферментов, вирусной нагрузки, тромбоцитопении, продвинутой стадии фиброза печени, цирроза и его декомпенсации), но и обусловленных восприятием самой болезни. Отрицательное влияние на психологическое здоровье обусловлено стигматизацией пациентов даже среди медицинского персонала, наличием жалоб психосоматического характера, заикленности на болезни, некоммуникабельностью, замкнутостью. Назначение этиотропной и патогенетической терапии хронического гепатита С улучшают качественные характеристики уровня жизни излеченных больных за счет стабилизации эмоционального фона и улучшения клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

К важным компонентам метаболических нарушений у больных с хронической HCV-инфекцией относятся сдвиги статуса питания, характеризующиеся гипополивитаминозом и дисмикрoэлементозом. Дефицит витаминов и минералов вызывает прогрессирование патологического процесса в печеночной ткани, в то же самое время функциональная активность органа влияет на метаболизм биоэлементов. Препараты прямого противовирусного действия оказывают положительное влияние на состояние здоровья пациентов не только в виде нормализации биохимических показателей, но и концентрации витаминов и микроэлементов. Разорвавшийся порочный круг способствует возможной обратной динамике фибротической активности, улучшению показателей статуса питания: индекса «талия – бедро», индекса Робинсона.

Лучшие показатели по обратной динамике фиброза, несмотря на продвинутые стадии заболевания (F3 и F4 по шкале METAVIR), диагностированы у пациентов, получавших в восстановительный период комплекс поливитаминов и микроэлементов, включающих жирорастворимые и витамины группы В и С, биоэлементы Zn, Fe, Se. Обратная динамика фиброза, в свою очередь, повышает 10-летнюю выживаемость пациентов.

На основании проведенных расчетов доказана экономическая рентабельность используемых схем терапии к 2035 г.: ДСВ; ОБМ + ПВТ/р – на 588 092 131 руб. и ГЛЕ + ПИБ –

на 1 162 265 491 руб. по сравнению с естественным течением хронического гепатита С. При назначении схемы ДСВ; ОБМ + ПВТ/р в качестве этиотропной терапии происходит снижение числа пациентов с 4 стадией фиброза печени по шкале METAVIR на 61,06 %, возможных декомпенсаций цирроза – на 87,27 %, ГЦК – на 67,96 %, при схеме ГЛЕ + ПИБ (с учетом всех генотипов вируса гепатита С) возможно прогнозирование снижения числа продвинутых стадий фиброза и цирроза на 59,23 %, декомпенсации – на 89,95 %, ГЦК – на 65,15 % (при аналогичном распределении выборки, применяемой в нашем исследовании). Более экономически выгодной является схема ДСВ; ОБМ + ПВТ/р для пациентов с 1 генотипом, в особенности для пациентов с 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 хронического гепатита С.

Полученные положительные результаты в виде снижения неблагоприятных исходов хронического гепатита С повышают продолжительность жизни пациентов, качество жизни, снижают 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусный гепатит С, как классическое инфекционное заболевание, определяет характеристики возбудителя, пути его передачи и восприимчивый организм. В этом аспекте вирус характеризуют: высокая генетическая гетерогенность, 8 генотипов и свыше 100 субтипов, выраженные мутационные способности, тканевой тропизм, высокий потенциал лимфотропности (рис. 1), возможность внепеченочной репликации, циркуляция у больного нескольких мутантных штаммов, отсутствие защитного иммунитета, специфической профилактики. Все эти показатели стабильны и не зависят от географического распространения инфекции.

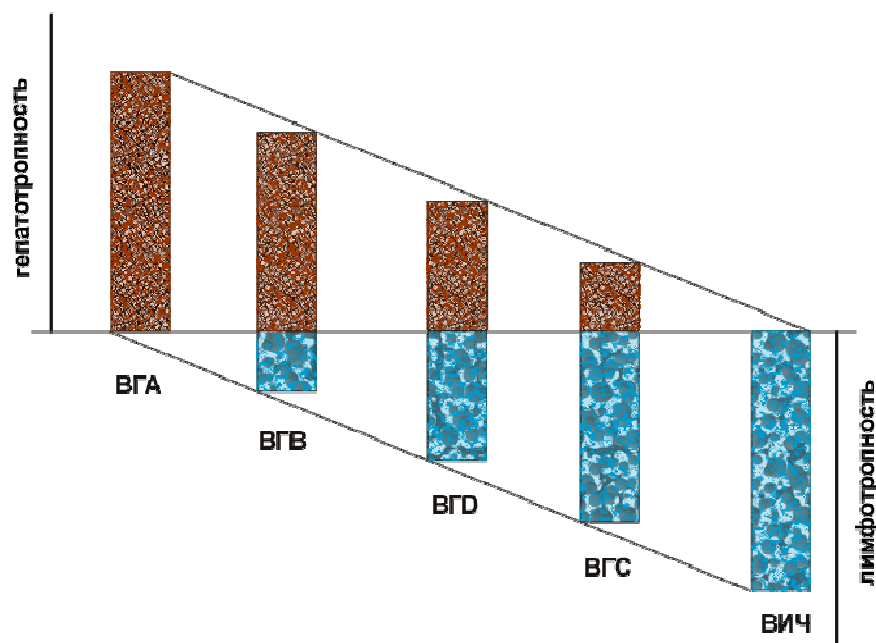


Рисунок 1 – Гепато-лимфотропность вирусов гепатита и ВИЧ

Настоящее исследование выполнялось с 2018 по 2023 гг.; больные хроническим гепатитом С в основном заразились в первое десятилетие XXI века парентеральным путем в молодом возрасте в период эпидемического распространения инъекционной наркомании. Это обусловлено географическим расположением Ульяновской области, через которую проходит основной трафик наркотиков из Афганистана в Центральную Россию и страны Европы.

В XXI век мир вступил на фоне пандемии ВИЧ-инфекции, возвращения старых (в России – дифтерия, сифилис) и появления новых инфекций (геморрагические лихорадки Марбург, Ласса и Эбола), эпидемических вспышек коронавирусной инфекции (2003 и 2012 гг.), перешедших в пандемию новой коронавирусной инфекции – COVID-19. Эпидемия

инъекционной наркомании, начавшаяся в России в конце XX века обусловила эпидемическое распространение ВИЧ и HCV-инфекции и, очевидно, еще около 30 гемоконтактных инфекций, вызываемых вирусами из группы условно-патогенных. Обострилась актуальность инфекционных болезней, роль которых существенно возросла в ухудшении показателей общественного здоровья. Из 9 наименований социально-значимых заболеваний, перечень которых определило Постановление Правительства № 715 от 01.12.2004, пять относятся к классическим инфекциям: туберкулез, инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, гепатит В, гепатит С, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, сахарный диабет, психические расстройства и расстройства поведения, болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением. В перечень не вошло ожирение, во многом определяющее в последнее десятилетие здоровье на планетарном уровне в экономически развитых странах, так как у этой группы пациентов формируется сахарный диабет 2 типа, расцененный как пандемия XXI века, дислипидемия и неалкогольная жировая болезнь печени, обуславливая новую проблему века – метаболический синдром.

Сложившиеся социальные проблемы в стране сочетались у жителей Ульяновского региона с экзогенным воздействием факторов окружающей среды, в комплексе способствующими влиять на восприимчивость к инфекции и на течение инфекционного процесса. Согласно оценке специалистов, ведущим показателем благополучия страны является уровень общественного здоровья, обусловленный влиянием социально-биологических факторов окружающей среды, оцениваемых социально-экономическими характеристиками, демографическими показателями, состоянием физического и психического развития, уровнями заболеваемости, смертности и инвалидности (ВОЗ, 2020). Общественное здоровье тесно взаимосвязано с уровнем демографического развития каждой конкретной территории. Вместе с тем, до сих пор нет общепризнанных методов оценки здоровья, не существует интегрального индекса, хотя в арсенале имеется множество методов. В этом плане ВОЗ рекомендует критерии: заболеваемости и смертности общей и от предотвратимых заболеваний, младенческой смертности, средней продолжительности жизни, инвалидности, временной нетрудоспособности (Лисицын Ю.П., 2009; ВОЗ, 2020).

В России ряд существенных преобразований в последнее десятилетие XX века радикально изменил все формы общественной жизни: формирование новых органов государственной власти, появление общественных и политических институтов, новых социальных слоев, мощных финансово-промышленных групп (77 % средств производства перешли в частную собственность) – все это существенным образом повлияло на здравоохранение и показатели общественного здоровья, и последствия ощутимы до сих пор.

Сложившаяся ситуация стала причиной новой проблемы века – коморбидности и мультиморбидности болезней современного человека. Как отмечает большинство авторов, сочетание двух и более болезней одновременно влияет на характер клинического течения и исход заболеваний. Высокий индекс коморбидности заболеваний в России во многом определяет негативные характеристики общественного здоровья (Белозеров Е.С. и др., 1993; Лиознов Д.А., 2012; Сергиев В.П. и др., 2016; Лобзин Ю.В. и др., 2008, 2015, 2017; Рассохин В.В., 2021; Беляков Н.А. и др., 2016, 2022).

По оценке ученых ФИЦ питания и биотехнологий, до 70 % населения России страдают полигиповитаминозом, что существенно влияет на противодействие любой инфекции, способствует хронизации инфекционного процесса (Тутельян В.А., 2020).

Сложившаяся социально-экономическая ситуация (снижение уровня общественного здоровья последнего десятилетия XX века и первых двух десятилетий XXI века) существенно повлияла на распространение и характер течения многих болезней, в том числе инфекционных заболеваний (Сергиев В.П. и др., 2016; Лобзин Ю.В. и др., 2017; Ющук Н.Д. и др., 2018, 2019; Исаков В.А. и др., 2019; Белозеров Е.С. и др., 2019; Исаков Д.В. и др., 2021).

В силу социально-экономических и природных причин приблизительно у 40 % россиян сформировался иммуносупрессивный статус, который определяет: медленное формирование иммунного ответа, активацию аутоиммунных процессов, снижение порога защиты – активизацию условно-патогенной микробиоты (Луцкий А.А. и др., 2015; Лобзин Ю.В. и др., 2017).

Состояние здоровья человека, его защитных сил, иммунный статус во многом зависят от питания. Из-за несбалансированного питания и низкой физической активности 53 % взрослых имеют избыточную массу тела или ожирение (Белозеров Е.С. и др., 2022). Не теряют актуальности вопросы о пути нутриционной нормализации физического статуса и оптимизации пищевого рациона (питание – важнейший экзогенный формообразующий фактор физического и пищевого статуса). Несбалансированное питание определяет высокий коэффициент смертности вследствие абдоминального ожирения, ведущего к развитию метаболического синдрома; инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа; гиперлипидемии, ведущей к ИБС; артериальной гипертензии, вызывающей инсульт и инфаркт миокарда.

Структурная единица абдоминального ожирения – накопление белого жира в результате высококалорийной диеты обуславливает состояние постоянной воспалительной реакции, выраженные нарушения обменных процессов и вовлечение в патологический процесс органов и тканей (рисунок 2).



Рисунок 2 – Абдоминальное ожирение как причина постоянной воспалительной реакции

В Ульяновской области на популяционном уровне сложились условия риска распространения гемоконтактных инфекций, включая гепатотропные вирусы, в том числе гепатита С (рисунок 3), в связи с прохождением через область трафика наркотиков, обусловившего высокий уровень инъекционной наркомании в молодежной среде.

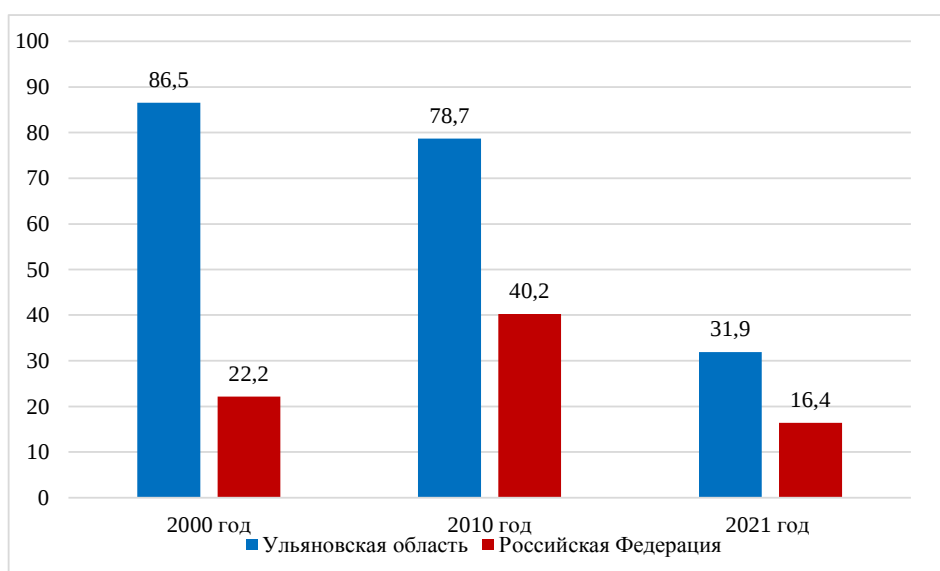


Рисунок 3 – Показатели выявляемости ХГС в Ульяновской области и Российской Федерации на 100 000 населения

Уровень заболеваемости и распространённости хронического гепатита С на территории Ульяновской области не равномерен и варьирует от 3,11 до 33,2 на 100 тыс. населения в 2020 г. Отмечается положительная динамика в виде снижения зарегистрированных случаев хронической HCV-инфекции с 6 687 пациентов в 2015 г. до 5 625 в 2021 г. (хотя нельзя исключить снижение выявляемости в связи с начавшейся в 2020 г. в стране эпидемии коронавирусной инфекции, обусловившей уменьшение объема обращаемости по хронической патологии). Несмотря на внедрение в практическую медицину эффективной этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия, на сегодня ХГС остается острой проблемой для нашего региона. Проблемность определяется длительным субклиническим течением инфекционного процесса, низким уровнем ранней диагностики и сложностью ведения пациентов, диагностированных на стадии декомпенсированного цирроза печени. Вирусные гепатиты – третья причина смерти от инфекционных заболеваний, показатель в 2020 г. составил 7,1 %, в то время как смертность от продвинутых стадий фиброза печени занимает девятое место в мировом рейтинге и шестое – среди лиц трудоспособного возраста (Михайлова Ю.В. и др., 2022).

Как известно, основной эффект радиационного воздействия на организм человека заключается в подавлении функции иммунной системы (Лазарева Н.В., 2021). Характерные для Ульяновского региона радиационные факторы (НИИАР, расположенный в пригородной зоне г. Димитровграда, захоронение радиационных жидких отходов, загрязнение склона Соловьева оврага, последствия аварии на Чернобыльской АЭС) способствуют активации возбудителей условно-патогенной группы, возникновению синдромов иммунологической недостаточности, представленных донозологическими формами клиники дисфункции иммунной системы. По литературным данным, иммуносупрессия встречается у 40 % жителей страны (Луцкой А.А. и др., 2015; Лобзин Ю.В., 2017), в то время как для жителей области данный показатель превышен более чем на 25 %. В связи с неблагоприятными факторами окружающей среды в области у жителей диагностировано повышенное состояние окислительного стресса, оцененное с помощью блеббинга, превышающего показатели людей, проживающих в экологически благоприятных районах: начальный блеббинг – в 1,6 раза, терминальный – в 2,92 раз, суммарный – в 1,77 раз.

По нашим данным, неблагоприятная экологическая обстановка способствует активизации условно-патогенной группы вирусов – у практически здоровых доноров кроме широко распространенной серопозитивности к наиболее значимым группам обнаруживается вирусная ДНК в крови: простого герпеса, вирусов Эпштейн-Барр, цитомегаловирусов, В19-парвовирусов, папилломы человека, что расценивается, как активно текущий инфекционный процесс (рис. 4).

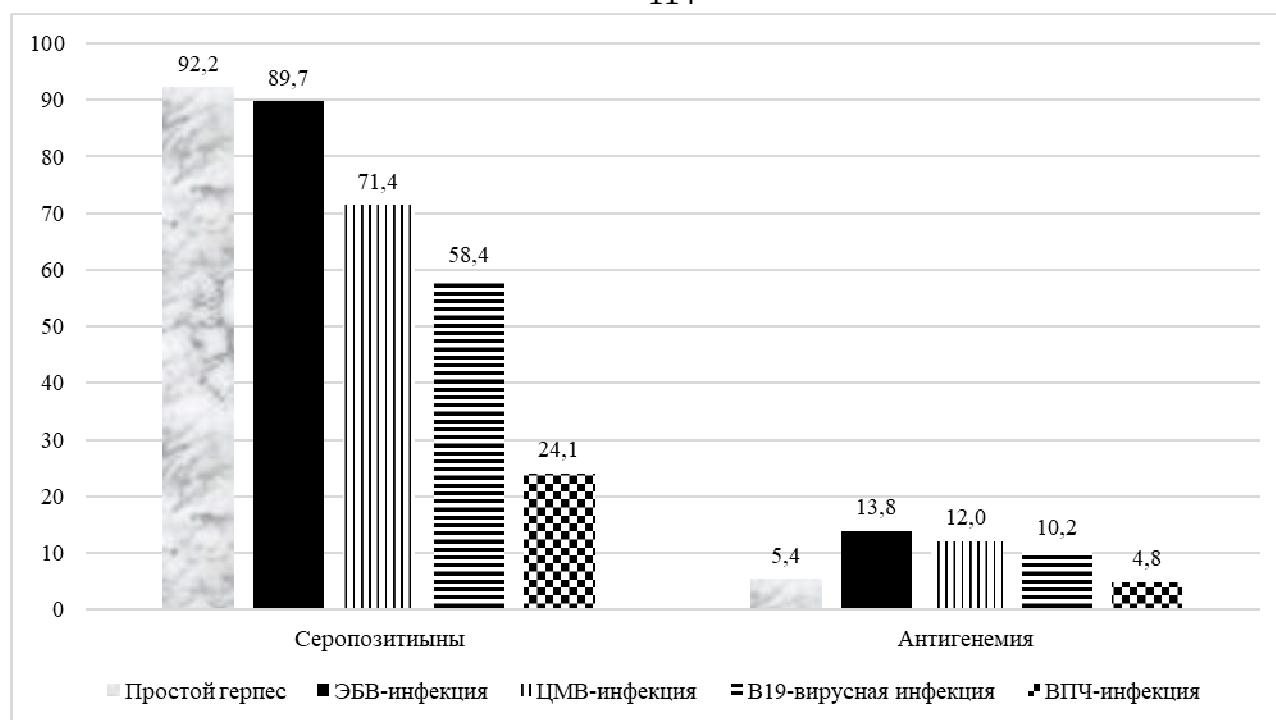


Рисунок 4 – Серопозитивность и наличие возбудителя в крови ряда условно патогенных инфекций среди практических здоровых жителей (доноры крови) г. Ульяновска (обозначения: ВЭБ – вирус Эпштейн-Барр; ЦМВ – цитомегаловирус; ВПЧ – вирус папилломы человека с онкогенным потенциалом (%))

Следовательно, помимо хронической соматической патологии данные вирусы могут формировать полиморбидность хронического гепатита, который в практической деятельности не выявляется, так как их диагностика не введена в широкую практику.

Удельный вес хронической HCV-инфекции сохраняется высоким с низким уровнем диагностики на ранних этапах. У большей части пациентов заболевание диагностируется в продвинутых стадиях болезни, в связи с чем отмечается рост поздних стадий фиброза, а также числа мультиморбидных патологий у пациентов трудоспособного возраста, что приводит к ранней инвалидизации. По официальным данным Роспотребнадзора, на учете на конец 2021 г. состоит 641 778 человек, из которых большая часть – лица в возрасте 30–59 лет (72,21 %) (Rospotrebnadzor, 2021), что соответствует полученным результатам нашего исследования.

Алиментарный фактор играет роль одного из определяющих компонентов, формирующих здоровье человека. Но с ним же связано развитие 86 нозологических форм алиментарно зависимых заболеваний, включая ожирение и другие компоненты метаболического синдрома (Белозеров Е.С. и др., 2022). В нашем исследовании подтверждено, что при увеличении ИМТ растет число сопутствующих заболеваний, варьирующих от 1 до 19 на одного пациента, наравне со стадией фиброза печени. В практическом здравоохранении не уделяется должного внимания алиментарному фактору и возможности рационального питания для улучшения

эффективности лечения и процесса реабилитации, в том числе и при оказании помощи больным хроническим гепатитом С (Поцхверия М.М. и др., 2021). Наши исследования показали, что у пациентов с хронической HCV-инфекцией имеют место существенные изменения пищевого статуса, к проявлениям которого относятся дисмикрозлементоз, гиповитаминоз, нарастание массы тела: у 37,9 % пациентов – предожирение и у 46,7 % – ожирение. Следует отметить, что, по оценке ведущего нутрициолога страны академика В.А. Тутельяна, гипополивитаминозом страдает 74 % населения РФ (Тутельян В.А. и др. 2020; Коденцова В.М., 2018).

На современном этапе на всех уровнях здравоохранения ведется разработка проектов для выполнения программы ВОЗ по элиминации хронического гепатита С к 2030 г. и повышения доступности лечения для пациентов препаратами прямого противовирусного действия. Несмотря на общепризнанную остроту проблемы хронического гепатита С, для большинства пациентов с обнаруженными антителами к HCV-инфекции дальнейшее обследование для подтверждения диагноза (определение РНК вируса, генотипирование, определение вирусной нагрузки, стадии фиброза печени) и лечение современными противовирусными препаратами остается недоступным вследствие высокой стоимости, невозможности покрытия расходов за счет средств ОМС. В нашей области этот показатель для пациентов из отдаленных районов составил лишь 5,2 % от нуждающихся в лечении (табл. 1).

Таблица 1 – Удельный вес пациентов с ХГС, получивших этиотропную терапию препаратами прямого противовирусного действия

Район области	Процент пациентов, получивших этиотропную терапию
г. Ульяновск	55,56%
Близлежащие районы и крупные районные центры	39,24%
Отдаленные районы области	5,2%

Каскад обследований и пройденных курсов ПВТ у пациентов в 2018 г. в РФ представлен на рисунке 5. Ориентировочное число пациентов, определивших стадию фиброза, – 20 %, а терапию получили, по разным данным, от 0,5–1 % до 4–5 % от числа инфицированных (Кравченко И.Э. и др., 2019; Солодун Е., 2019; Эсауленко Е.В. и др., 2021).

В Ульяновской области с 2018 г. действует программа по элиминации хронического гепатита С за счет средств ОМС, но проблема доступности терапии сохраняется особенно для пациентов из отдаленных районов области (рис. 6).

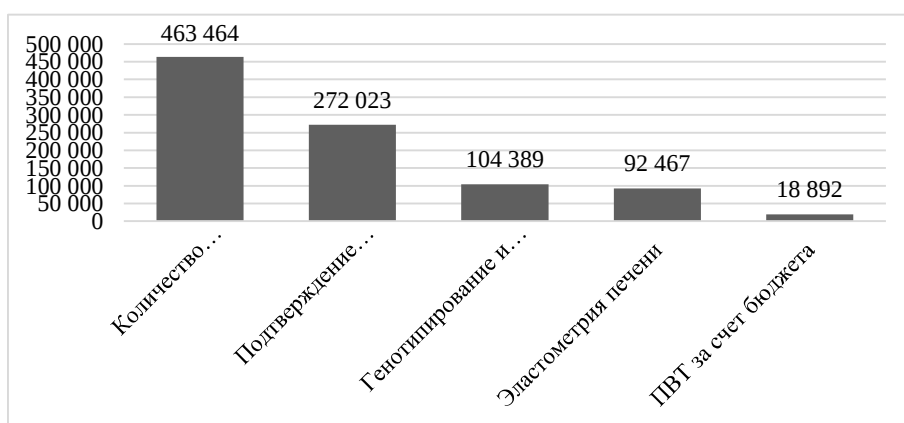


Рисунок 5 – Каскад обследования и лечения пациентов с ХГС в РФ в 2018 г.

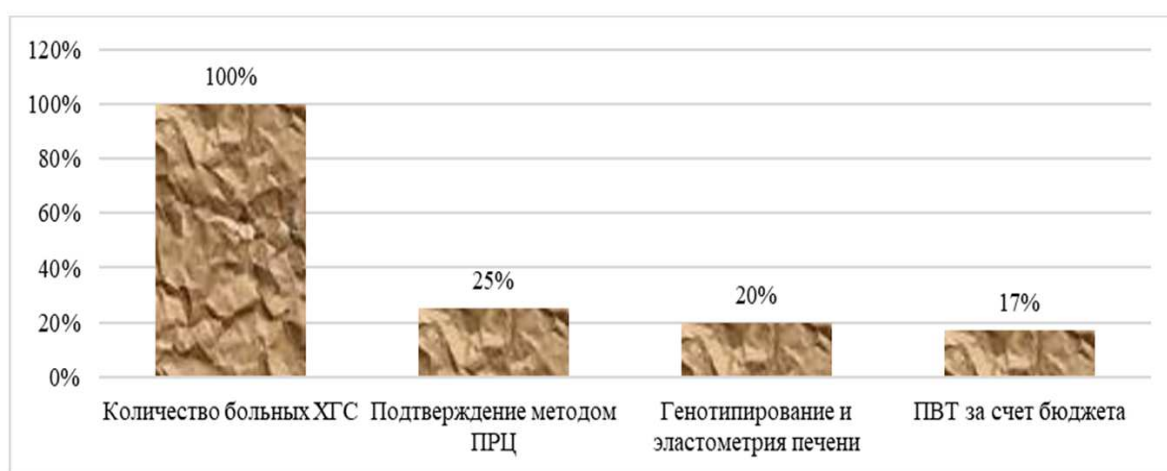


Рисунок 6 – Каскад обследования и лечения пациентов с ХГС в Ульяновской области в 2022 г.

Высокая экономическая затратность этиотропных схем терапии препаратами прямого противовирусного действия окупается высокой частотой достижения устойчивого вирусологического ответа, числом спасенных жизней от летального исхода, что подтверждено и в наших исследованиях. На основании проведенных расчетов доказана экономическая рентабельность используемых схем терапии к 2035 г. ДСВ; ОБМ + ПВТ/р – на 588 092 131 руб. и ГЛЕ + ПИБ – на 1 162 265 491 руб. по сравнению с естественным течением ХГС.

Представителем отдаленных районов в области является Новоспасский район, который не пролечил ни одного пациента, в то время как заболеваемость составляет 14,27 на 100 тыс. населения (О состоянии. сан-эпид. благ. нас. в Ул. обл. в 2019 г. 2020 г.: Гос. доклад. Ульяновск, 2020, 2021). Данную проблему можно объяснить низкой информированностью о хроническом гепатите С, его клиническом течении и исходах как среди пациентов, так, к

сожалению, и среди врачей общей практики, врачей-терапевтов, работающих на местах, где не всегда имеется врач-инфекционист. В публикации С.В. Барамзиной, исследовавшей уровень знаний у врачей педиатров, стоматологов и акушер-гинекологов по эпидемиологии, исходам и лечению хронических вирусных гепатитов – наиболее низкий уровень знаний продемонстрировали стоматологи. Практически половина опрошенных не знает о существовании эффективной противовирусной терапии ХГС (Барамзина С.В., 2018).

Нами проведен опрос практикующих врачей первичного звена: хирургического профиля, акушер-гинекологов, терапевтов и педиатров, которые первые сообщают пациенту о его диагнозе хронического гепатита С. Результаты анкетирования представлены на рисунке 7.

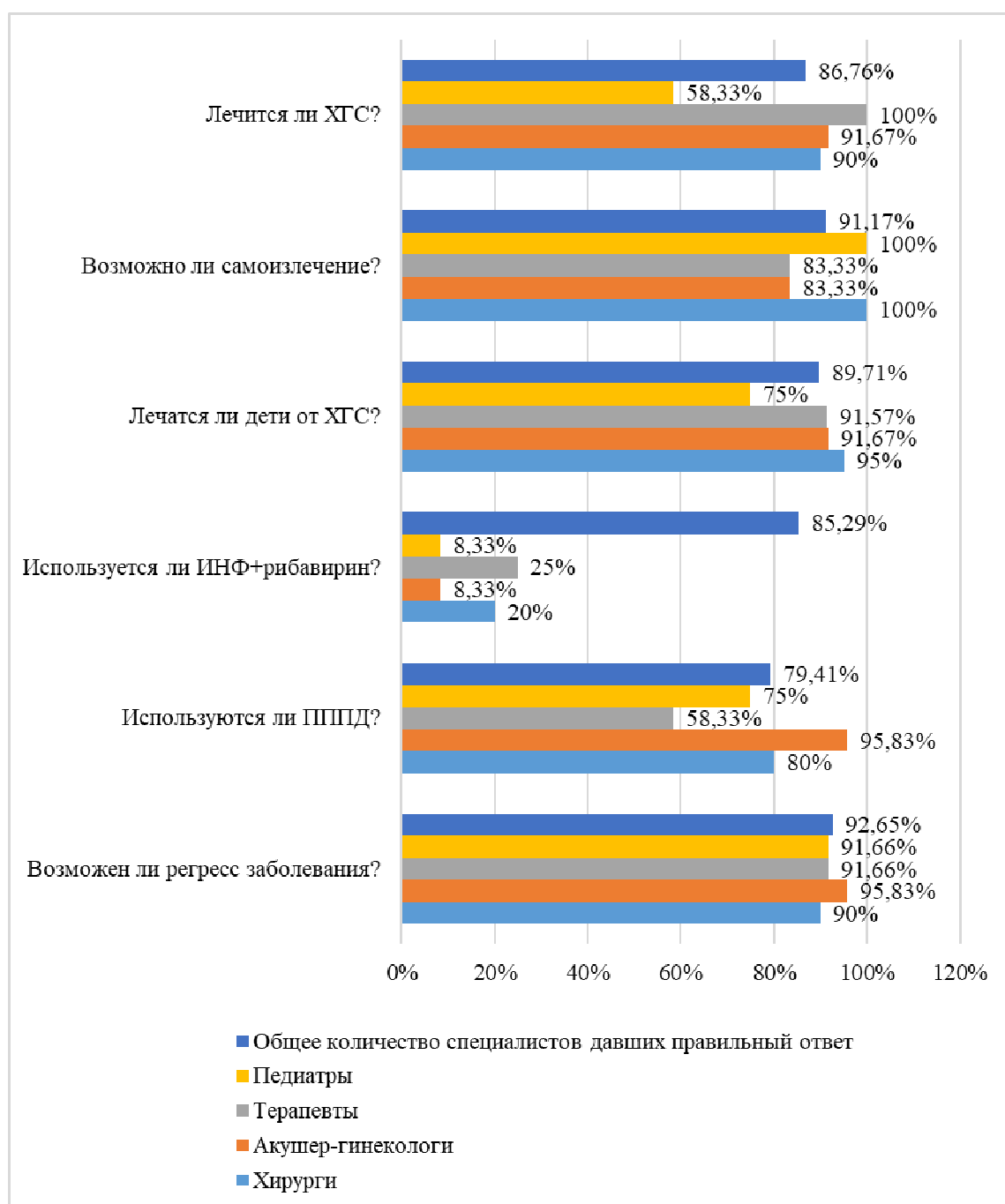


Рисунок 7 – Частота встречаемости правильных ответов

По полученным данным, 13,24 % респондентов полагают, что хроническая HCV-инфекция на сегодняшний день – неизлечимое заболевание, самый низкий уровень знаний продемонстрировали врачи-педиатры – 41,67 %, высокий – терапевты, правильно ответив, что ХГС – курабельное заболевание. Лечение детей, по мнению 10,29 % опрошенных, невозможно, наибольший процент неправильных ответов продемонстрировали врачи-педиатры (25 %). В то же время 8,82 % респондентов уверены в самоизлечении от ХГС, наибольшее число неправильных ответов дали врачи-терапевты и акушер-гинекологи – по 16,67 %. Больше половины опрошенных специалистов – 85,29 % уверены, что при лечении хронического гепатита С на современном этапе активно используются ИФН схемы в сочетании с РБВ (хирурги – 80 %; акушер-гинекологи и педиатры – по 91,67 %; терапевты – 75 %). Как оказалось, 20,58 % опрошенных не знают о существовании ПППД; из них на долю хирургов приходится 20 %, акушер-гинекологов – 8,33 %, терапевтов – 41,67 % и педиатров – 25 %. Возможность регресса течения инфекционного процесса после элиминации вируса гепатита С и достижения УВО отрицают 7,35 % опрошенных (хирурги – 10 %, акушер-гинекологи – 4,17 % и врачи педиатры и терапевты – по 8,33 %).

С 2014 г. появляются препараты прямого противовирусного действия, достоинствами которых стали более короткий курс терапии, хорошая переносимость, эффективность более 90 %, по сравнению с предыдущим поколением терапии – пегелированными интерферонами в сочетании с рибавирином с эффективностью не более 70 % (Михайлов М.И. и др., 2021; Притулина Ю.Г. и др., 2021; EASL, 2020). В 5 % случаев отсутствие вирусологического ответа или возможность вирусологического прорыва связаны с лекарственной устойчивостью вируса из-за мутаций в генах NS3, NS5A, NS5B (Валутите Д.Э. и др., 2021).

Нами пролечено с 2018 г. 326 пациентов ПППД, из которых ни у одного пациента не зарегистрировано нежелательных явлений, которые бы привели к отмене противовирусной терапии. Полный курс лечения завершили 100 % пациентов с достижением УВО через 24 и 96 недель, в связи с чем они были сняты с диспансерного учета в кабинете инфекционных заболеваний. У небольшого числа пролеченных (6,44 %) была отмечена головная боль – 15 человек, боль в желудке – 6 человек, которые не повлияли на качество жизни пациентов и не привели к отмене лечения. По данным В.В. Макашовой и соавторов, побочные эффекты при использовании ПППД наблюдались в 8 % случаев и были представлены тошнотой, диареей, кожным зудом и головной болью (Макашова В.В. и др., 2023).

Несмотря на положительную динамику после достижения устойчивого вирусологического ответа через 24 недели наблюдений при использовании ПППД в виде уменьшения класса цирроза на 13 % вследствие фибролиза, в исследовании Е.А. Набатчиковой у 9,5 % наблюдались осложнения цирроза печени, вплоть до развития гепатокарциномы, что с высокой

степенью доказательности связано с гипербилирубинемией и асцитом (Набатчикова Е.А. и др., 2020). В то же время к факторам, приводящим к циррозу печени, его декомпенсации, развитию ГЦК относят отсутствие противовирусной терапии, неудачу от предшествующего курса этиотропного лечения, наличие метаболического синдрома и его осложнений, злоупотребление алкоголем и длительность инфицирования (Щаницына С.Е. и др., 2019). Также к факторам прогрессирования цирроза печени относится снижение адаптивного иммунитета, сочетание нескольких повреждающих факторов увеличивают вероятность развития ГЦК (Петкау В.В. и др., 2020). По полученным нами данным, явления иммуносупрессии выявлены у 67,77 % практически здоровых лиц. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ к факторам прогрессирования фиброза печени еще относят количество CD3⁺, CD4⁺ клеток, иммунорегуляторный индекс (Масляков В.В. и др., 2020). Но на сегодняшний день появляются единичные публикации, говорящие о возрастающем риске развития или рецидиве гепатокарциномы у пациентов после леченияПППД по сравнению с интерферон-содержащими схемами (Малинина Н.А. и др., 2019). Наблюдается рост развития летальных исходов у мужчин от злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков на 10,8 %, общекумулятивный – на 23,18 %, в общей структуре смертности данные нозологии занимают третье место с показателем 25,2 на 100 тыс. населения. Существует проблема отсутствия раннего скрининга рака печени; доля лиц, диагностированных на IV стадии заболевания, составила 54,4 % (Каприн А.Д. и др., 2021). Аналогичная тенденция выявлена в другом исследовании – увеличение смертности от цирроза печени в 4,5 раза, от гепатоцеллюлярного рака – в 2 раза (Макашова В.В. и др., 2023). В наших исследованиях за время диспансерного наблюдения в течение 2 лет после завершения терапии онкологический процесс различной локализации выявлен у 1 % наблюдаемых.

Нами доказано, что элиминация вируса повышает качество жизни пациентов, увеличивает их социальную активность, трудовую деятельность, снижает эмоциональную лабильность, тревожность и депрессивность, что объясняется отсутствием заикленности на болезни, страха быть источником инфекции для окружающих. В то же самое время назначение этиотропной терапии хронической HCV-инфекции не всегда приводит к улучшению показателей качества жизни, что подтверждено в исследовании В.Л. Розиной и соавторов при использовании опросника «SF-36», когда в качестве ПБТ назначена комбинированная схема (снижены шкалы общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования, психического здоровья, физического компонента здоровья) (Розина В.Л. и др., 2019). Подобные результаты получены в более ранних публикациях других авторов, демонстрирующие усиление и возникновение тревожно-депрессивных расстройств у пациентов мужского пола, в особенности мускульного соматотипа, после комбинированной ПБТ (Жук Е.А. и др., 2009;

Грищенко Е.Г. и др., 2012). Повысить качество жизни пациентов с хроническими вирусными гепатитами можно с помощью обучения в школе пациентов с хроническими заболеваниями печени, повышая знания о путях и механизмах передачи инфекции, здоровом образе жизни, необходимости этиотропной терапии и ее эффективности, что снижает тревожность и повышает социальную активность пациентов (Орлова С.Н. и др., 2013).

Существует проблема коморбидности и мультиморбидности у пациентов с гепатитом С, увеличивающая частоту развития летальных исходов (Новак К.Е. и др., 2011). По данным ряда авторов, одной из наиболее уязвимых систем является желудочно-кишечный тракт (Козлов К.В., 2015; Эсауленко Е.В. и др., 2021). На сегодняшний день имеются публикации, подтверждающие взаимосвязь между воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, аутоиммунным процессом в печени и хроническим гепатитом С (Волинец Г.В., 2021; Bibbò S. et al., 2018). Аналогичные результаты получены в нашей работе, но высокую частоту поражения желудочно-кишечного тракта можно объяснить более прицельным исследованием данной системы органов. По стандартам лечения всем пациентам перед стартом ПВТ выполняется ультразвуковое исследование органов брюшной полости, определение стадии фиброза печени (при выполнении комплексного фибросканирования возможно одномоментное определение и степени стеатоза), при 4-й стадии фиброза пациентам необходимо выполнение ФГДС. Кроме выполнения эластографии или эластометрии для определения стадии фиброза выполнен расчет индексов FIB-4, APRI, AAR, MDA, из которых наиболее чувствительным и специфичным оказался FIB-4, в особенности для определения начальных стадий фиброза печени, APRI – для продвинутых стадий заболевания, что нашло подтверждение в публикации А.И. Фазульзяновой и соавторов, которые проводили расчет индексов AAR, APRI, FIB-4 до и после курса противовирусной терапии (Фазульзянова А.И. и др., 2019).

Известна взаимосвязь между хроническим гепатитом С и инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, исходами метаболического синдрома, приводящими к циррозу, гепатокарциноме, поражению почек и сердца (Палтусов Е.П., 2019; Shiffman M.L. et al., 2017). По нашим данными, проявления метаболического синдрома той или иной степени выраженности диагностированы у ¼ пролеченных пациентов. Проявления представлены в первую очередь ожирением и предожирением у пациентов с не 1 генотипом вируса гепатита С, неалкогольной жировой болезнью печени, которая является следствием не только повышенной массы тела, но и действием самого вируса. В исследовании Е.П. Палтусова частота встречаемости неалкогольной жировой болезни печени составила 61,0 % с преобладанием мужчин, при этом индекс массы тела у них был выше, чем у женщин. Наличие НАЖБП увеличивает индекс гистологической активности (Палтусов Е.П. и др., 2019). На обмен холестерина и липидов в печени влияют гормоны щитовидной железы, снижая уровень

липопротеинов низкой плотности и повышая экспрессию аполипопротеина А1. Наличие субклинического гипотериоза может привести к развитию НАЖБП (Буеверов А.О. и др., 2021). По нашим данным, неалкогольная жировая болезнь печени различной степени выраженности от S1 до S3 была диагностирована у 40 % мужчин (41 % в 1-й группе пациентов и 37 % во 2-й группе) и 41 % женщин (39,8 и 43,75 % соответственно). Избыточная масса тела выявлена у 66,67 % мужчин (63,96 и 71,01 %) и 57,43 % женщин (61,22 и 53,62 % соответственно). У пациентов с дислипидемией повышена активность вируса гепатита С, так как имеются данные о возможности его связи с липопротеинами низкой плотности, аполипопротеинами А1 и В, а также с прогрессированием хронической HCV-инфекции. В нашей группе обследуемых пациентов дислипидемия зафиксирована у 19,78 % мужчин (20,72 % в 1-й группе и 18,84 % во 2-й) и 17,98 % женщин (23,47 и 12,5 % соответственно). В исследовании у пациентов с дислипидемией зафиксирована низкая биохимическая активность процесса при высоком уровне вирусной нагрузки.

Нарушение углеводно-липидного обмена является предиктором прогрессирования стадии фиброза печени и развития цирроза, уровень галектина-3 можно рассматривать как непрямой маркер развития цирроза печени (Ковалева В.А. и др., 2021). Это подтверждает и ряд других исследований, сахарный диабет встречается у пациентов с хроническим гепатитом С чаще, чем у неинфицированных, и с увеличением стадии фиброза и декомпенсацией цирроза печени растет доля диагностированных лиц (Белый П.А. и др., 2022; Chen Y. et al., 2020). По полученным нами данным, сахарный диабет и нарушение толерантности к углеводам выявлены у 8,28 и 13,8 % пациентов соответственно. Основой жировой ткани является адипоцит, функции которого представлены на рисунке 8. Наличие сопутствующей патологии может отрицательно сказаться на обратной динамике развития фиброза печени после проведения курса ПВТ.

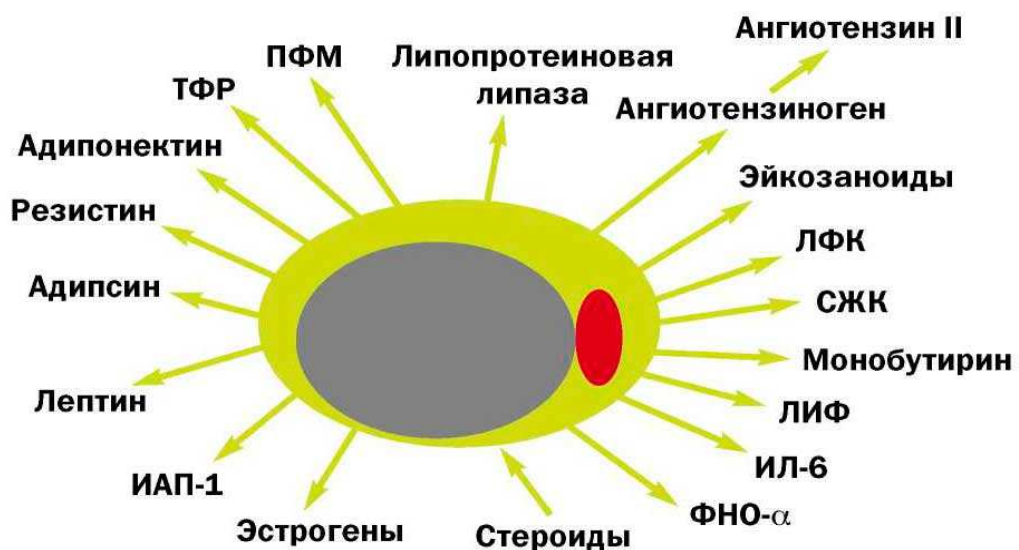


Рисунок 8 – Функции адипоцита и патологии, ассоциированные с ожирением

В публикации В.Т. Ивашкина и соавторов имеются данные о пациентах со смешанной криоглобулинемией, у которых получен УВО после лечения препаратами прямого противовирусного действия в 96 %, из которых в 56 % возникала ремиссия гломерулонефрита (Ивашкин В.Т. и др., 2018). В нашем исследовании получена подобная положительная динамика в виде ремиссии гломерулонефрита, уменьшения отеочно-асцитического синдрома как внепеченочного проявления хронической HCV-инфекции на фоне проведения этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия, а также при достижении УВО через 24 недели после завершения терапии. Получены данные о ремиссии и более мягком течении обострений псориаза у пациентов после элиминации вируса. Имеются публикации, сообщающие о обнаружении криоглобулинов у 1/5 пациентов через 2 года при достижении УВО после этиотропной терапии ПППД (Дунаева Н.В. и др., 2022).

У наблюдаемых нами пациентов получены данные об обратной динамике фиброза печени, которая составила от нескольких кПа с сохранением 4-й стадии фиброза печени по шкале METAVIR с максимальными изменениями до 1-й стадии фиброза, что подтверждают появляющиеся публикации. Аналогичная тенденция выявлена и у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ (Макашова В.В. и др., 2019; Аристанбекова М.С. и др., 2019). В литературном обзоре Д.В. Гарбузенко представлены следующие данные по обратной динамике фиброза у пациентов с ХГС после этиотропной терапии ПППД: 1 генотип – с $19,2 \pm 15,3$ до $11,7 \pm 8,0$ кПа (Sriphoosanaphan S. et. al., 2020), 4–6 генотипы – с $14,8 \pm 10,7$ до $11,8 \pm 8,8$ кПа (Elsharkawy A. et. al., 2017); а также противоречивые данные по динамике портальной гипертензии и степени варикозного расширения вен пищевода с дальнейшим риском кровотечения (Lens S. et. al., 2020; Puigvehí M. et. al., 2020; Moon A.M. et. al., 2020; Гарбузенко Д.В., 2021). Регресс фиброза среди наблюдаемых нами пациентов составил 67,74 %, из которых диагностировано:

- снижение на 1 стадию фиброза – 59,52 %;
- снижение на 2 стадии фиброза – 33,34 %;
- снижение на 3 стадии фиброза – 7,14 %.

При этом с динамикой в несколько кПа и с сохранением стадии фиброза наблюдались 32,26 % пациентов, из которых у 30 % перед стартом ПВТ диагностированы начальные стадии фиброза.

В рамках единого синдрома универсального механизма повреждения органно-клеточных структур (воспаление, гипоксия, апоптоз, энергетический дефицит, эндотелиальная дисфункция), лежащего в основе полисистемного поражения с формированием коморбидной патологии, определена необходимость разработки принципов профилактики

мультиморбидности лекарственными средствами, которые обладают универсальным механизмом метаболического воздействия.

С учетом клинических проявлений хронического гепатита С необходимо добавить к этиотропной терапии:

- при наличии нервно-психической симптоматики – глицин по 300 мг 2 раза – 4 недели;
- при вторичной или возрастной саркопении, характеризующейся белково-энергетическим дефицитом – карнитин по 500 мг 2 раза – 4 недели; нутриционная поддержка в виде специализированного питания – сипинга «Нутридринк» или «Нутридринк Компакт» с пищевыми волокнами для пациентов со сниженной моторно-эвакуаторной функцией кишечника (в 100 мл «Нутридринк Компакт» содержится 240 ккал, 9,5 г белка, 25,4 г углеводов, 10,4 г жиров и 3,6 г клетчатки;
- при наличии ожирения – милдронат по 500 мг 2 раза, курс – 2 недели.

По полученным нами данным, наиболее высокие результаты по обратной динамике фиброза печени в долгосрочном исследовании (12, 24 и 36 месяцев) зарегистрированы у пациентов, получающих поливитамины (витамины группы В, А, К, Е, D) и микроэлементы (цинк, железо, селен) в терапевтических дозах – 2 раза в год (весна, осень) курсом 4 недели.

Для коррекции саркопении у пациентов после лечения ПППД возможно добавление L-карнитина (Tokuchi Y. et al., 2021). В исследовании по добавлению цинка в рацион пациентов после достижения УВО было доказано, что он приводит к снижению риска развития ГЦК (Hosui A. et al., 2021). В другом исследовании доказана противовирусная активность цинка в отношении вируса гепатита С, путем эксперимента *in vitro* выявлено накопление металлотионеинов в ядрах, инфицированных гепатоцитов, что привело к изменению уровня вирусной РНК, таким образом, возможно его назначение как бустера к ПВТ (Read S.A. et al., 2018). Имеются противоречивые данные о действии железа на ткань печени у пациентов с ХГС, с одной стороны, его накопление в клетках печени приводит к прогрессированию фиброза и, как следствие, к циррозу, а с другой – имеются публикации, подтверждающие его влияние на возможное снижение вирусной РНК (Козлов К.В., 2009; Fujita N. et al., 2007; Guyader D. et al., 2007; Silva I.S. et al., 2005; Yamane D. et al., 2022). Эрадикация вируса гепатита С приводит к снижению уровня ферритина и эритроферритина (повышенного перед стартом ПВТ ледипасвиром и софосбувиром) и повышению ЛПНП у мужчин, в отличие от женщин (Inomata Sh. et al., 2022), что зафиксировано и в наших исследованиях в виде повышения уровня общего холестерина у мужчин, в то время как у женщин данный показатель снижался независимо от выбранной схемы противовирусной терапии хронического гепатита С.

Состояние здоровья пациента меняется не только благодаря своевременно назначенной этиотропной терапии ХГС, направленной на элиминацию вируса, но и грамотно выбранной патогенетической терапии и витаминно-минеральных комплексов с учетом мультиморбидного повреждения клеток мишеней. Назначение витаминно-минеральных комплексов разрывает порочный круг нарушений нутриенового статуса, вызывающего ухудшение состояния здоровья, в то время как негативное состояние здоровья вызывает дисбаланс микронутриентов в организме.

Препараты прямого противовирусного действия оказывают положительное влияние на состояние здоровья пациентов в виде нормализации биохимических показателей (уровень активности АЛТ, АСТ); улучшения показателей метаболического обмена (уменьшение уровня глюкозы и холестерина), концентрации витаминов и микроэлементов, зависящих от функционально-гистологического состояния печеночной ткани; обратной динамики фибротической активности; улучшения показателей статуса питания: индекса «талия–бедро», уменьшение индекса Робинсона и, как следствие, увеличение индекса массы тела, что связано в первую очередь с расширением пищевого рациона (часть наблюдаемых пациентов самостоятельно прекратила придерживаться 5 стола по Певзнеру, обогатила рацион легкоусвояемыми углеводами, жирами).

Препараты прямого противовирусного действия доказали свою эффективность и безопасность. Все пациенты завершили полный курс этиотропной терапии, несмотря на тяжесть течения хронического гепатита С и мультиморбидный статус больного. У всех пролеченных пациентов достигнут УВО через 12 и 96 недель. Назначение терапии на ранних стадиях заболевания до развития цирроза печени позволяет повысить ее эффективность, снизить затратность на курс, минимизировать риски развития гепатокарциномы, улучшить 15-летнюю выживаемость (Михайлова Ю.В. и др., 2022). По проведенным нами расчетам, 10-летняя выживаемость после проведенного лечения по индексу коморбидности Чарлсона составит 67,4 % против 21 % до старта ПВТ.

Как показали проведенные нами исследования, полиморбидность хронического гепатита С не снижает противовирусной эффективности препаратов прямого противовирусного действия. Установленные сотрудниками Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи на популяционном уровне недостатки пищевого рациона, обусловившего гипополивитаминоз у $\frac{3}{4}$ россиян (Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., 2020), состояние желудочно-кишечного тракта у больных хроническим гепатитом С (Козлов К.В., 2015), существенно снижают усвоение организмом макро- и микронутриентов. Выявленный нами характер пищевого статуса больных оправдывает формирование в восстановительный период после проведенного этиотропного лечения (препаратами прямого противовирусного

действия) индивидуального варианта функционального питания с включением БАД, БАВ, продуктов сипингового питания (прием специальных сбалансированных питательных смесей, содержащих протеины, жиры, углеводы (макронутриенты)).

Таким образом противовирусная терапия больных с хроническим гепатитом С научно решена, но имеется ряд проблем по разработке лекарственного профиля коморбидного больного, сохраняются факторы, способствующие быстрому прогрессированию заболевания, несмотря на достижение устойчивого вирусологического ответа.

ВЫВОДЫ

1. В структуре вирусных гепатитов Ульяновской области 99,4% приходится на хронические формы, из которых 87,2% – гепатит С; эпидемическая активность поддерживается за счет возрастных групп – 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-го до 17-ти, ожирением – от 2-х до 19-ти; гепатит как моноинфекция диагностирован в 8,59%; у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени чаще диагностируется нарушение толерантности к углеводам (в 13,8%), сахарный диабет 2 типа (в 8,28%), дислипидемия (в 19,9%), избыточная масса тела и ожирение (в 66,5%), дефицит жирорастворимых витаминов, группы В и С и микроэлементов.

3. В лечении пациентов с ХГС препаратами прямого противовирусного действия в условиях высоких показателей индекса мультиморбидности достигнуты 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 повышением значений – 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-минеральных комплексов, обогащенных витаминами А, Е, D, К, С, группой В и биоэлементами Zn, Se, Fe, специализированного питания (сипинга) пациентам с продвинутыми стадиями фиброза печени (F3 и F4 по шкале METAVIR) приводит к лучшей регенерации печеночной ткани (χ^2 МакНемара 6,368 и 6,259 $p < 0,005$ соответственно).

6. Назначение препаратов прямого противовирусного действия экономически и социально обосновано; генотипспецифичная схема этиотропной терапии дасабувир и омбитасвир + паритапревир/ритонавир более экономически выгодна в особенности для пациентов с 1b генотипом вируса, 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-минеральных комплексов, содержащих витамины А, Е, D, К, С, группу В, биоэлементы Zn, Se, Fe, продукты 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 1b генотипом схему дасабувир и омбитасвир + паритапревир/ритонавир как более экономически выгодную.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследований по обратной динамике фиброза у пациентов после этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия, достижения устойчивого вирусологического ответа на значительных выборках обеспечит более высокую достоверность полученных результатов.

С учетом важной роли ко- и мультиморбидности, оказывающих влияние на эффективность конечного результата лечения и исход болезни необходимо разработать и внедрить стандарт их измерения (оптимальный для гепатологии) с кумулятивной шкалой рейтинга заболеваний, а также вычисления индекса ко- и мультиморбидности для каждого стоящего на учете.

Полиморбидность HCV-инфекции, прогрессирующая с увеличением возраста пациентов, поздние стадии фиброза печени определяют вынужденную полипрагмазию, обуславливая рост риска развития побочных реакций на лекарственные средства (у пожилых больных в 5–7 раз выше по сравнению с более молодыми пациентами), а также медикаментозных осложнений, диктуют необходимость разработки лекарственного профиля мультиморбидного больного.

Проведение фармакоэкономического анализа новых препаратов прямого противовирусного действия приведет к выбору более экономически выгодной схемы терапии хронического гепатита С, что повысит доступность для пациентов и снизит число летальных исходов хронической HCV-инфекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АФК – активные формы кислорода
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГГТП – гамма-глутамилтранспетидаза
ГЛЕ+ПИБ – глекапревир + пибрентасвир
ДСВ; ОМБ+ПВТ/р – дасабувир и омбитасвир + паритапревир/ритонавир
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ГЦК – гепатокарцинома
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
ОС – окислительный стресс
ОШ – отношение шансов
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ПВТ – противовирусная терапия
ПегИФН – пегилированный интерферон
ПППД – препараты прямого противовирусного действия
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СД – сахарный диабет
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УВО – устойчивый вирусологический ответ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХГС – хронический гепатит С
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
EASL – Европейская ассоциация по изучению болезней печени

1. Абдукадырова, М. А. Социально-экономическое бремя гепатита С в Узбекистане / М. А. Абдукадырова, А. С. Хикматуллаева, И. Н. Эгамова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 1. – С. 112-115.
2. Антонова, Т. В. Структура вирусных гепатитов и динамика цитолитического синдрома у больных онкогематологическими заболеваниями / Т. В. Антонова, М. С. Ножкин, Е. Ю. Карнаухова, Л. С. Зубаровская // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 55-61. – ISSN DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-55-61
3. Антонова, Т. В. Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом / Т. В. Антонова, М. А. Романова, Е. Г. Сергеева // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 91-96.
4. Антонова, Т. В. Маркеры дисфункции эндотелия (VCAM-1, VWF) при хроническом гепатите С / Т. В. Антонова, М. А. Романова, Ю. В. Лымарь // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 12. – С. 86-89.
5. Антонова, Т. В. Проблемы хронических вирусных инфекций у подростков / Т. В. Антонова // ВИЧ/СПИД: терапия, профилактика, ведение больных: мат. III междунар семинара. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 1–10.
6. Арбузова, Е. К. Исследования полиморфизма гена интерлейкина 28В по материалам специализированной клинической инфекционной больницы министерства здравоохранения Краснодарского края у пациентов с хроническим гепатитом С / Е. К. Арбузова, О. В. Запашная, Т. А. Книжник, В. Н. Городин // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 81. – С. 19-20.
7. Аристанбекова, М. С. оценка динамики фиброза печени на фоне безинтерфероновой терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС / М. С. Аристанбекова, В. В. Масляков // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2019. – № 4. – С. 85-90.
8. Аристанбекова, М. С. Эластометрия – современный метод оценки динамики фиброза печени при противовирусной терапии хронического гепатита / М. С. Аристанбекова, Н. Х. Сафиуллина, Н.Д. Ющук // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2. – С. 64-70.
9. Бабак, О. Я. Сывороточные биомаркеры и фибротесты в диагностике фиброза печени: недостатки и перспективы / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Сучаснагастроентерологія. – 2012. – Т. 65, № 3. – С. 71-79.
10. Байжанова, Ж. Ж. Метаболический синдром у пациентов с хроническим гепатитом С / Ж. Ж. Байжанова, Т. М. Игнатова, Т. П. Некрасова // Клиническая гепатология. – 2010. – №1. – С.17-23.

11. Байкова, Т. А. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения / Т. А. Байкова, Т. Н. Лопаткина // Терапевтический архив – 2013. – №4 – С.106-110.
12. Барамзина, С. В. Уровень компетентности врачей разных специальностей в вопросах эпидемиологии, исходов, профилактики и лечения хронических гепатитов В и С / С. В. Барамзина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т.20. —№4. – С.393-400.
13. Барамзина, С.В. Хронические гепатиты В и С как стигма: актуальна ли проблема для российского общества? / С.В. Барамзина // Терапевтический архив. – 2019. – №19(11) – С. 4-9.
14. Басина, В. В. Клинико-иммунологическая характеристика «трудных» пациентов с хроническим гепатитом С во время проведения противовирусной терапии / В. В. Басина [и др.] // Вестник новгородского государственного университета – 2020. – №3 – (119). С. 25-31. – ISSN DOI: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).25-31
15. Басина, В. В. Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности / В. В. Басина [и др.] // Consilium Medicum – 2021. – 23 (5) – С.428–433. – ISSN DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200909
16. Батулин, А. К. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий / А. К. Батулин, А. Н. Мартинчик, А. О. Камбаров // Вопросы питания – 2020. – Т. 89. – № 4. – С. 60–70. – ISSN DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10042.
17. Бацких, С. Н. Использование методов диагностики хронического гепатита С в эпоху терапии препаратами прямого противовирусного действия / С.Н. Бацких, В. П. Чуланов, В. И. Покровский // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17, №4. –С.62-68. – ISSN DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-62-68.
18. Белозеров, Е. С. Алиментарно зависимые болезни / Е.С. Белозеров, А.И. Андриянов, С.С. Козлов. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2022. – 245 с. – ISBN 978-5-299-01133-3.
19. Белозеров, Е. С., Инфекционные болезни / Е. С. Белозеров, Т. В. Беляева, Е. П. Шувалова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. – 576 с. –ISBN 978-5-299-00994-1.
20. Белозеров, Е. С. Социально–экологические аспекты здоровья человека / Е. С. Белозеров, Т. С. Джасыбаева – Алматы : Галым, 1993. – 221 с.
21. Белоусова, А.П. Диагностика экологического состояния бассейна реки Волги. / А.П. Белоусова, Е.Э. Руденко // Вода и экология: проблемы и решения. – 2020. – № 2 (81). – С.12-26. – ISSN DOI: 10.23968/2305-3488.2020.25.2.12-26.

22. Белый, П. А. Распространенность хронической HCV-инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации / П. А. Белый, К. Р. Дудина, О. О. Знойко [и др.] // Сахарный диабет – 2022. – Т. 25. – №1. — С. 4-13. – ISSN DOI: 10.14341/DM12847
23. Беляков, Н. А. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания: Медицинский тематический архив / под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. - Санкт-Петербург : Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. - 368 с.
24. Беляков, Н. А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции / Н. А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т.8. - №3. - С. 9-25.
25. Беляков Н.А. Персонализированный подход к лечению пациента с ВИЧ-инфекцией / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2020. - № 3. - С. 7–34.
26. Беляков, Н. А. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С и туберкулез / Н.А. Беляков, Е.В. Боева, З.М. Загдын [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2022. — Т. 12, № 4. — С. 639–650.
27. Блохина Н. П. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы / Н. П. Блохина // Информационный бюллетень — 2002. —№ 2 (150).
28. Боровкова, Н. В. Аппоптоз лимфоцитов крови в норме и при патологии / Н. В. Боровкова, И. В. Александрова, В. В. Валетова [и др.] // Молекулярная медицина – 2013. – №4. С.41-45.
29. Бошьян, Р. Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: Эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика : автореферат диссертации... кандидата медицинских наук / Р. Е. Бошьян. – Москва , 2009. – 26 с.
30. Бредер, В. В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике / В. В. Бредер // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2016. — 4(128) — С.4-12.
31. Буеверов, А. О. Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени / А. О. Буеверов, П. О. Богомоллов, О. А. Нечаева, А. В. Зилов // Медицинский совет — 2021. — (15). — С.88–94. – ISSN DOI: 10.21518/2079-701X-2021-15-88-94
32. Буеверов, А. О. Многоликий стеатогепатит / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 3. – С. 3-9.
33. В Ульяновской области снижается уровень заболеваемости некоторыми формами гепатита. Текст : электронный //Media73 : [сайт]. -URL: <https://media73.ru/2018/v-ulyanovskoy-oblasti-snizhaetsya-uroven-zabolevaemosti-nekotorymi-formami-gepatita> (дата обращения: 16.01.2020)

34. Валутите, Д. Э. Выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией препаратами прямого противовирусного действия / Д.Э. Валутите // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2021. — 98(1). — С.18–27. — ISSN DOI: 10.36233/0372-9311-47.
35. Васильева, Л. Н. Сердечно-печеночный синдром: инновационная диагностика методом ультразвуковой эластографии /Л. Н. Васильева, А. Г. Ксенофонтова, С. В. Баюкова // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 1. – С. 9–18.
36. Вельков, В.В. Сывороточные маркеры фиброза печени: до свидания биопсия? / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – №5(30). – С.34-44.
37. Венцловайте, Н.Д. Опыт терапии хронического вирусного гепатита С у детей старше 12 лет комбинированным препаратом прямого противовирусного действия, содержащим глекапревир и пибрентасвир / Н.Д. Венцловайте [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение – 2021. – Т.10, №3. – С.57–66. – ISSN DOI: [https:// DOI.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-57-66](https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-57-66).
38. Венцловайте, Н.Д. Синдром избыточного бактериального роста у детей подросткового возраста на фоне хронического вирусного гепатита С. / Д. Венцловайте [и др.] // Детские инфекции — 2021. – 20(1). – С.19-22. – ISSN DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-1-19-22.
39. Видерке, М. А. Биобезопасность окружающей среды по формированию гельминтофаунистических комплексов паразитарных систем Ульяновской области : автореферат диссертации ... кандидата биологических наук / М. А. Видерке – Ульяновск, 2005. – 24с.
40. Винник, Ю. С. Блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов как патогенетический маркер критической ишемии нижних конечностей / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская, Д. А. Антюфьева // Журнал Сибирского федерального университета. Биология. - 2020. - №13(3). - С. 270-279.
41. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. — Санкт-Петербург : ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 112 с.
42. Волынец, Г. В. Хронический вирусный гепатит и воспалительные заболевания кишечника / Г. В. Волынец // Гепатология и гастроэнтерология – 2021. – Т.5, № 1. — С. 111-117.
43. Всемирная организация здравоохранения. План действий сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами в Европейском регионе ВОЗ (2017). - Текст : электронный // ВОЗ : [сайт]. – URL: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/actionplan-for-the-health-sector-response-to-viral-hepatitis-in-the-who-europeanregion-2017> (дата обращения 20.02.2020).

44. Ганичева, Л. М. Ассортимент противовирусных препаратов прямого действия для лечения хронического гепатита С в перечнях Всемирной Организации Здравоохранения, Российской Федерации и Волгоградского региона / Л. М. Ганичева, О. А. Панфилова, А. В. Воронина // Вестник ВолгГМУ. – 2021. – №1 (77). – С.75-78.
45. Гарбузенко, Д. В. Роль противовирусной терапии в лечении больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HBV- и HCV-инфекцией / Д. В. Гарбузенко // Вопросы вирусологии. – 2021. – №66(5) – С. 331-339.
46. Гепатит С // Информационный бюллетень ВОЗ. - 2022. - Июль. - URL : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (дата обращения 23.01.2023).
47. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016-2021 г. На пути к ликвидации вирусного гепатита. - Женева : ВОЗ, 2016. – 52с. - Текст : электронный. – URL: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/> (дата обращения 20.02.2020).
48. Глушенков, Д.В. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития / Д. В. Глушенков, Ч. С. Павлов, О. Н. Коновалова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии : Приложение №32. — 2008. – 5(18). – С.83.
49. Голованова, Е. В. Патология желчевыводящих путей и печени у больных с метаболическим синдромом : пособие для врачей / Голованова Е.В. – Москва : Прима Принт, 2020. – 64 с.
50. Государственный реестр лекарственных средств (Часть 1-2). - Текст : электронный // Росминздрав : [сайт]. - URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 18.06.2022).
51. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. -Текст : электронный // Министерство здравоохранения РФ : [сайт]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcen/visual> (дата обращения 18.06.2022).
52. Готье, С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 г. XI сообщение Регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. - Т. 23, №3. – С. 7-32.
53. Грищенко, Е. Г. Показатели физического и психического здоровья у мужчин хроническим гепатитом с при различных типах конституции / Е. Г. Грищенко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — №3 — С.33—35.

54. Громова, О. А. Гепатопротекторные свойства витаминов в прекоцепции и при беременности / О. А. Громова, И. Ю. Торошин, Е. Ю. Лисицына // Земский врач.– 2011. – №4 (8). – С. 23-28.
55. Гулинская, О. В. Влияние инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа на течение и эффективность лечения хронического гепатита С. / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – №1. – С. 22-25.
56. Гусев, Д. А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук :14.00.10 / Д. А. Гусев. – С, 2006. – 46 с.
57. Гусев, Д. А. Эффективность и безопасность пангенотипной противовирусной терапии хронического гепатита С в реальной клинической практике: данные наблюдения в трех клинических центрах Санкт-Петербурга / Д. А. Гусев, К. В. Жданов, К. В. Козлов [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2022. –Т.14, №5. – С. 60-68.
58. Гусев, Д. А. Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир / Д. А. Гусев, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.9, №3. – С. 41-48.
59. 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, No 2. – С. 165–170.
60. Дунаева, Н. В. Персистенция смешанной криоглобулинемии после вирусологически удачной противовирусной терапии хронического гепатита С: результаты двухлетнего исследования / Н. В. Дунаева, С. В. Лапин, В. В. Рассохин, Д. А. Гусев // Вестник Нов.ГУ. Сер.: Медицинские науки. – 2022. – №4(129). – С. 27-31.
61. Дунаева, Н. В. Частота регистрации смешанной криоглобулинемии и ее значение в развитии внепеченочных проявлений при хроническом гепатите С и при коинфекции хронический гепатит С/ВИЧ-инфекция / Н. В. Дунаева, А. В. Мазинг, С. В. Лапин, Д. А. Гусев // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. - Т.11, №2. – С. 69-76.
62. Дыдыкина, И. С. Роль активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений / И. С. Дыдыкина, А. А. Коваленко //Consilium Medicum. – 2015. – 17 (9). – С.140–143.
63. Ефремова, Т.А. Социальная значимость применения лекарственных препаратов при лечении хронического гепатита С. / Т. А. Ефремова, Н. В. Коробов, Л. А. Лошаков //Менеджер здравоохранения. – 2019. – №2. – С. 41-47.

64. Жаров, С. Н. Гепатит С. / С. Н. Жаров, Б. И. Санин, В.И. Лучшев. - Текст : электронный //Lvrach.ru : медицинский научно-практических портал : [сайт]. – URL: <https://www.lvrach.ru/2008/02/4829835> (дата обращения 05.06.2022).
65. Жданов, К. В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К. В. Жданов, К. В. Козлов, В. С. Сукачев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 6-13.
66. Жданов, К. В. Железо и патогенез хронического гепатита С / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, В. С. Чирский [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. - №2. – С. 11-19.
67. Жданов, К.В. Неинвазивная диагностика фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С и абдоминальным ожирением / К. В. Жданов, М. В. Яременко, К. В. Козлов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – 1(12) – С.40-47.
68. Жданов, К. В. Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа -2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований / К. В. Жданов, И. Г. Бакулин, Д. А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С.59-68.
69. Жук, Е. А. Качества жизни и психологический статус у мужчин хроническим гепатитом «с» на фоне комбинированной противовирусной терапии / Е. А. Жук, М. М. Петрова, Е. Г Грищенко // Сибирское медицинское обозрение. - 2009. – № 4. - С.1-14.
70. Зайратьянц, О. В. Формулировка и сопоставление заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов : методическое рекомендательное пособие / О. В. Зайратьянц, Л. В. Кактурский, Г. Г. Автандилов. – Москва : Макс Пресс, 2003. – 44 с.
71. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва :МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. – 252 с.
72. Знойко, О. О. Практические аспекты применения первой безинтерфероновой схемы лечения хронического гепатита С в России – 3D-терапия (паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир) / О. О. Знойко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – №3 – С. 96–103.
73. Знойко, О. О. Оценка эффективности и безопасности применения цепегинтерферона альфа–2b в комбинации с рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С в рамках пострегистрационного исследования IV фазы / О. О. Знойко, Е. А. Климова, К. Р. Дудина, [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 4. – С. 112–118.
74. Ивашкин, В. Т. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С: клинические рекомендации / под ред. В.Т. Ивашкина, Н. Д. Ющука. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 143 с.

75. Ивашкин, В. Т. Хронический вирусный гепатит С. : клинические рекомендации / Т. В. Ивашкин, Н. Д. Ющук, П. О. Богомолов и др. – Москва, 2021. – 71 с.
76. Ивашкин, В. Т. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) / В. Т. Ивашкин, А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – 29(1). – С.101-131.
77. Ивашкин, В.Т. Режимы противовирусной терапии, содержащие даклатасвир, при смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с хронической инфекцией вирусом гепатита С (мультицентровое исследование в рамках программы индивидуального доступа) / В. Т. Ивашкин, Д. Т. Абдурахманов, И. Г. Бакулин [и др.] // Клиническая медицина. – 2018. – 96(9) – С.820-825.
78. Исаков, В. А. Диагностика и лечение герпетических инфекций / В. А. Исаков, Д. В. Исаков, Е. И. Архипова, Г. С. Архипов // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфекционные болезни. Вестник Новгородского государственного университета. – 2019. – №3(115). – С.31-35.
79. Исаков, Д. В. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика) : руководство для врачей /Д. В. Исаков, В. А. Исаков ; под ред. В. А. Исакова. — СанктПетербург : СпецЛит, 2021. — 539 с.
80. Исмоилова, М. Ю. Фармакоэкономический анализ расходов на лечение хронического гепатита "В" И "С"/ М. Ю. Исмоилова, Ф. Э. Нурбаев // Новый день в медицине. – 2020. – № 2 (30). – С. 212 - 215.
81. Карякин, С. С. Оценка функционального состояния кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук. - Санкт-Петербург, 2019. - 17 с.
82. Касимова, Н. Б. Трудности и успехи противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. / Н. Б. Касимова, Х. М. Галимзянов, Ю. В. Шерышева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т.14, №2. – С. 6 - 15.
83. Киреева, А. Ликвидация ядерного наследия холодной войны. 20 лет международного сотрудничества : доклад /А. Киреева. - Текст : электронный // ЭПЦ «Беллона» : [сайт]. – URL : <https://bellona.ru/publication/likvidatsiya-yadernogo-naslediya-20-let/> (дата обращения 05.06.2022).
84. Кирпикова, М. Н. Дифференцированная терапия витамином D: современный подход к лечению коморбидной патологии / М. Н. Кирпикова //Consilium Medicum. – 2018. – 20 (2) – С.136–140.
85. Кляритская, И. Л. Проблема мальнутриции и саркопении у больных циррозами печени / И. Л. Кляритская, Ю. А. Мошко, Е. О. Шелихова, [и др.] // Крымский терапевтический журнал – 2019. – №1– С. 5-15.

86. Кляритская, И. Л. Лечение хронического вирусного гепатита С согласно новым рекомендациям Европейского общества по изучению печени 2020 г. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020 / И. Л. Кляритская, Е. О. Шелихова, Ю. А. Мошко, Е. В. Семенихина // Крымский терапевтический журнал – 2020. – №3. – С. 21-30.

87. Ковалева, В. А. Нарушения углеводно-липидного обмена и уровень галектина-3 как факторы прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С / В. А. Ковалева, Н. С. Жевнерова, Т. В. Антонова // Терапевтический архив. – 2021. – 93 (2) – С.164–168.

88. Коденцова, В. М. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации / В. М. Коденцова, Н. А. Бекетова, Д. Б. Никитюк, [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – №4(21). – С.32-37.

89. Козлов, К. В. Патогенетическая характеристика метаболизма железа у больных хроническом гепатитом С : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / К. В. Козлов. - Санкт-Петербург, 2009. - 19 с.

90. Козлов, К. В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно–медицинских учреждениях.: автореферат диссертации... доктора медицинских наук: 14.01.09 /К. В. Козлов. - Санкт-Петербург , 2015. -34 с.

91. Козлова, В. В. Оценка и анализ радиационного риска в отношении различных факторов воздействия на население (на распространение в Ульяновской области) / В. В. Козлова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2010. - №1(9). – С. 2294-2297.

92. Комарова, А. А. Распространенность хронических вирусных гепатитов среди населения Санкт-Петербурга (по результатам обследования пациентов, госпитализированных в 2011 г. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина) / А. А. Комарова, А. А. Яковлев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 5. – С. 34–40.

93. Корнилова, Е. Б. Стратегии лекарственного обеспечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Фармакоэкономика / Е. Б. Корнилова, А. Д. Ермолаева, М. Г. Русанова [и др.] //Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. –2017. – 10 (3). – С. 34-46.

94. Корнилова, Е. Б. Региональный опыт оценки медицинской технологии на примере противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия / Е. Б. Корнилова, М. Э. Холонья-Волоскова, Е. С. Арькова, [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2020. – 64(6). – С.318-323.

95. Коробка, В. Л. Развитие рекомпенсации у больных HCV-ассоциированным декомпенсированным циррозом печени после терапии современными препаратами прямого

противовирусного действия / В. Л. Коробка, Е. С. Пак, В. Д. Пасечников, М. Ю. Кострыкин // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8. Т4-5. – С. 11-21.

96. Косюра, С. Д. Витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен и цинк / С. Д. Косюра, Е. Н. Ливанцова, Ю. Р. Вараева [и др.] // Лечебное дело. – 2019. – №1 – С.58-61.

97. Кравченко, А. В. Терапия хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: достижения и перспективы / А. В. Кравченко, В. Г. Канестри, У. А. Куимова, Н. Н. Ладная // Сборник тезисов пятой конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. – М., 2016. – С. 70–71

98. Кравченко И.Э., Состояние медицинской помощи больным хроническим гепатитом С в Российской Федерации /И.Э. Кравченко , Р.Р. Гинятуллин , Е.П. Амон, Е.Ю. Малинникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. - Т. 8, № 4. – С. 48–57.

99. Крюков, Е. В. Особенности гематологических нарушений у пациентов при хронической HCV-инфекции и подходы к лечению / Е. В. Крюков, В. П. Поп, О. А. Рукавицын // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. –Т. 7, № 3. – С. 95-101.

100. Кулагина, Е. А. Синдром перегрузки железом при хроническом вирусном гепатите С : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Е. А. Кулагина. – Новосибирск, 2001. – 21с.

101. Куликов, А. Ю. Фармакоэкономический анализ применения комбинации лекарственных препаратов даклатасвир и асунапревир для лечения хронического гепатита с на территории российской федерации. Фармакоэкономика : теория и практика / А. Ю. Куликов, В. В. Бабий, И. В. Шестакова. – 2016. –Т. 4, №1. – С. 123 – 130.

102. Лазарева, Н. В. Отдаленный след экологических катастроф на генетико-репродуктивный потенциал поколений / Н. В. Лазарева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – №6(23). – С.93-98.

103. Лазебник, Л. Б., Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, версия 3 / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, С. В. Туркина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 185. – С. 4–52.

104. Лиознов, Д. А Качество жизни лиц молодого возраста, больных хроническим гепатитом С /Д. А. Лиознов, С. Л. Николаенко, О.В. Горчакова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4., № 2. – С. 56-59.

105. Лиознов, Д. А. Характеристика HCV-инфекции у онкогематологических больных / Д. А. Лиознов, М. С. Ножкин, О. В. Горсакова, Т. В. Антонова // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12., №1. – С. 91-95.

106. Лиознов, Д. А. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы. / Д. А. Лиознов, Н. В. Дунаева, Н. Х. Чунг [и др.] // Нефрология. – 2020. – Т.23, №4. – С. 36 – 46.
107. Лисицын, Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение : учебник. – 2-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 512 с.
108. Лобзин, Ю. В. руководство к практическим занятиям по инфекционным болезням для студентов медицинских вузов: учебное пособие / Ю. В. Лобзин, Е. С. Белозеров, Е. И. Архипова – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 576 с.
109. Лобзин, Ю. В. Возможности и перспективы лечения хронического гепатита С у детей и взрослых (обзор литературы) / Ю. В. Лобзин, Л. Г. Горячева, Н. В. Рогозина // Медицинские науки. – 2015. – №2. - С. 8-16.
110. Лобзин, Ю. В. Морфологическая характеристика естественного течения хронической HCV-инфекции при различных темпах прогрессирования заболевания/ Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, В.С. Чирский [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2008. – № 4. – С. 91– 101.
111. Луцкий, А. А. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа / А. А. Луцкий, А. А. Жирков, Д. Ю. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2015. – №4(7). – С.10-12.
112. Львов, Д. К. Распространение генотипов вируса гепатита С, циркулирующих на территориях Северо-Западной и Центральной частей России / Д. К., Львов, С. Миширо, Н. А. Селиванов [и др.] // Вопросы вирусологии – 1995. – №6. – С.381–388.
113. Маев, И. В. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме : пособие для врачей / И.В. Маев , Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев.– Москва: Прима Принт, 2020. – 52 с.
114. Мазус, А. И., Опыт применения глекапревира/пибрентасвира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД / А. И. Мазус, Ю.Ф. Влацкая, Д.Р. Набиуллина //Журнал инфектологии. –2021. – 13(4). –С.35-42.
115. Макашова, В. В. Хронический гепатит С и его исходы: цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома / В. В. Макашова, Х. Г. Омарова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2023. – №1. - С. 99–104.
116. Макашова, В. В. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у больных хроническим гепатитом С / В. В. Макашова, Х. Г. Омарова, Ж. Б. Понежева// Евразийский Союз Ученых –2019. – №8 (65). – С.47-49.
117. Максимова, Л. В. Определение качества жизни пациентов с хроническим гепатитом В (С) с использованием опросника EuroQol 5D / Л. В. Максимова, П. А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2012. – №5-6. – С.20-23.

118. Малаева, Е. Г. Содержание витамина Д у пациентов с циррозом печени / Е. Г. Малаева // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – С. 108-111.
119. Малеев, В. В. Вопросы гепатологии: учебное пособие / В. В. Малеев, И. Г. Ситников, М.С. Бохонов; под ред. В. В. Малеева. - Санкт-петербург СпецЛит, 2016 – 367 с.
120. Малинина, Н. А. Эрадикация HCV-инфекции на стадии цирроза печени: фактор канцеропревенции или канцерогенеза? / Н. А. Малинина, Н. В. Мазурчик, О. И. Тарасова, П. П. Огурцов // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – 18(3). – С.90–96.
121. Малов, С. И. Сравнительная эффективность противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С европеоидной и монголоидной рас, с учетом популяционного полиморфизма гена интерлейкина 28В / С. И. Малов, Л. Ф. Заматкина, Д. Будрах Д. [и др.] // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 1 (приложение). – С. 184–185.
122. Малышев, Н. А. Роль инфекционной службы в снижении заболеваемости населения инфекционными и паразитарными болезнями на современном этапе : диссертация на ... доктора медицинских наук / Н. А. Малышев. - Москва, 1998. - 268 с.
123. Мамедов, М. К. Оценка онкологических аспектов в изучении вирусного гепатита С / М. К. Мамедов, М. И. Михайлов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 59–63.
124. Мартинчик, А. Н. Анализ ассоциации структуры энергии рациона по макронутриентам и распространения избыточной массы тела и ожирения среди населения России / А. Н. Мартинчик, А. К. Батурин, А. О. Камбаров // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 3. – С. 40–53.
125. Масляков, В. В. Методика прогнозирования прогрессирующего фиброза печени у больных с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека и вирусным гепатитом С / В. В. Масляков, М. С. Аристанбекова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 143–151.
126. Мельникова Л.С., Инновационные методы лекарственного обеспечения:соглашения о разделении рисков. / Л.С. Мельникова, Д.В.Федяев, К.В, Герасимова // Злокачественные опухоли. – 2016. – 4 (15). – С. 99-102.
127. Мерабишвили, В. М. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры / В. М. Мерабишвили, Э. Н. Мерабишвили, О. Ф. Чепик // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. –С.5-14.
- 128.Михайлов, М. И. Основные достижения в изучении вируса гепатита С и вызываемой им инфекции (материал для подготовки лекции) / М. И. Михайлов, М. К. Мамедов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 109–117.

129. Михайлов, М. И. Эпидемиология вирусных гепатитов / М. И. Михайлов, Е. Ю. Малинникова, И. А. Потемкин [и др.] // Журнал микробиологии. – 2013. – № 1. – С. 78—85.
130. Михайлова, Ю.В. Смертность от вирусных гепатитов в российской федерации (Аналитический обзор) / Ю. В. Михайлова, С. А. Стерликов, А. В. Громов //Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022 . – № 1. – С 414-437.
131. Михеева, М. А. Динамика рейтинга экономического ущерба от инфекционных болезней как критерий эффективности эпидемиологического контроля / М. А. Михеева, И. В. Михеева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 2020. – Т.97,№2. – С. 174 - 182.
132. Морозов, В. Г. Эффективность и безопасность противовирусной терапии Паритапревир/ /ритонавир + Омбитасвир + Дасабувир + + Рибавирин у больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С / В. Г. Морозов, А. В. Фролов, Л. М. Топорнина [и др.] // Инфекционные болезни – 2016. – Т. 14, №4 – С. 37–43.
133. Морозов, С. В. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени к контролю над лечением / С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый, Н. Ю. Стукова, Е. А. Краснякова // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – №2. – С. 31–37.
134. Мостовая, Л. И. Особенности психических характеристик больных хроническим гепатитом С / Л. И. Мостовая, Л. Л. Попова, Д. Ю. Константинов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2013. – №2. - С. 64-68.
135. Мостовая, Л. И. Особенности эмоционального статуса больных хроническими вирусными гепатитами / Л. И. Мостовая, Е. А. Сухобрус // Психология и педагогика: методика и проблемы. – 2016. - №51. - С. 13-18.
136. Мусатов, В. Б. Эффективное использование 3D-режима лечения хронического вирусного гепатита С на стадии цирроза у ВИЧ-инфицированного пациента, ранее не ответившего на лечение интерферон-содержащими схемами / В. Б. Мусатов, А. А. Яковлев, Л. В. Глыжина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 128–132.
137. Набатчикова, Е. А. Течение и исходы цирроза печени после элиминации вируса гепатита С: результаты долгосрочного проспективного наблюдения / Е. А. Набатчикова, Д. Т. Абдурахманов, Е. Н. Никулкина [и др.] //Терапевтический архив. – 2020. – 92 (2). – С. 34–42.
138. Никитюк, Д. Б. Антропонутициология: развитие идей основоположников нового научного направления / Д. Б. Никитюк // Вопросы питания. – 2020. – №4(89). – С.82-88.

139. Никулин, Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б. А. Никулин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 375 с.
140. Новак, К. Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии / К. Е. Новак // Педиатр. – 2011. – 2(2). – С.47-52.
141. Нурбоев, Ф. Э. Фармакоэкономический анализ эффективности терапии хронического гепатита «С» / Ф. Э. Нурбоев // Биология и интегративная медицина. – 2022. – №2 – март-апрель (55). – С.133- 152.
142. Нурбоев, Ф. Э., Способы повышения фармакоэкономической эффективности терапии у больных хроническим гепатитом с преобладанием синдрома холестаза / Ф. Э. Нурбоев, Ю. С. Хамроева // Новый день в медицине. – 2016. – № 3-4 (15-16). – С. 207-210.
143. О состоянии и охране окружающей среды Ульяновской области в 2021 году : государственный доклад. - Текст : электронный // Правительство Ульяновской области : [сайт]. - URL : http://www.mpr73.ru/press/berichte_Interviews/?ELEMENT_ID=6586 (дата обращения : 25.09.22).
144. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году : государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.
145. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ульяновской области в 2016 году : государственный доклад. -Ульяновск, 2017. – 280 с.
146. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ульяновской области в 2020 году : государственный доклад. - Ульяновск, 2021. –318 с.
147. Онищенко, Г. Г. Вирусные гепатиты В и С в России / Г. Г. Онищенко, И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов // Мир вирусных гепатитов. –2003. – № 7-8. - С.1-3.
148. Орлова, С. Н. Влияние обучения в школе для больных с хроническими вирусными гепатитами на качество жизни пациентов / С. Н. Орлова, О. В. Дудник // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – №1(18) – С.5-9.
149. Осипенко, М. Ф. Нутритивная поддержка при хронических заболеваниях печени. /М. Ф. Осипенко, Е. А. Жук // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – 182(10). – С. 101–106.
150. Павлов, Ч. С. Эластометрия или биопсия печени: Как сделать правильный выбор? / Ч. С. Павлов // Российские медицинские вести. - 2008. – Т. 12, №1. – С. 31–37.
151. Палтусов, Е. П. Нарушение липидного обмена при естественном течении хронического гепатита С / Е. П. Палтусов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, №1 (79). – С.11-15.

152. Палтусов, Е. П. Особенности нарушения липидного и углеводного обмена у больных с хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса / Е. П. Палтусов, И. Е. Валамина, П. Л. Кузнецов, В. С. Чернов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, №5 (83). – С.23-30.
153. Пальцев, И. В. Сравнительный анализ биохимических показателей крови у пациентов молодого и пожилого возраста с хроническими гепатитами / И. В. Пальцев, А. Л. Калинин, Л. В. Романьков // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – С. 105-108.
154. Петкау, В. В. Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в условиях пандемии COVID-19. Обзор опубликованных исследований, рекомендаций и мнений профессиональных сообществ / В. В. Петкау, В. В. Бредер, Е. Н. Бессонова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. - №9. – С.226-231.
155. Пилат, Т. Л. Клиническая эффективность витаминно-минеральных комплексов в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта / Т. Л. Пилат, В. В. Бессонов, М. М. Коростелева [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – №5. – С. 24–29.
156. Пименов, Н. Н. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С / Н. Н. Пименов, А. В. Вдовин, С. В. Комарова, Н. А. Мамонова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, №11. – С. 4-9.
157. Пименов, Н. Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н.Н. Пименов, С. В. Комаров, И.В. Карандашова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – 16(3). – С.37–45.
158. По данным ВОЗ, продолжительность жизни и уровень здоровья людей повысились, однако существует риск потерять достигнутые позиции из-за COVID-19. - Текст : электронный // ВОЗ : [сайт]. - URL :<https://www.who.int/ru/news/item/13-05-2020-people-living-longer-and-healthier-lives-but-covid-19-threatens-to-throw-progress-off-track> (дата доступа 20.01.2023).
159. Подымова, С. Д. Болезни печени : руководство для врачей / С. Д. Подымова. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва:Издательство: Медицинское информационное агентство, 2018. – 984 с.
160. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция и СПИД / В. В. Покровский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020 – 696с.
161. Попова, Т. С. Нутритивная поддержка: современная концепция клинического питания / Т.С. Попова // Клиническое питание и метаболизм. – 2020. – №1(1). – С.5–7.
162. Поцхверия, М. М. Современные подходы к энтеральному питанию в интенсивной терапии / М. М. Поцхверия, Ю. С. Гольдфарб, В. А. Маткевич, А. А. Рых // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. - №10(1). – С.108-121.

163. Прашнова, М. К. Печеночная остеодистрофия при аутоиммунных заболеваниях печени (лекция) / М. К. Прашнова, К. Л. Райхельсон, А. Г. Харитонов, А. Ю. Барановский // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С.83–92.

164. Притулина, Ю. Г. Иммунологические аспекты терапии хронического гепатита С / Ю. Г. Притулина, С. Е. Прокопенко // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. – 2021. – №1. – Публикация 1-6. – Текст : электронный. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-6.pdf> (дата обращения: 30.06.2022).

165. Прожерина, Ю. Если диагноз – «коинфекция» / Ю. Прожерина, И. Широкова //Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2020. – 11 (12). – С. 38-41.

166. Пядушкина, Е. А. Клинико-экономический анализ применения элбасвира и grazoprevira у взрослых больных хроническим гепатитом С (генотип 1b) в условиях здравоохранения РФ / Е. А. Пядушкина, Е. В. Деркач, Т. В. Боярская [и др.] //Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. – 4(34). – С.25–38.

167. Рассохин, В. В. Инфекции как причина медико-социальных проблем / В. В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – №4(13). – С. 101-109.

168. Рахманова, А. Г. Комбинированные препараты прямого противовирусного действия при хроническом гепатите С: новый препарат Викеира Пак в терапии хронического гепатита С и ВИЧ-коинфекции. / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, В. В. Шаройко //Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – №4. – С. 91-101.

169. Рахманова, А.Г. Система этапного лечения больных хроническим гепатитом В и С (ХГВ и ХГС) в инфекционных стационарах и поликлиниках города (по материалам городской противовирусной комиссии г. Санкт-Петербурга)/ А. Г. Рахманова, С. Ю. Романова, С. Л. Фирсов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 1 (приложение). – С. 264.

170. Результаты мониторинга закупок препаратов для лечения гепатита С в России в 2019-2020 годах. - Санкт-Петербург, июль 2020 г. – Текст : электронный // ИТРС ЕЕСА : [сайт]. – URL: <https://www.itpcru.org/2020/07/27/otchet-zakupki-preparatov-dlya-lecheniya-gepatita-s-v-rf-za-2019-2020-gg/> (Датаобращения: 25.09.21).

171. Розина, В. Л. Изменение качества жизни пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С / В. Л. Розина, И. Г. Ситников, М. С. Бохонов // Детские инфекции. – 2019. - №18(4) – С. 38-42.

172. Романцов, М. Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. Эффективность этиотропной и патогенетической терапии, оценка качества жизни, риск

развития исходов заболевания / М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева – Санкт-Петербург : Тактик-Студио, 2010. – 62 с.

173. Рудакова, А. В. Фармакоэкономические аспекты терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты / А. В. Рудакова, Д. А. Гусев, А. Н. Усков [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Том 9, № 2. – С. 101-110.

174. Рудакова, А. В. Эффективность затрат на терапию хронического гепатита С (1 генотип) при фиброзе печени различной степени тяжести. / А.В. Рудакова, Д.А. Гусев, А.Н. Усков [и др.] //Журнал инфектологии. – 2017. – Том 9, № 4. – С. 93-101.

175. Румянцева, Т. Д. , Предпосылки создания специализированных продуктов при заболеваниях печени в экстремальных условиях Севера /Т. Д. Румянцева, С. В. Еремеева, К. М. Степанов, С. И. Семенов// Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 12 (114), Ч.2.Декабрь. – С. 164-164.

176. Саитов, А. Р. Дефицит витамина d при метаболическом синдроме и неалкогольной жировой болезни печени / А. Р. Саитов, А. Ю. Биек, И. Ю. Добрынина [и др.] //Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 4 (50). –С. 80-87.

177. Сергиев, В. П. Паразитарные болезни человека / В. П. Сергиев, Ю. В. Лобзин, С. С. Козлова. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2016. – 640 с.

178. Ситников, И. Г. Метаболические нарушения и изменение состава тела как факторы риска прогрессирования хронического вирусного гепатита С / И. Г. Ситников, В. Л. Розина // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. –Т.24, №2. – С. 57-60.

179.СКС, болезни органов кровообращения, в любом возрасте, на 100000 населения - Европейский портал информации здравоохранения. - Текст : электронный //Европейский портал медицинской информации :[сайт]. - URL : https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_101-1320-sdr-diseases-of-circulatory-system-all-ages-per-100-000/ (дата доступа 20.01.2023).

180. Солодун, Е. В 2019 году терапию получили менее 0,5% инфицированных гепатитом С в России / Е. Солодун //Vademecum : журнал [сайт]. – URL: <https://vademec.ru/news/2020/07/27/v-2019-godu-terapiyu-poluchili-menee-0-5-infitsirovannykh-gepatitom-s-v-rossii/?ysclid=ldtck1fk6t604613426> (дата обращения: 16.01.2021).

181.Соринсон, С. Н. Особенности патогенеза и течения гепатита С. Оптимальные сроки лечения интерфероном / С.Н. Соринсон // Вирусные гепатиты. – 1998. – №1(2). – С.3-8.

182. Строкова, Т. В. Результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у детей с хроническим гепатитом С. / Т. В. Строкова, И. А. Матинян, Е. В. Павловская [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – 16(1) – С.79–84.

183. Тиц, Н. У. Клиническая оценка лабораторных тестов : пер. с англ. / под ред. Н. У. Тица. - Москва : Медицина, 1986. - 480 с.

184. Тутельян, В. А. Нутриом как направление «главного удара»: определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных веществах пищи / В. А. Тутельян, Д. Б. Никитюк, А. К. Батурин [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – №4(89). – С.24-34.
185. Умаров, Ф. Х. Сравнительный ABS\VEN анализ лекарственных средств, используемых для лечение хронических гепатитов и цирроза печени в период 2006-2016гг. / Ф. Х. Умаров, Ф. Э. Нурбаев // Медицина и спорт. – 2019. – № 2. – С. 46-49.
186. Фазульязнова, А. И. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени при хронической HCV-инфекции. / А.И. Фазульязнова, С.В. Ткачева, А.К. Хусаинова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. –Т.17, № 8. – С. 44-47.
187. Фазульязнова, А. И. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени при хронической HCV-инфекции / А. И. Фазульязнова, А. К. Хусаинова, С. В. Ткачева, Ф. М. Якупова //Журнал инфектологии. – 2021. – 13(1). – С.58-65.
188. Федяев, Д.В. Роль оценки технологий в здравоохранении, систем возмещения и ценообразования в соглашениях о разделении рисков /Д.В. Федяев, Л.В. Максимова, В.В. Омеляновский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. –2014. –№3. – С. 25-31.
189. Фомичева, А.А. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации / А.А. Фомичева, Н.А. Мамонова, Н.Н. Пименов [и др.]// Журнал инфектологии. – 2021. – 13(1). – С.50-57.
190. Хавкин, А. И. Нарушения всасывания и перспективы применения жирорастворимых витаминов при болезнях печени / А. И. Хавкин, О. Н. Комарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – 131 (7). – С.86–94.
191. Хорошилов, И. Е. Нутрициология в индустрии питания: учебное пособие / И. Е. Хорошилов, Н. В. Барсукова, Э. Э. Сафонова. – Санкт-Петербург : Политех-Пресс, 2020. – 138 с.
192. Черепнин, М. А. Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов / М. А. Черепнин, В. В. Цуканов, А. А. Савченко [и др.] // Медицинский Совет. – 2022. – №7. – С.98-103.
193. Чуланов, В. П. , Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В. П. Чуланов, Н. Н. Пименов, Н. А. Мамонова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 7, №495. – С.5–10.
194. Чуланов, В. П. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического вирусного гепатита С /

В. П. Чуланов, В. А. Исаков, К. В. Жданов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т.16, No 1. – С. 5–14.

195. Чуланов, В. П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В.П. Чуланов, Н.Н. Пименов, Н.А. Мамонова [и др.]// Терапевтический архив. – 2015. – № 11. – С. 5–10.

196. Чуланов, В. П. Результаты анализа регистра больных ХВГ и пути снижения распространённости вирусных гепатитов в РФ / В. П. Чуланов. – Текст : электронный // Круглый стол «Обеспечение доступности лечения хронических вирусных гепатитов граждан РФ. Правовые аспекты» (Москва, 23 марта 2015 г.). - Текст : электронный // Комитет Государственной Думы по охране здоровья : [сайт]. – URL: komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/CHulanov.pptx/ (дата обращения 20.04.2021).

197. Чураков, Б. П. Макромицеты как биоиндикаторы загрязнения радионуклидами лесных экосистем / Б. П. Чураков, У. П. Зырянова // Ульяновский медико-биологический журнал – 2022. – № 2. – С.148-157.

198. Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. – Москва : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384с.

199. Шувалова, Е. П. Инфекционные болезни : для студентов вузов / Е. П. Шувалова, Е. С. Белозеров, Т. В. Беляева, Е. И. Змушко. - Ростов-на-Дону : Феникс, 2001. – 960 с.

200. Щаницына, С. Е. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С / С. Е. Щаницына, Э. З. Бурневич, Е. Н. Никулкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – 91(2). – С.59–66.

201. Эсауленко, Е. В. Гепатит С: новый взгляд на проблему / Е. В. Эсауленко. // В мире вирусных гепатитов. – 2013. – №4. – С. 14-18.

202. Эсауленко, Е. В. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С / Е. В. Эсауленко, К. Е. Новак, В. В. Басина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – №1– С.66–70.

203. Эсауленко, Е. В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации / Е. В. Эсауленко, Л. В. Лялина, А. В. Семенов [и др.] // Аналитический обзор 11 выпуск. - Санкт-Петербург, 2018. – С.84-112.

204. 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 [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т.13, №3. – С. 40–51.

205. Эсауленко, Е. В. Оценка эффективности затрат на противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С (1 генотип) у пациентов с циррозом печени /

Е. В. Эсауленко, А. А. Сухорук, Р. А. Ганченко. // Инфекционные болезни. – 2017. – 15(1). – С. 55–60.

206. Ющук, Н. Д. Результаты прогнозирования эпидемической ситуации по гепатиту С в зависимости от стратегии противовирусной терапии / Н. Д. Ющук, О. И. Ивахненко, О. О. Знойко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.9, №4. – С. 60–71.

207. Ющук, Н. Д. Инфекционные болезни: национальное руководство / под. ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР – Медиа, 2019. – 1104 с.

208. Ющук, Н. Д. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С.86–95.

209. Ющук, Н. Д. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации / Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, Н. А. Якушечкина [и др.]// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 2. – С.18-33.

210. Ющук, Н. Д. Вирусные гепатиты: Клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, Е. . Климова [и др.]. - 3-е издание, перераб. и доп. - Москва : ГОЭТАР- Медиа, 2018. – 386 с.

211. Ягудина, Р. И. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик, В. В. Бабий, Д.Т. Угрехелидзе //Фармакоэкономика: теория и практика. – 2017. – Т.5. №3. – С. 5-10.

212. Ягудина, Р. И. Методологические основы анализа «затраты эффективность» / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик, И. В. Сороковиков //Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2. №1. – С.23-27.

213. Яковлев, А. А. Гематологические нежелательные эффекты в процессе противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С / А. А. Яковлев, С. Л. Фирсов, А. В. Опалихина [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 4. – С. 19–24.

214. Яковлев, А. А. Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами / А. А. Яковлев, Е. А. Эсауленко, М. Н. Погромская [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 1. – С.3-8.

215. Яхина, Р. А. Экономическое бремя хронического вирусного гепатита С / Р. А. Яхина, И.А. Лакман, Д.А. Валишин, Р.Х. Бахитова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – 14 (4). – С.523–536.

216. Akhtar, E. Regression of fibrosis in HCV patients treated with direct acting antivirals (DAAs) / E. Akhtar, V. Manne, S. Saab // *Liver International*. –2015. –35(1) –P.30-36.
217. Albillos, A. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy / A. Albillos, Andrea de Gottardi, María Rescigno // *J. Hepatol.* – 2020. –№ 72(3) – P.558 – 577.
218. Aziz, H.A. Retrospective Analysis of Chronic Hepatitis C Patients with Hepatic Iron Depletion / H.A. Aziz // *Annals of clinical and laboratory science*. – 2019. – May.49(3) – P.380–384.
219. Barocas, J. A., Zinc deficiency and advanced liver fibrosis among HIV and hepatitis C co-infected anti-retroviral naïve persons with alcohol use in Russia / J. A. Barocas, A.B. Joshua, Kaku So-Armah, Debbie M Cheng[et al.] // *PloS One*. – 2019. –14(6).
220. Bibbò, S. Gut Microbiota as a Driver of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease /S. Bibbò, G. Ianiro, M.P Dore[et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2018. – P.932–943. – ISSN DOI: 10.1155/2018/932943.
221. Blach, S. Center for Disease Analysis Foundation. Global status update on the HCV prevalence and cascade of care entering 2020. AASLD / S. Blach [et al.]//*The Liver Meeting*. – 2021. – November – Parallel session 14. – Hepatitis C Oral Session. - P.12-15.
222. Blach, S. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study./ S. Blach, S. Zeuzem, M. Manns[et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Mar.2(3) – P.161-176.
223. Calvaruso, V. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents / V. Calvaruso, G. Cabibbo, I. Cacciola[et al.]// *Gastroenterology*. – 2018. – 155. – P.411– 421.
224. Carrat, F. French ANRS CO22 Hepathel cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study / F. Carrat, H. Fontaine, C. Dorival[et al.]//*Lancet*. – 2019. – Apr 6. –393(10179). –P.1453-1464.
225. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation/ M. E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. McKenzie // *J Chron Dis.* - 1987. - №40(5). - P. 373-383.
226. Chen, Y. Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis / Y. Chen, H. Ji, J. Shao[et al.]//*Digestive Diseases and Sciences*. – 2020. – 65(7). – P. 1940-1950.
227. Christensen, S. Relapse and Treatment-Emergent RAS with DAA-Based Regimens in Hepatitis C Virus (HCV) Mono- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Co-Infected Patients – a Real Concern in Clinical Practice? Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO) / S. Christensen, P. Ingiliz, K. Schewe [et al.]//*J Hepatol.* – 2016. – 64(2) – P.821.

228. Cooper, C. HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study / C. Cooper, C. Galanakis, J. Donelle[et al.] // BMC Infect Dis. – 2019. – 19. – P.712.

229. Dugan, E. Global prevalence of hepatitis C virus in women of childbearing age in 2019: A modelling study / E. Dugan, S. Blach, M. Biondi[et al.] // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2021. – №6. – P. 169–184.

230. Elsharkawy, A. Changes in liver stiffness measurements and fibrosis scores following sofosbuvir based treatment regimens without interferon / A. Elsharkawy, S.A. Alem, R. Fouad[et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – №32 (9) – P. 1624–1630.

231. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. - Electronic text // European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427765/> (дата обращения: 16.01.2020).

232. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Sanitary and Epidemiological Surveillance in Russian Federation in 2020: State Report; Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). – Moscow : Russia, 2021. – P. 256.

233. FibroScan&FibroMeter. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.delrus.ru/catalog/gastroenterologiya-diagnostika-reabilitatsiya/gastroenterologiya/apparaty-dlya-elastografii/201064-apparat-dlya-neinvazivnogo-opredeleniya-stepeni-fibroza-pecheni-fibroscan-530-compact-s-datch/> (дата обращения: 16.01.2020).

234. FibroScan&FibroMeter Clinical Handbook Main publications by etiologies & applications, 2017. 49. - Electronic text // FibroMeter :[website]. – URL: www.echosens.com (дата обращения: 16.01.2020).

235. Forns, X. Sustained Virologic Response Predicts Fibrosis Regression Measured by Fibrotest in HCV-Infected Patients / X. Forns, TM. Welzel, E. Cohen[et al.] // J Hepatol. – 2016. – 64(2). – P.829-30.

236. Garrido-Esteba, M. Co-infections, comorbidities, and alcohol or other substances abuses in chronic hepatitis C-related hospitalisations in Spain / G-E. Macarena, R. Herruzo, J Flores-Herrera // Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Jan 19. – S0210-5705(22)00005-X. – ISSN DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.01.002.

237. Giannini, E. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease / E. Giannini, D. Risso, F. Botta[et al.] // Arch. Intern. Med. - 2003 Jan 27. - №163(2). - P.218–224.

238. Global hepatitis report, 2017. [Geneva, Switzerland]: World Health Organization; 2017. – Electronic text //WHO.in : [website]. – URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (датаобращения 15.04.2020).

239. Goral, V. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis / V. Goral, M. Simsek, N. Mete // World J Gastroenterol. – 2010. – №16. – P.1639–1643.

240. Gountas, I. Health-economic evaluation of fast-track hepatitis C micro-elimination program among people who inject drugs receiving oral substitution therapy in the hellenic organization against drugs (TITYUS PROGRAM). / I. Gountas, O. Anagnostou, E. Petroulaki[[et al.] //Hepatology. – 2021. – 74. – P. 591A–592A.

241. Hagan, H. Des Jarlais D. C. A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. / H.Hagan, E. R.Pouget, // The Journal of infectious diseases. — 2011. — Vol. 204, no. 1. — P. 74—83.

242. Hamada, H. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C / H. Hamada, H. Yatsushashi, K.Yano[et al.] //Cancer. – 2002. – 95.– P.331–339.

243. Hametner, S. Gastroenterology and Hepatology, Elisabeth Hospital, Linz, Austria. Regression of fibrosis in HCV patients treated with direct acting antivirals (DAAs). / S. Hametner, R. Schwarzer, A. Ziahehabi[et al.] //J Hepatol. – 2016. – 64(1). –P.958.

244. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014. /Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases// J Hepatol. – 2014. –Vol. 6, no.3. – P.642–659.

245. Hernandez-Gea, V. Pathogenesis of Liver Fibrosis/ V. Hernandez-Gea, Scott L. Friedman// Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. – 2011. – № 6. – P.425–456.

246. Herta T, Berg T. COVID-19 and the liver – Lessons learned / T. Herta, T. Berg. // Liver Int. – 2021. – 41(Suppl. 1). - P.1–8.

247. Himoto, T. Current Trends of Essential Trace Elements in Patients with Chronic Liver Diseases. / T. Himoto, T. Masaki. // Nutrients. – 2020. – Jul.14. –12(7). – P.2084.

248. Hino, K. Mitochondrial damage and iron metabolic dysregulation in hepatitis C virus infection /K. Hino , S. Nishina , K. Sasaki , Y. Hara // Free Radic Biol Med. – 2019. –Mar.133. – 193-199.

249. Houghton, M. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease / M. Houghton, A. Weiner, J. Han, G. Kuo, Q.L. Choo // Hepatology. – 1991. – V.14. – P.381-388.

250. Howell, J. Aiming for the elimination of viral hepatitis in Australia, New Zealand, and the Pacific Islands and Territories: Where are we now and barriers to meeting. World Health Organization

targets by 2030 / J. Howell, A. Pedrana, B.C. Cowie[et al.] //National Library of Medicine. – 2019. – №. 34. – P. 40–48.

251. Ioannou GN, Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C / G.N. Ioannou, P.K.Green, L.A. Beste[et al.] // J. Hepatol. – 2018. – 69. – P.1088-1098.

252. Isakov V. et al. Liver International. 2021; 00: 1-6. - Electronic text// URL: [\(researchgate.net\)](http://Liver International (researchgate.net))(датаобращения 29.05.2022)

253. Isakov, V. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective / V. Isakov, D. Nikityuk // Viruses. – 2022. – №14 (4). – P.790. ISSN DOI: 10.3390/v14040790.

254. Isakov, V. Is elimination of hepatitis C virus realistic by 2030: Eastern Europe/ V. Isakov, V. Tsyrkunov, D. Nikityuk // Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver. - 2021. - №41 (1). – P. 50–55.

255. Kanwal, F. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. / F. Kanwal, J. Kramer, SM. Asch//Hepatology. – 2020. –71. – P.44-55.

256. Kaprin, A.D. Hertsen P. Moscow Oncology Research Institute. Malignant Neoplasms in Russia in 2018 (Incidence and Mortality) / A.D. Kaprin, V.V Starinsky, G.V. P'etrova[et al.] // P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute: Moscow, Russia, 2019. – P.250.

257. Kirzhanova, V.V. Narcology Service in Russia in 2018–2019: Analytical Report; Serbsky National Medical Research Centre: / V.V. Kirzhanova, N.I. Grigorova, E.N. Bobkov, V.N. Kirzhanov. – Moscow, Russia, 2020 – P. 194.

258. Labenz,C. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany / C. Labenz, Y. Huber, E. Kalliga[et al.] //Aliment Pharmacol Ther. – 2018. – 48(10). – p.1109-1116.

259. Lampertico, P. Correction to: Real-World Clinical Practice Use of 8-Week Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naïve Patients with Compensated Cirrhosis. / P. Lampertico, S. Mauss, M. Persico[et al.]//Adv Ther. – 2020. – ISSN DOI:10.1007/s12325-020-01482-z

260. Lens, S. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension / S. Lens, A. Baiges, E. Alvarado-Tapias[et al.]// J. Hepatol. – 2020. – №73(6) – P.1415–1424.

261. Li, D.K.The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: an ERCHIVES study / D.K.Li, Y. Ren, D.S. Fierer[et al.] //Hepatology . – 2018. –67. –P.2244-2253.

262. Liang, T. J. Current and future therapies for hepatitis C virus infection / T. J. Liang, M. G. Ghany // The New England journal of medicine. — 2013. — Vol. 368, № 20. — P. 1907—1917.

263. Liguori I. Oxidative stress, aging, and diseases / I. Liguori, G. Russo, F. Curcio[et al.] // Clinical interventions in aging. – 2018. - №13. – P. 757-772.
264. Lin, Y. Selenium Status in Patients with Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Lin, F. He, Sh. Lian[et al.] // Nutrients. – 2022 Feb 23. – Vol.14, №5. – P.952.
265. Lopez-Larramona, G., Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease / G. Lopez-Larramona, A. Lucendo, S. Gonzalez-Castillo[et al.] //World J Hepatol. – 2011. – Vol. 3 – №12. – P. 300 – 307.
266. Mahale, P.The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection / P. Mahale, EA. Engels, R. Li[et al.] // Gut 2018– 67. – P.553-561.
267. Mandel, E. Decreased hepatitis B and C testing in Ontario, Canada during the first wave of the COVID-19 pandemic / E. Mandel, A. Peci, K. Cronin[et al.] //J. Hepatol. –2021. – 75. –P.659.
268. Mandorfer, M. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interfer- on-free therapy. / M. Mandorfer, K. Kozbial, P. Schwabl[et al.]//Hepatology. – 2020. – Mar. – 71(3). – P.1023-1036.
269. Marjot, T. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. / T. Marjot, A.M. Moon, J.A. Cook[et al.] // Journal of Hepatology – 2021. – Research article volume – 74(3). – P.567-577.
270. Mauro, E. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C/ E.Mauro, G. Crespo, C. Montironi[et al.]// Hepatology . – 2018. – May.67(5). – P.1683-1694.
271. Moon, A.M. Hepatitis C eradication with directacting antivirals reduces the risk of variceal bleeding / A.M. Moon, P.K. Green, D.C. Rockey[et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2020. – №51(3). – P.364–373.
272. Natural History of Hepatitis C Infection. Editor David H. Spach, MD. – Eelectronic text // HepatitisC.uw : [website]. -URL:<https://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all> June 19, 2022. (дата обращения 19.10.2022)
273. Negro, F. Extra- hepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C / F. Negro, D. Forton, A. Craxi, M.S. Sulkowski, J.J. Feld, M.P. Manns // Gastroenterology. - 2015. – Vol. 149. – P. 1345-1360.
274. Nelson, P. K.,Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews / P. K.Nelson, B. M.Mathers, B.Cowie [et al.] // Lancet — 2011. — №9791 (378). — P. 571—583.
275. Nicot, F. Liver biopsy in modern medicine // Occult hepatitis C virus infection: Where are we now? — 2004.

276. Nozuma, S. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and cellular immune response in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis / S. Nozuma, R. Kubota, S. Jacobson // *J Neurovirol.* – 2020. - №26(5). -P. 652–663. .

277. Oey, R.C. Identification and prognostic impact of malnutrition in a population screened for liver transplantation / R.C. Oey, P. Aarts, N.S. Erler[et al.] // *Clin Nutr ESPEN.* – 2020. –Vol.36. – P.36–44.

278. Pawlotsky, J-M. EASL recommendations on treatment of hepatitis C / J-M Pawlotsky., F. Negro, A. Aghemo[et al.] //Final update of the series *Journal of Hepatology.* – 2020. – P. 1–49.

279. Poynard, T. PANFIBROSIS Group A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases / T. Poynard, P. Mathurin, C. Lai[et al.]// *J Hepatol.* - 2003 Mar. - Vol.38, №3. – P. 257-65.

280. Puigvehí, M. Impact of sustained virological response with DAAs on gastroesophageal varices and Baveno criteria in HCV-cirrhotic patients. / M. Puigvehí, M.C. Londoño, X. Torras[et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2020. – №55(2) – P.205–216.

281.Qiao,L. Short-term Dietary Selenium Deficiency Induced Liver Fibrosis by Inhibiting the Akt/mTOR Signaling Pathway in Rats / L. Qiao, X. Lin, Y. Zhao[et al.]// *Biological trace element research.* – 2022. – Oct 25.

282. Read, S. A. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection / S. A. Read, G. Parnell, D. Booth[et al.]// *Journal of viral hepatitis.* – 2018 May. – Vol.25, №5. – P. 491-501.

283. Redza-DutorDOIr, M. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species / M. Redza-DutorDOIr, D. A. Averill-Bates // *Biochimica et biophysica acta.* – 2016. - №1863(12). - P.2977-2992.

284. Rosen, H. R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection/ H. R. Rosen // *The New England journal of medicine.* — 2011. — Vol. 364, № 25. — P. 2429—2438.

285. Sarrazin, C. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies / C. Sarrazin, V. Isakov, E.S. Svarovskaia [et al.]// *Clin Infect Dis.* - 2017. - Vol.64. -P.44-52.

286. Schwarz, M. Directly observed therapy for hepatitis C alongside opioid agonist therapy as an effective microelimination strategy for PWIDs with a high risk for non-adherence in Vienna, Austria / M. Schwarz, A. Schütz, C. Schwanke, C. Schmidbauer[et al.] // *J. Hepatol.* – 2021. Vol.75. – P.800.

287. SECURE-Cirrhosis COVID-HEP Combined Update. July 5, 2020. – URL: <https://covidcirrhosis.web.unc.edu/files/2020/07/Weekly-Data-Update-5-July-2020.pdf>(дата обращения 29.05.2022)

288.Sepanlou, S.G. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2017 / S.G. Sepanlou, S. Safiri, C. Bisignano, K.S. Ikuta[et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. – Vol.5. – P. 245-266.

289. Shield, K.D. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis / K.D. Shield, C. Marant Micallef, C. de Martel // *Eur J Epidemiol*. – 2018.Mar. – Vol.33, №3. – P. 263-274.

290. Shiffman, M. L. Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health / M. L. Shiffman, N.T. Gunn // *Liver International*. 2017. – Vol.37, Suppl.1. - P.13-18.

291. Sicras-Mainar, A. Potential interactions between pangenotypic direct-acting antivirals and concomitant cardiovascular therapies in patients with chronic hepatitis C virus infection / A. Sicras-Mainar, R. Morillo-Verdugo // *Journal of international medical research*. – 2020 Oct. – Vol.48, №10 – P.1-10.

292. Silva, I.S. Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: clinical and histological study / I.S. Silva, R.M. Perez, P.V. Oliveira, M.I. Cantagalo et al. // *J. Gastroenterol Hepatol*. – 2005. – Vol.20, №2. – P.243-248.

293. Sriphoosanaphan, S. Changes in hepatic fibrosis and vitamin D levels after viral hepatitis C eradication using direct-acting antiviral therapy / S. Sriphoosanaphan, K. Thanapirom, S. Suksawatamnuay, et al. // *BMC Gastroenterol*. – 2020. – №20 (1). – P. 346.

294. Teti, E. Dasabuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Ribavirin in Patients with HIV-HCV Coinfection: Real Life Interim Analysis of an Italian Multicentre Compassionate Use Program / E. Teti, A. Ricciardi, A. Antinori, M. Galli[et al.] // *J Hepatol*. – 2016. – Vol. 64, №2. – P.763.

295. Thibault, R., ESPEN guideline on hospital nutrition / R. Thibault, O. Abbasoglu, E. Ioannou[et al.]// *Clinical Nutrition*. – 2021. - №40. – P.5684–5709.

296. Tokuchi, Y. Possible correlation between increased serum free carnitine levels and increased skeletal muscle mass following HCV eradication by direct acting antivirals / Y. Tokuchi, S. Goki, K. Megumi[et al.] // *Scientific reports*. – 2021 Aug.16. – Vol.16, №1. – P. 16616.

297. Trickey A. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: A modelling study / A. Trickey, H. Fraser, A.G. Lim, A. Peacock[et al.]// *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. – 2019. – Vol.4. – P.435-444.

298. Vallet-Pichard, A. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infection. comparison with liver biopsy and fibrotest / A. Vallet-Pichard, V. Mallet, B. Nalpas, V. Verkarre[et al.]// *Hepatology*. – 2016. – Vol. 46, №1. – P.32-36.

299. Van Dronkelaar, C. The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older

Adults: A Systematic Review / van Dronkelaar C., van Velzen A., Abdelrazek M. [et al.] // J Am Med Dir Assoc. – 2018. – Vol. 19, №1. – P.6-11.

300.Wedemeyer, H. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis / H. Wedemeyer, A. Craxi, E. Zuckerman, D. Dieterich, R. Flisiak, S.K. Roberts[et al.] // J Viral Hepat. – 2017. – Vol.24. – P.926-943.

301.Wen, D. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A meta-analysis / D. Wen, X. Du, J.Z. Dong, C.S. Ma // Eur J Intern Med. – 2019 May. – Vol.63. – P. 69-73.

302.WHO International Agency for Research on Cancer, editor. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100: A review of human carcinogens. Part B: Biological agents. Lyon: 2012. -Electronic text //Researchgate : [website]. - URL: <https://www.researchgate.net/journal/Liver-International-1600-0676/6>(дата обращения 26.12.2021)

303.Yamane D. FADS2-dependent fatty acid desaturation dictates cellular sensitivity to ferroptosis and permissiveness for hepatitis C virus replication / D. Yamane, Y. Hayashi, M. Matsumoto[et al.] // Cell Chem Biol. – 2022 May.19 – Vol. 29, №5. – P.799-810.

304. Younossi Z.M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden / Z.M. Younossi, H. Park, L. Henry[et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, №7. – P. 1599–1608.

305. Zaltron, S. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. (англ.) / S.Zaltron, L. C.Biasi Baiguera, F.Castelli // BMC infectious diseases. — 2012. — Vol. 12 Suppl 2. — P. 2. -12.

306. Zamor, P.J. High Sustained Virologic Response Rates of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients With Dosing Interruption or Suboptimal Adherence / P.J. Zamor, A., Brown, D.E. Dylla, J.F. Dillon[et al.]// J Gastroenterol. – 2021 Sep.1. – Vol.116, №9. – P. 123.

307. Znaor, A. Cancer surveillance in northern Africa, and central and western Asia: challenges and strategies in support of developing cancer registries / A. Znaor, S. Eser, H. Anton-Culver[et al.] // Lancet Oncol. – 2018 Feb. – Vol.19, №2. – P.85-92.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Таблица 1 – Сопутствующие заболевания у пациентов с хроническим гепатитом С, получившим курс противовирусной терапии

Система	Нозология	ДСВ; ОБМ + ПВТ/р			ГЛЕ + ПИБ		
		Мужчины (n = 98) 437*	Женщины (n = 89) 415*	Общее (n = 187) 892*	Мужчины (n = 66) 321*	Женщины (n = 45) 293*	Общее (n = 111) 614*
Кровообращения	Артериальная гипертензия	48 (10,98%)	46 (11,08%)	94 (10,54%)	10 (3,11%)	22 (7,51%)	32 (5,12%)
	Мерцательная аритмия	2 (0,46%)		2 (0,22%)			
	Фибрилляция предсердий	1 (0,23%)	1 (0,24%)	2 (0,22%)	1 (0,31%)	1 (0,34%)	2 (0,33%)
	Хроническая сердечная недостаточность	11 (2,52%)	12 (2,89%)	23 (2,58%)	9 (2,8%)	15 (5,12%)	24 (3,91%)
	Митральный порок	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Протезирование клапана	3 (0,69%)	1 (0,24%)	4 (0,45%)	1 (0,31%)	1 (0,34%)	2 (0,33%)
	Инфаркт миокарда в анамнезе	1 (0,23%)		1 (0,11%)	3 (0,93%)	2 (0,68%)	5 (0,81%)
	Атеросклероз	6 (1,37%)		6 (0,67%)	1 (0,31%)	1 (0,34%)	2 (0,33%)
	Стенокардия	2 (0,46%)	2 (0,48%)	4 (0,45%)	2 (0,62%)	3 (1,02%)	5 (0,81%)
	Экстрасистолия	1 (0,23%)	1 (0,24%)	2 (0,22%)			
	Ишемическая болезнь сердца	3 (0,69%)	2 (0,48%)	5 (0,56%)	5 (1,56%)	4 (1,37%)	9 (1,47%)

	Миокардиодистрофия		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Стентирование	1 (0,23%)		1 (0,11%)	1 (0,31%)	1 (0,34%)	2 (0,33%)
	Ангиопатия		1 (0,24%)	1 (0,11%)		3 (1,02%)	3 (0,49%)
	Хроническая ревматическая болезнь сердца					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Гипертрофия левого желудочка	3 (0,69%)	1 (0,24%)	4 (0,45%)		1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Гипертоническое сердце		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Диастолическая дисфункция	1 (0,23%)	1 (0,24%)	2 (0,22%)			
	Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Недостаточность клапана	1 (0,23%)		1 (0,11%)	1 (0,31%)	1 (0,34%)	2 (0,33%)
	Блокада ножки пучка Гиса	2 (0,46%)		2 (0,22%)	1 (0,31%)		1 (0,16%)
	AV –блокада	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Реконструкция левого желудочка					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Тромбэктомия					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Постинфарктный кардиосклероз					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Тахикардальный синдром					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Дислипидемия	23 (5,26%)	23 (5,55%)	46 (5,16%)	13 (4,05%)	6 (2,05%)	19 (3,09%)
ИТОГО		112 (25,63%)	93 (22,41%)	205 (22,98%)	48 (14,95%)	66 (22,53%)	114 (18,57%)

Пищеварительная	Эзогастроуденит	35 (8,0%)	31 (7,47%)	66 (7,4%)	28 (8,72%)	20 (6,83%)	48 (7,82%)
	Панкреатит	12 (2,75%)	12 (2,89%)	24 (2,7%)	6 (1,87%)	5 (1,71%)	11 (1,79%)
	Липоматоз поджелудочной железы		1 (0,24%)	1 (0,11%)	1 (0,31%)	2 (0,68%)	3 (0,49%)
	Панкреонекроз в анамнезе				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Полипоз желудка		2 (0,48%)	2 (0,22%)			
	Недостаточность кардии	8 (1,83%)	5 (1,2%)	13 (1,46%)	12 (3,74%)	3 (1,02%)	15 (2,44%)
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	12 (2,75%)	11 (2,65%)	23 (2,58%)	16 (4,98%)	7 (2,39%)	23 (3,75%)
	Дуоденогастральный рефлюкс	4 (0,92%)	6 (1,45%)	10 (1,12%)	10 (3,11%)	9 (3,07%)	19 (3,09%)
	Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	1 (0,23%)	1 (0,24%)	2 (0,22%)	1 (0,31%)	1 (0,34%)	2 (0,33%)
	Эзофаготомия					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Рубцовое сужение пищевода					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Гастропатия	2 (0,46%)	6 (1,45%)	8 (0,9%)	11 (3,43%)	8 (2,73%)	19 (3,09%)
	Язва желудка	4 (0,92%)		4 (0,45%)			
	Язва двенадцатиперстной кишки	4 (0,92%)	2 (0,48%)	6 (0,67%)	2 (0,62%)	1 (0,34%)	3 (0,49%)
	Анастомозит (опер желудок+ДПК)	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Холецистит/ЖКБ	19 (4,35%)	21 (5,06%)	40 (4,48%)	10 (3,11%)	11 (3,75%)	21 (3,42%)
	Холестероз желчного пузыря				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Полип желчного пузыря	8 (1,83%)	6 (1,45%)	14 (1,6%)	5 (1,56%)	3 (1,02%)	8 (1,3%)

	Холицистэктомия		1 (0,23%)	1 (0,24%)	2 (0,22%)		1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Киста печени		2 (0,46%)	1 (0,24%)	3 (0,34%)			
	Гемангиома печени		3 (0,69%)	2 (0,48%)	5 (0,56%)			
	Синдром раздраженного кишечника		1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Вентральная грыжа		1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Хронический вирусный гепатит В		2 (0,46%)		2 (0,22%)			
	Неалкогольная жировая болезнь печени	1 ст	10 (2,29%)	7 (1,69%)	17 (1,91%)	7 (2,18%)	8 (2,73%)	15 (2,44%)
		2 ст	22 (5,03%)	21 (5,06%)	43 (4,82%)	13 (4,05%)	11 (3,75%)	24 (3,91%)
		3 ст	14 (3,2%)	11 (2,65%)	25 (2,8%)	6 (1,87%)	2 (0,68%)	8 (1,3%)
	Варикозно расширенные вены пищевода		2 (0,46%)	3 (0,72%)	5 (0,56%)	9 (2,8%)	4 (1,37%)	13 (2,12%)
Портальная гипертензия		2 (0,46%)	3 (0,72%)	5 (0,56%)	10 (3,11%)	5 (1,71%)	15 (2,44%)	
ИТОГО			170 (38,9%)	153 (36,87%)	323 (36,21%)	149 (46,42%)	103 (35,15%)	252 (41,04%)
Органы дыхания	Бронхиальная астма		4 (0,92%)	5 (1,2%)	9 (1,01%)	1 (0,31%)	1 (0,34%)	2 (0,33%)
	Эмфизема		2 (0,46%)		2 (0,22%)			
	Пневмосклероз		2 (0,46%)		2 (0,22%)	1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Хронический бронхит		1 (0,23%)		1 (0,11%)		1 (0,34%)	1 (0,16%)

	Хроническая обструктивная болезнь легких		1 (0,24%)	1 (0,11%)	1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Саркоидоз легких					1 (0,34%)	1 (0,16%)
ИТОГО		9 (2,06%)	6 (1,45%)	15 (1,68%)	3 (0,93%)	3 (1,02%)	6 (0,97%)
Нервная	Мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Компрессионно-корешковый синдром	1 (0,23%)	1 (0,24%)	2 (0,22%)	2 (0,62%)		2 (0,33%)
	Вялый тетрапарез	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Гемипарез/ парапарез	1 (0,23%)	2 (0,48%)	3 (0,34%)	1 (0,31%)	1 (0,34%)	2 (0,33%)
	Эссенциальный синдром					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Инсульт в анамнезе	2 (0,46%)	1 (0,24%)	3 (0,34%)		2 (0,68%)	2 (0,33%)
	Черепно-мозговая травма в анамнезе	2 (0,46%)		2 (0,22%)			
	Позвоночно-спинномозговая травма в анамнезе		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Вестибуло-мозжечковый синдром		2 (0,48%)	2 (0,22%)		3 (1,02%)	3 (0,49%)
	Энцефалопатия различного генеза	5 (1,14%)	2 (0,48%)	7 (0,78%)	4 (1,25%)	10 (3,41%)	14 (2,28%)
	Эпилепсия		1 (0,24%)	1 (0,11%)		1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Органическое психотическое расстройство				1 (0,31%)		1 (0,16%)

	Грыжа/протрузия диска позвоночника	2 (0,46%)	4 (0,96%)	6 (0,67%)	1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Полинейропатия/диабетическая нейропатия		1 (0,24%)	1 (0,11%)		4 (1,37%)	4 (0,65%)
	Судорожный синдром				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Артерио-венозная мальформация				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Аневризма сосудов головного мозга				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Субарахноидальное кровоизлияние в анамнезе				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Последствия перинатальной патологии	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Синдром вегетативной дисфункции, когнитивное снижение	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Псевдобульбарный синдром		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Невропатия лицевого нерва справа					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Менингиома					1 (0,34%)	1 (0,16%)
ИТОГО		17 (3,89%)	16 (3,86%)	33 (3,7%)	13 (4,05%)	24 (8,19%)	37 (6,03%)
Психические расстройства	Шизофрения					1 (0,34%)	
ИТОГО						1 (0,34%)	1 (0,16%)

Мочеполовая система	Аденома простаты	2 (0,46%)		2 (0,22%)			
	Аденомиоз		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Эндомитриоз		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Миома		4 (0,96%)	4 (0,45%)			
	Поликистоз яичника		3 (0,72%)	3 (0,34%)			
	Киста почки	3 (0,69%)		3 (0,34%)	2 (0,62%)	2 (0,68%)	4 (0,65%)
	Поликистоз почек	1 (0,23%)	1 (0,24%)	2 (0,22%)	1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Хроническая болезнь почек		1 (0,24%)	1 (0,11%)	4 (1,25%)	1 (0,34%)	5 (0,81%)
	Гемодиализ				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Цистит		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Пиелонефрит	2 (0,46%)	6 (1,45%)	8 (0,9%)	2 (0,62%)	3 (1,02%)	5 (0,81%)
	Гломерулонефрит				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Недержание мочи		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Мочекаменная болезнь	7 (1,6%)	3 (0,72%)	10 (1,12%)	11 (3,43%)	3 (1,02%)	14 (2,28%)
	Уретрит				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Бужирование уретры		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Единственная почка		2 (0,48%)	2 (0,22%)			
	Тубулоинтерстициальный нефрит				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Состояние после ампутации матки с придатками					1 (0,34%)	1 (0,16%)

	Мочесолевой диатез				1 (0,31%)		1 (0,16%)
ИТОГО		15 (3,43%)	25 (6,02%)	40 (5,48%)	25 (7,79%)	10 (3,41%)	35 (5,7%)
Кожа	Псориаз	3 (0,69%)	1 (0,24%)	4 (0,45%)	1 (0,31%)		1 (0,16%)
ИТОГО		3 (0,69%)	1 (0,24%)	4 (0,45%)	1 (0,31%)		1 (0,16%)
Глаза	Операция на глаза в анамнезе	3 (0,69%)	1 (0,24%)	4 (0,45%)			
	Отслойка сетчатки		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Атрофия зрительного нерва		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Глаукома	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Миопия	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Косоглазие	2 (0,46%)		2 (0,22%)			
	Амблиопия правого глаза				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Астигматизм				1 (0,31%)		1 (0,16%)
	Нистагм горизонтальный				1 (0,31%)		1 (0,16%)
ИТОГО		7 (1,6%)	3 (0,72%)	10 (1,12%)	3 (0,93%)		3 (0,49%)
Костно-мышечная система	Болезнь Бехтерева	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Остеоартроз	1 (0,23%)	4 (0,96%)	5 (0,64%)		1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Теносиновиит	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Псориатический артрит	1 (0,23%)		1 (0,11%)			
	Ампутация нижней конечности	1 (0,23%)		1 (0,11%)			

	Имплант позвонка		2 (0,48%)	2 (0,22%)			
	Остеохондроз	6 (1,37%)	6 (1,45%)	12 (1,35%)	2 (0,62%)	2 (0,68%)	4 (0,65%)
	Остеопароз		1 (0,24%)	1 (0,11%)		1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Ревматоидный артрит					1 (0,34%)	1 (0,16%)
	Распространенный остеодеструктивный процесс вследствие миеломы					1 (0,34%)	1 (0,16%)
ИТОГО		11 (2,52%)	13 (3,13%)	24 (2,69%)	2 (0,62%)	6 (2,05%)	8 (1,3%)
Эндокринная	Сахарный диабет	2 (0,46%)	7 (1,69%)	9 (1,01%)	7 (2,18%)	11 (3,75%)	18 (2,93%)
	Нарушение толерантности к углеводам	13 (2,97%)	11 (2,65%)	24 (2,69%)	15 (4,67%)	6 (1,06%)	21 (3,42%)
	Пред/Ожирение	71 (16,25%)	60 (14,46%)	131 (14,69%)	49 (15,26%)	37 (12,63%)	86 (14,0%)
	Мастопатия		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Гипотиреоз		3 (0,72%)	3 (0,34%)		3 (1,02%)	3 (0,49%)
	Эутироз		2 (0,48%)	2 (0,22%)		2 (0,68%)	2 (0,33%)
	Узловой зоб		3 (0,72%)	3 (0,34%)		5 (1,71%)	5 (0,81%)
	Гиперпаратиреоз		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Аутоиммунный тиреоидит		3 (0,72%)	3 (0,34%)		2 (0,68%)	2 (0,33%)
	Гипотериидизм		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Тиреотоксикоз					1 (0,34%)	1 (0,16%)

ИТОГО		86 (19,68%)	92 (22,17%)	178 (19,96%)	71 (22,11%)	67 (22,87%)	138 (22,48%)
ВИЧ-инфекция		7 (1,6%)	4 (0,96%)	11 (1,23%)	1 (0,31%)		1 (0,16%)
ИТОГО		7 (1,6%)	4 (0,96%)	11 (1,23%)	1 (0,31%)		1 (0,16%)
Новообразования	Онкология в анамнезе		3 (0,72%)	3 (0,34%)	4 (1,25%)	7 (2,39%)	11 (1,79%)
ИТОГО			3 (0,72%)	3 (0,34%)	4 (1,25%)	7 (2,39%)	11 (1,79%)
Болезни крови и кроветворных органов	Болезнь Верльгофа		1 (0,24%)	1 (0,11%)			
	Анемия		5 (1,2%)	5 (0,56%)	1 (0,31%)	6 (2,05%)	7 (1,14%)
ИТОГО			6 (1,45%)	6 (0,67%)	1 (0,31%)	6 (2,05%)	7 (1,14%)

*Число заболеваний в каждой группе пациентов

Таблица 2 – Динамика биохимических показателей пациентов со стадией фиброза F1 по шкале METAVIR, получивших препарат ДСВ; ОБМ + ПВТ/р

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 –я неделя	Окончание терапии	р	Старт терапии	4-я неделя	Окончание терапии	р
Общий билирубин, мкмоль/л	19,77 ± 12,08	15,81 ± 12,21	14,4 ± 9,04	<0,05	13,16 ± 6,36	17,05 ± 13,01	14,76 ± 15,59	>0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,60 ± 2,41	3,96 ± 2,14	3,36 ± 2,14	>0,05	2,99 ± 1,18	3,65 ± 2,14	3,38 ± 3,24	>0,05
АЛТ, ед/л	78,83 ± 146,64	20,28 ± 8,77	15,05 ± 4,86	<0,05	81,01 ± 122,26	16,66 ± 5,16	13,03 ± 4,18	<0,05
АСТ, ед/л	41,74 ± 39,85	20,1 ± 5,89	17,43 ± 3,51	<0,05	52,31 ± 59,58	17,87± 4,21	16,98 ± 4,11	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,02 ± 0,48	4,37 ± 0,49	4,54 ± 0,6	<0,05	4,92 ± 0,96	4,18 ± 0,57	4,43 ± 0,46	>0,05
ГГТП, ед/л	63,33 ± 40,22	–	20,75 ± 6,11	<0,05	44,63 ± 56,23	–	15,56 ± 4,06	<0,05
ЩФ, ед/л	136,98 ± 80,77	–	187,54 ± 51,32	<0,05	78,21 ± 34,95	–	155,46 ± 81,34	<0,05
Альбумин, г/л	47,48 ± 4,34	–	45,17 ± 3,14	<0,05	45,93 ± 3,75	–	42,71 ± 3,06	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	94,43 ± 15,41	99,62 ± 11,78	102,93 ± 16,01	>0,05	83,32 ± 15,01	89,75 ± 8,34	97,51 ± 15,08	<0,05
Холестерин, ммоль/л	5,02 ± 1,84		4,96 ± 1,16	>0,05	4,58 ± 0,78		5,54 ± 0,92	<0,05
Протромбин по Квику, %	89,16 ± 15,61	93,5 ± 16,13	95,65 ± 13,13	>0,05	94,06 ± 14,0	96,61 ± 25,74	105,9 ± 11,39	<0,05

Обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир.

Таблица 3 – Динамика биохимических показателей пациентов со стадией фиброза F2 по шкале METAVIR, получивших препарат ДСВ; ОБМ + ПВТ/р

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	р	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	р
Общий билирубин, мкмоль/л	15,98 ± 6,8	14,6 ± 6,35	13,78 ± 5,74	>0,05	12,86 ± 4,84	13,25 ± 7,14	13,25 ± 8,29	>0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,72 ± 4,23	4,07 ± 1,9	3,53 ± 1,57	>0,05	4,3 ± 2,16	4,5 ± 3,53	6,23 ± 9,47	>0,05
АЛТ, ед/л	68,04 ± 62,12	19,02 ± 7,8	21,41 ± 33,31	<0,05	94,26 ± 111,89	17,02 ± 7,26	12,68 ± 3,31	<0,05
АСТ, ед/л	52,84 ± 51,2	21,19 ± 6,45	26,01 ± 31,70	<0,05	82,81 ± 129,6	20,12 ± 5,54	18,04 ± 5,33	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,52 ± 0,75	4,76 ± 0,88	4,98 ± 0,83	<0,05	4,93 ± 0,67	4,56 ± 0,66	4,45 ± 0,61	<0,05
ГГТП, ед/л	63,33 ± 40,22	–	20,75 ± 6,11	<0,05	39,85 ± 31,03	–	17,28 ± 6,59	<0,05
ЩФ, ед/л	135,75 ± 66,77	–	183,48 ± 46,44	<0,05	145,87 ± 75,49	–	208,54 ± 81,89	<0,05
Альбумин, г/л	48,64 ± 7,9	–	45,81 ± 3,41	>0,05	46,23 ± 7,88	–	44,51 ± 4,11	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	94,65 ± 14,54	103,85 ± 13,9	103,26 ± 13,27	<0,05	85,16 ± 17,44	91,78 ± 12,33	90,4 ± 16,08	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,08 ± 0,87	–	4,79 ± 1,0	>0,05	4,08 ± 0,85		4,77 ± 1,23	>0,05
Протромбин по Квику, %	83,19 ± 26,57	91,24 ± 16,34	99,84 ± 23,09	<0,05	87,54 ± 24,6	93,28 ± 21,25	93,10 ± 15,07	>0,05

Обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир.

Таблица 4 – Динамика биохимических показателей пациентов со стадией фиброза F3 по шкале METAVIR, получивших препарат ДСВ; ОБМ + ПВТ/р

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	p
Общий билирубин, мкмоль/л	14,79 ± 4,87	14,1 ± 6,5	15,42 ± 8,72	>0,05	14,25 ± 5,31	16,54 ± 12,01	16,20 ± 7,83	>0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,21 ± 1,98	3,85 ± 1,7	3,87 ± 2,15	>0,05	3,0 ± 1,56	5,35 ± 5,16	4,41 ± 1,92	>0,05
АЛТ, ед/л	73,60 ± 68,80	18,28 ± 8,75	18,30 ± 12,26	<0,05	67,46 ± 90,94	25,07 ± 26,56	19,01 ± 13,28	<0,05
АСТ, ед/л	57,55 ± 55,84	21,36 ± 6,41	20,64 ± 7,99	<0,05	53,19 ± 62,69	22,71 ± 10,40	19,54 ± 8,87	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,94 ± 1,15	4,66 ± 0,76	4,70 ± 0,6	>0,05	5,43 ± 1,0	5,26 ± 2,46	5,26 ± 2,02	<0,05
ГГТП, ед/л	67,3 ± 66,01	–	21,17 ± 10,55	<0,05	51,31 ± 50,99	–	19,65 ± 9,51	<0,05
ЩФ, ед/л	126,79 ± 58,108	–	172,97 ± 61,57	<0,05	134,12 ± 108,25	–	208,96 ± 73,62	<0,05
Альбумин, г/л	49,25 ± 8,21	–	46,83 ± 4,73	>0,05	45,86 ± 4,78	–	49,71 ± 27,26	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	98,56 ± 16,71	101,01 ± 14,22	101,23 ± 23,69	>0,05	87,38 ± 13,10	93,44 ± 15,76	93,21 ± 13,25	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,34 ± 0,88	–	5,46 ± 0,9	>0,05	4,75 ± 1,08		5,37 ± 1,35	>0,05
Протромбин по Квику, %	88,04 ± 13,32	87,29 ± 16,13	94,13 ± 18,84	>0,05	94,63 ± 18,64	94,76 ± 13,90	102,54 ± 15,36	<0,05

Обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир.

Таблица 5 – Динамика биохимических показателей пациентов со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR, получивших препарат ДСВ; ОБМ + ПВТ/р

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	р	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	р
Общий билирубин, мкмоль/л	16,86 ± 8,06	15,46 ± 8,84	15,37 ± 6,98	>0,05	14,89 ± 5,86	20,82 ± 15,43	20,42 ± 13,09	<0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	7,63 ± 5,87	4,03 ± 2,18	4,11 ± 1,43	>0,05	3,98 ± 1,77	6,18 ± 4,67	5,61 ± 3,74	<0,05
АЛТ, ед/л	122,88 ± 105,11	28,33 ± 18,89	22,43 ± 9,66	<0,05	75,5 ± 76,6	22,77 ± 13,4	18,84 ± 14,16	<0,05
АСТ, ед/л	96,05 ± 65,29	25,25 ± 9,16	23,15 ± 6,15	<0,05	74,48 ± 69,55	24,21 ± 9,37	22,74 ± 9,32	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,90 ± 1,61	5,01 ± 0,90	4,88 ± 0,55	<0,05	6,39 ± 2,62	5,43 ± 1,70	5,48 ± 1,71	<0,05
ГГТП, ед/л	126,53 ± 101,55	–	40,0 ± 36,61	<0,05	88,27 ± 122,86	–	19,92 ± 6,65	<0,05
ЩФ, ед/л	147,69 ± 71,93	–	208,98 ± 67,81	<0,05	143,3 ± 108,09	–	230,23 ± 112,67	<0,05
Альбумин, г/л	45,09 ± 4,6	–	45,43 ± 3,79	>0,05	44,25 ± 6,3	–	43,26 ± 4,40	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	89,0 ± 17,73	95,62 ± 14,8	101,27 ± 18,92	>0,05	78,28 ± 16,01	86,70 ± 16,69	86,11 ± 13,73	<0,05
Холестерин, ммоль/л	4,61 ± 1,23	–	4,81 ± 0,81	>0,05	4,25 ± 0,60		4,64 ± 1,29	>0,05
Протромбин по Квику, %	85,88 ± 25,08	90,64 ± 19,61	87,83 ± 20,64	>0,05	93,42 ± 14,64	88,65 ± 20,3	93,59 ± 24,06	>0,05

Обозначения: ДСВ – дасабувир; ОБМ – омбитасвир; ПВТ/Р – паритапревир/ритонавир.

Таблица 6 – Динамика биохимических показателей пациентов со стадией фиброза F1 по шкале METAVIR, получивших препарат ГЛЕ + ПИБ

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончан ие терапии	р	Старт терапии	4 неделя	Окончан ие терапии	р
Общий билирубин, мкмоль/л	12,15 ± 3,46	7,7 ± 2,49	9,72 ± 4,23	>0,05	14,01 ± 8,99	11,33 ± 4,2	13,91± 6,02	>0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,71 ± 0,78	3,0 ± 0,68	4,13 ± 1,99	>0,05	5,95 ± 2,97	3,83 ± 0,68	3,77 ± 0,72	>0,05
АЛТ, ед/л	79,67 ± 37,37	16,14 ± 5,55	17,33 ± 9,99	<0,05	34,83 ± 10,86	14,38 ± 4,58	10,9 ± 1,99	<0,05
АСТ, ед/л	54,6 ± 28,55	19,57 ± 3,67	19,4 ± 5,03	<0,05	25,75 ± 12,61	18,43 ± 1,15	15,23 ± 0,89	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,04 ± 0,83	4,57 ± 0,47	4,59 ± 0,65	>0,05	6,76 ± 3,48	5,17 ± 1,39	5,39 ± 1,5	>0,05
ГГТП, ед/л	41,23 ± 33,50	–	16,1 ± 3,94	<0,05	20,98 ± 11,8	–	12,75 ± 5,53	>0,05
ЩФ, ед/л	76,1 ± 32,3	–	131,91 ± 64,25	>0,05	70,0 ± 19,95	–	100,5 ± 18,04	>0,05
Альбумин, г/л	45,23 ± 4,5	–	45,3 ± 2,69	>0,05	44,28 ± 2,89	–	41,18 ± 1,93	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	180,16 ± 223,94*	156,71 ± 194,5*	294,51 ± 281,17*	>0,05	79,74 ± 9,08	67,45 ± 15,77	72,53 ± 26,61	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,5 ± 1,01	–	4,28 ± 1,07	>0,05	4,09 ± 1,29		4,01 ± 0,8	>0,05
Протромбин по Квику, %	104,53 ± 38,87	84,66 ± 23,16	93,52 ± 36,13	>0,05	115,13 ± 14,02	108,15 ± 26,12	106,63 ± 27,8	>0,05

*наличие в группе пациента с ХБП на гемодиализе.

Обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир.

Таблица 7 – Динамика биохимических показателей пациентов со стадией фиброза F2 по шкале METAVIR, получивших препарат ГЛЕ + ПИБ

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4-я неделя	Оконча ние терапии	p	Старт терапии	4- янеделя	Окончан ие терапии	p
Общий билирубин, мкмоль/л	16,91 ± 11,54	17,1 ± 16,14	16,31 ± 12,09	>0,05	19,95 ± 9,24	20,98 ± 19,49	18,83 ± 14,67	>0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,05 ± 3,01	4,4 ± 1,96	4,71 ± 2,37	>0,05	7,82 ± 5,52	5,35 ± 4,28	5,38 ± 3,61	>0,05
АЛТ, ед/л	95,32 ± 56,4	32,53 ± 22,16	32,53 ± 13,13	<0,05	66,47 ± 40,2	21,03 ± 6,64	19,77 ± 9,21	<0,05
АСТ, ед/л	49,7 ± 26,1	27,48 ± 12,26	24,59 ± 9,94	<0,05	59,28 ± 32,75	26,33 ± 6,47	23,07 ± 5,55	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,55 ± 1,13	4,94 ± 0,8	4,94 ± 0,55	>0,05	5,7 ± 1,92	5,75 ± 2,1	5,57 ± 2,62	>0,05
ГГТП, ед/л	54,62 ± 33,9	–	18,35 ± 5,45	<0,05	30,35 ± 19,92	–	17,67 ± 10,52	<0,05
ЩФ, ед/л	84,04 ± 32,4	–	139,68 ± 92,8	>0,05	73,58 ± 12,26	–	184,6 ± 108,6	<0,05
Альбумин, г/л	45,63 ± 3,99	–	43,7 ± 5,11	>0,05	43,4 ± 1,86	–	41,54 ± 2,32	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	82,26 ± 19,04	77,22 ± 17,3	86,75 ± 18,3	>0,05	77,83 ± 18,39	70,83 ± 10,26	64,67 ± 8,12	>0,05
Холестерин, ммоль/л	3,84 ± 0,72		4,15 ± 0,93	>0,05	4,57 ± 1,35		4,69 ± 0,77	>0,05
Протромбин по Квику, %	97,6 ± 17,1	105,43 ± 24,12	93,72 ± 27,86	>0,05	101,88 ± 6,07	91,73 ± 156,99	90,3 ± 13,35	>0,05

Обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир.

Таблица 8 – Динамика биохимических показателей пациентов со стадией фиброза F3 по шкале METAVIR, получивших препарат ГЛЕ+ПИБ

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	р	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	Р
Общий билирубин, мкмоль/л	15,45 ± 7,83	13,98 ± 6,15	13,84 ± 7,58	>0,05	16,71 ± 14,4	17,3 ± 11,25	12,73 ± 11,25	>0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,23 ± 3,59	2,33 ± 0,87	3,93 ± 1,39	>0,05	5,29 ± 2,83	4,59 ± 2,28	4,77 ± 3,04	>0,05
АЛТ, ед/л	129,11 ± 139,44	21,86 ± 10,67	18,88 ± 7,96	<0,05	85,56 ± 69,06	19,28 ± 18,83	17,57 ± 13,88	<0,05
АСТ, ед/л	86,92 ± 92,06	22,3 ± 6,28	19,73 ± 4,28	<0,05	72,69 ± 68,0	28,62 ± 30,37	24,87 ± 23,85	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,46 ± 1,05	4,92 ± 0,92	4,76 ± 0,98	>0,05	5,37 ± 1,51	5,04 ± 1,08	4,95 ± 0,94	>0,05
ГГТП, ед/л	54,27 ± 32,43	–	19,74 ± 7,79	≤0,01	46,21 ± 46,97	–	19,84 ± 20,6	>0,05
ЩФ, ед/л	115,99 ± 51,46	–	163,15 ± 81,65	>0,05	113,08 ± 62,15	–	139,28 ± 70,65	>0,05
Альбумин, г/л	45,66 ± 4,35	–	44,3 ± 3,49	>0,05	42,97 ± 2,89	–	41,45 ± 4,34	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	84,14 ± 12,42	89,86 ± 13,81	85,95 ± 26,44	>0,05	78,97 ± 14,54	75,5 ± 14,39	71,28 ± 16,56	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,2 ± 1,29		4,37 ± 1,02	>0,05	4,37 ± 0,68		4,33 ± 1,02	>0,05
Протромбин по Квику, %	89,71 ± 10,12	91,81 ± 24,41	97,06 ± 25,42	>0,05	95,33 ± 13,58	92,26 ± 34,12	89,61 ± 18,87	>0,05

Обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир.

Таблица 9 – Динамика биохимических показателей пациентов со стадией фиброза F4 по шкале METAVIR, получивших препарат ГЛЕ+ПИБ

Параметр	Мужчины				Женщины			
	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	р	Старт терапии	4 неделя	Окончание терапии	р
Общий билирубин, мкмоль/л	20,4 ± 17,21	16,53 ± 10,23	16,14 ± 10,5	>0,05	16,63 ± 8,85	18,38 ± 9,48	19,56 ± 12,73	>0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,01 ± 7,7	5,49 ± 4,22	6,18 ± 6,47	>0,05	7,27 ± 6,06	6,94 ± 5,35	7,08 ± 5,91	>0,05
АЛТ, ед/л	114,9 ± 103,05	35,66 ± 25,25	30,73 ± 20,05	≤0,01	78,47 ± 54,15	32,64 ± 18,09	25,17 ± 13,97	≤0,01
АСТ, ед/л	93,69 ± 68,65	36,16 ± 17,93	30,03 ± 12,58	≤0,01	83,25 ± 79,05	34,66 ± 16,11	28,71 ± 12,28	≤0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,68 ± 0,88	5,58 ± 1,89	5,49 ± 1,63	>0,05	5,73 ± 1,76	5,18 ± 1,77	5,38 ± 1,56	>0,05
ГГТП, ед/л	97,84 ± 81,68	–	36,18 ± 26,68	<0,05	87,4 ± 104,71	–	35,26 ± 46,45	<0,05
ЩФ, ед/л	130,1 ± 97,38	–	163,7 ± 83,59	>0,05	145,34 ± 74,99	–	205,8 ± 85,53	<0,05
Альбумин, г/л	42,48 ± 6,55	–	41,83 ± 5,9	>0,05	42,06 ± 4,69	–	39,75 ± 4,44	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	91,38 ± 19,72	90,73 ± 15,89	89,17 ± 17,63	>0,05	74,81 ± 13,06	75,03 ± 16,09	75,47 ± 16,42	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,58 ± 1,93		4,62 ± 2,36	>0,05	4,14 ± 0,87		3,98 ± 0,81	>0,05
Протромбин по Квику, %	84,5 ± 16,2	85,0 ± 24,2	74,1 ± 20,6	<0,05	93,9 ± 13,1	88,8 ± 25,7	87,9 ± 26,8	>0,05

Обозначения: ГЛЕ – глекапревир; ПИБ – пибрентасвир.

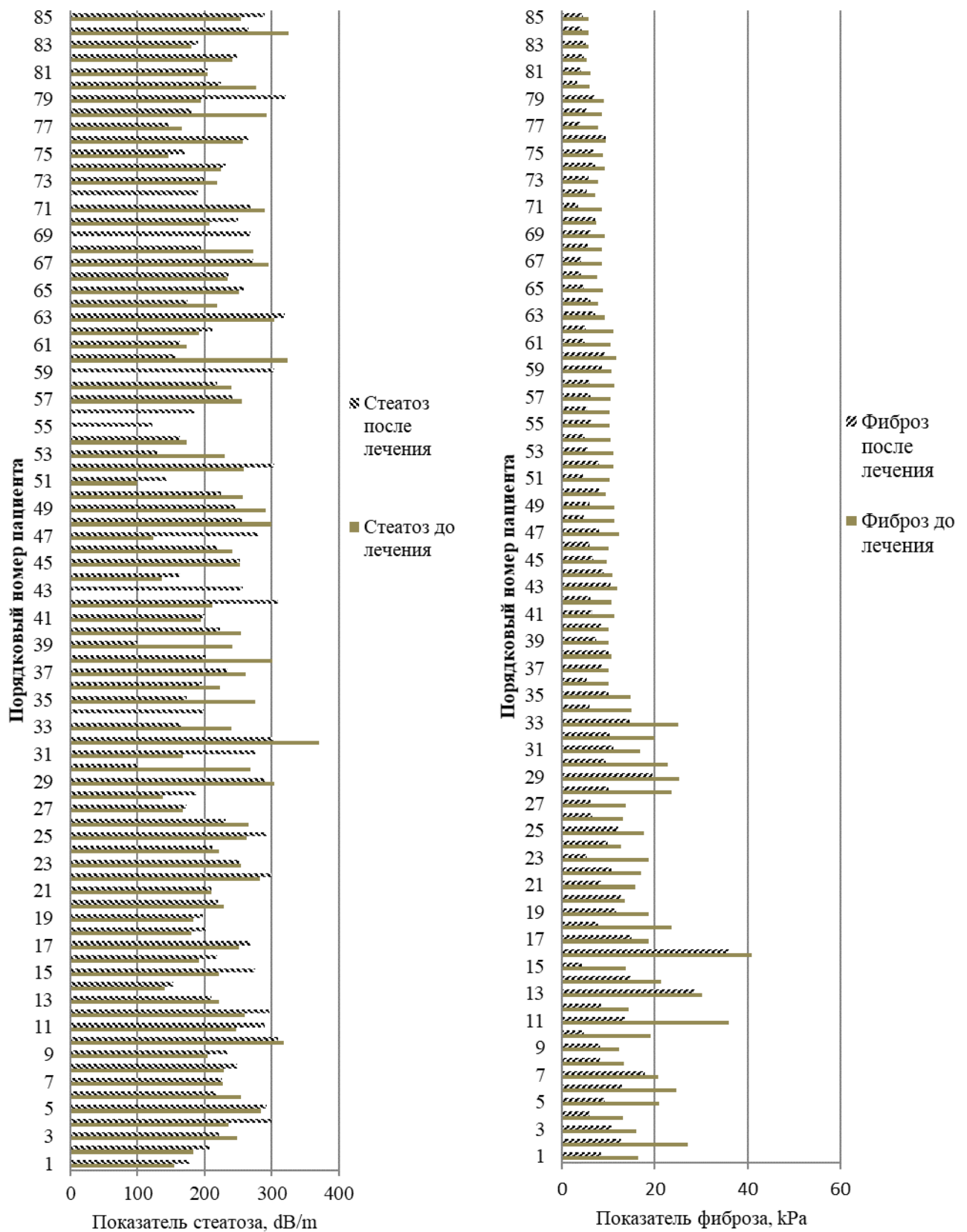


Рисунок 1 – Динамика развития стадии фиброза и степени стеатоза печени у больных с ХГС до и после этиотропной терапии