

На правах рукописи

ЩАНИЦЫНА СВЕТЛАНА ЕВГЕНЬЕВНА

**ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Мухин Николай Алексеевич

Официальные оппоненты:

Огурцов Павел Петрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой;

Винницкая Елена Владимировна – доктор медицинских наук, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», научно-исследовательский отдел гепатологии, заведующая отделом.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится «___» _____ 2018 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2). С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте Первого МГМУ им. И.М. Сеченова www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хроническим гепатитом С (ХГС) страдает 71 млн человек во всем мире, около 399 000 человек ежегодно умирает от болезней печени, связанных с гепатитом С – в основном, от цирроза печени (ЦП) и его осложнений, в том числе, от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (ВОЗ, 2017). В России истинная распространенность ХГС неизвестна, маркеры ХГС выявляются у 4,1% взрослого населения Российской Федерации (РФ) (Gower E., 2014), расчетное число больных ХГС достигает 6,9 – 9,7 млн человек (Якушечкина Н.А., 2016).

В условиях высокой распространенности, растущей заболеваемости ХГС, малодоступной противовирусной терапии (ПВТ) происходит рост частоты далеко зашедших форм ХГС, а именно цирроза печени и ГЦК, что приводит к потере трудоспособного населения и требует дорогостоящего лечения, включая трансплантацию печени (ТП) (Пименов Н.Н., 2012). Помимо цирроза печени и его осложнений у части больных (5-10%) (Cascob P., 2017) развиваются такие неблагоприятные проявления ХГС, как криоглобулинемический васкулит (КГВ), особенно его тяжелые жизнеугрожающие формы, и/или В-клеточная неходжкинская лимфома. Ситуация усугубляется огромными экономическими затратами: финансовые потери, связанные с декомпенсированным ЦП и ГЦК, составили 40 млрд руб., что определило 83% всех экономических потерь от гепатита С в РФ в 2010 г (Ющук Н.Д., 2014).

Учитывая высокую социально-экономическую значимость ХГС изучение факторов риска (ФР) развития таких неблагоприятных исходов, как цирроз печени, в том числе, декомпенсированный ЦП, HCV-ассоциированные ГЦК, тяжелые формы КГВ и В-клеточная лимфома является актуальной задачей не только современной гепатологии, но и отечественного здравоохранения в целом.

Цель исследования

Выявить прогностические факторы формирования неблагоприятных исходов ХГС, таких как цирроз печени (в том числе, декомпенсированный), гепатоцеллюлярная карцинома, тяжелые формы криоглобулинемического

васкулита и В-клеточная неходжкинская лимфома, для оптимизации тактики ведения и улучшения клинических исходов больных путем коррекции факторов риска.

Задачи исследования

1. Определить частоту цирроза печени (в том числе, декомпенсированного), гепатоцеллюлярной карциномы, тяжелых форм криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы у больных ХГС, включая сочетанные формы;

2. Определить взвешенные по полу и возрасту показатели частоты цирроза печени (в том числе, декомпенсированного) и ГЦК у больных ХГС в РФ и рассчитать ежегодную частоту развития цирроза печени (в том числе, декомпенсированного) и ГЦК у больных ХГС;

3. Выявить независимые прогностические факторы формирования неблагоприятных исходов ХГС;

4. Разработать балльную шкалу оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС.

Научная новизна

Определена частота развития ЦП, декомпенсированного ЦП, ГЦК, тяжелых форм КГВ, В-клеточной лимфомы среди всех больных ХГС (n=824), наблюдавшихся в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 по 2016 гг. В отличие от других отечественных работ произведено взвешивание по полу и возрасту, после чего показатели частоты ЦП (22,8%), декомпенсированного ЦП (8%) и ГЦК (1,5%) могут быть экстраполированы на популяцию больных ХГС в РФ. Определена частота сочетаний неблагоприятных исходов ХГС таких, как ЦП/тяжелый КГВ, ЦП/В-клеточная лимфома, тяжелый КГВ/В-клеточная лимфома. Рассчитаны показатели ежегодной частоты развития ЦП у больных ХГС, а также ежегодной частоты развития декомпенсации и ГЦК у больных с HCV-циррозом печени.

Впервые на большой группе больных ХГС (n=824) с помощью многомерного анализа выявлены не только независимые прогностические факторы формирования ЦП, тяжелых форм КГВ и В-клеточной лимфомы, но

также у больных HCV-циррозом (n=322) определены независимые ФР и предикторы декомпенсации ЦП и развития ГЦК.

Впервые в отечественной практике выявлена корреляция между ГЦК и декомпенсированным ЦП – с одной стороны, и значением жесткости печени при эластометрии – с другой.

Разработаны две балльные шкалы для оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС.

Теоретическая и практическая значимость

Знание и выявление прогностических факторов неблагоприятных исходов ХГС позволит выделить группы больных с повышенным риском развития ЦП, декомпенсации ЦП, ГЦК, тяжелых вариантов КГВ и В-клеточной лимфомы. Для оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС предложены балльные шкалы, с помощью которых можно производить ранжирование больных и отбор наиболее нуждающейся в ПВТ группы больных, что тем более актуально в условиях ограниченного экономического ресурса. Предложенные шкалы просты и удобны для использования в рутинной клинической практике, так как не требуют проведения дорогостоящих исследований.

Полученные данные о частоте неблагоприятных исходов ХГС, экстраполированные на общероссийскую популяцию, дают представление о масштабе социально-экономического бремени ХГС.

Показано, что эпизод декомпенсации у больных с HCV-ЦП является независимым предиктором ГЦК, что обосновывает необходимость поиска и исключения ГЦК при развитии любого эпизода декомпенсации у таких больных.

Выявленная корреляция между ГЦК и декомпенсированным ЦП – с одной стороны, и степенью жесткости печени – с другой стороны, обосновывает возможность использования значения эластометрии в качестве дополнительного параметра при выделении группы больных с повышенным риском развития осложнений ЦП, в том числе HCV-индуцированной ГЦК.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доля больных с неблагоприятными исходами ХГС, включая цирроз печени, декомпенсированный цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, тяжелые формы криоглобулинемического васкулита и В-клеточную лимфому, составляет 39,1%, 14%, 2,8%, 5,2% и 1,2%, соответственно. После взвешивания по полу и возрасту показатели частоты развития цирроза печени, декомпенсированного цирроза и ГЦК составили 22,8%, 8%, 1,5%, соответственно, что может быть экстраполировано на общероссийскую популяцию больных ХГС;
2. Ежегодная частота развития цирроза печени у больных ХГС составляет 1,5%, ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных с HCV-циррозом – 2,9% и 1%, соответственно;
3. У больных ХГС можно выделить несколько факторов прогрессирования болезни, повышающих риск развития неблагоприятных исходов. Независимые прогностически неблагоприятные факторы у больных ХГС включают в себя длительность инфекции 20 лет и более, повышенный индекс массы тела (ИМТ), сахарный диабет (СД) 2 типа, злоупотребление алкоголем, иммуносупрессивную терапию, генотип вируса 1b (только для тяжелых форм криоглобулинемического васкулита), отсутствие ПВТ, отсутствие устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные результаты, научные положения, выводы и рекомендации получены при ретроспективном изучении данных 824 больных ХГС, обследованных в гепатологическом отделении клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова. Обследование проводилось по плану, принятому в клинике, исследования выполнялись на базе лабораторной службы клиники и межклинических отделений. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 13 и IBM SPSS Statistics 21.

Апробация работы состоялась 11 января 2018 г на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Достоверность полученных данных подтверждается дизайном исследования, большим объемом выборки, корректным использованием методов статистического анализа и апробированностью результатов.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в каждом из этапов научно-исследовательской работы. Автором создана электронная база данных больных, проведен статистический анализ результатов, сформулированы выводы и научные положения, разработаны балльные шкалы и практические рекомендации.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в работе гепатологического отделения клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, а также в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии МПФ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты работы соответствуют формуле специальности 14.01.04 – «внутренние болезни». Диссертационная работа соответствует области исследования специальности, в частности, пунктам 1, 2, 5 паспорта специальности «внутренние болезни».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных статей, в том числе 2 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав основного текста, выводов и практических рекомендаций, содержит 21 таблицу и 26 рисунков. Список литературы включает 219 источников, в том числе 34 отечественных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ данных 824 больных ХГС, госпитализированных в период с января 2010 г по сентябрь 2016 г в гепатологическое отделение клиники имени Е.М. Тареева. Обследование больных включало: изучение анамнеза, физическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, исследование иммунологических и вирусологических параметров, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию; части больных (48%) проводилась эластометрия печени (Fibroscan).

Критериями включения были возраст 18 лет и старше, хронический гепатит С. Диагноз ХГС, в том числе на стадии ЦП, устанавливался на основании типичных клинических признаков и наличия HCV-РНК в сыворотке крови в течение 6 мес и более. Диагноз ЦП устанавливался при наличии синдромов портальной гипертензии (ПГ) (расширение вен передней брюшной стенки и вен портальной системы, спленомегалия, асцит, наличие варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП)), печеночно-клеточной недостаточности (желтуха, снижение уровней альбумина, протромбинового индекса, холинэстеразы) и печеночной энцефалопатии (астериксис, инверсия сна, проба Рейтана, психические нарушения). В ряде случаев диагноз ЦП был подтвержден биопсией (16/322) и/или эластометрией печени (119/322). Критериями исключения были: наличие другой причины хронической болезни печени (холестатические заболевания, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, активная HBV-инфекция (HBsAg+), сочетанная дельта-инфекция, метастатическое поражение, эхинококкоз печени), беременность и перенесенная ТП.

У всех больных оценивались следующие параметры в качестве возможных факторов прогрессирования ХГС: демографические показатели (возраст в момент заражения, пол, длительность инфекции), путь заражения, генотип вируса (1b, 3a, 2), злоупотребление алкоголем, компоненты метаболического синдрома (ИМТ, СД 2 типа), иммуносупрессивная терапия по поводу сопутствующей патологии,

факт проведения ПВТ и наличие УВО; у части больных оценивался полиморфизм генов интерлейкина 28В (n=164, rs12979860; n=134, rs8099917).

Все больные ХГС были разделены на группы в зависимости от исходов: ЦП, декомпенсированный ЦП, ГЦК, тяжелые формы КГВ, В-клеточная лимфома. Среди больных циррозом отдельно анализировались пациенты с компенсированным, декомпенсированным ЦП и больные с ГЦК. ЦП определяли как декомпенсированный при наличии в анамнезе или на момент обследования одного или нескольких следующих осложнений: асцит, кровотечение из ВРВП, печеночная энцефалопатия, желтуха, тяжелые инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит, пневмония и др.), тромбоз воротной вены, гепато-ренальный синдром. Проводилась клиническая характеристика и сравнительный анализ групп с выявлением ФР.

При статистическом анализе использовались программы Microsoft Office Excel 13 и IBM SPSS Statistics 21. Для проверки на нормальность распределения проводился тест Колмогорова-Смирнова. При несоответствии нормальному распределению для анализа количественных признаков определяли групповую медиану и квартили (25-75 перцентили). Качественные признаки представлены в абсолютных значениях и процентах. При сравнении групп по количественным признакам применялись методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни (двухсторонний тест) для двух выборок и критерий Краскала-Уоллиса – для трех и более выборок. Сравнение групп по качественным признакам проводили путём оценки таблиц сопряженности и расчета критерия χ^2 Пирсона (двухсторонний тест, точный критерий Фишера при числе наблюдений менее 5). Для определения оптимальных пограничных значений непрерывных переменных использовали анализ чувствительности и специфичности при построении ROC-кривых. Для выявления взаимосвязи количественных и порядковых признаков применяли корреляционный анализ Спирмена. Для номинальных признаков оценивалась мера сопряженности: значимость оценивали по критерию χ^2 Пирсона, силу связи – по критерию сопряженности для сравнения номинальных признаков и критерию эта-квадрат (η^2) для оценки связи между количественными и номинальными признаками. Для параметров, выявленных при

однофакторном анализе, проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Переменные включались в регрессию при значимости $p < 0,05$ при однофакторном анализе. Использовался метод принудительного включения с вероятностью включения 0,05 и вероятностью исключения 0,10 и более. Определяли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для создания балльных шкал проводили дискриминантный анализ с оценкой нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции. Иерархия коэффициентов использовалась для конверсии их в целочисленные компоненты (баллы). Была подсчитана сумма баллов для каждого больного, выполнен анализ ROC-кривых для определения наилучших пороговых значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК у больных ХГС

Всего были проанализированы данные 862 больных ХГС, данные 38 пациентов были элиминированы в соответствии с критериями исключения. Среди оставшихся 824 больных ЦП выявлен у 39,1% (322/824), декомпенсированный ЦП – у 14,0% (115/824), ГЦК – у 2,8% (23/824), тяжелый КГВ – у 5,2% (43/824) и В-клеточная лимфома – у 1,2% (10/824) больных (рис. 1).

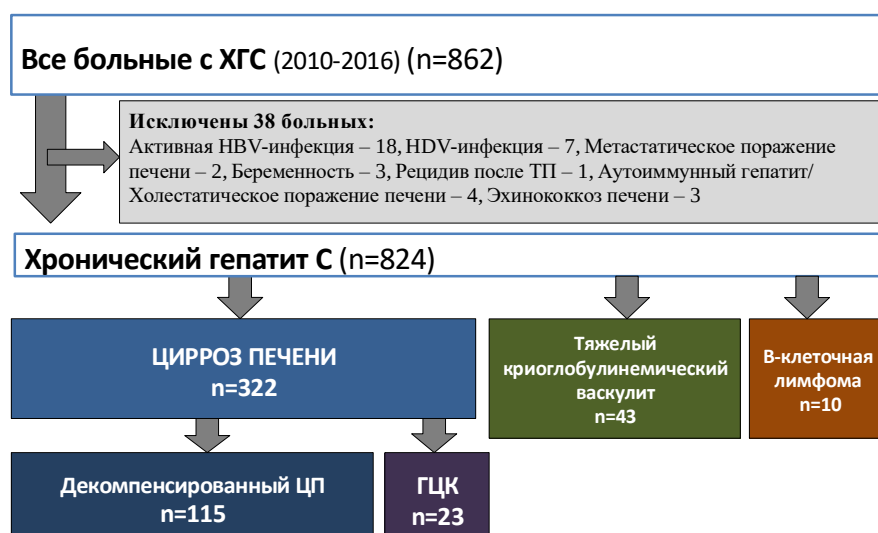


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Для устранения неравномерности между количеством респондентов обоих полов и разных возрастных групп и для повышения репрезентативности выборки

произведено взвешивание наблюдений в зависимости от пола и возраста, для чего использовались данные Роспотребнадзора (2010 г) и результаты крупного европейского исследования (Christensen P.B., 2012). После взвешивания по полу и возрасту исследуемая выборка больных ХГС практически не отличалась от данных крупных эпидемиологических исследований (рис. 2 и 3).

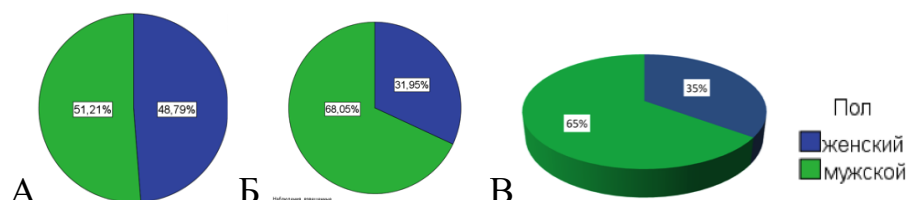


Рисунок 2. Распределение больных ХГС по полу:

А – исходное; Б – после взвешивания; В – по данным эпидемиологических исследований.

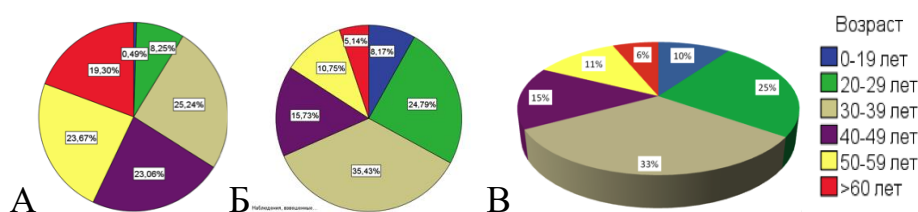


Рисунок 3. Распределение больных ХГС по возрасту:

А – исходное; Б – после взвешивания; В – в РФ.

После взвешивания по полу и возрасту частота развития ЦП у больных ХГС составила 22,8%, частота декомпенсированного ЦП – 8,0%, частота ГЦК – 1,5%. Полученные показатели частоты с определенной долей погрешности можно проецировать на популяцию больных ХГС в РФ (рис. 4).

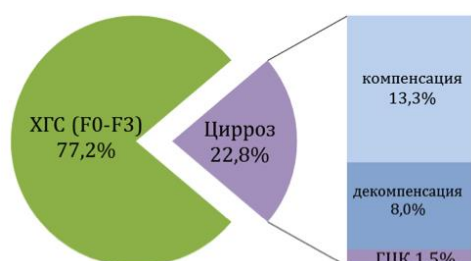


Рисунок 4. Частота развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК у больных ХГС (взвешенные данные).

Полученные цифры согласуются с данными мировой литературы (Westbrook R., 2014). Проводить сравнение с отечественными данными крайне

затруднительно в связи с отсутствием популяционных исследований ХГС в РФ. Тем не менее, полученный нами показатель частоты развития ЦП (22,8%) сравним с аналогичным показателем в работе Пироговой И.Ю. 2011 г (17%, 53 больных с ЦП по данным биопсии среди 319 больных ХГС). Если учесть, что расчетное число больных ХГС в РФ по самым скромным подсчетам составляет 3,2 млн (Норе V., 2014), то, учитывая полученный нами показатель частоты развития ГЦК (1,5%), расчетное число больных с ГЦК составит 48000 человек. Данное значение оказывается намного больше рассчитанного ранее абсолютного числа больных с HCV-индуцированной ГЦК и составляющего 1189 случаев (2010 г) (Ющук Н.Д., 2013). По-видимому, такое несоответствие связано с недоучетом эпидемиологических параметров ХГС в РФ, а также с непосредственным ростом частоты неблагоприятных исходов ХГС, в том числе ГЦК, что отражает масштаб проблемы. Наши данные сравнимы с данными крупного американского исследования, в котором частота HCV-индуцированной ГЦК составила 1,3% (более 100 тыс. больных ХГС, 2006 г) (Kanwal F., 2011; Younossi Z., 2014).

Полученный нами показатель частоты КГВ у больных ХГС (11,2%) согласуется с данными немногочисленных работ о частоте КГВ, составляющей 5-10% (Игнатова Т.М., 2001; Сасуб Р., 2017). Кроме того, мы определили частоту развития тяжелых форм КГВ (5,2%), который зачастую является ведущим в клинической картине, требуя активной иммуносупрессивной терапии. По нашим данным тяжелые формы КГВ составили почти половину всех случаев КГВ у больных ХГС (11,2%), что, скорее всего, связано с особенностями выборки больных, традиционно наблюдающихся в клинике им. Е.М. Тареева.

Частота В-клеточной лимфомы среди всех больных ХГС составила 1,2% (10/824), а среди всех больных с КГВ – 10,7% (10/93), что не противоречит данным литературы: В-клеточная лимфома развивается у 8-10% больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией (Ferri C., 2004). Тем не менее, оценить полученный показатель сложно, учитывая относительную редкость данного внепеченочного проявления ХГС.

Ежегодная частота развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК у больных ХГС

Для расчета ежегодной частоты наступления определенного исхода мы применили формулу: ежегодная частота развития исхода = $(R_2 - R_1) / (t_2 - t_1)$, % в год, где R_1 и R_2 – показатели частоты развития исхода во время первого и второго учета (%), t_1 и t_2 – время первого и второго учета (года), соответственно. Время развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК мы определяли как разницу между годом развития цирроза, первого эпизода декомпенсации или ГЦК – с одной стороны, и годом выявления ХГС или установления диагноза ЦП – с другой стороны. Чтобы объективизировать данные, мы определили медиану, 25 и 75 перцентили времени развития исходов, что позволило оценить 50% наиболее распространенных результатов и уменьшить их возможное смещение, связанное с крайними и пропущенными данными. В итоге ежегодная частота развития ЦП у больных ХГС составила 1,5%; ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных ЦП – 2,9% и 1%, соответственно (таб. 1).

Таблица 1

Ежегодная частота развития неблагоприятных исходов у больных ХГС

Показатель	Ежегодная частота развития ЦП у больных ХГС (n=322)	Ежегодная частота развития декомпенсации у больных HCV-ЦП (n=115)	Ежегодная частота развития ГЦК у больных HCV-ЦП (n=23)
t_1 , лет	18	1	1
t_2 , лет	29	5	4
$t_2 - t_1$, лет	11	4	3
R_1 , %	9,8%	3,7%	1,7%
R_2 , %	26,7%	15,3%	4,7%
$R_2 - R_1$, %	16,9%	11,6%	3,0%
Ежегодная частота развития = $(R_2 - R_1) / (t_2 - t_1)$, %	1,5%	2,9%	1%

Следует учесть, что полученные данные являются лишь оценочными, ограниченными ретроспективным дизайном исследования; тем не менее, они согласуются с данными литературы, зачастую крайне вариабельными. При рассчитанной нами ежегодной частоте развития ЦП у больных с ХГС 1,5% частота формирования ЦП составит около 30% в течение 20 лет (по данным ВОЗ

от 2017 г – частота развития ЦП у больных ХГС составляет 15–30% в течение 20 лет, по данным разных авторов – от 2–3% до 51% в течение 20-22 лет (Tong M., 1995; Wiese M., 2000).

Обзор британских авторов (13 работ, 2386 больных с компенсированным HCV-ЦП) показал, что ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК составили 6,4% и 3,4%, соответственно (Alazawi W., 2010). В нашей работе получены более низкие показатели (2,9% и 1%, соответственно), что можно объяснить большей долей больных, получавших ПВТ, тогда как в работе Alazawi и др. изучалось естественное течение HCV-цирроза печени. По данным других крупных исследований частота развития декомпенсации и ГЦК у больных с HCV-циррозом печени составляет 3-6% и 1-5% в год, соответственно (Westbrook R., 2014), с чем согласуются и наши результаты.

Прогностические факторы развития неблагоприятных исходов ХГС

Независимые факторы риска развития ЦП у больных ХГС

С помощью многомерного анализа на большой группе больных (n=824) выявлены следующие независимые ФР развития ЦП: ИМТ ≥ 25 кг/м² (ОШ=1,43), иммуносупрессивная терапия (ОШ=1,67), СД 2 типа (ОШ=2,03), отсутствие ПВТ (ОШ=2,15), злоупотребление алкоголем (ОШ=2,34), длительность инфекции ≥ 20 лет (ОШ=2,74) и отсутствие УВО (ОШ=2,98) (рис. 5).

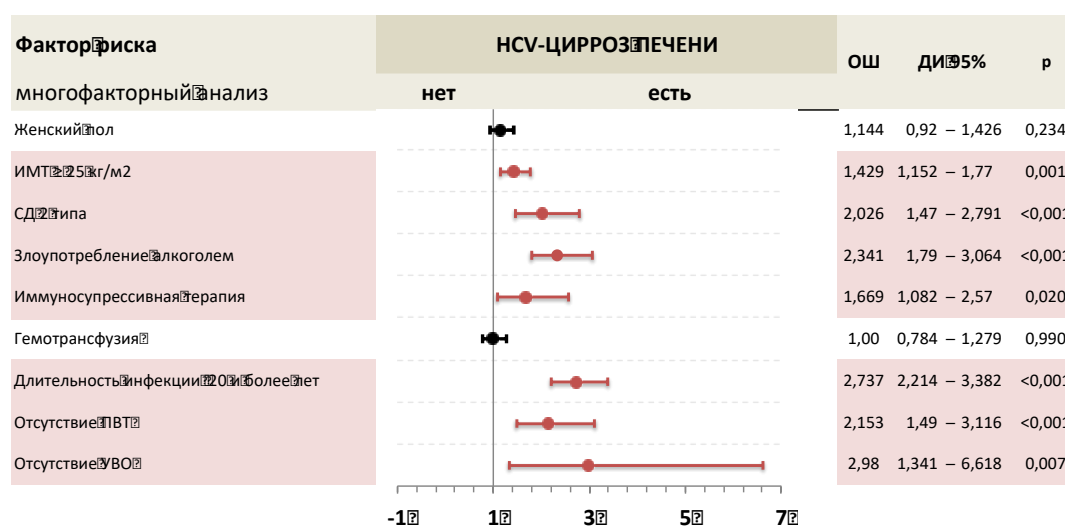


Рисунок 5. Факторы риска развития цирроза печени у больных с ХГС (многофакторный анализ).

Отметим, что СД 2 типа, ПВТ и злоупотребление алкоголем, более чем в 2 раза повышающие риск ЦП у больных ХГС, являются модифицируемыми факторами, корректируя которые можно влиять на исходы заболевания.

Особенностью нашей группы больных стало отсутствие широко известной связи между мужским полом и развитием ЦП. Выявленная более высокая частота ЦП у женщин (53% vs 46%, $p=0,038$), скорее всего, связана со смещением выборки больных, поступавших в клинику. После взвешивания по полу частота ЦП у мужчин и женщин значимо не различалась ($p=0,416$ – при регрессии, $p=0,470$ – при расчете критерия Пирсона).

Независимые факторы риска развития декомпенсации у больных HCV-циррозом печени

Особенностью нашей работы явилось изучение ФР развития декомпенсации на большой группе больных HCV-циррозом печени ($n=322$); в отечественной литературе аналогичных работ не найдено. Выявлены следующие независимые ФР и предикторы декомпенсации: СД 2 типа (ОШ=1,47), злоупотребление алкоголем (ОШ=1,53), отсутствие ПВТ (ОШ=2,36), отсутствие УВО (ОШ=1,94), наличие ВРВП (ОШ=1,93) и лигирование ВРВП в анамнезе (ОШ=1,62) (рис. 6).

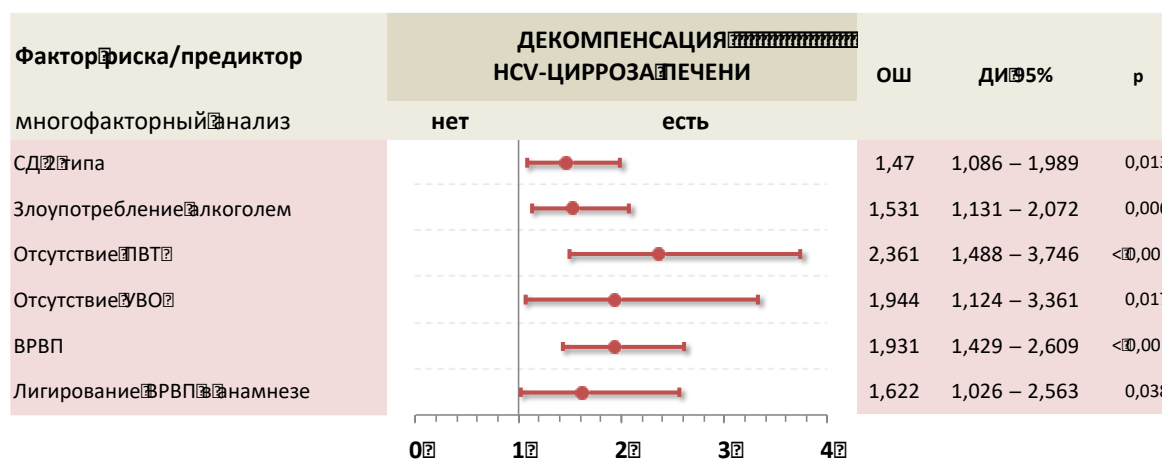


Рисунок 6. Факторы риска и предикторы декомпенсации у больных HCV-ЦП (многофакторный анализ).

Закономерно, что часть факторов, способствующих прогрессированию заболевания от стадии гепатита до цирроза, также выдержали многомерный анализ как независимые ФР развития декомпенсации у больных ЦП. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований (Trinchet J.-C.,

2015; Calzadilla-Bertot L., 2016). Так, мета-анализ 20 работ (1994-2005 гг, более 15000 больных с ХГС) показал, что прием алкоголя в дозах 210-560 г в неделю значительно ухудшает исходы больных: ОШ для развития декомпенсированного HCV-цирроза составило 3,54 (Hutchinson S., 2005) (по нашим данным ОШ=1,53). Несмотря на то, что гепатотоксическое влияние алкоголя очевидно, а частота его приема у больных ХГС выше, чем в популяции (Маевская М.В., 2006; ВОЗ, 2016), тем не менее, алкоголь как ФР неблагоприятных исходов при HCV-циррозе печени выявляется далеко не во всех исследованиях в связи с трудностями оценки его влияния. В популяции российских больных с HCV-циррозом печени доля пациентов с вирусно-алкогольным поражением печени является высокой: так, в работе Хазанова А.И. приблизительно у трети из 209 больных HCV-циррозом печени прием алкоголя являлся дополнительным фактором поражения печени, а также ФР летального исхода (в дозе ≥ 50 г/сут).

Из компонентов метаболического синдрома значимыми ФР стали повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м²) и СД 2 типа – как ФР развития ЦП у больных ХГС, и СД 2 типа – как ФР развития декомпенсации у больных ЦП. Взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и прогрессированием ХГС является чрезвычайно сложной. Это связано с тем, что, во-первых, наличие хронического заболевания печени само по себе независимо от этиологии влияет на метаболизм глюкозы: при циррозе у 30-60% развивается СД 2 типа (García-Compeán D., 2009); во-вторых, описана триггерная роль HCV-инфекции в развитии диабета (Ruhl C., 2014); в-третьих, уже имеющийся СД 2 типа у больных ХГС вне зависимости от времени его возникновения способствует развитию ЦП, его декомпенсации (Calzadilla-Bertot L., 2016; Stepanova M., 2010) и увеличению частоты ГЦК (Arase Y., 2013; Chen C.-L., 2008; Sinn D., 2008). Высокая доля больных СД 2 типа наблюдалась и в нашей группе: СД 2 типа отмечен у 5% больных ХГС (F0-F3), у 25% больных циррозом и у 35% больных декомпенсированным циррозом печени. В 11-летнем популяционном тайваньском исследовании (424 больных ХГС с СД 2 типа и 1708 - без диабета) показано, что СД 2 типа являлся ФР развития не только ЦП, но и его декомпенсации: при СД 2 типа декомпенсация HCV-цирроза печени происходила в 2 раза чаще ($p < 0,001$)

(Huang Y.-W., 2014); для наших больных получены сравнимые показатели (ОШ=1,47).

Одними из самых сильных выявленных нами факторов является проведение ПБТ и достижение УВО. При проведении ПБТ у больных ХГС риск развития ЦП снижался более чем в 2 раза (ОШ=2,15), а при эффективной ПБТ – почти в 3 раза (ОШ=2,98). У больных HCV-циррозом риск декомпенсации снижался почти в 2 раза при проведении ПБТ (ОШ=2,36) и достижении УВО (ОШ=1,94), что согласуется с данными многочисленных работ (Игнатова Т.М., 2013; Aleman S., 2013; Bruno S., 2007; Hsu C., 2013; Petta S., 2016).

Помимо модифицируемых и немодифицируемых факторов риска нами показано значение ВРВП как независимого предиктора декомпенсации у больных ЦП (ОШ=1,93). Наличие ВРВП и, тем более, факт их лигирования в анамнезе, отражает длительность и тяжесть портальной гипертензии, поэтому связь между наличием ВРВП и развитием декомпенсации цирроза печени является закономерной (Degos F., 2010; Gomez E., 2013; Lok A., 2011; Sangiovanni A., 2006). В 14-летнем исследовании итальянских авторов показано, что наличие ВРВП у 352 больных с компенсированным HCV-циррозом печени в 2 раза повышало риск декомпенсации (Bruno S., 2009).

Факторы риска развития ГЦК у больных HCV-циррозом печени

ГЦК была диагностирована только у больных с циррозом, ПБТ проводилась только троим из них (всем – уже на стадии цирроза), УВО не был достигнут ни у одного больного. Однофакторный анализ выявил следующие ФР/предикторы ГЦК: отсутствие ПБТ (ОШ=1,32), иммуносупрессивная терапия (ОШ=2,90), заражение путем гемотрансфузии (ОШ=0,77), декомпенсация цирроза печени (ОШ=5,15), интервал между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 мес (ОШ=9,25). Снижение частоты ГЦК после ПБТ доказано в мета-анализах (n=3310 больных HCV-циррозом печени) (Singal, 2010) и систематических обзорах (n=25906 больных ХГС) (Morgan, 2013), тем не менее, следует помнить, что у больных с циррозом даже после достижения УВО риск развития ГЦК остается. Связь ГЦК с определенным путем заражения (гемотрансфузия) объясняется большим количеством вируса, одномоментно попавшего в организм,

что увеличивает темпы прогрессирования болезни (Шифф Ю.Р., 2010). Также известен нелинейный характер прогрессирования, связанный не только с длительностью инфекции, но и с возрастом в момент инфицирования: при заражении в более старшем возрасте прогрессирование болезни происходит быстрее. Влияние иммуносупрессивной терапии объясняется очевидным снижением иммунного статуса, способствующего ослаблению противоопухолевой защиты. Корреляцию ГЦК с интервалом времени между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 мес можно объяснить тем, что даже после успешного лечения первых осложнений ЦП условия для дальнейшего прогрессирования заболевания сохраняются. С течением времени в условиях цирротически измененной печени «успевает» произойти злокачественная трансформация. Из всех факторов только эпизод декомпенсации у больных ЦП стал независимым предиктором наличия ГЦК (ОШ=3,99) (рис. 7).

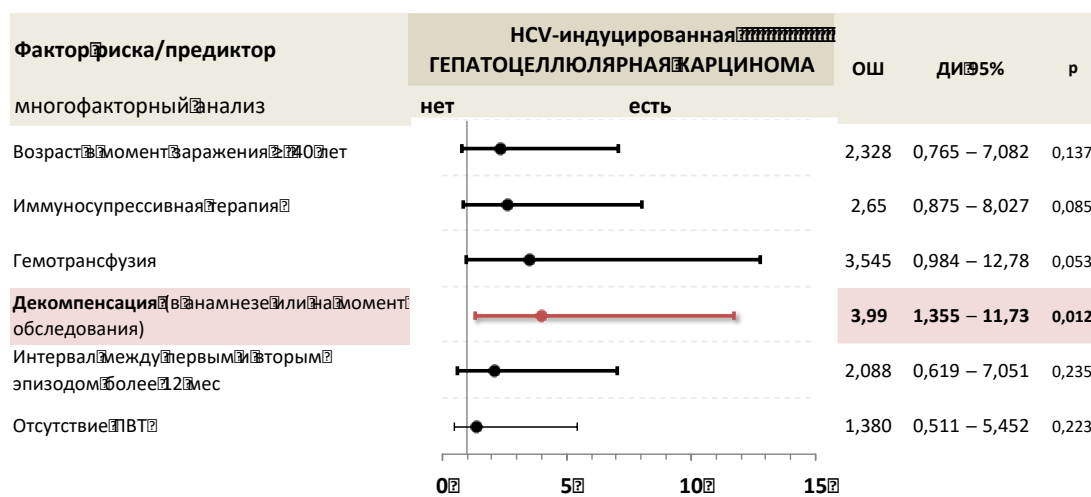


Рисунок 7. Факторы риска и предикторы развития ГЦК у больных НСВ-ЦП (многофакторный анализ).

Не удалось показать значение других хорошо известных факторов риска ГЦК (злоупотребление алкоголем, СД 2 типа, отсутствие УВО), вероятнее всего, из-за малого количества больных.

Жесткость печени (эластометрия)

Выявлены слабые, но значимые корреляции жесткости печени с развитием декомпенсированного ЦП и ГЦК. Развитие декомпенсации цирроза печени коррелировало со значением жесткости печени ≥ 25 кПа ($R=0,355$, $p<0,001$), а

также значение жесткости коррелировало с количеством эпизодов декомпенсации ($R=0,367$, $p<0,0001$). Можно предположить, что чем больше степень фиброза в печени, тем сильнее выражена портальная гипертензия и ее проявления. ГЦК коррелировала со значением жесткости печени ≥ 30 кПа ($R=0,301$, $p<0,001$): у больных с компенсированным НСВ-циррозом печени жесткость печени была значимо меньше, чем у больных с ГЦК (21 кПа vs 39 кПа, $p<0,001$) (рис. 8).

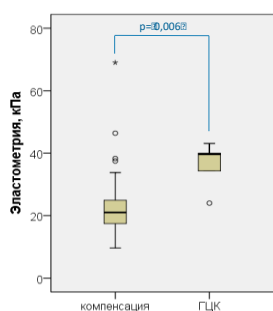


Рисунок 8. Значения жесткости печени у больных с компенсированным ЦП и ГЦК.

Наши данные сравнимы с результатами исследования из Франции ($n=265$), показавшего, что у больных с ГЦК значение жесткости печени выше, чем у больных с компенсированным циррозом печени без ГЦК (35,3 vs 19,0 кПа, $p<0,0001$) (Nahon P., 2009).

Факторы риска развития тяжелых форм криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы у больных ХГС

Криоглобулинемический васкулит значимо чаще развивался у больных с циррозом печени, чем без него (14,6% (47/322) vs 9,2% (46/502), $p=0,018$), свидетельствуя о том, что стадия поражения печени и/или длительность инфекции являются важными факторами в развитии КГВ. Однако в случае тяжелого криоглобулинемического васкулита различие частоты его встречаемости в зависимости от стадии ХГС (цирроз или его отсутствие) было статистически незначимым (19/322 vs 24/502, $p=0,522$) (рис. 9).



Рисунок 9. Распределение больных с тяжелым КГВ и В-клеточной лимфомой среди всех больных ХГС (n=824).

Независимыми ФР тяжелых форм КГВ стали генотип 1b (ОШ=1,66) и отсутствие ПВТ (ОШ=3,31) (рис. 10).

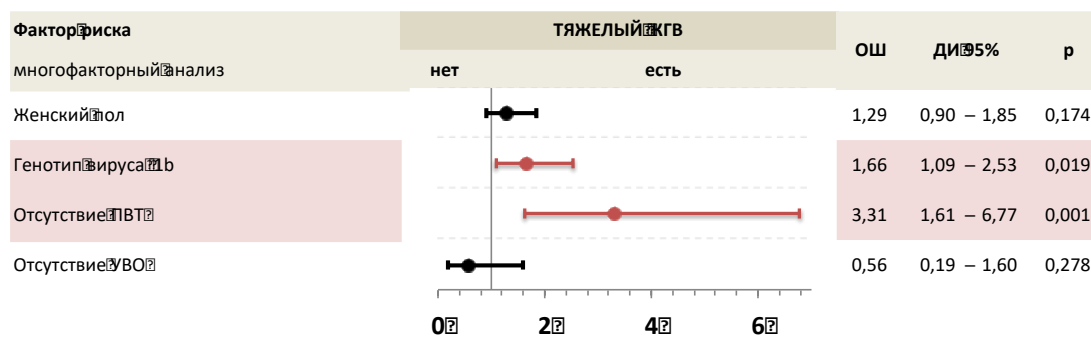


Рисунок 10. Факторы риска развития тяжелых форм КГВ у больных ХГС (многофакторный анализ).

Отсутствие ПВТ оказалось самым сильным фактором, более чем в 3 раза повышающим риск развития тяжелых форм КГВ. Связь КГВ с женским полом и генотипом вируса 1b также известна (Ferri C., 2004; Ramos-Casals M., 2006).

Не было выявлено связи между определенным генотипом вируса и такими исходами, как ЦП, декомпенсированный ЦП, ГЦК. В зарубежных работах данный вопрос продолжает дискутироваться: американскими авторами показана роль генотипа 3 в развитии ЦП и ГЦК, тогда как итальянские авторы демонстрируют роль генотипа 1b (Kanwal F., 2014; Bruno S., 2007).

Факторами риска В-клеточной лимфомы стали женский пол ($p=0,01$; женщины составили 90%) и генотип вируса 1b ($p=0,017$), присутствовавший у 100% больных (однофакторный анализ). Не удалось выявить независимые факторы риска В-клеточной лимфомы, что, вероятно, связано с малым числом больных ($n=10$).

Балльная шкала оценки риска развития ЦП разработана на основе анализа данных 824 больных ХГС (таб. 2).

Таблица 2

Балльная шкала оценки риска развития ЦП у больных ХГС

Прогностический фактор	Коэффициент дискриминантной функции	Балл прогностической модели
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	0,272	3
СД 2 типа	0,355	4
Злоупотребление алкоголем	0,362	4
Иммуносупрессивная терапия	0,147	2
Длительность инфекции ≥ 20 лет	0,754	8
Отсутствие ПВТ	0,359	4
Отсутствие УВО	0,092	1
<i>Описание модели: Лямбда Уилкса 0,576, χ^2 433,5, $p < 0,001$</i>		

Наличие у больного прогностического фактора дает соответствующий балл (в сумме от 0 до 26 баллов). С помощью оптимального порогового значения 10 баллов (чувствительность 89,4%, специфичность 73,3%) все больные ХГС (n=824) были разделены на две категории – с «высокой» и «низкой» вероятностью развития ЦП ($p < 0,001$). Выявлено, что при сумме баллов ≥ 10 риск возникновения ЦП повышается в 2,54 раза (ОШ=2,54, 95% ДИ 2,26-2,86).

Балльная шкала оценки риска развития осложнений НСV-цирроза печени разработана на основе данных 322 больных с циррозом (таб. 3).

Таблица 3

Балльная шкала оценки риска развития декомпенсации и/или ГЦК у больных НСV-циррозом печени

Прогностический фактор	Коэффициент дискриминантной функции	Балл прогностической модели
СД 2 типа	0,251	1
Злоупотребление алкоголем	0,319	1
Отсутствие ПВТ	0,782	3
Отсутствие УВО	0,329	1
ВРВП	0,561	2
Лигирование ВРВП в анамнезе	0,285	1
<i>Описание модели: Лямбда Уилкса 0,706, χ^2 102,6, $p < 0,001$</i>		

С помощью оптимального порогового значения 4 балла (чувствительность 77,4%, специфичность 70,6%) все больные НСV-циррозом печени были

разделены на две категории – с «высоким» и «низким» риском развития осложнений ЦП ($p < 0,001$). При сумме баллов ≥ 4 риск развития декомпенсации ЦП или формирования ГЦК повышен в 8 раз (ОШ=8,19, 95% ДИ 4,856-13,822).

ВЫВОДЫ

1. Доля больных с неблагоприятными исходами ХГС, включая ЦП, декомпенсированный ЦП, ГЦК, тяжелые формы КГВ, В-клеточную лимфому составляет 39,1%, 14%, 2,8%, 5,2% и 1,2%, соответственно. Возможно сочетание неблагоприятных исходов ХГС: ЦП/тяжелый КГВ – 19/824 (2,3%), ЦП/В-клеточная лимфома – 6/824 (0,7%), тяжелый КГВ/В-клеточная лимфома – 6/824 (0,7%).
2. Частота развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК у больных ХГС, взвешенная по полу и возрасту, составила 22,8%, 8% и 1,5%, соответственно, что можно экстраполировать на общероссийскую популяцию больных ХГС. Ежегодная частота развития ЦП у больных ХГС составляет 1,5%, а ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных HCV-циррозом печени – 2,9% и 1%, соответственно.
3. Независимыми факторами риска формирования ЦП у больных ХГС являются ИМТ ≥ 25 кг/м², иммуносупрессивная терапия, СД 2 типа, отсутствие ПВТ, злоупотребление алкоголем, длительность инфекции ≥ 20 лет и отсутствие УВО. Независимыми ФР/предикторами развития декомпенсации у больных HCV-циррозом печени являются СД 2 типа, злоупотребление алкоголем, отсутствие ПВТ, отсутствие УВО, наличие ВРВП и лигирование их в анамнезе. Независимым предиктором наличия ГЦК у больных HCV-циррозом печени является эпизод декомпенсации.
4. Независимыми факторами риска развития тяжелых форм КГВ у больных ХГС являются генотип вируса 1b и отсутствие ПВТ.
4. Ранжирование больных ХГС по разработанным шкалам позволяет сделать вывод о повышенном риске развития ЦП у больных ХГС (при сумме баллов ≥ 10) и о повышенном риске развития декомпенсации и/или ГЦК у больных HCV-циррозом печени (при сумме баллов ≥ 4).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется включить разработанные балльные шкалы в протокол обследования больных ХГС для оценки риска формирования неблагоприятных исходов, что позволит определять приоритетные группы больных для коррекции факторов прогрессирования и раннего назначения ПВТ.
2. При развитии декомпенсации у больного с HCV-циррозом печени рекомендуется всегда подозревать и исключать ГЦК, так как любой эпизод декомпенсации является независимым предиктором наличия ГЦК.
3. У больных с компенсированным HCV-циррозом печени возможно использование значения жесткости печени 25-30 кПа и более (по данным эластометрии) в качестве дополнительного параметра для выделения группы больных с повышенным риском развития декомпенсации и ГЦК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тихонова Н.Ю., Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., **Щаницына С.Е.** Ингибитор протеазы HCV первого поколения первой волны – боцепревир: по-прежнему назначать или уже не назначать в 2014-2015 годах? // Гепатологический форум. – 2014. - № 2. – С. 2-19.
2. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., **Щаницына С.Е.** Нарлапревир, бустированный ритонавиром, в комбинации с пегилированным интерфероном-А и рибавирином в лечении хронического гепатита С // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. - № 5. – С. 34-39.
3. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., **Щаницына С.Е.** Омбитасвир + паритапревир/ритонавир и дасабувир ± рибавирин – оптимальная противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами прямого действия // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. - № 2. – С. 13-20.
4. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., **Щаницына С.Е.** Комбинация даклатавира и асунапревира в лечении хронического гепатита С у больных, инфицированных HCV 1 генотипа // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. - № 4. – С. 21-26.
5. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., **Щаницына С.Е.** Даклатасвир в комбинации с софосбувиром ± рибавирином – универсальная пангенотипическая схема

противовирусной терапии хронического гепатита С // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. - № 4. – С. 71-76.

6. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Филатова А.Л., **Щаницына С.Е.** Что мы еще должны знать о 3D-терапии? // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. - № 2. – С. 1-7.

7. **Щаницына С.Е.**, Мухин Н.А., Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Филатова А.Л. HCV-индуцированная гепатоцеллюлярная карцинома: частота развития, скорость развития и предикторы // **Астраханский медицинский журнал.** – 2017. - № 3. – С. 80-88.

8. **Щаницына С.Е.**, Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Филатова А.Л., **Мухин Н.А.** Прогностические факторы формирования неблагоприятных исходов хронического гепатита С // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2018. - № 1. – С. 27-34.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРВП	варикозное расширение вен пищевода
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	доверительный интервал
КГВ	криоглобулинемический васкулит
ОШ	отношение шансов (англ. odds ratio)
ПВТ	противовирусная терапия
ПГ	портальная гипертензия
РФ	Российская Федерация
УВО	устойчивый вирусологический ответ
СД	сахарный диабет
ТП	трансплантация печени
ФР	факторы риска
ХГС	хронический гепатит С
ЦП	цирроз печени