

Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования

ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

ЩАНИЦЫНА СВЕТЛАНА ЕВГЕНЬЕВНА

**Факторы риска формирования неблагоприятных исходов
хронического гепатита С**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор Н. А. Мухин

Москва, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
Актуальность проблемы хронического гепатита С.....	13
Естественное течение ХГС.....	16
Структура осложнений HCV-цирроза печени.....	18
HCV-индуцированная гепатоцеллюлярная карцинома.....	21
HCV-ассоциированный КГВ и В-клеточная лимфома.....	22
Факторы прогрессирования ХГС.....	24
Прогностические модели оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС.....	59
ГЛАВА 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
1.1 Общая характеристика работы.....	61
1.2 Методы статистического анализа.....	64
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХГС	
2.1 Частота развития цирроза печени, декомпенсированного цирроза и ГЦК у больных ХГС.....	67
2.2 Ежегодная частота развития цирроза печени, декомпенсации цирроза и ГЦК у больных ХГС.....	73
2.3 Характеристика больных с HCV-циррозом печени.....	75
2.4 Характеристика больных с HCV-индуцированной ГЦК.....	82
2.5 Характеристика больных с HCV-индуцированными тяжелым КГВ и В-клеточной неходжкинской лимфомой.....	85
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ХГС	
3.1 Факторы риска развития цирроза печени у больных ХГС (одно- и многофакторный анализ).....	88
3.2 Факторы риска развития декомпенсации у больных HCV-циррозом печени (одно- и многофакторный анализ).....	90

3.3 Факторы риска развития ГЦК у больных HCV-циррозом печени (одно- и многофакторный анализ).....	93
3.4 Факторы риска развития тяжелого КГВ и В-клеточной лимфомы у больных ХГС (одно- и многофакторный анализ).....	94
3.5 Балльная шкала оценки риска развития цирроза печени у больных ХГС.....	97
3.6 Балльная шкала оценки риска развития декомпенсации и ГЦК у больных HCV-циррозом печени.....	99
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным систематического обзора от 2014 г в мире проживает 115 млн человек с маркерами инфекции вирусом гепатита С (HCV-Ab+), что составляет 1,6% населения, и 80 млн больных ХГС (HCV-РНК+) [107]. По последним данным ВОЗ от 2017 г хроническим гепатитом С страдает 71 млн человек во всем мире, при этом около 399 000 человек ежегодно умирает от болезней печени, связанных с инфекцией вирусом гепатита С (HCV-инфекцией), включая цирроз печени (ЦП) и ГЦК [4]. В России истинная распространенность хронического гепатита С неизвестна. По данным Gower и соавт. маркеры ХГС выявляются у 4,1% (1,2%–5,6%) взрослого населения РФ, что составляет 4,93 млн больных (1,39 – 6,73 млн), при этом данные по вирусемии отсутствуют [107]. По данным отечественных экспертов расчетное число HCV-инфицированных составляет 6,9 – 9,7 млн человек [35].

Наряду с высокой распространенностью инфекции социально-экономическая значимость ХГС определяется возрастом больных: наибольшая заболеваемость отмечается у лиц молодого возраста (20-29 и 30-39 лет), что приводит в дальнейшем к потере трудоспособного населения в связи с развитием цирроза и его осложнений [21].

В условиях высокой распространенности, растущей заболеваемости ХГС, малодоступной противовирусной терапии (ПВТ), отсутствия вакцины следует ожидать роста далеко зашедших форм ХГС, а именно цирроза печени и ГЦК, а также роста КГВ, в том числе его тяжелых форм, что и подтверждается данными крупных исследований. В США общее число больных HCV-индуцированной ГЦК за последние 10 лет увеличилось более чем в 2 раза (37697 пациентов - в 1999 г, 86765 - в 2010 г) и по прогнозам будет продолжать расти, при этом прирост общего количества больных за 10-летний период составит 50% [79]. Так как в подавляющем большинстве случаев смертность при гепатите С связана с формированием цирроза печени, его декомпенсации и развитием ГЦК, то закономерно ожидать рост

показателей смертности от ХГС. По оценкам исследования глобального бремени болезней смертность, связанная с гепатитом С, во всем мире составила 333 000 случаев в 1990 г, 499 000 - в 2010 г и 704 000 – в 2013 г [103, 137]. В России смертность при HCV-индуцированной ГЦК приближается к 100% [1], растет доля больных с HCV-циррозом печени [2], а следовательно, и с его осложнениями. Частично смертность при ХГС обусловлена развитием внепеченочных проявлений, а именно тяжелого КГВ, приводящего к жизнеугрожающим состояниям. КГВ осложняет течение ХГС в 5-10% случаев [58], при этом у части больных наблюдаются тяжелые формы КГВ, смертность при которых составляет от 20% до 80% [173, 193].

Социально-экономическое бремя ХГС в России чрезвычайно велико: неутешительные эпидемиологические показатели тесно связаны с экономическими потерями государства. По самым скромным подсчетам финансовые потери, связанные с неблагоприятными исходами ХГС, а именно с декомпенсированным циррозом и ГЦК, требующими трансплантации печени, составили 40 млрд руб, что определило 83% всех экономических потерь от гепатита С в РФ в 2010 г [33].

Проблемная ситуация, сложившаяся в области объекта исследования

Течение ХГС крайне вариабельно и зависит от множества взаимодействующих друг с другом факторов. У большинства больных ХГС протекает субклинически, однако у части больных формируются такие неблагоприятные исходы как цирроз печени, в том числе его терминальные стадии, ГЦК, тяжелый КГВ, требующий агрессивной иммуносупрессивной терапии, В-клеточная лимфома. При развитии данных исходов прогноз пациентов резко ухудшается. Факторы прогрессирования ХГС до стадии цирроза изучены широко и включают в себя мужской пол, возраст в момент инфицирования, длительность болезни, сочетанную инфекцию вирусом гепатита В (HBV) и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), алкоголь, стеатоз печени, генотип вируса, путь инфицирования, генетические факторы

и др. Тем не менее, даже при сформировавшемся циррозе и/или КГВ процесс длительное время может оставаться компенсированным. Но у части больных наблюдается прогрессирование заболевания с развитием осложнений цирроза печени, формирование ГЦК, развитие тяжелых органных поражений при КГВ, предсказать которые чрезвычайно сложно. Все больший клинический и научный интерес в настоящее время приобретает изучение факторов риска формирования неблагоприятных исходов ХГС. Воздействие на модифицируемые факторы риска развития цирроза, а также его осложнений, тяжелых форм КГВ и В-клеточной лимфомы позволит улучшить клинические исходы пациентов с ХГС.

Изучение генетических полиморфизмов различных генов, новые возможности ПВТ, поиск новых биомаркеров гепатокарциногенеза, развитие методов неинвазивной диагностики фиброза расширяют возможности для изучения разных факторов риска. Предложены различные формулы, включающие в себя некоторые клинико-лабораторные показатели (уровень альбумина, билирубина, тромбоцитов, альфа-фетопротеина (АФП), градиент печеночного венозного давления (ГПВД)) для расчета прогноза и риска осложнений в каждом конкретном случае. Наиболее широко изучены следующие факторы риска и предикторы прогрессирования HCV-цирроза печени: мужской пол, возраст старше 50 лет, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), инсулинорезистентность, ожирение, генотип вируса 1b, а также такие лабораторные показатели, как исходный уровень билирубина, альбумина, тромбоцитов, АФП, успешная ПВТ. Результаты многочисленных исследований не всегда однозначны и воспроизводимы. Так, до сих пор нет единого мнения о связи определенного генотипа вируса с развитием неблагоприятных исходов ХГС; кроме того, в отечественной литературе скудны эпидемиологические данные, касающиеся спектра клинических проявлений ХГС (на стадиях гепатита, цирроза, ГЦК).

Таким образом, *не полностью изучены факторы риска формирования неблагоприятных исходов ХГС, таких как цирроз печени, декомпенсация*

цирроза, ГЦК, тяжелые формы КГВ и В-клеточная лимфома, выявление и оценка которых, учитывая высокую социально-экономическую значимость неблагоприятных исходов ХГС, позволит оптимизировать тактику ведения больных и улучшить их клинические исходы и выживаемость.

Выделенная проблемная ситуация отражает *актуальность темы диссертации.*

Цель исследования

Целью диссертации является выявление прогностических факторов 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

Для достижения поставленной цели в диссертации решаются следующие *научные задачи:*

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

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

3) Выявить независимые прогностические факторы формирования неблагоприятных исходов хронического гепатита С.

4) Разработать балльную шкалу оценки риска развития неблагоприятных исходов хронического гепатита С.

Научная новизна

Научная новизна диссертации представлена следующими новыми *научными результатами*:

1) Определена частота развития цирроза печени, декомпенсированного цирроза, ГЦК, тяжелых форм КГВ, В-клеточной неходжкинской лимфомы среди всех больных ХГС (n=824), наблюдавшихся в клинике им. Е. М. Тареева (39,1%, 14%, 2,8% 5,2%, 1,2%) с 2010 по 2016 гг. После взвешивания по полу и возрасту частота цирроза печени, декомпенсированного цирроза и ГЦК составила 22,8%, 8%, 1,5%, соответственно, что с определенной долей погрешности можно экстраполировать на общероссийскую популяцию больных ХГС.

2) Определена частота сочетаний неблагоприятных исходов ХГС таких, как ЦП/тяжелый КГВ – 19/824 (2,3%), ЦП/В-клеточная лимфома – 6/824 (0,7%), тяжелый КГВ/В-клеточная лимфома – 6/824 (0,7%).

3) Рассчитаны показатели ежегодной частоты развития цирроза печени у больных ХГС, а также декомпенсации и формирования ГЦК у больных с HCV-циррозом печени, составившие 1,5%, 2,9% и 1%, соответственно.

4) С помощью многофакторного анализа на большой группе больных ХГС (n=824) выявлены независимые прогностические факторы формирования ЦП такие, как ИМТ 25 кг/м² и более (ОШ=1,43, 95% ДИ 1,15-1,77, p=0,001), наличие иммуносупрессивной терапии (ОШ=1,67, 95% ДИ 1,08-2,57, p=0,02), СД 2 типа (ОШ=2,03, 95% ДИ 1,47-2,79, p<0,001), отсутствие ПВТ (ОШ=2,15, 95% ДИ 1,49-3,12, p<0,001), злоупотребление алкоголем (ОШ=2,34, 95% ДИ 1,79-3,06, p<0,001), длительность инфекции 20 лет и более (ОШ=2,74, 95% ДИ 2,21-3,38, p<0,001) и отсутствие устойчивого вирусологического ответа (УВО) (ОШ=2,98, 95% ДИ 1,34-6,62, p=0,007). Впервые на большой группе больных HCV-циррозом печени (n=322) с помощью многофакторного анализа выявлены независимые прогностические факторы/предикторы декомпенсации HCV-цирроза печени такие, как злоупотребление алкоголем (ОШ=1,53, 95% ДИ 1,13-2,07, p=0,006), СД 2

типа (ОШ=1,47, 95% ДИ 1,09-1,99, $p=0,013$), наличие варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) (ОШ=1,93, 95% ДИ 1,43-2,61, $p<0,001$) и лигирование их в анамнезе (ОШ=1,62, 95% ДИ 1,03-2,56, $p=0,038$), отсутствие ПВТ (ОШ=2,36, 95% ДИ 1,49-3,75, $p<0,001$), отсутствие УВО (ОШ=1,94, 95% ДИ 1,12-3,36, $p=0,017$). Показано, что при развитии декомпенсации у больных НСV-циррозом печени риск ГЦК повышается почти в 4 раза (ОШ=3,99, ДИ 95% 1,36-11,7).

5) Выявлены независимые прогностические факторы тяжелых форм КГВ, включающие генотип вируса 1b (ОШ=1,66, 95% ДИ 1,09-2,53, $p=0,019$) и отсутствие ПВТ (ОШ=3,31, 95% ДИ 1,61-6,77, $p=0,001$).

6) Выявлены факторы риска В-клеточной лимфомы (однофакторный анализ), включающие женский пол ($p=0,01$) и генотип вируса 1b ($p=0,017$).

7) Выявлена корреляция ГЦК со значением жесткости печени по данным эластометрии 30 кПа и более ($R=0,301$, $p<0,001$), а также выявлена корреляция декомпенсированного цирроза со значением жесткости печени по данным эластометрии 25 кПа и более ($R=0,355$, $p<0,001$).

8) Произведена оценка частоты и структуры осложнений при декомпенсированном циррозе в исходе ХГС. Выявлен самый частый первый эпизод декомпенсации - асцит (40%). Определено, что у 35% больных декомпенсация манифестировала сочетанными осложнениями, самым частым из которых было сочетание асцита с желтухой (56%) и асцита с печеночной энцефалопатией (40%), реже встречались такие осложнения, как спонтанный бактериальный перитонит (6%), тромбоз воротной вены (4%), гепато-ренальный синдром (2%). Рассчитана медиана интервала времени между первым и вторым эпизодами декомпенсации, составившая 12 мес.

9) Разработаны две балльные шкалы для оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС. Первая шкала – для оценки риска формирования ЦП у пациентов с ХГС (F0-F3): при наличии 10 и более баллов шанс развития цирроза был в 2,5 раза больше (ОШ=2,54, 95% ДИ 2,26-2,86). Вторая шкала – для оценки риска развития осложнений у больных

компенсированным НСV-ЦП: при наличии 4 и более баллов шанс развития декомпенсации и/или ГЦК был в 8 раз больше (ОШ=8,192, 95% ДИ – 4,856-13,822).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты полученных исследований свидетельствуют о важной роли ряда факторов в прогрессировании ХГС, в том числе у больных с НСV-циррозом печени. Разработаны балльные шкалы для оценки риска формирования неблагоприятных исходов у больных ХГС, которые рекомендуется включить в протокол обследования больных. Использование шкал позволит определять приоритетные группы больных для коррекции факторов прогрессирования и раннего назначения ПВТ. Результаты данной работы могут способствовать совершенствованию тактики ведения и улучшению клинических исходов больных ХГС.

Основные положения, выносимые на защиту

1) Доля больных с неблагоприятными исходами ХГС, включая цирроз печени, в том числе, декомпенсированный ЦП, ГЦК, тяжелый КГВ и В-клеточную лимфому, является высокой в общей структуре больных ХГС (39,1%, 14%, 2,8%, 5,2, 1,2%, соответственно). После взвешивания по полу и возрасту показатели частоты развития цирроза, декомпенсированного цирроза и ГЦК составили 22,8%, 8%, 1,5%, соответственно, и с определенной долей погрешности могут быть экстраполированы на общероссийскую популяцию больных ХГС.

2) Ежегодная частота развития цирроза печени у больных ХГС (F0-F3) составляет 1,5%, ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных НСV-циррозом печени – 2,9% и 1%, соответственно.

3) У больных ХГС можно выделить несколько независимых 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 ИМТ, СД 2 типа, злоупотребление алкоголем, иммуносупрессивную

терапию, генотип вируса 1b (только для тяжелых форм КГВ), отсутствие ПВТ, отсутствие УВО.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Внедрение в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения гепатологии клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и рекомендуются для использования в других клиниках и центрах, специализирующихся в лечении больных ХГС.

Апробация работы

Апробация работы проведена 11 января 2018 г. на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в каждом из этапов научно-исследовательской работы, начиная от формулировки цели, постановки и реализации задач, подсчета и оценки результатов, заканчивая их обсуждением в научных публикациях и внедрением их в практику. Автором самостоятельно разработан протокол обследования больного ХГС на основании данных медицинской документации, создана электронная база данных больных, проведена статистическая обработка полученных результатов, сформулированы выводы, разработаны балльные шкалы оценки риска неблагоприятных исходов ХГС.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 2 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальность проблемы хронического гепатита С

По данным ВОЗ хроническим гепатитом С страдает 71 млн человек во всем мире, при этом около 399 000 человек ежегодно умирает от болезней печени, связанных с инфекцией вирусом гепатита С, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [4]. ХГС является ведущей причиной терминальных стадий хронических заболеваний печени, ГЦК, смерти от болезней печени, а также самой частой причиной трансплантации печени в западных странах [149].

Длительное бессимптомное течение, высокая частота хронизации (55-85%), рост числа больных циррозом печени и ГЦК в исходе ХГС, отсутствие вакцины, а также не всегда доступная ПВТ делают инфекцию вирусом гепатита С одной из глобальных проблем мирового здравоохранения, стоящей в одном ряду с такими заболеваниями, как ВИЧ-инфекция, малярия, туберкулез [4, 213].

В странах Западной Европы распространенность ХГС составляет 0,9% (3,7 млн), в Восточной Европе – 3,3% (6,8 млн), в Центральной Азии – 5,4% (4,5 млн), в странах Африки южнее Сахары – 1,0% - 5,3% (28,5 млн), в Китае – 1,3% (14,7 млн), в США – 1,3 % (3,3 млн), в Бразилии – 1,6% (2,4 млн). Самые высокие показатели отмечаются в Египте (14,7%, 8,3 млн), Камеруне (11,6%, 1,4 млн) и Узбекистане (11,3%, 2,3 млн) [107].

По данным исследователей из Центра инфекционных заболеваний в Лондоне и Европейского регионального бюро ВОЗ (анализ эпидемиологических исследований с 2000 по 2010 гг) в России проживает не менее 3 201 700 больных ХГС, а маркеры HCV-инфекции имеются у 4 326 700 человек [112]. По данным Роспотребнадзора и отечественных экспертов за весь период официальной регистрации к концу 2010 г в России было выявлено более 555 000 больных ХГС и 1,8 млн пациентов с бессимптомными формами инфекции; к настоящему моменту оценочное

число больных ХГС по данным Шестаковой И. В. составляет 3,5 – 4,7 млн [31].

По данным Роспотребнадзора за последние 15 лет заболеваемость ХГС выросла почти в три раза, составляя в среднем 38,04 случаев на 100 тыс. населения в 2015 г по сравнению с 12,9 – в 1999 г [23, 33].

Социально-экономическое бремя ХГС растет во всем мире, в том числе и в России. В связи с высокой распространенностью и ростом заболеваемости ХГС закономерно ожидается и рост числа больных с далеко зашедшими стадиями ХГС – с циррозом печени, в том числе, декомпенсированным, а также с ГЦК, которая обуславливает высокую смертность и необходимость трансплантации печени (ТП). За последние 10 лет в России (с 2004 г по 2014 г) наблюдается рост заболеваемости раком печени (с 6570 до 7252 человек, 2004-2014 гг) [7, 12]. По прогнозам американских авторов, рассчитанных для США, доля больных с HCV-ЦП увеличится с 25% в 2010 г до 45% к 2030 г, а доля пациентов с декомпенсированным циррозом будет расти по меньшей мере до 2030 г [79].

В России отсутствуют официальные данные по количеству больных с ЦП и ГЦК в исходе ХГС, а также отсутствуют данные по уровню смертности от этих причин, тогда как экономические потери государства от ХГС огромны. Финансовые потери состоят из прямых медицинских затрат (35%), потерь валового внутреннего продукта (54%) и выплат по инвалидности (11%), составивших в сумме 48,47 млрд руб в 2010 г, причем оценка производилась в расчете на официальное число больных ХГС (555 453), которое явно является заниженным [33].

Социально-экономическая значимость ХГС в России определяется еще и тем, что по данным Роспотребнадзора от 2010 г максимальная заболеваемость ХГС фиксируется в возрастных группах 30–39 лет и 20-29 лет (92,4 и 70,3 на 100 тыс. населения, соответственно), что составляет более 60% от всех случаев ХГС [21] и в дальнейшем определяет значительное

число больных, у которых цирроз печени и ГЦК разовьются в еще трудоспособном возрасте.

Оценить истинный масштаб проблемы ХГС в РФ крайне затруднительно в связи с отсутствием адекватной системы учета эпидемиологических показателей ХГС – заболеваемости, смертности, инвалидизации. Несовершенна система учета общего числа больных с ХГС, нет точных данных по структуре больных с ХГС (необходима дифференциация диагнозов в рамках одной этиологической формы: пациенты с выздоровлением/излечением, пациенты с ХГС, ЦП, ГЦК, КГВ), а также неизвестен уровень смертности от ХГС, так как не проводится динамический учет лиц, умерших от цирроза и ГЦК в исходе ХГС, а также от HCV-индуцированной лимфомы и КГВ [33].

Таким образом, группа больных с тяжелыми исходами и осложнениями ХГС продолжает увеличиваться и составляет значительную долю больных терапевтического стационара. Очевидно, что требуется дальнейшее изучение данной категории больных, улучшение клинической оценки вариантов неблагоприятного течения ХГС, оптимизация тактики ведения больных, дополнительная оценка прогностических факторов течения болезни.

В отечественной литературе опубликовано большое количество работ по изучению больных с ХГС, в том числе на стадии цирроза, однако исследования больных с тяжелыми осложнениями и исходами ХГС, такими как декомпенсированный цирроз печени, ГЦК, тяжелый КГВ, В-клеточная лимфома, а также работы по оценке неблагоприятных прогностических факторов их развития далеко не столь многочисленны и имеют множество ограничений [1, 3, 18, 26, 29, 36]. Есть работы, описывающие применение ПВТ у больных HCV-ЦП (47/115) [27]. В нескольких работах показана роль микст-инфекции (HBV-HCV-HDV) в развитии первичного рака печени [6, 24]. Из отечественных исследований интересна работа Субботиной И.В., в которой оценивался риск летального исхода у больных с вирусной и алкогольной этиологией ЦП: определена значимость вирусно-алкогольной

ассоциации и выявлен такой прогностически неблагоприятный фактор как эритроцитурия [26]. Интересна работа Ярошенко Е. Б., в которой представлена структура исходов ЦП различной этиологии у 1334 больных [36]. В работе Арямкиной О. Л., нацеленной на изучение факторов, прогнозирующих исход при хронических вирусных заболеваниях печени, число больных HCV-ЦП, в том числе HCV-HBV-циррозом (n=37), было недостаточно репрезентативным [1]. Работы по HCV-ассоциированному КГВ единичны [18, 25]. Работ, детально оценивающих факторы риска прогрессирования HCV-ЦП, использующих многофакторный анализ, в отечественной литературе не найдено.

Таким образом, изучение больных с неблагоприятными исходами ХГС, их доли в общей популяции больных ХГС, оценка неблагоприятных прогностических факторов с целью дальнейшей оптимизации ведения данных больных в условиях современного грозного бремени ХГС представляется крайне актуальным и приобретает важное значение не только для клинической гепатологии, но и для отечественного здравоохранения в целом.

Естественное течение ХГС

При заражении вирусом гепатита С острая инфекция в подавляющем большинстве случаев протекает бессимптомно и у 15–45% пациентов в течение 6 месяцев заканчивается спонтанным выздоровлением, но у 55–85% лиц развивается хронический гепатит С [4]. Спонтанное выздоровление при ХГС хотя и описано в литературе, но происходит чрезвычайно редко [207]. У большинства больных ХГС поражение печени остается на стадии гепатита, однако у части больных процесс прогрессирует в цирроз печени. Риск развития цирроза у больных ХГС составляет 15–30% в течение 20 лет [4]. По данным крупного мета-анализа через 20 лет цирроз печени развивается у 16% больных ХГС, а через 30 лет – у 41% [194]. Прогрессирование фиброза при ХГС – процесс нелинейный и мультифакториальный. Факторы прогрессирования ХГС включают возраст в момент инфицирования,

мужской пол, прием алкоголя, ожирение, инсулинорезистентность, СД 2 типа, сочетанную инфекцию вирусом гепатита В и ВИЧ, иммуносупрессивную терапию, стеатоз печени и генетическую предрасположенность [32, 194]. Факторы прогрессирования ХГС хоть и изучены очень широко, тем не менее, продолжают изучаться.

НСV-цирроз печени представляет собой терминальную стадию хронического заболевания печени, вызванного вирусом гепатита С. Естественное течение НCV-цирроза печени хорошо изучено, но в то же время недостаточно. Предсказать, каково будет течение заболевания после развития НCV-цирроза, очень сложно: процесс может оставаться компенсированным длительное время, причем у части больных даже показана возможность уменьшения степени фиброза при успешной ПВТ. Летальность больных с компенсированным НCV-ЦП является низкой, 5-летняя выживаемость составляет около 90%, 10-летняя – около 80% [92]. Но с течением времени риск декомпенсации процесса возрастает, и в течение 10 лет приблизительно у 30% больных компенсированным НCV-ЦП развивается декомпенсация [92]. Прогрессирование НCV-цирроза может происходить по-разному: наблюдается либо декомпенсация процесса с развитием осложнений, либо трансформация НCV-цирроза в ГЦК. В обоих случаях риск летального исхода и необходимость в трансплантации печени резко возрастают.

При естественном течении НCV-цирроза печени большая часть больных (67-91%) умирает от причин, связанных с заболеванием печени – декомпенсации цирроза или развития ГЦК [14, 93, 128, 199]. Однако имеется часть больных, которые умирают от внепеченочных проявлений ХГС. К таким неблагоприятным вариантам течения ХГС относится тяжелый КГВ, зачастую приводящий к жизнеугрожающим состояниям (тяжелому поражению почек, генерализованному васкулиту с поражением сосудов легких, ЦНС, органов ЖКТ). Кроме того, накапливаются данные о роли ХГС

в развитии атеросклероза, повышении частоты ИБС и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Структура осложнений НСV-цирроза печени

Под декомпенсацией цирроза чаще всего понимают развитие таких осложнений, как асцит (выявляемый клинически или с помощью УЗИ), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), печеночная энцефалопатия (ПЭ). Данные проявления портальной гипертензии (ПГ) чаще всего используются авторами исследований в качестве конечных точек – клинических исходов, обозначающих декомпенсацию цирроза. О прогрессировании процесса также свидетельствуют любые другие эпизоды декомпенсации цирроза, включая развитие желтухи, гепато-ренального синдрома, присоединение тяжелой бактериальной инфекции, например, пневмонии, спонтанного бактериального перитонита (СБП), сепсиса и т. д. Также о прогрессировании цирроза свидетельствует нарастание печеночной недостаточности, изменение класса печеночно-клеточной дисфункции по Child-Pugh на 2 пункта и больше, появление варикозных вен пищевода, желудка, прямокишечных вен или увеличение диаметра варикозных узлов.

Развитие первого эпизода декомпенсации свидетельствует о далеко зашедшей стадии цирроза, знаменуя наступление переломного момента в заболевании, когда портальное давление достигает своей максимальной степени и/или происходит истощение резервов печеночной функции. При развитии первого эпизода декомпенсации значительно возрастает вероятность и второго эпизода в ближайшее время: в работе итальянских авторов (n=51 пациент с декомпенсированным НСV-ЦП и отсутствием УВО) в течение 4,4 лет после первого эпизода у 96% пациентов развился второй эпизод декомпенсации [121]. Несмотря на то, что зачастую асцит поддается медикаментозной коррекции, а кровотечение удается остановить эндоскопически, прогноз больных после первого эпизода декомпенсации значительно ухудшается: высока вероятность развития следующего эпизода

декомпенсации и смертельного исхода. В проспективном исследовании итальянских авторов на большой группе больных ЦП (n=455) преимущественно HCV-этиологии показано, что риск смерти/ТП в течение следующего года после первого эпизода декомпенсации составляет 16-18%, в течение последующих 2-х лет – 28%, а течение 3 лет - более трети пациентов погибает или переносит ТП [54, 93]. Выживаемость больных при декомпенсированном HCV-ЦП существенно снижается: около половины пациентов не переживают 5-летний срок, и только треть больных переживает 10-летний период [92, 93, 104]. Поэтому любой эпизод декомпенсации или развитие ГЦК требуют рассмотрения вопроса о ТП как единственном радикальном способе лечения.

Асцит и кровотечение из ВРВП являются наиболее распространенными осложнениями цирроза. Чаще всего декомпенсация при HCV-ЦП начинается с асцита, на долю которого приходится почти половина всех случаев осложнений (45-56%), затем следуют кровотечения из ВРВП (22-24%); реже декомпенсация начинается с ПЭ (11-20%) [32, 54, 92, 104, 214]. Если ПЭ является первым осложнением цирроза, прогноз резко ухудшается: в китайском исследовании 89-ти больных с декомпенсированным HCV-ЦП 5-летняя выживаемость была самой низкой у пациентов, у которых в дебюте декомпенсации отмечалась ПЭ (65%), по сравнению с пациентами с асцитом, кровотечением из ВРВП и СПБ в дебюте декомпенсации (85%, 75% и 83%, соответственно) [214]. Еще более неблагоприятный прогноз описан в работе Gomez и соавт. [104]: частота смерти/ТП за 6-летний период составила 90% у больных, у которых декомпенсация проявилась развитием ПЭ (изолированной или в сочетании с другими осложнениями).

Варикозные вены пищевода и желудка выявляются приблизительно у половины больных с ЦП, и по мере прогрессирования заболевания частота их обнаружения увеличивается: при циррозе класса С по Child-Pugh ВРВП определяются уже у 85% пациентов [208]. Скорость формирования ВРВП при компенсированном циррозе или выраженном фиброзе составляет 6,5%

больных в год [99]. Появление варикозных вен пищевода отмечалось более чем у трети больных с компенсированным НСV-ЦП за 6-летний период, а риск кровотечений из ВРВП составил 12,5% за тот же период [104]. В целом, прогноз при асците хуже, чем при кровотечении из варикозных вен [76, 93]. В проспективном исследовании Gomez и соавт. [104]. кумулятивная частота ПЭ и «печеночной» смерти у больных с асцитом была значительно выше, чем у больных с кровотечением (47% vs 6%, 28% vs 15%, соответственно). А при сочетании осложнений прогноз утяжелялся еще значительно: у больных с 2-мя осложнениями – асцитом и кровотечением – 6-летний риск смерти/ТП составил 78% по сравнению с пациентами только с асцитом (28%) или только с кровотечением (15%). По другим данным при сочетании асцита с желтухой и нарушением свертываемости крови (международное нормализованное отношение (МНО) $\geq 1,5$) 3-летняя частота смерти/ТП составила 62% [54].

Причины смерти при НСV-циррозе печени

Первое место в структуре причин смерти при НСV-ЦП в большинстве исследований занимает ГЦК, затем следуют печеночная недостаточность и кровотечения из ВРВП, меньшая часть приходится на сепсис; «не печеночные» причины составляют около 10 % [39, 104]. Структура причин смерти незначительно варьирует в разных исследованиях. В 6-летнем исследовании Gomez и соавт. основными причинами смерти при НСV-ЦП стали гепаторенальный синдром (46/116, 40%) и кровотечения из ВРВП (44/116, 38%), более редкими причинами явились ПЭ и сепсис (10% и 12%, соответственно), без учета больных с ГЦК [104]. В более ранних работах кровотечение из ВРВП было второй по частоте причиной смерти [43, 178], однако к настоящему моменту отмечается тенденция к тому, что данное осложнение реже приводит к смерти, возможно, в связи с успехом эндоскопических методов лечения. Из отечественных исследований интересна работа Бундиной М. В. [3], показавшей, что самой частой причиной смерти при вирусных циррозах была ГЦК (9/16, 56%) и что проведение ПВТ даже без достижения УВО способствовало снижению

частоты ПЭ (8/37 (13,5%) vs 39/117 (20,5%), $p=0,003$) и ГЦК (3/8 (5%) vs 17/117 (8,9%), $p=0,0035$).

Сравнение исходов HCV-ЦП с исходами циррозов другой этиологии

В обзоре японских авторов от 2014 г отмечено, что исходы при HCV-ЦП хуже, чем при циррозах другой этиологии: например, смертность и частота ГЦК у азиатских больных с компенсированным HCV-ЦП ($n=490$) оказалась выше, чем у больных с HBV-ЦП ($n=167$) (8,3% vs 3,3% в год, $p<0,001$, и 6,3% vs 3,6% в год, $p<0,001$, соответственно) [128]. Однако у европейцев показатели 5-летней частоты ГЦК и смертности при HCV- и HBV-циррозах были сопоставимы (10% vs 9%, $p=0,66$, 16% vs 14%, $p=0,89$, соответственно), различаясь только по частоте декомпенсации, превалирующей у больных с HCV-ЦП (28% vs 16%, $p=0,0094$) [93]. При сравнении исходов вирусного (HCV) и алкогольного ЦП у азиатских больных, выявлено, что частота декомпенсации и смертность значимо не различались, в отличие от частоты ГЦК, которая в группе HCV-ЦП была существенно выше (4,7% vs 0,6% в год, $p=0,0003$) [199]. В российских исследованиях доля умерших от алкогольного ЦП на сегодняшний день пока больше, чем доля умерших от HCV-ЦП [2], хотя трактовка имеющихся данных затруднена в связи с высокой долей пациентов с сочетанным алкогольно-вирусным поражением [3] и ограничениями в системе отчетности. 10-летняя частота декомпенсации, смерти и ГЦК у европейских пациентов были значительно выше при HCV-ЦП ($n=150$), чем при циррозе в исходе неалкогольного стеатогепатита ($n=152$) (60% vs 45%, $p<0,007$; 20% vs 4%, $p<0,004$; 17% vs 7%, $p<0,01$, соответственно) [179], однако данные различия в исходах не подтвердились в японских работах [217].

HCV-индуцированная гепатоцеллюлярная карцинома

ГЦК является главной причиной смерти у больных с HCV-ЦП в западных странах. ХГС повышает риск развития ГЦК более чем в 15-20 раз [132]. По данным крупного обзора американских авторов от 2014 г распространенность ХГС у пациентов с ГЦК составляет от 20% до 90%;

относительный риск ГЦК у HCV-инфицированных пациентов в 25 раз выше, чем у неинфицированных, а абсолютный риск развития ГЦК при HCV-ЦП составляет 3,5% в год (1-7%) [218].

Наиболее изученными и доказанными факторами риска развития ГЦК при HCV-ЦП считаются мужской пол, возраст, продолжительность инфекции, высокий уровень АФП, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), сочетанная HBV-инфекция [7, 208]. Первичный рак печени, 90% случаев которого приходится на ГЦК, занимает пятое место по распространенности и второе место в структуре причин смертности от злокачественных новообразований; 5-летняя выживаемость при ГЦК составляет 15% в США, снижаясь до 5% в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения [132]. HCV-индуцированная ГЦК является главным показанием к ТП в США [106]. В РФ доля ТП, выполненных в связи с HCV-ЦП и ГЦК, пока намного меньше: по данным Московского городского центра трансплантации печени половина всех выполненных ТП (74/146) проводилась в связи с вирусными циррозами, 41,8% (30/74) которых был представлен HCV-ЦП, в большинстве случаев осложненным развитием гепатоцеллюлярного рака [30]. ГЦК резко ухудшает прогноз больных. В проспективном 14-летнем исследовании Bruno и соавт. (n=352 больных с HCV-ЦП) показано, что развитие ГЦК пятикратно повышало риск декомпенсации цирроза, что в свою очередь увеличивало риск «печеночной» и общей смерти в 17 и 7 раз, соответственно (ОР=16,9, 95% ДИ 9,97-28,6 и ОР=7,08, 95% ДИ 4,88-10,2) [57].

HCV-ассоциированный КГВ и В-клеточная лимфома

У части пациентов с ХГС, как на стадии гепатита, так и на стадии цирроза печени, может развиваться такое осложнение как криоглобулинемический васкулит 5-10% [11, 58, 96]. HCV-ассоциированный КГВ, являясь отражением системности поражения при ХГС, утяжеляет состояние и лечение пациента, в том числе неблагоприятно влияя на результаты противовирусной терапии. В основе патогенеза КГВ лежит индуцированная вирусом устойчивая активация В-лимфоцитов, их

пролиферация с развитием смешанной криоглобулинемии. КГВ тяжелого течения, требующий применения иммуносупрессивной терапии, рассматривается как неблагоприятный исход ХГС, так как зачастую он выходит на первый план в клинической картине и определяет прогноз пациента, приводя у части больных к развитию жизнеугрожающих состояний. КГВ тяжелого течения характеризуется поражением почек с ухудшением функции (криоглобулинемический гломерулонефрит с развитием остронефритического и/или нефротического синдромов), поражением кожи в виде язвенно-некротического ангиита, поражением нервной системы с двигательными нарушениями, поражением легких (легочный фиброз, легочное кровотечение), желудочно-кишечного тракта [9, 18]. Самой частой причиной смертельного исхода при HCV-ассоциированном КГВ является гломерулонефрит [97]. Показатели смертности при развитии жизнеугрожающих состояний в исходе КГВ достигают 20-80% [58]. Изучены такие факторы риска развития HCV-ассоциированного КГВ, как степень фиброза печени, наличие цирроза, демографические показатели, генотип вируса, длительность инфекции, однако результаты исследований зачастую противоречивы. Выявлены генетические факторы, ассоциированные с развитием КГВ при ХГС: полиморфизм генов HLA-DR11, не-HLA-DR7, NOTCH4, BAFF, IL28B (TT, не-CC), ITGB3 (1565 T/C) [25, 58]. В отечественной работе Миловановой С. Ю. показано, что факторами риска смерти у больных ХГС и криоглобулинемией были возраст старше 60 лет, генерализованный васкулит и поражение почек: выявлено более чем 6-кратное увеличение риска смерти у больных с криоглобулинемическим гломерулонефритом по сравнению с пациентами без поражения почек [18]. У некоторых пациентов с криоглобулинемией (от 8-10% до 15% больных) активация В-лимфоцитов трансформируется в злокачественную форму, что ведет к развитию В-клеточной неходжкинской лимфомы [19, 97]. По данным отечественных авторов В-клеточная лимфома развивается у 1,1% больных с ХГС (15/1352)

[10]. Чаще лимфома развивается при длительном течении инфекции и наличии криоглобулинемии II типа. Не отмечено увеличения частоты КГВ и лимфомы при сочетанной HBV-HCV-инфекции [19]. Достижение УВО при ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ и В-клеточной лимфомой в подавляющем большинстве случаев приводит к ремиссии васкулита и некоторых форм лимфомы [19, 58].

Факторы прогрессирования ХГС

Факторы прогрессирования ХГС, способствующие формированию цирроза, изучены очень подробно (см. выше) и включают в себя демографические показатели, компоненты метаболического синдрома, особенности HCV-инфекции (генотип вируса, длительность инфицирования), сопутствующую патологию (иммуносупрессивную терапию, злоупотребление алкоголем), генетический профиль. Менее изучен вопрос о прогрессировании ХГС у больных уже на стадии цирроза, хотя факторы, способствующие дальнейшему прогрессированию поражения печени, частично совпадают с вышеуказанными, что закономерно. Говоря о прогрессировании HCV-цирроза печени, авторы исследований имеют в виду три конечные точки. Во-первых, под прогрессированием прежде всего понимают развитие осложнений цирроза, то есть декомпенсацию процесса. Во-вторых, прогрессирование заболевания проявляется злокачественной трансформацией процесса, то есть развитием ГЦК. В-третьих, конечной точкой является трансплантация печени или смерть пациента, связанная или не связанная с заболеванием печени.

Прогрессирование HCV-цирроза печени – процесс чрезвычайно сложный, зависящий от взаимодействия множества модифицируемых и немодифицируемых факторов вируса и хозяина. На сегодняшний момент не существует универсальной формулы для оценки прогноза у больных с HCV-ЦП, хотя некоторыми авторами разработаны прогностические индексы. Но тем не менее, требуется дальнейшее накопление знаний и их критическая

оценка при изучении проблемы HCV-цирроза печени и различных вариантов его течения.

В литературе при изучении прогрессирования HCV-ЦП анализируется огромное количество различных факторов. Однако следует различать истинные факторы риска и прогностические факторы неблагоприятных исходов, или предикторы. Под факторами риска прогрессирования HCV-ЦП понимают характеристики пациента, которые присутствуют независимо от ХГС и могут наблюдаться в общей популяции. Например, к факторам риска неблагоприятных исходов HCV-ЦП относятся мужской пол, злоупотреблением алкоголем, диабет и т. д. Под предикторами понимают такие показатели, которые отражают развитие самого ХГС, то есть являются проявлениями болезни, например, гипоальбуминемия и тромбоцитопения – предикторы печеночной декомпенсации. В литературе при анализе результатов исследований истинные факторы риска и предикторы неблагоприятных исходов зачастую не выделяются в разные группы и анализируются совместно. Поэтому при изложении материала мы не будем заострять внимание на различии между данными понятиями.

В качестве независимых предикторов декомпенсации выделены следующие: гипоальбуминемия [93, 109, 115, 199], гипербилирубинемия [57, 109, 178], тромбоцитопения [57, 93] и наличие ВРВП [57, 178].

Независимыми факторами риска ГЦК признаны мужской пол [57, 80, 122, 178, 199], возраст [57, 80, 93, 122], повышенный уровень АФП [57, 109, 122, 178, 199], гипоальбуминемия [57, 93], тромбоцитопения [80, 122], отсутствие интерферонотерапии (ИФН-терапии) [109, 181, 183].

Независимыми факторами риска ТП/смерти являются мужской пол [57, 80, 93], возраст [57, 80, 92, 93, 122, 183], повышенный уровень АФП [57, 122], тромбоцитопения [80, 92, 93, 122], гипоальбуминемия [80, 93, 115, 122, 178, 181, 199] и наличие ВРВП [57, 80].

Прогностически неблагоприятные факторы различных исходов у пациентов с компенсированным HCV-ЦП объединены в таб. 1. Данные

предикторы выявлены в ходе многофакторного анализа у больных с компенсированным HCV-ЦП, которым в большинстве случаев не проводилась ПВТ. В работе Sangiovanni [178] ИФН-терапия проводилась 23 из 214 пациентов, без достижения УВО; в работе Degos [80] ИФН-терапия назначалась 126 из 416 больных, и только у 38 пациентов получен УВО; в работе Cazladilla [60] 80% пациентов были неответчиками, а оставшиеся не получали ИФН-терапию в связи с непереносимостью. Таким образом, нижеописанные результаты можно рассматривать как полученные в ходе изучения естественного течения HCV-цирроза печени.

Таблица 1

Независимые предикторы неблагоприятных исходов при естественном течении компенсированного НСВ-цирроза печени

Автор, год	Страна	Дизайн	N*	срок наблюдения, лет	Независимые предикторы		
					декомпенсация	ГЦК	смерть и/или ТП
Fattovich, 2002 [93]	Западная Европа	Р**	136	6,8	гипоальбуминемия; тромбоцитопения; АСТ/АЛТ	возраст; гипоальбуминемия; повышенный уровень билирубина	возраст; мужской пол; тромбоцитопения; гипоальбуминемия
Kobayashi, 2006 [128]	Япония	П***	490	8,2	нет данных	нет данных	возраст; гипоальбуминемия; повышение уровня АФП; злоупотребление алкоголем
Toshikuni, 2009 [199]	Япония	Р	152	5,4	гипоальбуминемия	мужской пол; повышение уровня АФП	гипоальбуминемия
Sangiovanni, 2006 [178]	Италия	П	214	9,5	повышенный уровень билирубина; ВРВП	мужской пол; повышение уровня АФП; повышение ГГТ	гипоальбуминемия; тромбоцитопения; повышение ГГТ
Bruno, 2009 [57]	Италия	П	158	14,4	тромбоцитопения; повышенный уровень билирубина; ВРВП; генотип 1b	возраст; мужской пол; повышение уровня АФП; гипоальбуминемия; генотип 1b	возраст; мужской пол; повышение уровня АФП; ВРВП; индекс MELD>10; генотип 1b
Degos, 2000 [80]	Франция	П	416	5,6	нет данных	возраст; мужской пол; повышенный уровень билирубина; тромбоцитопения; ВРВП	возраст; тромбоцитопения; гипоальбуминемия; ВРВП
Calzadilla-Bertot, 2016 [60]	Куба	П	250	4,1	СД 2 типа; НОМА IR>3; ВРВП; тромбоцитопения; АСТ/АЛТ; класс Child-Pugh	нет данных	СД 2 типа; НОМА IR>5; ВРВП; тромбоцитопения; АСТ/АЛТ; класс Child-Pugh

Примечания

* – N – количество пациентов, ** - Р – ретроспективное исследование, *** - П – проспективное исследование

В отечественной литературе имеется несколько работ, включающих анализ факторов прогрессирования вирусных циррозов. Например, в работе Арямкиной О. Л. (19 больных с HCV-ЦП, 18 больных с HCV-HBV-ЦП, 10 больных с ГЦК) отмечено неблагоприятное влияние артериальной гипертензии, диабета и алкоголя на клинические исходы[1].

Интересно исследование D'Amico и соавт. [76], в котором с помощью анализа конкурирующих рисков изучалось прогностическое значение различных осложнений у больных с ЦП (n=494, из них 404 – с ХГС, не получавшие ИФН-терапию, период наблюдения – 12 лет) вне зависимости от индекса Child-Pugh, MELD и коморбидности. Было предложено 5 клинических вариантов цирроза, в зависимости от которых менялся прогноз: 5-летняя смертность составила 1,5% - при компенсированном циррозе без ВРВП (1 стадия), 10% - при компенсированном циррозе с ВРВП (2 стадия), 20% - при варикозном кровотечении без других осложнений (3 стадия), 30% - при любом другом первом эпизоде декомпенсации (не кровотечения) (4 стадия) и 88% - при любом последующем эпизоде декомпенсации (5 стадия) (p<0,0001). Смертность при компенсированном ЦП в основном была обусловлена не печеночными причинами, тогда как при декомпенсации смерть четко ассоциировалась с заболеванием печени. Количество больных, которые в течение 5 лет перешли в следующую стадию (из первой во вторую, из второй в третью, из третьей в четвертую, из четвертой в пятую), составило 35%, 42%, 65% и 78%, соответственно. Независимыми предикторами смертельного исхода стали следующие параметры: уровень альбумина, билирубина, креатинина, МНО, индекс Child-Pugh, индекс MELD, наличие ГЦК, коморбидность (четко ассоциированная с возрастом) и стадия заболевания (одна из пяти). ГЦК явилась самым сильным предиктором смертельного исхода (ОР=13,8, 95% ДИ 8,4-22,8).

В крупном проспективном многоцентровом исследовании французских авторов [201] показано, что у больных с компенсированным HCV-ЦП (n=1308, 2,8 лет наблюдения) независимыми предикторами ГЦК были

гипоальбуминемия, тромбоцитопения и генотип 1, тогда как независимыми предикторами смертельного исхода, не связанного с ГЦК, были возраст, гипоальбуминемия и повышенный уровень АСТ. Вероятность декомпенсации возрастала при сочетании таких факторов, как злоупотребление алкоголем и метаболический синдром ($p=0,03$).

Таким образом, у больных с HCV-ЦП продемонстрировано значение таких параметров, как гипоальбуминемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, повышенный уровень АФП, повышенный уровень трансаминаз, недостаточность свертывающей системы крови (МНО), индексы Child-Pugh и MELD – в качестве проностически неблагоприятных предикторов. Представляется очевидным и закономерным тот факт, что данные параметры, отражающие проявления болезни, ассоциированы с повышенным риском осложнений, ГЦК и смерти больных с HCV-ЦП. Значение некоторых факторов прогрессирования HCV-ЦП уже достоверно доказано, роль других продолжает изучаться. Можно выделить немодифицируемые факторы, к которым относятся мужской пол, возраст старше 50 – 65 лет, генетическая предрасположенность. К модифицируемым факторам прогрессирования HCV-ЦП относятся сахарный диабет 2 типа, прием алкоголя, ожирение, проведение ПВТ и др. Целенаправленно воздействуя на модифицируемые факторы можно улучшить клинические исходы пациентов.

Пол и возраст

Возраст и мужской пол являются общепризнанными факторами риска неблагоприятных исходов HCV-ЦП, которые отмечаются в подавляющем большинстве исследований. Скорость развития фиброза зависит от возраста в момент заражения и длительности инфекции, поэтому закономерно, что у лиц более старшего возраста наблюдается и бóльший срок инфицирования и/или бóльшая скорость развития фиброза [169, 194]. У больных с ЦП риск развития ГЦК особенно высок у мужчин и у лиц старше 50 лет [50]. Возраст признан независимыми фактором риска гепатокарциногенеза [32, 57, 80, 85,

93, 122, 178, 199] и смерти [57, 93]. В большинстве исследований возраст старше 50-60 лет являлся фактором риска ГЦК даже после достижения УВО [63, 64, 87, 116]. В обзоре Younossi с соавт. показано, что смертность от заболеваний печени среди молодых лиц низкая (2%), тогда как при старении популяции HCV-инфицированных смертность возрастает [218]. В систематическом обзоре Alazawi с соавт. самая высокая частота осложнений у больных с компенсированным HCV-ЦП (11,7% в год) зафиксирована в японской работе, средний возраст больных которой был наибольшим – 69 лет [199], тогда как в работе Ну и соавт., изучавшей пациентов относительно молодого возраста, в среднем 52-х лет, зафиксировано одно из самых низких значений частоты осложнений (4,7% в год) [115]. Помимо возраста, немодифицируемым фактором риска гепатокарциногенеза и смерти у больных HCV-ЦП является мужской пол [32, 57, 80, 85, 93, 122, 178, 199]. Соотношение мужчины/женщины при первичном раке печени составляет в среднем 2-4:1 [48], различаясь в зависимости от региона: в России – 2,2:1, в США – 2,8:1, в Японии - 3,0:1, во Франции – 4,8:1 [83]. В целом, во всем мире мужчины чаще женщин страдают циррозом и раком печени. Причем это соотношение сохраняется даже после учета бóльшей распространенности у мужчин вирусных и алкогольных гепатитов. Роль тестостерона при гепатите С изучалась в немногих исследованиях. В поперечном исследовании HCV-инфицированных мужчин (n=308) показана связь между более высоким уровнем общего тестостерона и степенью фиброза и воспаления [210]. Однако интерпретация результатов является спорной, так как в данной работе оценивался уровень только общего тестостерона, который не отражает истинный гормональный статус при циррозе: уровень общего тестостерона мог быть повышен из-за характерного для цирроза повышения уровня глобулинов, связывающих тестостерон; при этом уровень свободного тестостерона не оценивался.

Этническая принадлежность

Существуют географические различия в показателях заболеваемости и распространенности ХГС, а также HCV-индуцированной ГЦК. В странах Восточной Азии, в странах Африки южнее Сахары, в Японии и Италии отмечается более быстрое прогрессирование ХГС и бóльшая частота ГЦК при HCV-ЦП, чем в Америке и странах Северной Европы, что свидетельствует о возможной роли этнической принадлежности в прогрессии заболевания [48, 94]. С другой стороны, повышение заболеваемости ГЦК в странах, где выросла распространенность ХГС, например, в США, говорит не столько об этнической предрасположенности, сколько о роли эпидемиологических факторов. Так, в крупном систематическом обзоре различие, которое прослеживалось в частоте осложнений HCV-ЦП у европейцев по сравнению с данными японских исследований, не достигло статистической значимости. Частота смерти/ТП в год составляла в среднем 5,6% в японских работах по сравнению с 3,6% в европейских исследованиях ($p=0,10$); а ежегодная частота ГЦК в среднем составила 6,6 % и 4,3 % ($p=0,07$) – у японцев и европейцев, соответственно; при этом больные не различались по полу и возрасту [39].

Имеются противоречивые данные относительно особенностей ХГС у афроамериканцев. Есть работы, свидетельствующие о менее выраженных гистологических изменениях у HCV-инфицированных афроамериканцев по сравнению с лицами европейской расы и латиноамериканцами [191]. В то же время, есть данные когорты пациентов исследования HALT-C ($n=1005$ больных с HCV-циррозом или мостовидным фиброзом, 4,6 лет наблюдения), в котором при многофакторном анализе афроамериканская раса была выделена как фактор риска ГЦК [135].

В крупном ретроспективном исследовании El-Serag и соавт. повышенный риск ГЦК у больных с ХГС и УВО отмечался у латиноамериканцев (8/368) по сравнению с европейцами (63/6919) (OR=2,27, 95% ДИ 1,07-4,80) [87].

Вопрос об этнической принадлежности как факторе риска неблагоприятных исходов при HCV-ЦП является сложным и неоднозначным, учитывая противоречивые результаты исследований. Географическая неравномерность в показателях заболеваемости ГЦК может быть связана не только с расой, но и со многими другими параметрами – различной подверженностью факторам риска, различным возрастом и длительностью инфицирования.

Генетические факторы

У большинства больных ХГС не развивается цирроз печени и даeko не у всех больных HCV-ЦП развивается ГЦК. Закономерно возникает вопрос о генетической предрасположенности. Трудности в изучении генетических маркеров прогрессирования HCV-ЦП представлены тем, что опубликованные результаты в основном касаются генетических маркеров ГЦК без уточнения этиологии процесса, а результаты некоторых работ не всегда подтверждаются в независимых когортах больных [106].

В таб. 2 приведены данные работ, демонстрирующих связь ряда генов с развитием декомпенсации, ГЦК, смерти у пациентов с ХГС. Доказана связь HCV-индуцированной ГЦК и полиморфизмов генов, участвующих в регуляции иммунной системы. В полногеномном исследовании из Японии, сравнивающим HCV-инфицированных больных с ГЦК и без нее, показано значение полиморфизма гена MICA-белка (MICA-rs2596542), участвующего в ответе дендритных клеток на интерферон [129]. MICA белок – это мембранный протеин, который является компонентом иммунной системы (лиганд для NK-клеток) и экспрессируется в опухолевых клетках, а также при клеточном ответе на инфекции. Еще один полиморфизм промотера MICA-белка (rs2596538) ассоциировался с повышением сывороточного уровня MICA-белка и повышенным риском HCV-ГЦК (ОШ=1,34) [133].

**Генетические факторы неблагоприятных исходов HCV-цирроза
печени**

Ген (полиморфизм)	Автор год	Страна	Дизайн	N*	Диагноз	Выявленный риск
MICA (rs2596542)	Kumar 2011 [129]	Япония	Случай-контроль	673/2596	HCV-ГЦК	риск ГЦК (ОШ=1,39)
MPO (GG)	Nahon 2012 [151]	Франция	П**	205	HCV-ЦП	риск ГЦК (ОР=3,8)
MICA (rs2596538)	Lo 2013 [133]	Япония	Случай-контроль	721/5486	HCV-ГЦК	риск ГЦК (ОШ=1,34)
186-gene signature	Hoshida 2013 [113]	США	П	216	HCV-ЦП	риск ГЦК, прогрессии ЦП, смерти
EGF (non-AA)	King 2014 [127]	США	П	169	HCV-ЦП	риск декомпенсации (ОР=2,9)
PNPLA3 (rs738409)	Trépo 2014 [200]	Бельгия	Мета-анализ	372/573	HCV-ГЦК	риск ГЦК (ОШ=1,55)
Прогностический индекс (186-gene signature, билирубин, тромбоциты)	King 2015 [126]	США	Р***	145	HCV-ЦП	риск декомпенсации (ОР=7,4); смерти (ОР=3,6); «печеночной» смерти (ОР=6,5)
GSTR1	Abo-Hashem 2016 [37]	Египет	Случай-контроль	40/40	HCV-ГЦК	риск ГЦК (ОШ=2,2)

Примечания

* – N – количество пациентов, ** - Р – ретроспективное исследование, *** - П – проспективное исследование

Есть данные о связи полиморфизмов гена интерлейкина 28В (rs12979860) с повышенным риском HCV-индуцированной ГЦК, полученные на небольшой группе пациентов [91] и не подтвердившиеся в дальнейших исследованиях [127].

Показательно проспективное 10-летнее исследование с участием 216 больных HCV-ЦП и оценкой 186-профиля экспрессии генов (186-gene-expression signature): выявлена его прогностическая ценность в предсказании

смертельного исхода ($p=0,004$), прогрессирования цирроза ($p<0,001$) и развитии ГЦК ($p=0,009$) [113]. Используя результаты данного исследования, другие авторы [126] предложили прогностический индекс, рассчитанный на основе генетического профиля пациента (186-gene signature) и клинических данных (уровень билирубина и тромбоцитов), с помощью которого больных можно разделить на группы высокого, среднего и низкого риска по развитию осложнений. В 8-летнем наблюдении 145 больных с HCV-ЦП рассчитанные индексы коррелировали с риском декомпенсации (OR=7,4, $p<0,001$), печеночной (OR=6,5, $p<0,001$) и общей смертности (OR=3,6, $p=0,002$). В более ранней работе тех же авторов [127] изучались полиморфизмы трех генов – гена эпидермального фактора роста (EGF, rs4444903), гена пататиноподобной фосфолипазы домен-содержащей белок 3 (PNPLA3, rs738409) и гена ИЛ-28В (IL28B, rs12979860). У 169 больных HCV-ЦП выполнялось генотипирование биопсийных образцов печени и оценивался риск прогрессирования (развитие осложнений, ГЦК, смерти) за 6,6 лет. Генотип EGF non-AA независимо ассоциировался с прогрессированием HCV-ЦП (OR=2,87, 95% ДИ 1,31-6,25). Полиморфизм генов PNPLA3 (non-CC) был менее значимым (OR=1,93, 95% ДИ 1,10–3,37, $p=0,02$) и зависел от уровня билирубина, альбумина, тромбоцитов. Результаты исследования свидетельствуют об HCV-индуцированной активации эпидермального фактора роста, стимулирующего нескольких сигнальных путей и способствующего пролиферации эпителиальных тканей, а также его участия в HCV-опосредованном повреждении гепатоцитов. Роль полиморфизма гена PNPLA3 (non-CC) достоверно доказана для больных с неалкогольным стеатогепатитом, тогда как для пациентов с ХГС хотя и имеются данные мета-анализа о связи полиморфизма PNPLA3 (rs738409) и HCV-индуцированной ГЦК [200] (ОШ=1,55, 95% ДИ 1,03-2,34, $p=0,035$), однако результаты подтверждаются не во всех исследованиях [185]. Роль полиморфизма гена EGF (61A>G (rs4444903)) доказана у больных ГЦК без уточнения этиологии в большом количестве работ, в том числе в мета-

анализе [216]. В проспективном 8-летнем исследовании 205 больных HCV-ЦП выявлена связь полиморфизма гена миелопероксидазы MPO -463*G, rs2333227) с риском HCV-индуцированной ГЦК (OR=3,8, p=0,002) [151].

В отечественных работах показана роль полиморфизмов генов ангиотензиногена в развитии ПГ у 162 больных с ХГС [28].

Доказано значение полиморфизмов гена глутатион-S-трансферазы (GST) как одного из наиболее изученных генетических факторов риска ГЦК. Глутатион-S-трансфераза принадлежит семейству энзимов, защищающих клетку от эндогенного оксидативного стресса. В мета-анализе 28 работ (3897-ГЦК, 6117-контроль) показана связь полиморфизма гена глутатион-S-трансферазы (GSTT1) с увеличением риска ГЦК, но статистически значимые цифры получены только для пациентов Восточной Азии (ОШ=1,43, P < 0,00001) [66]. В работе из Египта подтверждено значение полиморфизма гена глутатион-S-трансферазы GSTP1 у больных с HCV-индуцированной ГЦК. Дополнительной находкой исследования была выявленная связь курения с повышенным риском HCV-цирроза и ГЦК [37].

В большом количестве работ, в том числе, в мета-анализах, доказано значение полиморфизмов гена фактора некроза опухоли ФНО-альфа (TNF- α -308 G/A) [192, 215] и гена XRCC1 (X-ray Repair Cross-Complementing Group 1, Arg399Gln, регуляторный белок репарации) у больных с ГЦК (любой этиологии) [206].

Тем не менее, несмотря на огромный теоретический материал, необходимо дальнейшее изучение генетических факторов прогрессирования ХГС.

Злоупотребление алкоголем

Среди всех изученных параметров прием алкоголя при ХГС является одним из самых важных факторов, способным драматически изменить течение болезни. Если риск ГЦК увеличивается в 5 раз при приеме 80 г алкоголя в день, а инфекция вирусом гепатита С увеличивает риск ГЦК в 20 раз, то при сочетании алкоголя и ХГС риск ГЦК увеличивается более, чем в

100 раз [148]! Оценить по отдельности вклад алкоголя и вируса в поражение печени крайне трудно, так как эффект взаимного влияния алкоголя и ХГС на печень представляет собой не просто сумму двух эффектов. Происходит взаимное усиление и отягощение воздействия данных факторов на печень, что вызывает ухудшение течения заболевания, которое развивается не по аддитивной, а по мультипликативной модели, что особенно четко проявляется при приеме больших доз алкоголя. Дозозависимый мультипликативный эффект алкоголя на течение ХГС показан в работе итальянских авторов: при приеме высоких доз алкоголя (больше 75-125 г/сут) у пациентов с ХГС риск цирроза повышался в 10-15 раз по сравнению с HCV-инфицированными, не употребляющими алкоголь [72]. Вопрос о дозе, необходимой и достаточной для прогрессирования ХГС, изучался неоднократно. В исследовании скандинавских авторов с участием 78 больных ХГС, употреблявших алкоголь в дозе менее 40 г/сут, при выполнении повторных биопсий через 6-летний период было показано, что прогрессирование фиброза наблюдалось при большей суммарной дозе алкоголя (15,4 кг vs 3,9 кг; $p=0,007$), при большей ежедневной дозе (5,7 vs 2,6 г/сут; $p=0,03$) и при более частом употреблении алкоголя (35 vs 8 раз в год; $p=0,006$) [209]. Данные результаты подтверждены и в других работах, свидетельствующих о том, что даже малые количества алкоголя (20-40 г/сут) могут приводить к усилению репликации вируса, увеличению гистологической активности и прогрессированию фиброза у больных ХГС [73, 148]. Механизмы, с помощью которых алкоголь усиливает патогенное действие вируса, до конца не выяснены: обсуждается усиление цитотоксического эффекта, изменение иммунного ответа, подавление экспрессии гена Bcl-2, усиление апоптоза, усиление оксидативного стресса, прогрессирование стеатоза, накопление железа в ткани печени [148, 159, 160, 165]. При ХГС (F0-F3) и, тем более, при HCV-ЦП вопрос о безопасной дозе решен однозначно: ежедневный прием даже низких доз алкоголя (20 г/сут)

признан фактором риска прогрессирования болезни, которое проявляется и клинически, и гистологически [32, 148].

Такой же синергичный эффект наблюдается в отношении риска ГЦК: при приеме алкоголя частота ГЦК у больных с ХГС повышалась в 1,7-2,9 раз по сравнению с непьющими больными, как показал анализ 133 работ 1996-2006 гг [186]; по другим данным – прием алкоголя в дозе больше 60 г/сут увеличивал риск развития ГЦК в 2-4 раза [82, 110].

Но оценить точно влияние алкоголя на прогрессирование ХГС достаточно трудно. Во-первых, в разных исследованиях гепатотоксичная доза определяется по-разному. В большинстве работ, изучавших естественное течение HCV-ЦП (таб. 1), кофактором прогрессирования считался прием алкоголя в дозе более 80 г/сут для мужчин и более 60 г/сут для женщин на протяжении не менее 5-10 лет [57, 60, 76, 93]. Прием алкоголя в меньших дозах редко учитывается в исследованиях и может недооцениваться в качестве фактора прогрессирования, тогда как в настоящее время гепатотоксичными считаются дозы более 40 г/сут для мужчин и более 20 г/сут для женщин [16]. Из перечисленных в таблице 1 работ только в проспективном исследовании японских авторов (490 пациентов с компенсированным HCV-ЦП, длительный период наблюдения - 8,2 г) подтверждены данные о том, что злоупотребление алкоголем является независимым фактором смертельного исхода: частота приема алкоголя у умерших пациентов была больше, чем у выживших (60/270, 22% vs 27/220, 12%, $p=0,027$), риск составил 1,49 ($p=0,009$) [128]. Те же авторы показали значение алкоголя (в суммарной дозе более 200 кг) как предиктора ГЦК в ретроспективной работе с участием 4302 HCV-инфицированных больных [41]. Во-вторых, влияние алкоголя сложно оценить в связи с трудностями определения точной дозы принимаемого алкоголя, которое всегда проводится приблизительно – со слов родственников или самого пациента. Самостоятельная же оценка пациентом количества принимаемого алкоголя является, как правило, заниженной.

Прием алкоголя значительно различается в разных географических регионах и в разных группах риска. Например, в Египте и Саудовской Аравии регистрируется крайне низкая степень употребления алкоголя у пациентов с ХГС [197], в отличие от российских исследований, по данным которых проблема цирроза печени сочетанной этиологии – HCV-ассоциированной и алкогольной – представлена достаточно широко [29].

Оценку употребления алкоголя необходимо проводить всем HCV-инфицированным, тем более, пациентам с циррозом, для чего рекомендуется использовать опросник ASSIST или AUDIT [13].

Метаболический синдром

Взаимосвязь между метаболическим синдромом и HCV-ЦП является чрезвычайно сложной и многогранной.

Во-первых, при хронических болезнях изменяется метаболизм глюкозы: при нарастании фиброза усиливаются нарушения углеводного обмена [202]. При циррозе у 80% пациентов отмечается нарушение толерантности к глюкозе, а у 30-60% - развивается сахарный диабет [101].

Во-вторых, вирус гепатита С, подавляя сигнальные пути инсулина и воздействуя на метаболизм липидов, может приводить к развитию стеатоза, инсулинорезистентности (ИР) и, в конечном счете, диабета у предрасположенных больных [153], хотя имеются данные, отрицающие триггерную роль вируса гепатита С в развитии сахарного диабета [177].

И в-третьих, уже имеющийся диабет и/или ИР ведут к прогрессированию ХГС и ухудшению клинических исходов [60]. Накоплено множество данных о том, что диабет и ИР у больных с ХГС способствуют развитию цирроза и его осложнений, приводя к увеличению «печеночной» смертности [190] и частоты ГЦК [41, 65, 188].

Механизм влияния сахарного диабета на прогрессирование ХГС до конца неизвестен. Считается, что прогрессирование поражения печени происходит за счет прямого канцерогенного эффекта, связанного с нарушением метаболизма инсулиноподобных факторов роста и/или

воспаления [85], а также с помощью непрямого механизма. Непрямое воздействие сахарного диабета на печень у больных с ХГС опосредуется через звенья ИР, усиление фиброза за счет профиброгенного эффекта гипергликемии [152, 153] и прогрессирование стеатоза, который ассоциируется с повышенным риском НСV-индуцированной ГЦК по данным некоторых авторов [162]. К тому же, ИР усиливает эндотелиальную дисфункцию, в том числе внутripеченочную, что ведет к повышению сосудистого сопротивления и, в конечном счете, к прогрессированию ПГ при циррозе [44, 202].

В основном, в развитии неблагоприятных исходов НСV-ЦП изучена и доказана роль таких компонентов метаболического синдрома, как ИР и диабет, в меньшей степени изучена роль повышенного индекса массы тела (ИМТ) и ожирения.

Связь диабета и ГЦК доказана в популяционных исследованиях и в мета-анализах, продемонстрировавших 2-3-кратное повышение риска ГЦК при сахарном диабете независимо от приема алкоголя и наличия гепатотропных вирусов [78, 84, 205]. Аналогичные цифры получены в исследованиях больных с ХГС. В крупных ретроспективных работах японских и американских авторов с участием 4302 и 10817 НСV-инфицированных больных, соответственно, показано, что риск развития ГЦК у больных с диабетом был почти в 2 раза выше, чем без диабета (ОР=1,88, 95% ДИ 1,21-2,91) [87], при этом у больных с диабетом и значением гликированного гемоглобина меньше 7% риск был меньше [41]. Для НСV-инфицированных с продвинутой стадией фиброза и диабетом продемонстрировано более чем 3-кратное повышение риска ГЦК (n=541, ОР=3,28, 95% ДИ 1,35-7,97, p=0,009) [202].

Несмотря на растущий интерес к роли сахарного диабета и ИР как триггеров развития осложнений и смертельного исхода при ХГС, проведено не так много исследований по этой теме, особенно у больных на стадии цирроза печени. Вопрос продолжает активно изучаться.

Ожирение

Не только возникновение цирроза, но и его прогрессирование может быть обусловлено наличием ожирения. В многоцентровом проспективном РКИ (n=161 больной с компенсированным вирусным ЦП, 5 лет наблюдения) [45] показано, что частота декомпенсации зависела от ИМТ: декомпенсация возникла у 15% больных с нормальным весом, у 31% - с избыточной массой тела и у 43% - с ожирением. Многофакторный анализ показал, что повышенный ИМТ – фактор риска развития первого эпизода декомпенсации независимо от этиологии цирроза, уровня альбумина и тяжести ПГ. Каждая единица повышения ИМТ выше нормы ассоциировалась с увеличением риска декомпенсации на 6%. У больных с ожирением риск декомпенсации цирроза был в 3 раза выше, чем у больных без ожирения.

В более крупном исследовании из Тайваня (1095 HCV-инфицированных и 18541 пациентов контрольной группы) показано, что ожирение (ИМТ 30 кг/м² и более) независимо ассоциировалось с 4-кратным повышением риска ГЦК у HCV-инфицированных больных (ОР=4,13, 95% ДИ 1,38–12,4), тогда как у пациентов без ХГС риск ГЦК при ожирении увеличивался двукратно (ОР=2,36, 95% ДИ 0,91–6,17) [65]. На той же группе больных продемонстрирована связь ГЦК с диабетом: при диабете ГЦК развивалась в 3,5 раза чаще, чем без него (ОР=3,52, 95% ДИ 1,29–9,24). Риск ГЦК повышался более чем в 100 раз при сочетании ожирения, сахарного диабета и ХГС по сравнению со здоровыми, свидетельствуя о синергичном эффекте вируса и метаболических факторов.

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность является не только фактором риска развития цирроза печени у больных ХГС, но при ХГС признана фактором риска ГЦК [89, 119, 157], декомпенсации функции печени и предиктором смерти и/или ТП [60, 157].

Наиболее интересно недавнее 4-х-летнее проспективное исследование испанских авторов, изучавших исходы компенсированного HCV-ЦП у 250

больных (без УВО) в зависимости от показателей ИР [60]. У больных с диабетом частота печеночной декомпенсации (30% vs 19%, OR=1,9, 95% ДИ 1,05–3,3, p=0,03) и смерти/ТП (18% vs 9%, OR=2,2, 95% ДИ 1,04–4,6, p=0,04) была значительно выше, чем у пациентов без диабета. Авторы показали, что независимыми предикторами смертельного исхода при HCV-ЦП были диабет (OR=2,2), индекс НОМА-IR более 5 (OR=2,2) и уровень 2ч-ГПК более или равным 11,1 ммоль/л (OR=2,5). НОМА-IR – индекс ИР в соответствии с Homeostasis Model of Assessment, 2ч-ГПК – уровень глюкозы плазмы крови через 2ч после нагрузки в пероральном глюкозотолерантном тесте (при значении 2ч-ГПК 11,1 ммоль/л и более диагностируется СД). Независимыми факторами риска печеночной декомпенсации были СД (OR=1,9), индекс НОМА-IR более 3 (OR=1,7), уровень 2ч-ГПК более 11,1 ммоль/л (OR=2,7) и концентрация инсулина натощак 20 мкМЕ/мл и более (OR=2,1). Самым сильным предиктором смертельного исхода (OR=2,5, P=0,04) и декомпенсации (OR=2,7, p<0,01) был уровень 2ч-ГПК.

Французские авторы подтвердили роль ИР как независимого предиктора смертельного исхода. В проспективном 6-летнем исследовании больных с компенсированным HCV-ЦП (n=248) среднее значение индекса НОМА-IR составило 3,8. При этом 5-летняя частота ГЦК составила 7%, 18% и 27% (p=0,017), а частота смерти/ТП – 15%, 15% и 29% (p=0,002), соответственно, при низких (менее 2,36), средних и высоких (более 4,04) значениях НОМА-IR [157].

Некоторые авторы выявили связь ИР с повышенным риском развития ВРВП [44]. Так, в поперечном исследовании 104 больных с компенсированным HCV-ЦП [61] было выявлено, что индекс НОМА-IR более 3,5 ассоциировался с наличием ВРВП независимо от функции печени и других признаков ПГ – размера селезенки и количества тромбоцитов (ОШ=1,3).

Связь ИР и ГЦК у больных HCV-ЦП показана в исследовании из Египта [89]: значения НОМА-IR более 4 и резистина более 12 нг/мл были

признаны независимыми предикторами, увеличивающими риск ГЦК в 1,6 раза.

Сахарный диабет 2 типа

Доля больных СД 2 типа среди пациентов с HCV-ЦП высока и составляет от 25% до 40% [60, 88, 157], что значительно превосходит частоту диабета при циррозах другой этиологии – алкогольном, HBV-ЦП и в исходе холестатических заболеваний [219].

Помимо вышеописанного исследования Calzadilla-Bertot и соавт. роль диабета в прогрессировании HCV-ЦП убедительно доказана в проспективной 4-х-летней работе голландских авторов, показавших, что сахарный диабет является фактором риска ГЦК у 303 больных HCV-ЦП независимо от других маркеров тяжести поражения – количества тромбоцитов, билирубина, альбумина (OR=3,28, 95% ДИ 1,35-7,97, p=0,0087) [202].

Elkrief и соавт. [88] по результатам ретроспективного исследования 348 больных HCV-ЦП заключили, что диабет является прогностическим фактором печеночных осложнений: исходный индекс MELD 10 и более (p<0,001), СД 2 типа (p=0,027) и сочетанная HBV-инфекция (p=0,001) независимо ассоциировались с низкой выживаемостью. Диабет независимо ассоциировался с развитием асцита (p=0,05), бактериальных осложнений (p=0,001), ПЭ (P<0,001), почечных осложнений (P=0,004) и ГЦК (P=0,016).

Данные наиболее крупных исследований, доказывающие роль метаболических факторов как предикторов неблагоприятных исходов у больных HCV-ЦП, отображены в таб. 3.

**Компоненты метаболического синдрома, ухудшающие течение
HCV-цирроза печени**

Автор год	Страна	Дизайн	N*	Срок наблюдения, лет	Независимые предикторы (критерии метаболического синдрома)		
					печеночной декомпенсации	ГЦК	смерти и/или ТП
Veldt 2008 [202]	Нидерланды	П**	303	4	нет данных	СД 2 типа	нет данных
Nkontchou 2010 [157]	Франция	П	248	6	нет данных	НОМА-IR>4,04	НОМА-IR >4,04
Elkrief 2014 [88]	Франция	Р***	348	4,5	СД 2 типа	СД 2 типа	СД 2 типа
Huang 2014 [116]	Тайвань	Р	167	11	СД 2 типа	нет данных	нет данных
Elsayed 2015 [89]	Египет	Случай - контроль	200		нет данных	НОМА-IR >4, резистин >12 нг/мл	нет данных
Calzadilla-Bertot 2016 [60]	Куба	П	250	4,1	СД 2 типа, НОМА-IR>3, 2ч-ГПК>11,1 ммоль/л, Инсулин натощак≥20 мкЕд/мл	нд	СД 2 типа, НОМА-IR>5, 2ч-ГПК≥11,1 ммоль/л

Примечания

* – N – количество пациентов, ** - Р – ретроспективное исследование, *** - П – проспективное исследование

Сочетанная HBV-инфекция

Взаимодействие вирусов – процесс чрезвычайно сложный из-за большого числа различных кофакторов хозяина и вирусов, взаимно влияющих друг на друга, поэтому оценка имеющихся данных относительно сочетанной HBV-HCV-инфекции весьма затруднительна и неоднозначна. Лица с сочетанной HBV-HCV-инфекцией изначально представляют собой сложную группу больных, так как зачастую являются пациентами отделений гемодиализа, трансплантации органов, внутривенными наркоманами [164].

На сегодняшний момент представлено не так много достоверных доказательств, в том числе, и российских, свидетельствующих об ухудшении исходов при микст-инфекции, в том числе, и российских [19, 20]. Имеются

данные о повышенной распространенности HBV-HCV-инфекции у больных циррозом, в том числе, декомпенсированным ЦП, а также раком печени, однако в последнем мета-анализе эти данные не подтвердились [67]. Распространенность HBV-HCV-инфекции составляет 5–20% у HBsAg-положительных пациентов и 2–10% у HCV-инфицированных лиц, значительно варьируя в зависимости от географического региона [38]. HBV-HCV-инфекция распространена в странах, эндемичных по HBV-инфекции (Азия, Африка южнее Сахары, Южная Америка), где среди всех больных с ХГС доля HBV-коинфицированных может достигать 25% [212].

Прогрессирование заболевания и ухудшение исходов при сочетанной инфекции описано в 2 мета-анализах (Италия - 1998 г, Китай - 2005 г), показавших аддитивный эффект обоих вирусов на риск развития ГЦК, не достигающий при этом значений, характерных для мультипликативного эффекта. Мета-анализ из Китая включал данные 3201 больного и 4005 контрольных случаев, суммарное ОШ составило 14 (95% ДИ 10,6-18,8) для HBsAg-положительных пациентов и 5 (95% ДИ 3,6-5,9) – для HCV-инфицированных больных, тогда как для HBV-HCV-инфекции суммарное ОШ составило 36 (95% ДИ 26,2-48,5) [182]. В более раннем мета-анализе 32 исследований типа “случай-контроль” продемонстрировано повышение риска ГЦК при HBV-HCV-инфекции в 165 раз (95% ДИ 81,2-374,0) по сравнению с HCV-моноинфекцией (ОШ=17, 95% ДИ 13,9-21,6) и HBV-моноинфекцией (ОШ=23, 95% ДИ 19,5-26,0) [81].

В работе тайваньских авторов сравнивалась суммарная частота ГЦК у больных с HCV-моноинфекцией (87/1470) и сочетанной HBV-HCV-инфекцией (15/135) в течение 4,6 лет. Кумулятивная частота ГЦК была выше при микст-инфекции ($p=0,047$), но у больных с УВО разница не была значимой [118].

Последний мета-анализ, включивший 59 работ, показал, что аддитивный эффект вирусов наблюдается при анализе более старых работ, исследований по типу «случай-контроль» и работ, проведенных в странах с

высокой распространенностью данных инфекций. Тогда как при оценке взаимного влияния вирусов на риск ГЦК в более новых работах (2000-2009), в том числе когортных исследованиях и работах, проведенных в не эндемичных областях, значимого повышения частоты ГЦК при микст-инфекции не наблюдается [67], что частично можно объяснить подавляющим влиянием одного вируса на другой.

ВИЧ-коинфекция

ВИЧ-коинфекция значительно ухудшает течение ХГС. Среди ВИЧ-инфицированных распространенность HCV-инфекции является высокой, составляя 72–92% у наркоманов [208]. По данным мета-анализа (n=3567 HCV-ВИЧ-инфицированных больных) при сочетанной инфекции риск развития HCV-цирроза и его осложнений возрастает в 2–3 раза [195]. Убедительные цифры были получены Graham и соавт. в мета-анализе 8 работ, сравнивавших исходы HCV-моноинфицированных (n=1370) и HCV-ВИЧ-коинфицированных (n=601) пациентов еще до широкого применения антиретровирусной терапии. При анализе больных с декомпенсированным ЦП относительный риск составил 6,14 (95% ДИ 2,86–13,20), а при анализе групп с гистологически доказанным циррозом – 2,07 (95% ДИ 1,40–3,07), тем самым убедительно продемонстрировав более неблагоприятное течение ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов [108]. Испанские авторы показали негативное влияние ВИЧ-инфекции у пациентов с ХГС и постоянно нормальным уровнем аминотрансфераз: риск развития цирроза был значимо выше, чем при HCV-моноинфекции (ОШ=2,6, 95% ДИ 1,21-5,85, p<0,01) [141].

Более быстрое развитие цирроза, декомпенсированного цирроза и ГЦК у больных с HCV-ВИЧ-инфекцией по сравнению с HCV-моноинфицированными доказано в большом числе исследований, особенно для больных с тяжелым иммунодефицитом (уровень CD4+ менее 200 кл/мм³) [108, 142, 167, 168]. Даже при успешной антиретровирусной терапии риск

декомпенсации печеночного процесса остается более высоким, чем при HCV-моноинфекции [172].

При сочетанной HCV-ВИЧ-инфекции развитие ГЦК наблюдается в более молодом возрасте при укороченной длительности инфекции: в исследовании испанских авторов HCV-ВИЧ-коинфицированные пациенты с ГЦК были младше, чем HCV-моноинфицированные пациенты с ГЦК (42 года vs 69 лет, $p < 0,001$), средняя длительность гепатита С у HCV-ВИЧ-коинфицированных больных с ГЦК была почти на 10 лет меньше, чем у HCV-моноинфицированных пациентов с ГЦК (18 vs 28, $p < 0,05$) [102].

В странах с высоким уровнем дохода при применении современной антиретровирусной терапии именно гепатит С является ведущей причиной смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов [46].

Механизмы, лежащие в основе более быстрого фиброгенеза при HCV-ВИЧ-коинфекции, до конца неизвестны. Они включают как прямое действие вируса, так и ВИЧ-индуцированную иммуносупрессию, а также действие таких часто сопутствующих факторов как прием алкоголя и HBV-инфекция. Показана способность ВИЧ поражать звездчатые клетки печени; усиление фиброгенеза объясняется повышением экспрессии профиброгенных цитокинов, в том числе, ФНО-альфа; играют роль такие универсальные механизмы, как усиление оксидативного стресса и увеличение апоптоза гепатоцитов [163].

Курение

Имеются данные о том, что курение у больных с ХГС повышает риск развития ГЦК: в проспективном исследовании американских авторов (70 больных с ГЦК и 70 больных с ЦП – преимущественно HCV-этиологии) показано, что ОШ составило 4,9 для больных с индексом курения 20 пачка-лет и более [140]. Канцерогенный эффект курения на печень широко известен: ингредиенты табака метаболизируются в печени. Влияние курения на развитие ГЦК изучалось более чем в 60 работах, однако результаты не были однозначными. Положительная связь между курением и повышенным

риском ГЦК была выявлена в основном для больных с HCV-ЦП. В мета-анализе 6 работ продемонстрировано, что курение и ХГС оказывают синергичный эффект на риск развития ГЦК, взаимодействуя по мультипликативной модели ($V=1,60$, 95% ДИ 1,16-2,20) [69].

Генотип вируса

Самым распространенным в мире является генотип 1, на долю которого приходится 46% всех больных с ХГС, из них у половины имеется генотип 1b. Далее по распространенности следуют генотип 3 (22%), генотипы 2 и 4 (по 13%) [107]. Существуют географические различия – первый генотип доминирует в Европе, Северной и Латинской Америке, Австралии (53-71% от всех HCV-инфицированных), а в странах Азии у 40% больных имеется генотип 3 [107]. В России выявлены следующие основные генотипы – 1a, 1b, 2 и 3a, из них самыми частыми являются 1b (52%) и 3a (39%) [21].

Опубликованные данные о влиянии генотипа вируса на исходы ХГС противоречивы. В большинстве работ приводятся данные о генотипе 1 как факторе риска ГЦК, однако другие исследования доказывают доминирующую роль генотипа 3 в процессах гепатокарциногенеза.

Итальянские авторы в 2-х проспективных исследованиях с 6- и 10-летним периодом наблюдения 163 больных HCV-ЦП показали роль генотипа 1 как независимого фактора риска HCV-индуцированной ГЦК ($OR=3,02$) [52, 55]. В последующих работах тех же авторов показана доминирующая роль генотипа 1b по сравнению с генотипом 2 не только в развитии ГЦК, но и в ухудшении исходов больных с HCV-ЦП [51, 57]. В проспективном 11-летнем исследовании у 218 больных с компенсированным HCV-ЦП без ВРВП генотип 1b признан независимым предиктором развития ВРВП ($OR=1,2$) [51]. Однако стоит отметить, что в основном сравнивались больные с генотипами 1b и 2a, тогда как количество больных с другими генотипами, в том числе, с генотипом 3, было незначительным (менее 10%).

В крупном проспективном тайваньском исследовании [131] (n=925 больных ХГС, когорты REVEAL-исследования) показано, что независимыми предикторами развития ГЦК были уровень АЛТ, уровень HCV-РНК и генотип 1. Кумулятивный риск ГЦК возрастал с 6,4% - при низкой вирусной нагрузке до 14,7% - при высокой вирусной нагрузке (p=0,001). У больных с генотипом 1 был бóльший кумулятивный риск ГЦК, чем у больных с не-1 генотипом (12,6% vs 4,5%, p<0,001). Однако следует иметь в виду, что самым распространенным в Тайване являются генотипы 1b и 2a, и роль генотипа 3 в данной работе не оценивалась. Однако в подавляющем большинстве других исследований – европейских и американских – связь уровня виремии с ГЦК не подтверждается. Фактором риска ГЦК признана виремия любого уровня [83].

Роль генотипа 1b показана в мета-анализе, включавшем 8 исследований больных с HCV-ЦП: суммарный относительный риск ГЦК при генотипе 1b составил 1,60 (95% ДИ 1,07–2,39) [170].

В более поздних работах начинает детально изучаться роль генотипа 3. В крупном ретроспективном исследовании американских авторов [124] изучалось влияние генотипа вируса на риск развития цирроза и ГЦК с учетом таких вмешивающихся факторов, как пол, возраст, раса, ВИЧ-инфекция, прием алкоголя, сахарный диабет, ИМТ, ПВТ. На большой группе больных (110484 HCV-инфицированных пациента: 88348 – с генотипом 1, 13077 – с генотипом 2, 8337 – с генотипом 3, 1082 – с генотипом 4) показано, что при генотипе 3 риск цирроза и ГЦК был больше, чем при генотипах 1, 2 и 4. Риск развития цирроза у больных с генотипом 3 был на 31% больше, а риск ГЦК – на 80% больше, чем при генотипе 1. Позднее те же авторы подтвердили связь генотипа 3 с повышением риска ГЦК в еще одной работе [87].

Таким образом, связь определенного генотипа вируса с неблагоприятными исходами ХГС точно не определена.

Употребление кофе

Популяционные исследования продемонстрировали связь между высоким уровнем потребления кофе (больше 2 чашек в день) и более низким уровнем АЛТ и ГГТ, а также сниженной частотой хронических диффузных болезней печени. Американскими авторами показано, что ежедневный прием более 2,25 чашек кофе (308 г кофеина) ассоциировалось с меньшей степенью фиброза у 121 больного ХГС (ОШ=0,19, 95% ДИ 0,05-0,66, $p=0,009$) [146]. Прогрессирование болезни у 766 больных исследования HALT-C находилось в обратной зависимости от употребления кофе: частота осложнений была меньше у больных, употреблявших большее количество кофе (11,1 на 100 человек-лет – для не употреблявших кофе, 12,1 – при приеме меньше 1 чашки в день, 8,2 – при приеме менее 3 чашек в день и 6,3 – при приеме 3 и более чашек кофе в день ($P\text{-trend}=0,0011$). Относительный риск составил 1,11 при приеме менее 1 чашки кофе в день, 0,70 – при приеме 1-2 чашек в день и 0,47 – при приеме 3 и более чашек кофе в день ($P\text{-trend}=0,0003$) по сравнению с лицами, не употреблявшими кофе [100]. В работах итальянских авторов также показана обратная зависимость между приемом кофе и риском ГЦК, в том числе, в последнем мета-анализе 12 работ (3414 больных с ГЦК) [49]. Суммарный ОР развития ГЦК составил 0,78 – при редком приеме кофе, 0,66 – при регулярном приеме кофе и 0,50 – при значительном потреблении кофе.

Механизмы защитного действия кофе неизвестны. С одной стороны, пациенты с болезнями печени и других органов пищеварения просто реже пьют кофе. С другой стороны, помимо кофеина кофе содержит кафестол и другие дитерпены – вещества, обладающие цитотоксическим антиканцерогенным эффектом. Также возможно, что имеет место снижение уровня инсулина, и соответственно, снижение риска СД 2 типа у лиц, употребляющих кофе [83].

Уровень альфа-фетопротейна

АФП традиционно считается биохимическим маркером ГЦК, однако известно, что повышение его уровня может наблюдаться при патологии

печени, не сопровождающейся злокачественной трансформацией. В то же время, у части больных с ГЦК отмечается нормальный уровень АФП. То есть, определение АФП не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для точной диагностики ГЦК и адекватного наблюдения [50, 136]. Тем не менее, в большом количестве исследований достоверно показано, что повышение АФП в сыворотке является не только независимым фактором гепатокарциногенеза у больных с HCV-ЦП [57, 109, 122, 178, 199], но и независимым фактором риска смертельного исхода [57, 128].

Интересно крупное японское исследование, показавшее, что кумулятивная частота ГЦК при ХГС была значительно ниже у тех больных, у которых после ПВТ значение АФП было меньше 6,0 нг/мл, даже при отсутствии у них УВО. Тогда как при уровне АФП больше 10 нг/мл, даже при УВО, кумулятивная частота ГЦК была значительно выше [42].

У больных исследования HALT-C в отсутствие ГЦК исходный уровень АФП был больше 20 нг/мл в 16% случаев (191/1145). У больных с циррозом женский пол, афро-американская раса, тромбоцитопения, повышение АСТ/АЛТ независимо ассоциировались с повышенным уровнем АФП [47]. В других работах также подтверждается низкая специфичность определения АФП при диагностике HCV-ГЦК у афро-американцев [154].

Тем не менее, уровень АФП часто включают в математические модели, рассчитывающие риск ГЦК [63, 86].

Варикозное расширение вен пищевода

Наличие ВРВП у больных HCV-ЦП отражает длительность и тяжесть ПГ и ухудшает прогноз заболевания, являясь предиктором декомпенсации [80, 105, 134, 178]. Во многих работах продемонстрировано значение ВРВП как фактора риска ГЦК при HCV-циррозе печени [80, 104, 105, 176], а также как предиктора смертельного исхода [57, 105].

В работе Gomez и соавт. кумулятивная частота ГЦК у компенсированных больных с ВРВП (24%) оказалась даже выше, чем при декомпенсированном HCV-ЦП (20%), что объясняется высокой

краткосрочной летальностью у декомпенсированных больных, которые умирают раньше, чем у них успевает развиваться ГЦК.

Инструментальным показателем, объективно отражающим степень ПГ, является градиент печеночного венозного давления (ГПВД). ГПВД считается одним из самых точных маркеров, по которому можно судить о риске образования ВРВП, развития осложнений ГЦК [174]. При значении ГПВД менее 5 мм рт.ст. ПГ отсутствует, при ГПВД 6-9 мм рт.ст. имеется доклиническая ПГ, при ГПВД 10 мм рт.ст. и более – клинически выраженная ПГ и при ГПВД 12 мм рт. ст. и более – тяжелая ПГ. Есть работы, показавшие, что ГПВД больше 10 мм рт. ст. ассоциирован с 6-кратным увеличением риска развития ГЦК, как продемонстрировано в проспективном исследовании 213 пациентов с компенсированным ЦП (62% - HCV-ЦП) за 4,8 лет наблюдения [176]. Патологическим обоснованием данного факта является то, что повышенный ГПВД отражает степень ПГ и степень структурных нарушений, ведущих к нарушению синусоидальной перфузии за счет капилляризации синусоидов, образования фиброзных септ и внутрипеченочных шунтов. Данные нарушения ведут к неоангиогенезу, и, возможно, за счет этого создаются условия для ГЦК.

Ограничением метода измерения ГПВД является его инвазивность и низкая доступность для рутинной клинической практики, поэтому продолжается поиск неинвазивных методов, отражающих степень портального давления, одним из которых является измерение жесткости селезенки. Имеются данные о достоверной корреляции между значениями жесткости селезенки и значением ГПВД. Группой итальянских авторов Coleschia и соавт. проведена серия исследований, показавших корреляцию между жесткостью селезенки (Fibroscan®) и степенью ПГ, начиная от самых ранних стадий ПГ до развития ВРВП. В одном из этих проспективных исследований наблюдались 92 пациента с компенсированным HCV-ЦП, у трети из которых в течение 2 лет развилась декомпенсация. При значении жесткости селезенки меньше 54,0 кПа наблюдался низкий риск развития

декомпенсации в течение ближайших 2 лет. Многофакторный анализ показал, что жесткость селезенки была независимым предиктором декомпенсации ($p=0,0001$) и может стать альтернативой ГПВД как предиктора осложнений при компенсированном HCV-ЦП [71].

Интересно недавнее 6-летнее проспективное исследование 118 больных с компенсированным HCV-ЦП, у которых полуколичественно оценивалась площадь коллагенизации в печени. Площадь коллагенизации 18% и более наряду с наличием ВРВП и гипоальбуминемией независимо ассоциировалась с развитием осложнений (OR=3,99, 95% ДИ 1,04-11,45, $p=0,036$), что наглядно объясняет механизм развития декомпенсации: степень коллагенизации отражает выраженность фиброза, усиление фиброза ухудшает ПГ, что проявляется развитием осложнений [59].

Нарушение обмена железа

Вопрос о влиянии синдрома перегрузки железом на исходы больных ХГС изучен недостаточно. Имеются данные исследования когорты HALT-C (3,8 лет наблюдения, больные с мостовидным фиброзом или циррозом, не достигшие УВО), свидетельствующие о том, что у больных с прогрессированием болезни (осложнения ЦП, ГЦК, смерть) исходный уровень железа в ткани печени был значимо больше, чем у больных без декомпенсации ЦП. Наличие железа в портальных трактах ассоциировалось с повышенным риском осложнений (OR=1,35; $P=0,02$) [130].

Противовирусная терапия

К настоящему моменту накоплено огромное количество данных, подтверждающих улучшение клинических исходов у больных, достигших УВО, в том числе, на стадии ЦП. УВО ассоциируется с уменьшением степени ПГ, снижением частоты осложнений, с более чем 70%-ным снижением риска ГЦК и 90%-ным снижением риска «печеночной» смерти и ТП [62, 70, 117, 145, 147, 183, 203]. Результаты наиболее крупных исследований суммированы в таб. 4.

**Улучшение исходов компенсированного HCV-цирроза печени у
больных с УВО**

Автор год	Дизайн	Срок наблюдения, лет	N*	Стадия	Улучшение исхода, связанное с УВО
Nishiguchi 1995	РКИ	4,9	90	HCV-ЦП	Снижение риска ГЦК
Shiratori 2005	П**	6,8	345	HCV-ЦП	Снижение риска ГЦК, снижение общей смертности
di Marco 2007	РКИ	3	102	HCV-ЦП	Снижение риска прогрессирования цирроза (декомпенсации/ГЦК/ТП/смерти)
Bruno 2007	Р****	8	920	HCV-ЦП	Снижение риска ГЦК, декомпенсации, «печеночной» смерти
Mallet 2008	Р	10	96	HCV-ЦП	Снижение степени фиброза (с F4 до F2), снижение риска ТП
Bruno 2010	П	11	218	HCV-ЦП	Снижение риска ВРВП
Singal 2010	Мета-анализ	нет данных	3310	HCV-ЦП	Снижение риска ГЦК
Fernandez-Rodriguez 2010	Р	2,9	568	HCV-ЦП	Снижение риска любых осложнений, общей смертности
Velosa 2011	Р	6,4	130	HCV-ЦП	Снижение риска ГЦК, ТП, «печеночной» смертности
Meer 2012	П	8,4	530	HCV-ЦП/ фиброз Ishak 4-6	Снижение риска общей смертности, «печеночной» смертности/ТП
Ogawa 2013	П	3,6	150	HCV-ЦП	Снижение риска ГЦК
Hsu 2013	Популяционное	8	11264	ХГС	Снижение риска ГЦК, декомпенсации
Aleman 2013	П	5,3	531	HCV-ЦП	Снижение риска ГЦК, декомпенсации, общей и «печеночной» смертности
Simmons 2015	Мета-анализ	6,8	2604	HCV-ЦП	Снижение риска общей смертности
Trinchet 2015	П	2,8	1308	HCV-ЦП	Снижение риска ГЦК, декомпенсации
Petta 2016	П	10	535	HCV-ЦП	Снижение риска ВРВП, декомпенсации, ГЦК, «печеночной» смертности

Примечания

* – N – количество пациентов, ** – Р – ретроспективное исследование, *** – П – проспективное исследование

Снижение риска прогрессирования цирроза

Итальянские авторы одни из первых показали эффект УВО как независимого фактора, снижающего риск ГЦК, осложнений цирроза и печеночной смерти в крупном исследовании (920 пациентов, 8 лет наблюдения) [56]. Португальские авторы также ретроспективно оценили эффект УВО на исходы 130 больных с компенсированным HCV-ЦП за 6,4 г наблюдения: «печеночная» смерть наступила у 15 пациентов без УВО и ни у одного пациента с УВО. Многофакторный анализ показал, что достижение УВО ассоциировалось с низким риском ГЦК (OR=0,09, ДИ 0,01-0,77), ТП (OR=0,04, ДИ 0,003-0,63) и любого другого эпизода декомпенсации, приведшего к смерти/ТП (OR=0,11, ДИ 0,02-0,46) [204].

В одном из первых РКИ (n=102 больных HCV-ЦП, 3 года наблюдения) прогрессирование цирроза (развитие осложнений, ГЦК, ТП/смерть) наблюдалось значительно реже среди больных с УВО (6%, 1/16), чем среди пациентов без УВО (38%, 33/86) (p=0,03) [139].

В ретроспективном исследовании из Испании (n=568 больных с HCV-ЦП, 5 лет наблюдения после УВО) показано отсутствие осложнений более чем у 90% больных с УВО по сравнению с пациентами без УВО, у которых осложнения отмечались в 41% случаев (p<0,001) [95].

Благоприятные отдаленные результаты успешной ПВТ были продемонстрированы и в отечественных исследованиях. В работе Игнатовой Т. М. и соавт. с участием 208 пациентов с ХГС (из них 12 больных с ЦП) за 4,6 лет после УВО не было выявлено ни одного случая декомпенсации, ГЦК и смерти от заболевания печени [10].

В многоцентровом проспективном исследовании голландских авторов (n=530 больных ХГС, Ishak score 4-6, 8,4 г наблюдения) с помощью многофакторного анализа показано, что УВО ассоциируется со снижением риска общей и «печеночной смертности»/ТП. При УВО наблюдалась значимо меньшая 10-летняя частота общей смертности (9% vs 26%, p<0,001),

«печеночной» смертности/ГЦК (2% vs 27%, $p<0,001$), ГЦК (5% vs 22%, $p<0,001$), печеночной недостаточности (2% vs 30%, $p<0,001$) [145].

По данным крупного мета-анализа британских авторов [184], включавшего 9 работ (2604 больных с НСВ-ЦП, 6,8 лет наблюдения), смертность пациентов с УВО (45/778) была значительно ниже, чем у больных, не достигших УВО (404/2108): достижение УВО значительно снижало риск смертельного исхода ($OR=0,26$, 95% ДИ 0,18–0,37). После учета вмешивающихся факторов УВО ассоциировался со снижением общей смертности на 74% по сравнению с больными без УВО.

Недавнее проспективное исследование итальянских авторов ($n=181$, 9,6 лет наблюдения) показало, что выживаемость пациентов с компенсированным НСВ-ЦП и УВО приближается к показателям в общей популяции [53]. 10- и 20-летняя общая выживаемость составила 91% и 63%, соответственно. 10- и 20-летняя частота декомпенсации и смерти от заболевания печени составили 5% и 14%, 7% и 23%, соответственно; частота ГЦК – 10% и 24%, соответственно.

Снижение риска ГЦК

Одно из самых первых РКИ, продемонстрировавших эффект ПВТ на снижение риска ГЦК проведено японскими авторами более 10 лет назад. В исследование входило 90 больных с компенсированным НСВ-ЦП (45-ти больным проводилась ИФН-монотерапия, период наблюдения 2-7 лет). За период наблюдения ГЦК развилась только у 2 (4%) леченных больных по сравнению с 17 (38%) пациентами из контрольной группы ($p=0,002$) [155]. Дальнейшее наблюдение показало дополнительное снижение риска прогрессирования цирроза, ГЦК и смертности у больных с УВО [156].

Крупное тайваньское популяционное исследование (11264 НСВ-инфицированных больных, 8 лет наблюдения) показало, что кумулятивная частота ГЦК у леченных пациентов (3,9%) была значимо ниже по сравнению с нелечеными пациентами (5,6%) ($OR=0,50$, 95% ДИ 0,31-0,81, $p=0,004$). ИФН-терапия ассоциировалась с 55%, 62%, 72%, 37% и 65%-ным снижением

риска кровотечения из варикозных вен, ПЭ, асцита, цирроза и любых его осложнений, соответственно [114].

В мета-анализе американских авторов (14 работ, 3310 больных с HCV-ЦП) показано снижение риска ГЦК у больных с УВО по сравнению с неответчиками (OR=0,35, 95% ДИ 0,26-0,46) [187].

В систематическом обзоре американских авторов, проанализировавших 30 обсервационных исследований, оценивался риск ГЦК у 25906 HCV-инфицированных больных за период от 3 до 8 лет. Частота ГЦК у больных с УВО была значительно ниже, чем у больных без УВО (1,5% vs 6,2%, OR=0,24). При анализе пациентов с продвинутой стадией заболевания частота ГЦК при УВО и у неответчиков различалась еще более значимо – 4,2% и 17,8%, соответственно (OR=0,23, 95% ДИ 0,16-0,35) [147].

Снижение риска ВРВП

У больных с HCV-ЦП и УВО наблюдается снижение величины портального давления по сравнению с неответчиками [175]. УВО может предотвращать развитие ВРВП, как показало проспективное исследование из Италии: из 218 больных HCV-ЦП без ВРВП в течение 11 лет наблюдения не отмечено появления варикозных вен ни у одного пациента с УВО по сравнению с больными, не достигшими УВО, и нелечеными больными (0/34 vs 45/115, 0/34 vs 22/69 p<0,0001) [51]. Риск развития ВРВП хоть и снижается после УВО, но, тем не менее, не исчезает полностью [208].

В проспективной работе Petta и соавт. оценивали влияние УВО на прогрессирование болезни, разделив 535 пациентов с компенсированным HCV-ЦП на группы с уже имеющимися варикозными венами и без ВРВП [166]. За 10 лет прогрессирование цирроза чаще наблюдалось в группе больных без УВО, чем при УВО (64% vs 39% - в группе больных с исходными ВРВП, 70% vs 36% - в группе без ВРВП). УВО значимо ассоциировался со снижением риска развития варикозных вен de novo, декомпенсации и ГЦК. По сравнению с пациентами без УВО, у пациентов с успешной ПВТ 10-летние показатели смертности от заболевания печени

были значимо ниже (21% vs 10% - в группе без ВРВП, 51% vs 22% - в группе с ВРВП).

Снижение степени фиброза

Улучшение клинических исходов при УВО обусловлено улучшением морфологической картины в ткани печени: у части больных НСV-ЦП при достижении УВО отмечается уменьшение степени фиброза. В работах, сравнивающих данные биопсии печени до и после ИФН-терапии, показана регрессия цирротических изменений у 44-66% больных после достижения УВО [75, 138]. В 10-летнем наблюдении 96 больных с гистологически доказанным НСV-ЦП после УВО у 19% отмечалась регрессия цирротических изменений при повторной биопсии (снижение степени фиброза с F4 до F2 и ниже). 10-летняя выживаемость без ТП составила 100% у больных с регрессией цирроза по сравнению с 74% - у остальных ($p=0,025$) [138]. В свою очередь регрессия фиброза у больных с компенсированным НСV-ЦП объясняет предотвращение образования ВРВП *de novo* [74].

Частота ГЦК у больных с УВО

По данным одного из самых ранних мета-анализов достижение УВО у пациентов с ЦП ведет к снижению риска ГЦК на 20% [196]. Но очевидно, что УВО хотя и снижает риск развития ГЦК при циррозе, но не устраняет его полностью; ГЦК может развиваться спустя 3-7 лет после достижения УВО [40, 180]. Есть данные о развитии ГЦК у больного из Японии даже после 13 лет устойчивого вирусологического ответа [143]. В проспективном многоцентровом исследовании ($n=351$ больной НСV-ЦП после ИФН-терапии, 5,3 лет наблюдения) развитие ГЦК было продемонстрировано у 6 больных – через 0,04, 0,64, 2,4, 7,4, 7,4, и 7,6 лет после УВО [40]. В работе австрийских авторов описано 5 больных с развитием ГЦК в течение 3-6 лет после УВО, причем у троих из них опухоль развилась в отсутствие цирроза печени [180]. В проспективном 5-летнем исследовании 842 больных НСV-ЦП со УВО скорость развития ГЦК составила 1% в год, печеночной недостаточности/смерти – 2% в год [144].

Самым главным фактором, определяющим возможность развития ГЦК у больных с УВО, является наличие цирроза или продвинутого фиброза. После УВО развитие ГЦК наблюдается приблизительно у 4-5% пациентов с HCV-циррозом [147].

В крупном ретроспективном исследовании американских авторов изучались факторы риска ГЦК после достижения УВО у 10817 HCV-инфицированных больных, у 100 из которых в течение 30,562 человеко-лет наблюдения развилась ГЦК [87]. Скорость развития ГЦК у больных с ХГС (F0-F3), достигших УВО, составила 0,33% в год, тогда как у больных с циррозом она составила 1,39% в год. Предикторами ГЦК после УВО стали следующие факторы: самым сильным предиктором было наличие цирроза, почти в 7 раз повышающее риск ГЦК (OR=6,69, 95% ДИ 4,32-10,35), наличие сахарного диабета 2 типа почти вдвое повышало вероятность развития ГЦК (OR=1,88, 95% ДИ 1,21-2,91), у лиц 55 лет и старше риск повышался в 2 раза, у лиц 65 лет и старше – в 4,5 раза; риск был повышен у латиноамериканцев (OR=2,27, 95% ДИ 1,07-4,80); тенденция к повышенному риску ГЦК у больных с 3 генотипом вируса и у больных с циррозом и индексом APRI более 2,0 (индекс APRI – отношение АСТ к числу тромбоцитов, указывающее на наличие выраженного фиброза при значении индекса более 1,0).

Интересным результатом японского многоцентрового исследования (1013 больных ХГС, из них 150 – с ЦП, 3,6 лет наблюдения) стало то, что снижение риска ГЦК наблюдалось не только у больных с УВО, но также при временном вирусологическом ответе (при рецидиве или вирусологическом прорыве): у больных с ЦП 5-летняя кумулятивная частота ГЦК составила 18,9% - при УВО, 20,8% - при временном вирусологическом ответе и 39,4% - у неответчиков [158].

Прогностические модели оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС

В отечественной литературе Романовой Е. Б. и соавт. предложен прогностический коэффициент для оценки риска развития цирроза печени. При расчете коэффициента используется значение ИМТ, уровень в крови CD3/CD25+-, CD3/CD95+- и CD118+-лимфоцитов, концентрация в крови инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и трансформирующего фактора роста (TGF-1b), генотип вируса и антигены HLA-системы [5].

Кроме того, предложено несколько математических моделей для расчета прогноза у больных HCV-ЦП. Модель, разработанная Субботиной И. В. по данным 531 больного ЦП преимущественно алкогольно-вирусной этиологии (алкоголь+HBV, алкоголь+HCV), основана на дискриминантной функции с учетом значений МНО, мочевины, АСТ, эритроцитурии, общего белка, наличия ВРВП третьей степени, ПЭ и эпизода декомпенсации [26].

В работе испанских авторов (n=145) предложен следующий прогностический индекс (ПИ) для расчета риска декомпенсации у больных с компенсированным HCV-ЦП: $ПИ=4+(0.11 \times ГПВД - 0,8 \times альбумин)$. У больных со значением ПИ 2,5 и более риск развития декомпенсации был значимо выше [174].

В работе Fontana и соавт. (462 пациента когорты HALT-C, из них 39% - с ЦП) предложены две модели – для расчета риска клинических осложнений и для расчета риска гистологической прогрессии [98]. Первая модель рассчитывалась следующим образом: $ПИ=0,883(общий билирубин)+0,809(МНО>1,0)-1,63(альбумин)+0,89(\log YKL-40)$, где YKL-40 – хрящевой гликопротеин, являющийся сывороточным маркером фиброза печени. В зависимости от индекса у больных имелся высокий (ПИ более минус 1,7), средний (ПИ более минус 2,5, но менее минус 1,7) и низкий (ПИ менее минус 2,5) риск развития осложнений: за 3,8 лет наблюдения осложнения появились у 65% больных с высоким риском, у трети больных со средним риском и у 8% - с низким риском. Вторая математическая модель,

разработанная для оценки риска гистологической прогрессии, рассчитывалась так: риск прогрессирования фиброза = $-0,3285(\text{количество тромбоцитов}) + 0,8831(\log \text{HA})$, где HA (hyaluronic acid) – уровень гиалуроновой кислоты, являющейся сывороточным маркером фиброза. Ограничением данных формул является то, что они были разработаны на гетерогенной группе больных (на разных стадиях болезни - гепатита и цирроза).

Тайваньские авторы, проанализировав данные 871 больного ХГС (из них 28% - с ЦП) с УВО, предложили следующую простую формулу для расчета риска ГЦК (AUROC=85%): индекс = 5 (если возраст 60 лет и старше) + 4 (если количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) + 4 (если уровень АФП 20 нг/мл и более) + 6 (при фиброзе F3-F4). Кумулятивный 8-летний риск ГЦК повышался с 0,3% - в группе низкого риска (индекс 10 и менее), до 22,1% - в группе среднего риска (индекс 11-15) и до 66,7% - в группе высокого риска (индекс 16 и более) [63].

В крупном американском исследовании El-Serag и соавт. [86] предложен алгоритм для предсказания риска ГЦК в течение ближайших 6 месяцев, разработанный на основании данных 11721 больного НСV-ЦП, у 987 из которых развилась ГЦК. Алгоритм основан на показателе АФП, соотношенном с возрастом (что позволило авторам увеличить предсказательную ценность метода), значении тромбоцитов и АЛТ. Так, например, вероятность ГЦК, подсчитанная только на основании значений АФП, например, 20 нг/л и 120 нг/мл, составляет 3,5% и 11,4%, соответственно. Однако, если учесть, что пациенту 70 лет, уровень АЛТ у него составляет 40 МЕ/мл, тромбоциты – $100 \times 10^9/\text{л}$, то вероятность развития ГЦК у него составит уже 8,1% (при АФП равном 20 нг/мл) и 29,0% (при АФП равном 120 нг/мл), соответственно.

ГЛАВА 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1.1 Общая характеристика работы

Проведен ретроспективный анализ 862 выписных эпикризов пациентов с ХГС, госпитализированных в период с января 2010 г по сентябрь 2016 г включительно в гепатологическое отделение Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, из них 30 больных обследованы автором. Обследование больных проводилось по плану, принятому в Клинике им. Е.М. Тареева, и включало: изучение анамнеза, физическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, исследование иммунологических показателей (включая криоглобулины), исследование онкомаркеров (АФП), изучение спектра вирусологических параметров (HCV-Ab, HCV-РНК, генотип ВГС, HBsAg, HBcorAb сумм, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBV-ДНК), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию. Указанные исследования проводились на базе лабораторной службы Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, а также на базах межклинических отделений и лабораторий Первого МГМУ. Также использовались дополнительные методы обследования, включая эластометрию печени (Fibroscan®) (395/824, 48% больных), компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости с контрастированием (10%), исследование полиморфизмов гена интерлейкина 28В (20%).

Критериями включения в исследование были следующие: возраст старше 17 лет, хронический гепатит С. Диагноз ХГС устанавливался на основании типичных клинических признаков, включая результаты обязательного вирусологического исследования (наличие антител к вирусу гепатита С и HCV-РНК в сыворотке крови). Диагноз цирроза печени

устанавливался на основании выявления синдрома ПГ (расширение вен передней брюшной стенки, расширение вен портальной системы, спленомегалия, асцит (физическое обследование, УЗИ/КТ), наличие варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (ЭГДС)), синдрома печеночно-клеточной недостаточности (желтуха, снижение уровней альбумина, протромбинового индекса, холинэстеразы) и ПЭ (астериксис, инверсия сна, проба Рейтана, психические нарушения). В ряде случаев диагноз был подтвержден данными биопсии (16/322, 5%) и/или эластометрии печени (119/322, 37%). У пациентов с HCV-ЦП тяжесть поражения печени оценивалась в соответствии со шкалой Child-Pugh, дополнительно рассчитывался индекс MELD.

Критерии исключения из исследования были следующие: наличие другой причины хронического заболевания печени, а именно холестатического поражения печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, активной HBV-инфекции (исключались пациенты с наличием HBsAg в сыворотке крови), сочетанной дельта-инфекции, метастатического поражения печени, паразитарной инвазии (эхинококкоз печени). Также критериями исключения были беременность и перенесенная трансплантация печени. Допускались к исследованию пациенты с сочетанной латентной HBV-инфекцией (наличие изолированных HBsAg сумм в сыворотке крови) и пациенты с реконвалесценцией после острого гепатита В.

У всех пациентов оценивалась длительность инфекции и возраст в момент заражения. За начало инфицирования принимался эпизод гемотрансфузии, инъекционной наркомании или донорства в анамнезе. При отсутствии этих факторов учитывалось первое указание в анамнезе на инвазивную процедуру – операцию, татуировку, стоматологическое вмешательство. Прием алкоголя считался значимым при указании в анамнезе на наличие токсического фактора в гепатотоксических дозах (более 40 г/сут). У всех пациентов оценивались компоненты метаболического синдрома,

включая ИМТ и нарушения углеводного обмена (СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, у части пациентов рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR).

Проведение иммуносупрессивной терапии по поводу сопутствующей патологии (ревматоидный артрит, бронхиальная астма, системная склеродермия, хронический гломерулонефрит и др.) или по поводу HCV-ассоциированного КГВ учитывалось у больных, принимавших препараты с иммунодепрессивным действием (преднизолон/метилпреднизолон, циклофосфан, метотрексат, ритуксимаб, плаквенил, химиотерапия по поводу онкологических заболеваний) на протяжении не менее трех месяцев. При анализе факторов риска иммуносупрессивное лечение учитывалось, если терапия проводилась до наступления определенного исхода – цирроза, декомпенсации цирроза или развития ГЦК.

У части больных оценена эффективность ПВТ, проводимой в различных режимах (n=282): с применением ИФН/пегилированного ИФН и рибавирина, с применением ингибиторов протеаз и безинтерфероновых схем.

Все больные с ХГС были разделены на группы в зависимости от следующих неблагоприятных исходов: цирроз печени, декомпенсированный цирроз, ГЦК, тяжелый КГВ, В-клеточная лимфома. Среди всех больных с циррозом отдельно анализировались пациенты с компенсированным, декомпенсированным циррозом и больные с ГЦК. Среди всех больных с ХГС отдельно анализировалась группа больных с тяжелым КГВ и группа больных с В-клеточной лимфомой. Проводилась клиническая характеристика и сравнительный анализ групп с определением возможных факторов риска.

Цирроз печени определяли как компенсированный при отсутствии следующих осложнений: асцит, кровотечение из ВРВП, печеночная энцефалопатия, желтуха, тяжелые инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит, пневмония и др.), тромбоз воротной вены, гепатorenальный синдром. При наличии одного или нескольких из данных осложнений цирроз считался декомпенсированным независимо от того,

отмечались ли эти осложнения в анамнезе или на момент обследования. Наличие асцита учитывалось не только при его выявлении физическими методами и при УЗИ, но также по данным компьютерной томографии. У пациентов с декомпенсированным циррозом оценивалось количество эпизодов декомпенсации, структура осложнений, структура первого эпизода декомпенсации, средний интервал времени между первым и вторым эпизодами декомпенсации.

Диагноз ГЦК устанавливали в соответствии с современными рекомендациями Европейского общества по изучению печени. ГЦК диагностировалась по данным биопсии печени и/или по характерным данным визуализирующих методов, а именно УЗИ в сочетании с мультиспиральной компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией с контрастированием. Типичным признаком ГЦК считалось накопление контрастного вещества в артериальную фазу и вымывание его в венозную фазу [90].

Тяжелый КГВ диагностировали в случае наличия тяжелого органного поражения, включая активный криоглобулинемический гломерулонефрит (остронефритический синдром/нефротический синдром, снижение функции почек), тяжелое поражение периферической нервной системы с развитием двигательных нарушений, тяжелое поражение кожи (язвенно-некротический ангиит), поражение легких (легочный фиброз), требующих назначения иммуносупрессивной терапии. Диагноз В-клеточной неходжкинской лимфомы устанавливали гематологи.

1.2 Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 13 с пакетом прикладных программ и IBM SPSS Statistics 21. Применяемые методы описаны в таб. 5.

Методы статистического анализа

Задача	Метод
Нормальность распределения	Тест Колмогорова-Смирнова
Количественные признаки	Медиана и квартили
Качественные признаки	Абсолютные значения и проценты
Сравнение групп по количественным признакам	U-критерий Манна-Уитни (двусторонний тест); критерий Краскала-Уолиса
Сравнение групп по качественным признакам	Критерий χ^2 Пирсона (двусторонний тест)
Определение оптимальных пограничных значений количественных переменных	Построение ROC-кривой
Взаимосвязь переменных	
количественные	Корреляционный анализ Спирмена
количественные и качественные	Критерий χ^2 Пирсона и эта-квадрат (η^2)
качественные	Критерий χ^2 Пирсона и коэффициент сопряженности
Многофакторный анализ	Бинарная логистическая регрессия (отношение шансов и 95% ДИ)
Балльная шкала	Оценка нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции и построение ROC-кривой для определения оптимального порогового значения

Проверка на нормальность распределения проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова. В случае, если распределение параметров не соответствовало нормальному, для характеристики количественных признаков определяли групповую медиану и квартили (25-75 перцентили). Качественные признаки были 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 сравнения 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 в ячейках таблицы менее 5). Для определения

оптимальных пограничных значений непрерывных переменных использовали анализ чувствительности и специфичности при построении ROC-кривых. Для выявления взаимосвязи количественных или порядковых признаков применяли непараметрические методы корреляционного анализа Спирмена (до 0,3 – слабая, 0,3-0,7 – умеренная, 0,7-1,0 – сильная). Для номинальных признаков оценивалась мера сопряженности: значимость оценивалась по критерию χ^2 Пирсона, сила связи – по критерию сопряженности для сравнения номинальных признаков и критерию этакват (η^2) для оценки связи между количественными и номинальными признаками. Для параметров, выявленных при однофакторном анализе, проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Переменные, включенные в регрессию, имели значимость $p < 0,05$ при однофакторном анализе. Использовался метод принудительного включения с вероятностью включения 0,05 и вероятностью исключения 0,10 или более. Определяли отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Для создания балльных шкал риска развития цирроза и его осложнений проведен дискриминантный анализ для оценки нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции независимых предикторов цирроза и его осложнений. Иерархия этих коэффициентов использовалась для создания прогностической шкалы путем конверсии их в целочисленные компоненты (баллы). Была подсчитана сумма прогностических баллов для каждого отдельного пациента в случае цирроза ($n=824$) и его осложнений ($n=322$) и выполнен анализ ROC-кривой для определения наилучших пороговых значений.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ХГС

2.1 Частота развития цирроза печени, декомпенсированного цирроза и ГЦК у больных ХГС

Всего были проанализированы данные 862 больных с ХГС. Мы исключили из исследования данные 38 больных. Из них 18 пациентов исключены в связи с активной HBV-инфекцией (HBsAg+) и 7 больных – в связи с сочетанной дельта-инфекцией. У 2-х больных нельзя было исключить вторичный характер злокачественных новообразований в печени. Трое женщин исключены в связи с беременностью. У одного больного отмечался рецидив ХГС после трансплантации печени. Четверо больных исключены в связи с сочетанным аутоиммунным или холестатическим поражением печени. Трое больных исключены в связи с паразитарной инвазией (эхинококкоз печени). Среди оставшихся 824 больных ЦП выявлен у 39,1% (322/824), декомпенсированный цирроз – у 14,0% (115/824), ГЦК – у 2,8% (23/824) больных, тяжелый КГВ – у 5,2% (43/824) и В-клеточная лимфома – у 1,2% (10/824) больных (рис. 1).

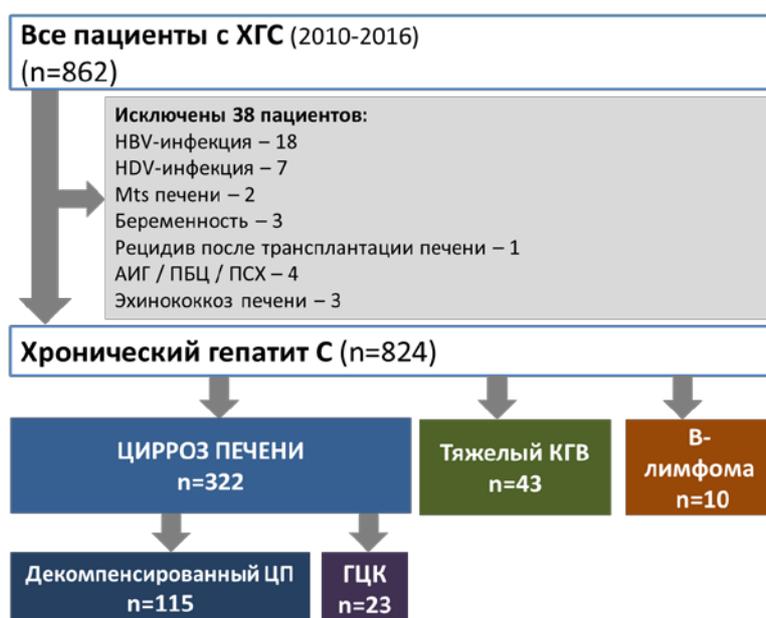


Рисунок 1. Дизайн исследования (n=862).

Общая характеристика больных с ХГС представлена в таб. 6.

Таблица 6

Общая характеристика больных ХГС

Параметр	Все больные (n = 824)		ХГС (F0-F3) (n = 502)		Цирроз (n = 322)		Тяжелый КГВ (n = 43)		В-клеточная лимфома (n = 10)		ГЦК (n = 23)	
Возраст (года)	47 (36-56)		41 (33-51)		53 (45-61)		53 (44-62)		55 (48-61)		54 (50-65)	
Мужчины	422	51%	272	54%	150	47%	13	30%	1	10%	14	61%
Женщины	402	49%	230	46%	172	53%	30	70%	9	90%	9	39%
ИМТ (кг/м ²)	26 (23-29)		25 (23-28)		28 (25-31)		26 (23-29)		25 (22-32)		29 (26-31)	
Путь заражения												
инвазивные процедуры	341	41%	216	43%	125	39%	16	37%	4	40%	9	39%
инъекционная наркомания	99	12%	79	16%	20	6%	1	2%	0	0%	0	0%
гемотрансфузия	158	19%	77	15%	81	25%	11	26%	4	40%	3	13%
неизвестно	226	27%	130	26%	96	30%	15	35%	2	20%	11	48%
Возраст в момент заражения (года)	25 (20-33)		25 (19-33)		26 (20-34)		27 (22-39)		24 (22-40)		25 (20-40)	
Длительность инфекции (года)	18 (11-25)		14 (10-20)		25 (20-32)		20 (13-26)		22 (12-32)		28 (19-32)	
Полиморфизм генов интерлейкина 28В: rs12979860 (n=164)												
СС	42	26%	27	26%	15	25%	2	33%	1	25%	1	25%
СТ	99	60%	59	57%	40	66%	4	67%	2	50%	1	75%
ТТ	23	14%	17	17%	6	10%	0	0%	1	25%	1	0%
rs8099917 (n=134)												
ТТ	59	44%	37	45%	22	43%	2	40%	1	33%	2	50%
GT	66	49%	40	48%	26	51%	3	60%	2	67%	2	50%
GG	9	7%	6	7%	3	6%	0	0%	0	0%	0	0%
Злоупотребление алкоголем	146	18%	55	11%	91	28%	4	9%	0	0%	8	35%
СД 2 типа	103	13%	23	5%	80	25%	4	9%	3	30%	6	26%
Нарушение толерантности к глюкозе	38	5%	27	5%	11	3%	1	2%	1	10%	0	0%
Иммunosупрессивная терапия	45	6%	18	4%	27	8%	-	-	-	-	6	26%
Эластометрия, кПа (n=395)	8,1 (6-17)		6,6 (5,5-8)		21 (17-29)		7,6 (6,4-12)		11 (8-29)		40 (29-41)	
Генотип вируса (n=814):												
1b	523	64%	308	62%	215	67%	36	84%	10	100%	18	78%
3a	237	29%	152	31%	85	27%	5	12%	0	0%	4	17%
2	54	7%	35	7%	19	6%	2	5%	0	0%	1	4%
ПВТ	290	35%	173	34%	17	5,3%	17	40%	3	30%	3	13%
УВО:												
отсутствует	85	30%	35	20%	-	-	6	35%	1	33%	3	100%
есть	153	54%	117	67%	3	18%	8	47%	2	67%	0	0%
рецидив	44	16%	23	13%	-	-	3	18%	0	0%	0	0%

Примечание – Для количественных признаков определены: медиана, 25-й и 75-й перцентили (квартили)

Распределение больных по полу и возрасту в группах больных с циррозом (HCV-ЦП) и без цирроза (ХГС (F0-F3)) представлено на рис. 2 и 3.

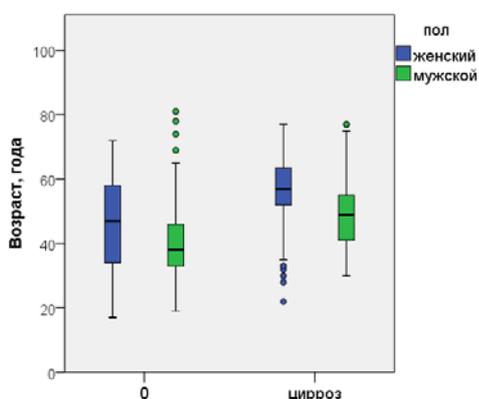


Рисунок 2. Распределение больных по полу в группах ХГС (F0-F3) (n=502) и HCV-ЦП (n=322).

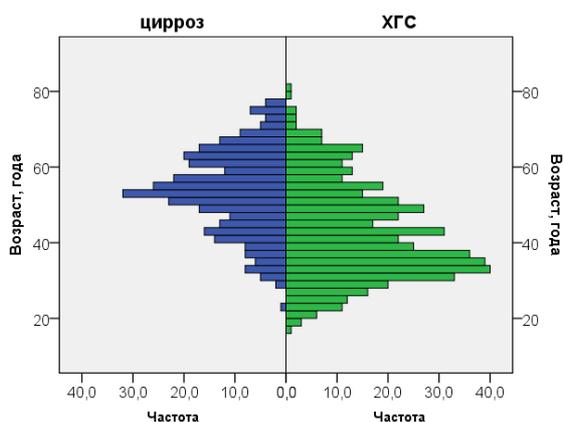


Рисунок 3. Распределение больных по возрасту в группах ХГС (F0-F3) (n=502) и HCV-ЦП (n=322).

Отмечен более старший возраст в группе больных с циррозом (53 г vs 41 г, $p < 0,001$), что является закономерным. Также в нашей популяции больных отмечается более высокая частота ЦП у женщин (53% vs 46%, $p = 0,038$), что, скорее всего, связано со смещением выборки больных, поступавших в нашу клинику. Для устранения неравномерности между количеством респондентов обоих полов и разных возрастных групп (в наше исследование не входили больные младше 17 лет) и для повышения репрезентативности выборки произведено взвешивание наблюдений в зависимости от пола и возраста.

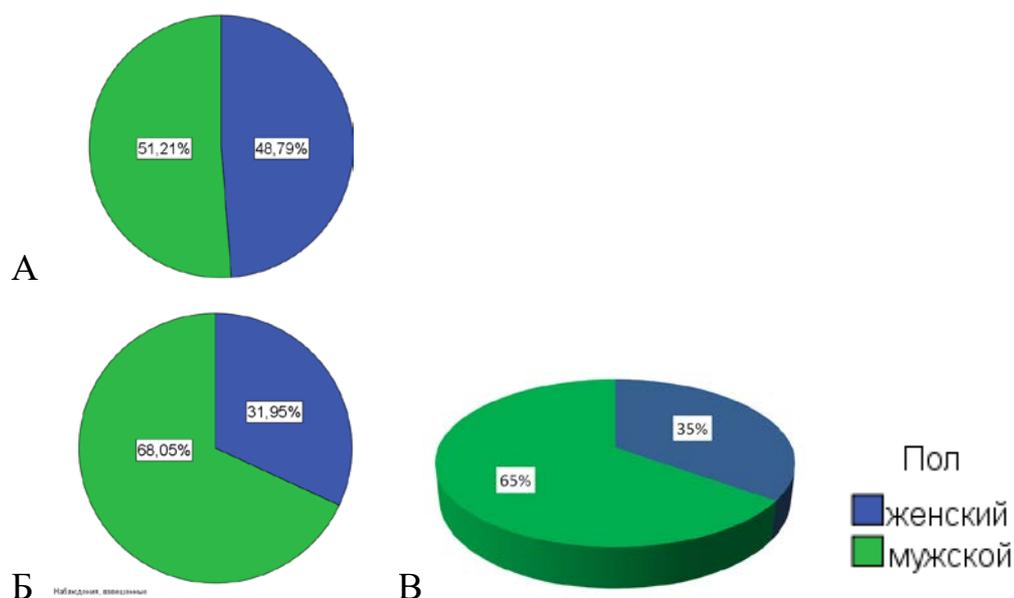
Для взвешивания наблюдений в зависимости от возраста мы пользовались данными Роспотребнадзора по заболеваемости ХГС в РФ на 2010 г [21]. В доступной отечественной литературе мы не нашли эпидемиологических исследований распространенности ХГС в зависимости от пола. Поэтому для взвешивания наблюдений мы использовали результаты крупного исследования, выполненного в Дании, по результатам которого соотношение мужчин и женщин с ХГС составляет 65% и 35% [68]. Учитывая частотное распределение по полу и возрасту, характерное для популяции больных ХГС, выполнено вычисление различных весовых коэффициентов для переменной взвешивания. На рис. 4 и 5 представлены результаты взвешивания больных по полу и возрасту.

Пол (исходные данные)

	Частота	Процент
женский	402	48,8
мужской	422	51,2
Итого	824	100,0

Пол (после взвешивания)

	Частота	Процент
женский	266	31,9
мужской	567	68,1
Итого	833	100,0



После взвешивания по полу исследуемая выборка больных ХГС (n=824) практически не отличается от популяции пациентов ХГС в крупных эпидемиологических исследованиях.

Возраст (исходные данные)

	Частота	Процент
0-19 лет	4	0,5
20-29 лет	68	8,3
30-39 лет	208	25,2
40-49 лет	190	23,1
50-59 лет	195	23,7
>60 лет	159	19,3
Итого	824	100,0

Возраст (после взвешивания)

	Частота	Процент
0-19 лет	68	8,2
20-29 лет	207	24,8
30-39 лет	295	35,4
40-49 лет	131	15,7
50-59 лет	90	10,7
>60 лет	43	5,1
Итого	833	100,0

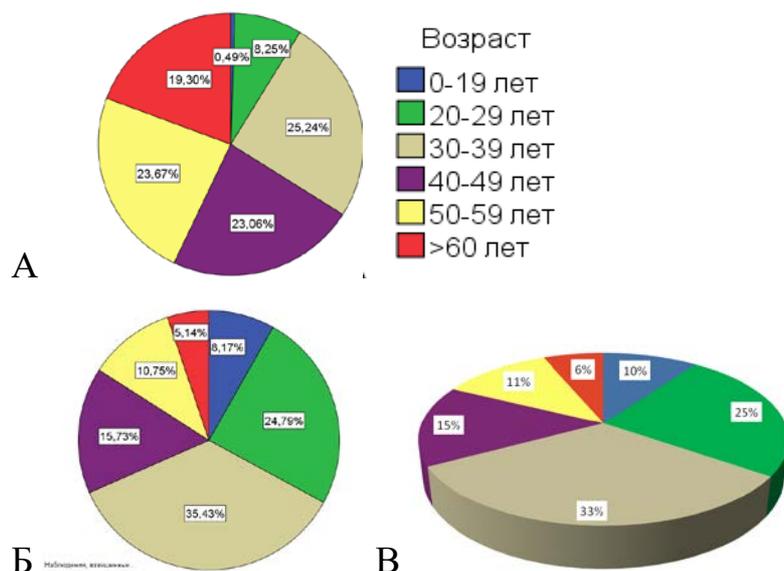


Рисунок 5. Распределение больных ХГС по возрасту:

А – исходное; Б – после взвешивания; В – в РФ [21].

После взвешивания исследуемая выборка (n=824) практически не отличается от общей популяции больных ХГС по различным возрастным группам.

Далее вычисление частоты цирроза, декомпенсированного цирроза и ГЦК проводилось с учетом взвешивания наблюдений по полу и возрасту. Это

позволило повысить репрезентативность нашей выборки и с определенными ограничениями экстраполировать полученные нами результаты на общую популяцию больных ХГС в РФ. Полученные нами данные ограничены отсутствием в нашей группе больных младше 17 лет и отсутствием в РФ крупных эпидемиологических исследований по распространенности ХГС в зависимости от пола и возраста.

После взвешивания при анализе частоты цирроза в зависимости от пола не получено статистически значимого различия ($p=0,416$ – при регрессии, $p=0,470$ – при расчете критерия Пирсона). Однако значимая корреляция цирроза с возрастом после взвешивания сохранилась ($p<0,001$, при расчете критерия U Манна-Уитни; $p<0,001$ – при регрессии).

При определении частоты встречаемости цирроза печени, декомпенсированного цирроза и ГЦК у больных с ХГС после взвешивания по полу и возрасту мы получили следующие данные: частота цирроза печени – 22,8% (190/833), частота декомпенсированного цирроза – 8,0% (67/833), частота ГЦК – 1,5% (12/833) (рис. 6, Б).

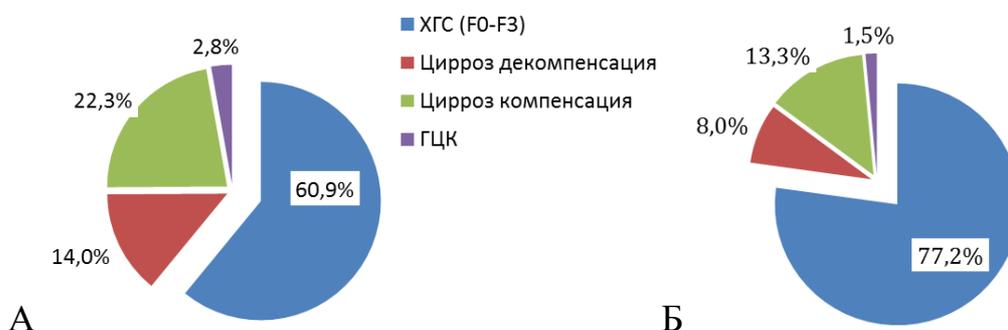


Рисунок 6. Частота развития ЦП (компенсированного и декомпенсированного) и ГЦК: А – в исследуемой группе больных ХГС; Б – в общей популяции больных ХГС (взвешенные данные).

Таким образом, с определенной долей погрешности можно предположить, что частота развития цирроза, декомпенсированного цирроза и ГЦК у больных ХГС в РФ имеет следующий вид (рис. 7).

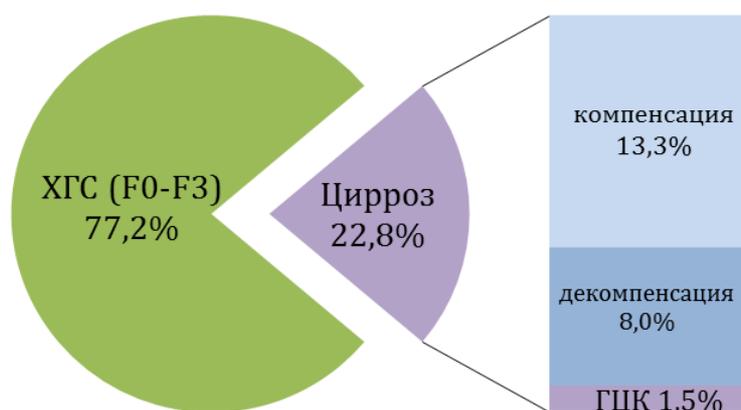


Рисунок 7. Частота развития цирроза, декомпенсированного цирроза и ГЦК у пациентов с ХГС (взвешенные данные).

2.2 Ежегодная частота развития цирроза печени, декомпенсации цирроза и ГЦК у больных с ХГС

В ходе нашей работы рассчитаны следующие показатели: ежегодная частота развития цирроза печени у больных с ХГС (F0-F3), ежегодная частота развития декомпенсации цирроза у больных HCV-ЦП и ежегодная частота развития ГЦК у больных HCV-ЦП. Для расчета ежегодной частоты развития определенного исхода (ЦП, декомпенсация ЦП, ГЦК) мы применили следующую формулу: ежегодная частота развития исхода = $(R_2 - R_1) / (t_2 - t_1)$, % в год, где R_1 - частота развития исхода во время первого учета (%), R_2 - частота развития исхода во время второго учета (%), t_1 - время первого учета (года), t_2 - время второго учета (года). Соответственно, $(R_2 - R_1)$ - разница частоты исходов при первом и втором учете, а $(t_2 - t_1)$ - количество лет между учетами. Учитывая, что мы провели поперечное исследование, при расчете скорости различных исходов нам пришлось пользоваться ретроспективными данными выписных эпикризов о времени выявления ХГС и установления диагноза ЦП, декомпенсированный ЦП и ГЦК. Время развития цирроза и неблагоприятных исходов мы определяли как разницу между годом развития цирроза, первого эпизода декомпенсации или ГЦК и годом выявления гепатита С и установления диагноза ЦП. Чтобы объективизировать данные, мы определили медиану, 25 и 75 перцентили времени развития исходов. Для времени первого и второго учета мы

использовали 25-й и 75-й перцентили, что позволило оценить 50% наиболее распространенных результатов и исключить их смещение, связанное с крайними и пропущенными данными. В итоге, получены следующие результаты: ежегодная частота развития ЦП у больных ХГС (F0-F3) составила 1,5%, ежегодная частота развития декомпенсации цирроза у больных HCV-ЦП – 2,9%, ежегодная частота развития ГЦК у больных HCV-ЦП – 1% (таб. 7).

Таблица 7

Ежегодная частота развития неблагоприятных исходов у больных ХГС

	Ежегодная частота развития цирроза у больных ХГС (F0-F3) (n=322)	Ежегодная частота развития декомпенсации у больных HCV-ЦП (n=115)	Ежегодная частота развития ГЦК у больных HCV-ЦП (n=23)
t ₁ – время первого учета (года)*	18	1	1
t ₂ – время второго учета (года)*	29	5	4
t ₂ -t ₁ – количество лет между учетами (года)	11	4	3
R ₁ – частота во время первого учета (%)	9,8%	3,7%	1,7%
R ₂ – частота во время второго учета (%)	26,7%	15,3%	4,7%
R ₂ -R ₁ , (%)**	16,9%	11,6%	3,0%
Ежегодная частота развития = (R₂-R₁)/(t₂-t₁), %	1,5%	2,9%	1%

Примечания

* – 25 и 75 перцентили времени от постановки диагноза цирроз печени до момента обследования

** – Разница в частоте развития исхода при первом и втором учетах

Следует учесть, что при расчете ежегодной частоты развития вышеуказанных исходов мы анализировали ретроспективные данные, что, соответственно, не обладает высокой степенью достоверности. Использование квартилей в качестве первого и второго этапов оценки частоты исходов позволило нам исключить из анализа крайние значения и уменьшить возможное смещение результатов. Тем не менее, полученные

нами значения являются лишь оценочными; для расчета истинных значений скорости необходимо проведение проспективного исследования.

2.3 Характеристика больных с HCV-циррозом печени

Общая характеристика больных представлена в таб. 8.

Таблица 8

Общая характеристика больных ХГС на стадиях ХГС (F0-F3) и цирроза печени

Параметр	Все больные (n=824), n %		ХГС (F0-F3) (n=502), n %		Цирроз (n=322), n %	
Возраст (года)	47 (36-56)		41 (33-51)		53 (45-61)	
Мужчины	422	51,2%	272	54%	150	47%
Женщины	402	48,8%	230	46%	172	53%
ИМТ, кг/м ²	26 (23-29)		25 (23-28)		28 (25-31)	
Путь заражения						
инвазивные процедуры	341	41,4%	216	43%	125	39%
наркомания	99	12,0%	79	16%	20	6%
гемотрансфузии	158	19,2%	77	15%	81	25%
неизвестен	226	27,3%	130	26%	96	30%
Возраст в момент заражения (года)	25 (20-33)		25 (19-33)		26 (20-34)	
Длительность инфекции (года)	18 (11-25)		14 (10-20)		25 (20-32)	
Злоупотребление алкоголем	146	17,7%	55	11,0%	91	28,3%
СД 2 типа	103	12,5%	23	4,6%	80	24,8%
Латентная HBV-инфекция	25	3,0%	15	2,9%	10	3,1%
Иммуносупрессивная терапия	45	5,5%	18	3,6%	27	8,4%
Эластометрия, кПа (n=395)	8,1 (6-17)		6,6 (5,5-8,5)		21 (17-29)	
Генотип вируса (n=814):						
1b	523	64,3%	308	62,2%	215	67,4%
3a	237	29,1%	152	30,7%	85	26,6%
2	54	6,6%	35	7,1%	19	6,0%
ПВТ	190	23%	173	34,5%	17	5,3%
УВО	119	14,4%	116	67%	3	18%

Примечание – для количественных признаков определены: медиана, 25-й и 75-й перцентили

Частота развития ЦП среди всех больных с ХГС, а также распределение больных по полу и возрасту было описано выше. Медиана возраста у больных HCV-ЦП составила 53 г (45-61), мужчин было 47% (150/322). Медиана возраста в момент заражения и длительности инфекции была 26 лет (20-32) и 25 лет (20-32), соответственно. У большинства больных заражение произошло при инвазивных вмешательствах (39%, 125/322),

однако у четверти (25%, 81/322) в анамнезе проводились гемотрансфузии. Распределение по генотипам вируса было следующим: генотип 1 (в подавляющем большинстве случаев 1b) / генотип 3a / генотип 2 - 67% / 27% / 6% (215/85/19). Медиана ИМТ была 28 кг/м² (25-31), СД 2 типа отмечен почти у четверти больных с ЦП (24,8%, 80/322). Злоупотребление алкоголем отмечено у 21,3% (91/322) больных. Из всех больных ПВТ проводилась всего у 17 человек (5,3%, 17/322) до развития ЦП по сравнению с больными ХГС (F0-F3) (34,5%, 173/502). До развития ЦП УВО был достигнут у 18% (3/17) больных по сравнению с 67% (116/173) больных ХГС (F0-F3). Иммуносупрессивная терапия проводилась 8,4% больных (27/322). Медиана значения эластометрии составила 21 кПа (17-29). При сравнении больных с ЦП и без него статистически значимые различия были получены для возраста, пола, длительности инфекции, злоупотребления алкоголем, ИМТ, СД 2 типа, заражения путем гемотрансфузии, иммуносупрессивной терапии, ПВТ, УВО (рис. 8-12).

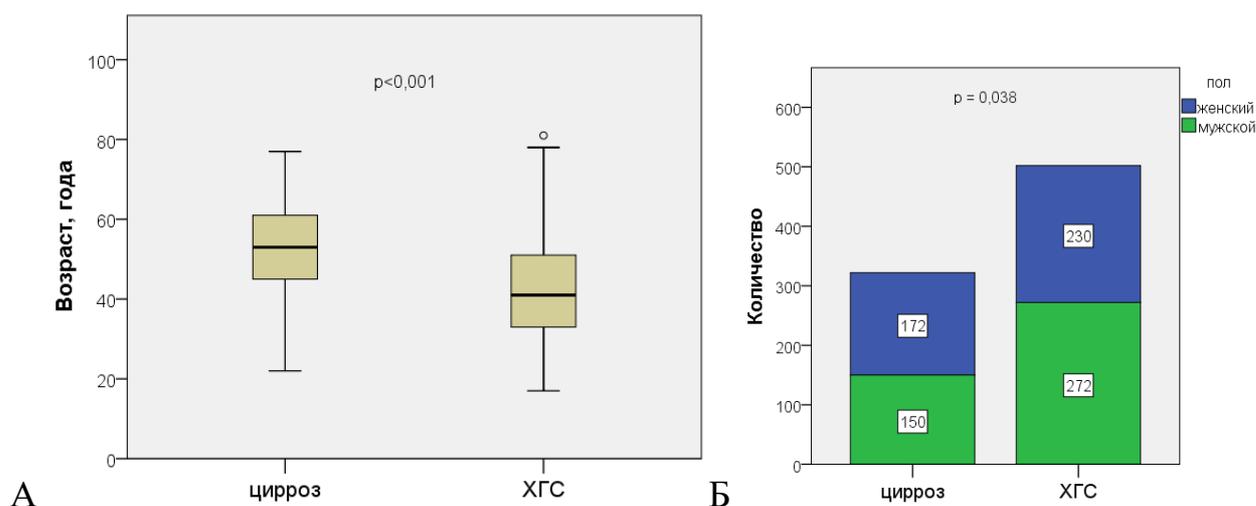


Рисунок 8. Распределение по возрасту (А) и полу (Б) среди больных ХГС (F0-F3) и HCV-ЦП.

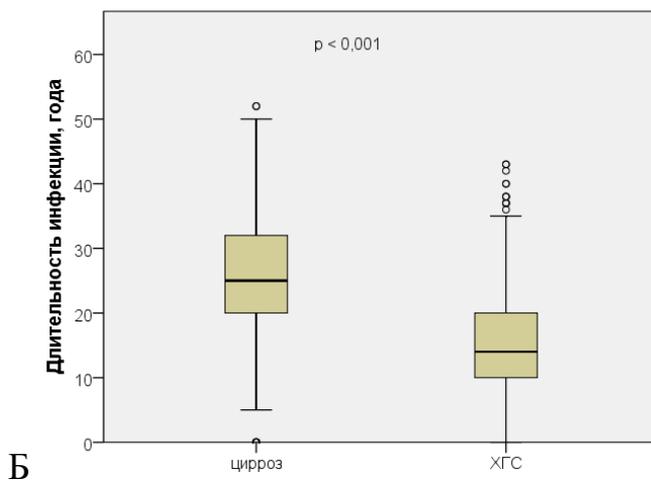
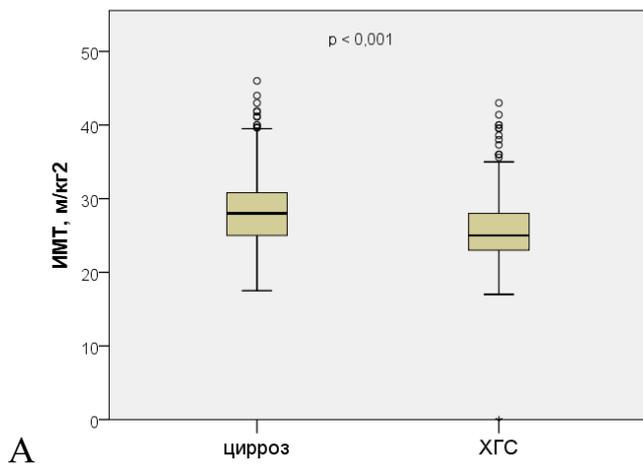


Рисунок 9. Распределение по ИМТ (А) и длительности инфекции (Б) среди больных ХГС (F0-F3) и HCV-ЦП.

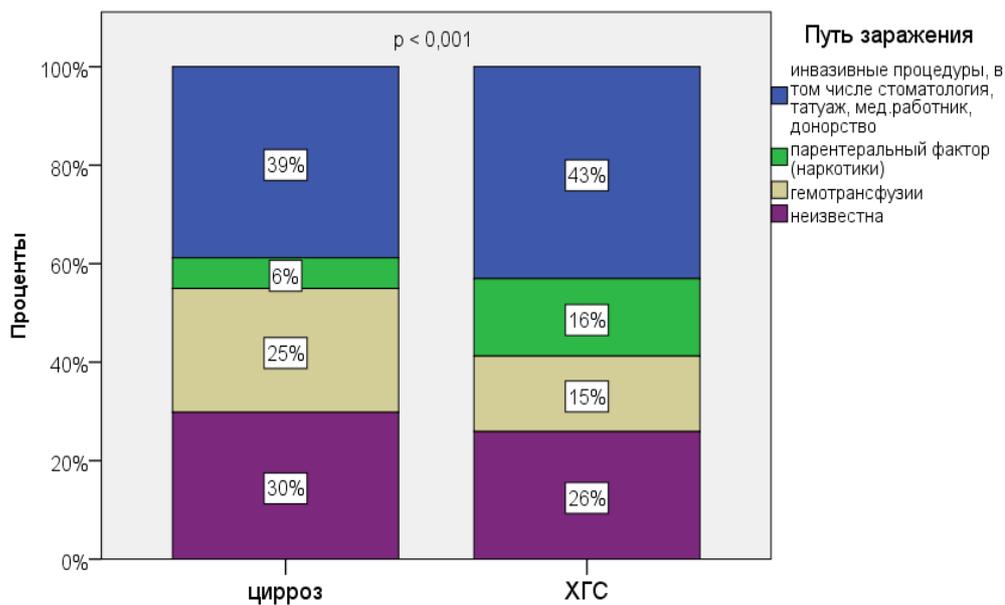
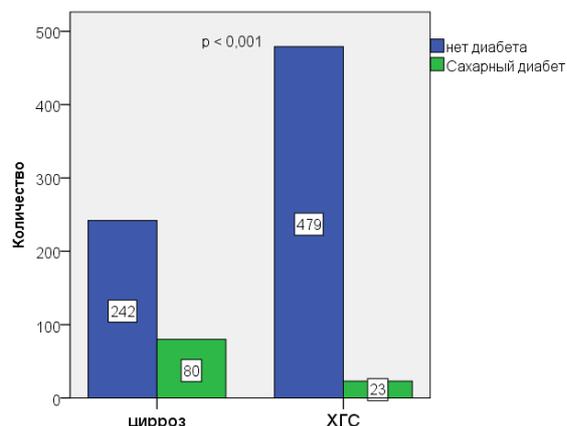
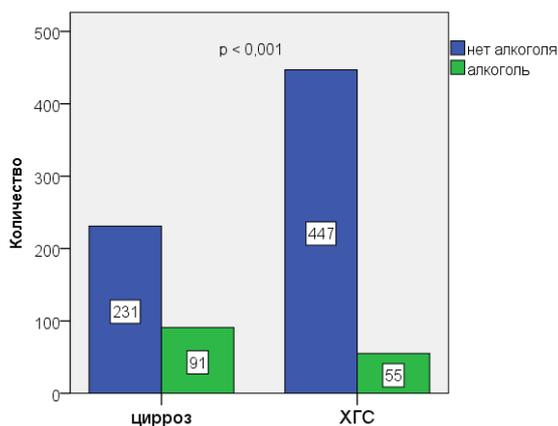


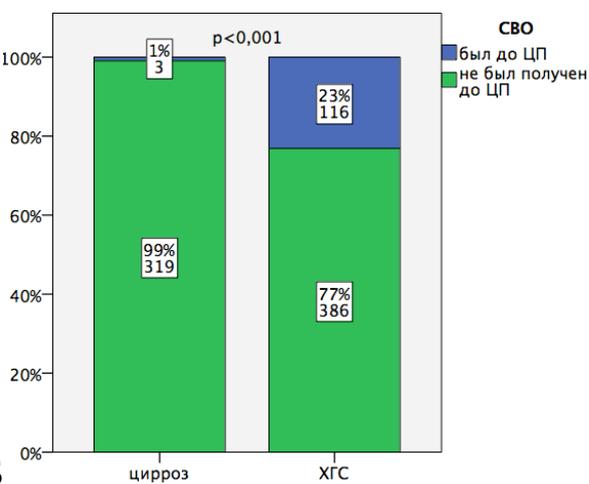
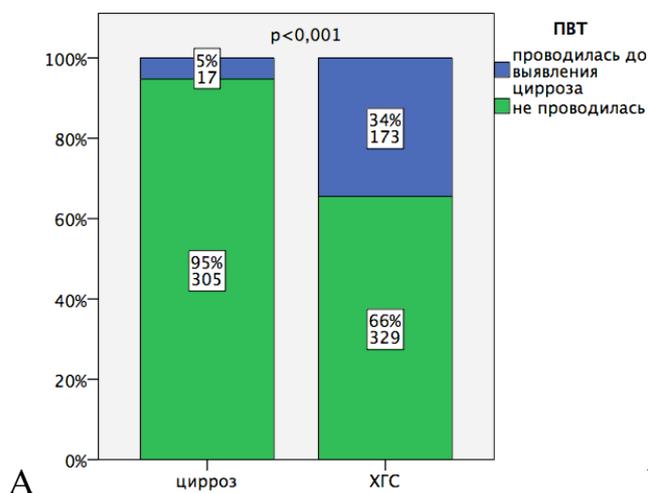
Рисунок 10. Распределение по пути заражения среди больных ХГС (F0-F3) и HCV-ЦП.



А

Б

Рисунок 11. Распределение по злоупотреблению алкоголем (А) и наличию СД 2 типа (Б) среди больных ХГС (F0-F3) и HCV-ЦП.



А

Б

Рисунок 12. Распределение по наличию ПВТ (А) и УВО (Б) среди больных ХГС (F0-F3) и HCV-ЦП.

В группе больных циррозом отдельно анализировалась подгруппа больных с декомпенсированным ЦП, эпизод декомпенсации у которых произошел либо в анамнезе, либо на момент обследования. Общая характеристика больных компенсированным и декомпенсированным HCV-ЦП представлена в таб. 9.

Общая характеристика больных компенсированным и декомпенсированным HCV-циррозом печени

Параметр	Компенсированный HCV-ЦП (n=184), n %		Декомпенсированный HCV-ЦП (n=115), n %	
	Возраст (года)	53 (44-61)		53 (46-62)
Мужчины	83	45%	53	46%
Женщины	101	55%	62	54%
ИМТ, кг/м²	28 (26-31)		27 (25-31)	
Путь заражения				
инвазивные процедуры	66	36%	46	40%
наркомания	11	6%	7	6%
гемотрансфузия	53	29%	28	25%
неизвестен	53	29%	34	30%
Возраст в момент заражения (года)	25 (19-31)		26 (21-34)	
Длительность инфекции (года)	26 (20-33)		24 (19-31)	
Злоупотребление алкоголем	28	15,2%	51	44,3%
СД 2 типа	35	19,0%	40	34,8%
Иммуносупрессивная терапия	19	10,4%	13	11,3%
Эластометрия, кПа	21 (17,3-25)		28,0 (22,0-38,0)	
ВРВП	78	42,3%	91	79,8%
Лигирование ВРВП:	4	2,5%	24	21,1%
однократно	3	1,8%	15	13,2%
дважды и более	1	0,6%	9	7,9%
Генотип вируса				
1b	132	71,8%	68	59,1%
3a	41	22,7%	36	31,3%
2	10	5,5%	7	6,1%
ПВТ	91	44,0%	23	20,0%
УВО				
отсутствует	33	17,8%	16	13,9%
есть	29	16,0%	6	5,2%
рецидив	19	10,4%	1	0,9%

Примечание – для количественных признаков определены: медиана, 25-й и 75-й перцентили

Частота развития декомпенсированного цирроза среди всех пациентов с HCV-ЦП, а также распределение больных по полу и возрасту было описано выше. Не было получено статистически значимых различий между такими параметрами, как пол, возраст, длительность инфекции, возраст в момент заражения, путь инфицирования, генотип вируса, наличие латентной HBV-инфекции при сравнении групп больных с компенсированным и декомпенсированным HCV-ЦП. В то же время, сахарный диабет 2 типа

наблюдался значительно чаще у больных с декомпенсированным НСV-ЦП, чем у больных с компенсированным НСV-ЦП (33,9% (39/115) vs 19,0% (35/184), $p=0,011$). Злоупотребление алкоголем также отмечалось значительно чаще у больных с декомпенсацией цирроза, чем у больных с компенсированным НСV-ЦП (43,5% (50/115) vs 17,9% (33/184), $p<0,001$) (рис. 13). ПВТ в анамнезе почти в 2 раза чаще проводилась у больных с компенсированным ЦП по сравнению с больными с декомпенсацией (42,4% (78/184) vs 20,8% (24/115), $p<0,001$) (рис. 14). УВО значительно чаще наблюдался у больных с компенсированным ЦП по сравнению с больными с декомпенсированным ЦП (17,8% vs 14,0%, $p=0,017$). Кроме того, при декомпенсированном НСV-ЦП значительно чаще выявлялись ВРВП (79,8% (91/115) vs 42,3% (78/184), $p<0,001$) и факт их лигирования в анамнезе (21,1% (24/115) vs 2,5% (4/184), $p<0,001$), что является патогенетически обусловленным и закономерным. Значение эластометрии в группе больных с компенсированным НСV-ЦП было значительно меньше, чем у больных с декомпенсированным циррозом (21 кПа vs 28,6 кПа, $p=0,017$).

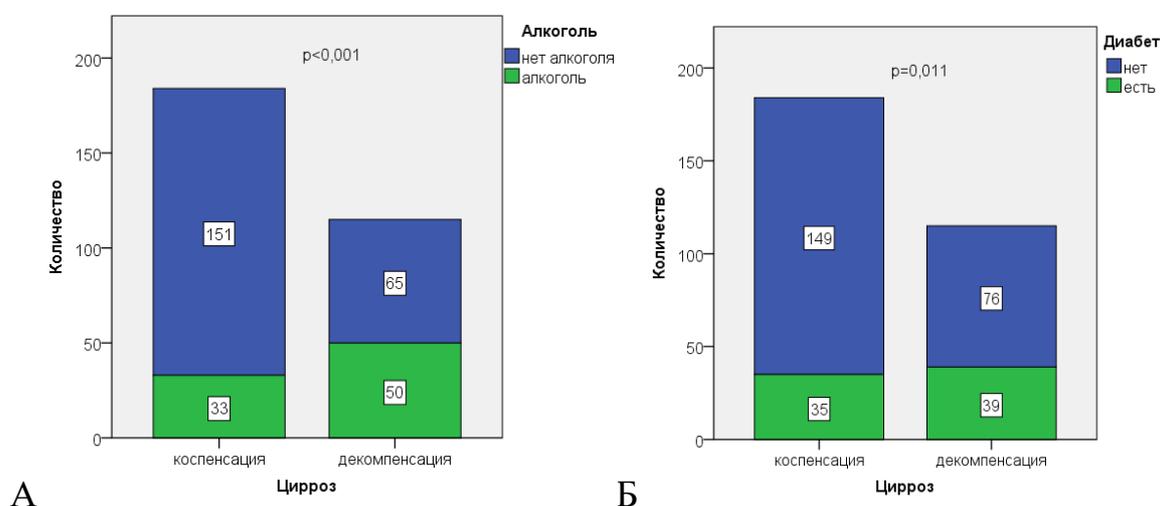


Рисунок 13. Распределение больных по злоупотреблению алкоголем (А) и наличию СД 2 типа (Б) в группах больных с компенсированным и декомпенсированным НСV-ЦП.

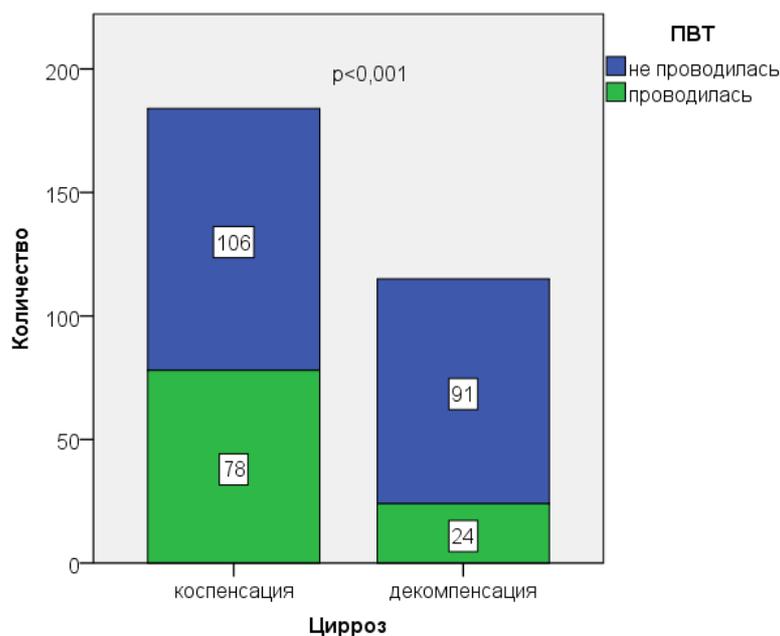


Рисунок 14. Распределение больных по наличию ПВТ в группах больных с компенсированным и декомпенсированным HCV-ЦП.

Кроме того, развитие декомпенсированного ЦП коррелировало с тромбоцитопенией (тромбоциты менее 90 тыс в мкл) ($R=0,284$, $p<0,001$), значением натрия в сыворотке менее 139 ммоль/л ($R=0,31$, $p=0,002$), индексом MELD более 10 ($R=0,424$, $p<0,001$), индексом Child (A/B/C) ($R=0,738$, $p<0,001$), значением жесткости печени 25 и более кПа ($R=0,355$, $p<0,001$).

Среди всех больных с декомпенсированным HCV-ЦП частота больных с одним, двумя, тремя и более эпизодами декомпенсации составила соответственно 52%, 33% и 15%. Количество эпизодов декомпенсации коррелировало с длительностью сахарного диабета ($R=0,277$, $p=0,015$), индексом Child ($R=0,728$, $p<0,0001$), индексом MELD ($R=0,498$, $p<0,0001$), тромбоцитопенией ($R=0,325$, $p<0,0001$), уровнем натрия в сыворотке ($R=0,303$, $p<0,0001$), коэффициентом де Ритиса ($R=0,462$, $p<0,0001$), жесткостью печени ($R=0,367$, $p<0,0001$).

У больных с декомпенсированным HCV-ЦП произведена оценка частоты и структуры осложнений (рис. 15): самым частым первым эпизодом декомпенсации был асцит (46/115, 40%), кровотечение из ВРВП встречалось

в 10% случаях (12/115), желтуха – в 8% (9/115), ПЭ – в 7% (8/115). У 35% (40/115) больных декомпенсация манифестировала сочетанными осложнениями, самым частым из которых было сочетание асцита с желтухой (56%) и асцита с ПЭ (40%), реже встречались такие осложнения, как СБП (6/115), тромбоз воротной вены (2/115), гепато-ренальный синдром (1/115) (рисунок 2). Распределение больных с декомпенсированным циррозом на момент обследования (n=93) по классам Child-Pugh было следующим: А - 13% (12/93), В – 57% (53/93), С – 30% (28/93). Медиана интервала времени между первым и вторым эпизодами декомпенсации составила 12 мес (6-24).

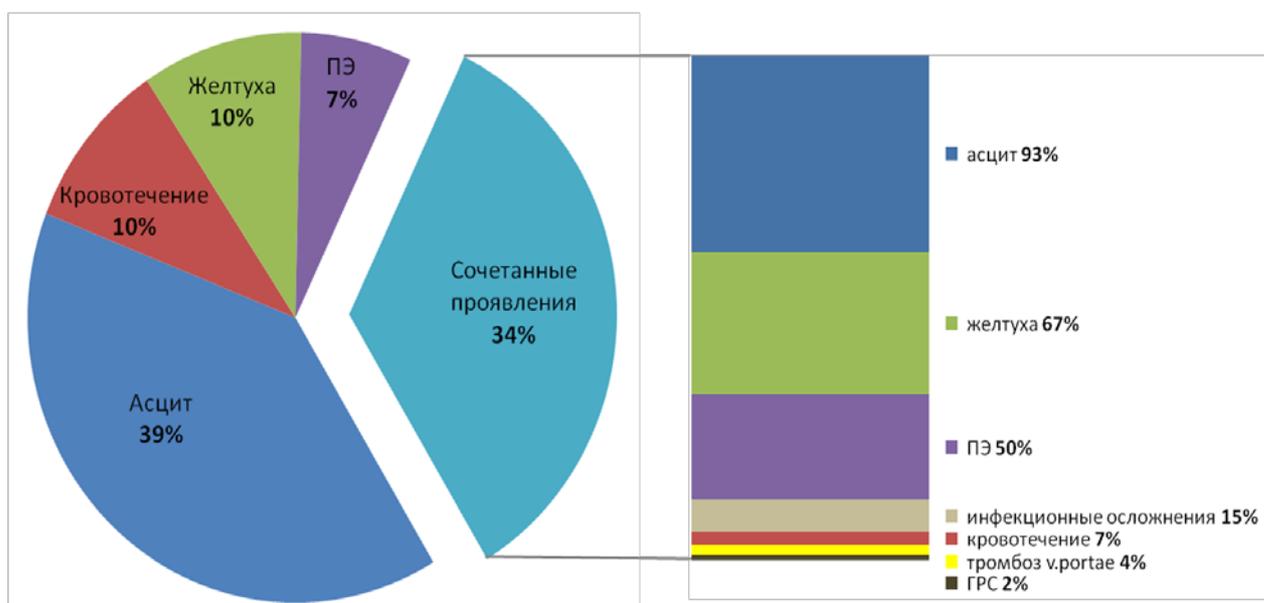


Рисунок 15. Частота и структура первого эпизода декомпенсации у больных с НСV-ЦП (n=115).

2.4 Характеристика больных с НСV-индуцированной ГЦК

Частота развития ГЦК составила 2,8% (23/824) среди всех больных с ХГС, а взвешенный показатель частоты ГЦК составил 1,5% (см. выше). Среди всех больных НСV-ЦП частота ГЦК составила 7% (23/322). Общая характеристика больных с НСV-индуцированной ГЦК представлена в таб. 10.

Таблица 10

Общая характеристика больных с HCV-индуцированной ГЦК

Параметр	ГЦК (n=23), n %	
Возраст (года)	54 (50-65)	
Мужчины/Женщины	14/9	61% / 39%
ИМТ (кг/м ²)	29 (26-31)	
Алкоголь	8	34,8%
СД 2 типа	6	26,1%
ВРВП	17	73,9%
Путь заражения		
инвазивные процедуры / гемотрансфузии	9 / 3	39% / 13%
Возраст в момент заражения (года)	25 (20-40)	
Длительность инфекции (года)	28 (19,5-31,7)	
Индекс Child-Pugh	7 (5-11)	
А/В/С	6/11/6	26% / 48% / 26%
Эластометрия (кПа)	39,7 (29,1-41,5)	
Индекс MELD	11,5 (9,1-23,5)	
Генотип вируса: 1b/3a/2	18/4/1	78% / 17% / 4%
ПВТ	3	13,0%
Отсутствие УВО	3	100,0%

Примечание – для количественных признаков определены: медиана, 25-й и 75-й перцентили

Медиана возраста составила 54 года (50-65), мужчин было 14/23 (61%), медиана ИМТ – 29 кг/м². Медиана длительности инфекции – 28 лет. У всех больных ГЦК была диагностирована на фоне сформированного цирроза печени, тяжесть которого соответствовала классу В по Child-Pugh почти у половины пациентов (48%) и классам А и С (26% и 26%) – у оставшихся больных. У 83% (19/23) пациентов диагноз ГЦК был установлен на фоне декомпенсации ЦП, однако у 4 больных ГЦК диагностирована на фоне полностью компенсированного цирроза. Самыми частыми клиническими проявлениями при ГЦК были желтуха (70%, 16/23) и асцит (57%, 13/23), реже встречались ПЭ (7/23), тромбоз воротной вены (3/23), СПБ (1/23). Значимые корреляции ГЦК выявлены для желтухи ($p < 0,001$), тромбоза воротной вены ($p < 0,001$) и асцита ($p = 0,007$). У подавляющего большинства больных (74%) были обнаружены ВРВП. Злоупотребление алкоголем отмечалось у 34,8% (8/23) больных, сахарный диабет 2 типа присутствовал у 26,1% (6/23).

Из всех больных с ГЦК (n=23) только трем в анамнезе проводилась ПВТ, причем всем уже на стадии цирроза печени. УВО не был достигнут ни у одного больного. Корреляции между ГЦК и отсутствием УВО не было статистически значимым (p=0,114), что связано с малым количеством наблюдений.

Выявлены слабые, но значимые корреляции ГЦК с индексом Child-Pugh ($\eta^2=0,044$, $p<0,001$), индексом MELD ($\eta^2=0,074$, $p<0,001$), ИМТ ($\eta^2=0,0002$, $p=0,043$), уровнем креатинина ($\eta^2=0,026$, $p=0,007$), уровнем АСТ ($\eta^2=0,02$, $p=0,003$), количеством эпизодов декомпенсации ($\eta^2=0,008$, $p=0,014$), уровнем АФП 14 нг/мл и более ($R=0,244$, $p<0,001$), гипоальбуминемией ($R=0,145$, $p=0,011$), значением жесткости печени 30 кПа и более по данным эластометрии ($R=0,301$, $p<0,001$). У больных с компенсированным циррозом жесткость печени была меньше, чем при ГЦК (21 кПа vs 39 кПа, $p<0,001$) (рис. 16).

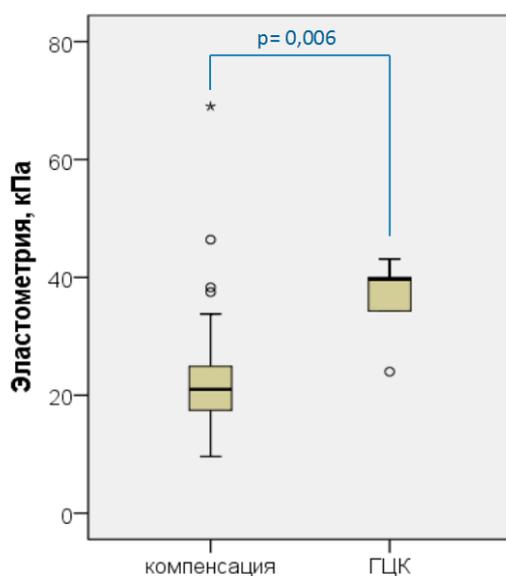


Рисунок 16. Значения жесткости печени (эластометрия, Fibroscan) у больных с компенсированным HCV-ЦП и HCV-индуцированной ГЦК.

Не было выявлено связи между генотипом вируса и ГЦК.

Ни у одного пациента с ГЦК не было выявлено признаков латентной HBV-инфекции.

2.5 Характеристика больных с HCV-индуцированными тяжелым КГВ и В-клеточной неходжкинской лимфомой

Частота развития КГВ среди всех больных с ХГС составила 11,2% (93/824), из них почти у половины наблюдался цирроз печени – 5,7% (47/824). Тяжелый КГВ был выявлен у 5,2% (43/824) больных ХГС, причем у 2,3% (19/824) больных с циррозом печени. Отмечено, что КГВ значимо чаще отмечался у больных с ХГС на стадии цирроза печени, чем без него (14,6% (47/322) vs 9,2% (46/502), $p=0,018$), однако в случае тяжелого КГВ различие частоты его встречаемости в зависимости от стадии ХГС (цирроз или его отсутствие) было статистически незначимым (19/322 (5,9%) vs 24/502 (4,8%), $p=0,522$).

Частота развития В-клеточной лимфомы среди всех больных с ХГС составила 1,2% (10/824): у 6 из 10 больных В-клеточная лимфома развилась на фоне цирроза (0,7%, 6/824). Сочетание тяжелого КГВ и В-клеточной лимфомы было у 6 больных (0,7%, 6/824).

Распределение больных с тяжелым КГВ и В-клеточной лимфомой среди всех больных ХГС представлено на рис. 17.



Рисунок 17. Распределение больных с тяжелым КГВ и В-клеточной лимфомой среди всех больных ХГС (n=824).

Общая характеристика больных тяжелым КГВ и В-клеточной лимфомой представлена в таб. 11.

Общая характеристика больных ХГС с тяжелым КГВ и/или В-клеточной лимфомой

Параметр	Тяжелый КГВ (n = 43), n %		В-клеточная лимфома (n = 10), n %	
Возраст (года)	53 (44-62)		55 (48-61)	
Мужчины	13	30%	1	10%
Женщины	30	70%	9	90%
ИМТ, кг/м ²	26 (23-29)		25 (22-32)	
Путь заражения				
инвазивные процедуры	16	37%	4	40%
наркомания	1	2%	0	0%
гемотрансфузии	11	26%	4	40%
неизвестен	15	35%	2	20%
Возраст в момент заражения (года)	27 (22-39)		24 (22-40)	
Длительность инфекции (года)	20 (13-26)		22 (12-32)	
Злоупотребление алкоголем	4	9,3%	0	0,0%
СД 2 типа	4	9,3%	3	30,0%
Эластометрия, кПа	7,6 (6,4-12,2)		11 (8-29)	
Генотип вируса				
1b	36	83,7%	10	100,0%
3a	5	11,6%	0	0,0%
2	2	4,7%	0	0,0%
ПВТ	17	39,5%	3	30,0%
УВО				
отсутствует/рецидив	6/3	35,3% / 17,6%	1/0	33,3% / 0%
есть	8	47,1%	2	66,7%

Примечание – для количественных признаков определены: медиана, 25-й и 75-й перцентили

У больных с тяжелым КГВ медиана возраста составила 53 года (44-62), 70% больных были женщины, медиана длительности инфекции составила 20 лет (13-26), медиана значения эластометрии – 7,6 кПа (6,4-12,2). У 83,7% больных имелся генотип вируса 1b. ПВТ проводилась 17 больным до развития тяжелого КГВ, УВО получен у 8 больных.

У 10 больных с В-клеточной лимфомой медиана возраста составила 55 лет (48-61), 90% были женщины, медиана длительности инфекции составила 22 г (12-32), медиана значения эластометрии – 11 кПа (8-29). У троих больных был СД 2 типа, алкоголем не злоупотреблял ни одной больной. У

всех больных имелся генотип вируса 1b (100%). ПВТ проводилась трем больным до развития лимфомы, причем у двух из них был достигнут УВО.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ХГС

3.1 Факторы риска развития цирроза печени у больных ХГС (одно- и многофакторный анализ)

Несколько факторов были включены в анализ: пол, возраст в момент заражения, длительность инфекции, генотип вируса, наличие СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, злоупотребление алкоголем, ИМТ, иммуносупрессивная терапия, путь заражения, факт проведения ПВТ и наличие УВО до развития определенного исхода, полиморфизм генов интерлейкина 28В. Данные, полученные в ходе одномерного анализа представлены в таб. 12.

Таблица 12

**Факторы риска развития цирроза печени у больных ХГС
(однофакторный анализ)**

Факторы риска (однофакторный анализ)	Цирроз печени				
	ОШ	ДИ 95%			р
Демографические факторы					
Возраст в момент заражения 40 лет и более	1,02	0,85	—	1,23	0,813
Женский пол	1,17	1,01	—	1,34	0,038
Метаболические факторы					
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	1,51	1,37	—	1,66	<0,001
СД 2 типа	5,42	3,48	—	8,44	<0,001
Нарушение толерантности к глюкозе	0,63	0,32	—	1,26	0,234
Другие факторы риска					
Злоупотребление алкоголем	2,58	1,9	—	3,49	<0,001
Иммуносупрессивная терапия	2,34	1,31	—	4,18	0,004
Полиморфизм гена интерлейкина 28В					
не СС-генотип (rs12979860)	1,02	0,85	—	1,23	0,855
не ТТ-генотип (rs8099917)	1,03	0,75	—	1,39	0,507
генотип СТ/ТТ и GT/GG	1,07	0,75	—	1,50	0,75
Особенности HCV-инфекции					
Гемотрансфузия	1,64	1,24	—	2,17	0,001
Длительность инфекции ≥ 20 лет	2,90	2,47	—	3,41	<0,001
Генотип вируса 1b	1,08	0,98	—	1,20	0,135
Генотип вируса 3a	0,87	0,69	—	1,09	0,236
Генотип вируса 3a или 2	0,86	0,71	—	1,05	0,135
Отсутствие ПВТ	1,45	1,36	—	1,56	<0,001
Отсутствие УВО	2,49	1,84	—	3,39	<0,001

Получены следующие статистически значимые факторы развития цирроза печени у больных с ХГС (однофакторный анализ): женский пол (ОШ=1,17, 95% ДИ 1,01-1,34, $p=0,038$), ИМТ ≥ 25 кг/м² и более (ОШ=1,51, 95% ДИ 1,37-1,66, $p<0,001$), СД 2 типа (ОШ=5,42, 95% ДИ 3,48-8,44, $p<0,001$), злоупотребление алкоголем (ОШ=2,58, 95% ДИ 1,9-3,49, $p<0,001$), иммуносупрессивная терапия (ОШ=2,34, 95% ДИ 1,31-4,18, $p=0,004$), заражение путем гемотрансфузии (ОШ=1,64, 95% ДИ 1,24-2,17, $p=0,001$), длительность инфекции 20 лет и более (ОШ=2,90, 95% ДИ 2,47-3,41, $p<0,001$), отсутствие ПВТ (ОШ=1,45, 95% ДИ 1,36-1,557, $p<0,001$) и неэффективная ПВТ в анамнезе (ОШ=2,49, 95% ДИ 1,84-3,39, $p<0,001$). Значение женского пола как фактора риска цирроза связано с особенностями популяции больных, поступавших в нашу клинику, и после взвешивания не подтвердилось (см. главу 3, 3.1).

Принимая во внимание, что однофакторный анализ не учитывает взаимодействия различных переменных между собой и влияния этого взаимодействия на конечный результат (исход), нами проведен многофакторный анализ: была построена бинарная логистическая регрессионная модель для выявления независимых факторов риска ЦП на основе данных, полученных при однофакторном анализе (таб. 13).

Таблица 13

Бинарная логистическая регрессионная модель для выявления независимых факторов риска развития НСВ-ЦП

Модель 1	
Исход	НСВ-Цирроз печени
Предикторы и факторы риска	Женский пол ИМТ ≥ 25 кг/м ² Сахарный диабет 2 типа Алкоголь Иммуносупрессивная терапия Гемотрансфузия Длительность инфекции 20 и более лет Отсутствие ПВТ Отсутствие УВО

Данные, полученные в ходе многофакторного анализа, отражены на рис. 18.

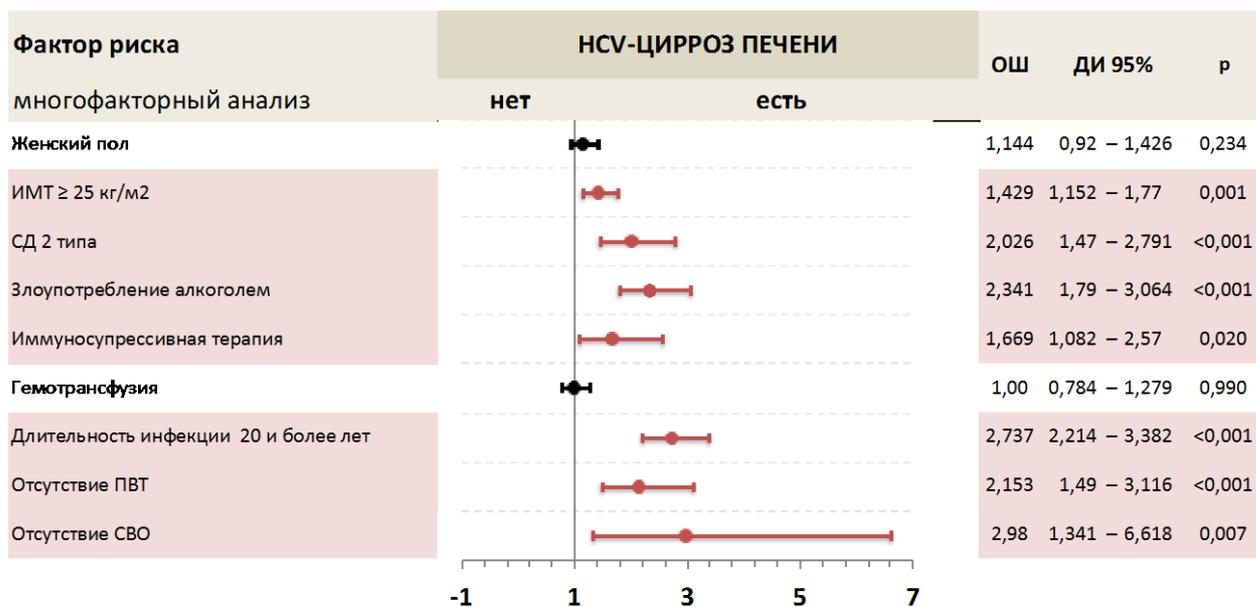


Рисунок 18. Факторы риска развития цирроза печени у больных ХГС (многофакторный анализ).

В результате получены следующие значимые независимые факторы риска развития цирроза печени у больных ХГС (F0-F3), расположенные по возрастанию значимости: ИМТ 25 кг/м² и более (ОШ=1,43, 95% ДИ 1,15-1,77, p=0,001), иммуносупрессивная терапия (ОШ=1,67, 95% ДИ 1,08-2,57, p=0,02), СД 2 типа (ОШ=2,03, 95% ДИ 1,47-2,79, p<0,001), отсутствие ПВТ (ОШ=2,15, 95% ДИ 1,49-3,12, p<0,001), злоупотребление алкоголем (ОШ=2,34, 95% ДИ 1,79-3,06, p<0,001), длительность инфекции 20 лет и более (ОШ=2,74, 95% ДИ 2,21-3,38, p<0,001) и отсутствие УВО (ОШ=2,98, 95% ДИ 1,34-6,62, p=0,007). Самым сильным фактором, увеличивающим риск развития цирроза печени у больных ХГС почти в 3 раза, является отсутствие УВО.

3.2 Факторы риска развития декомпенсации у больных HCV-циррозом печени (одно- и многофакторный анализ)

Выявлены следующие факторы риска развития декомпенсации HCV-цирроза печени (однофакторный анализ): СД 2 типа (ОШ=2,18, 95% ДИ 1,29-3,69, p=0,004), злоупотребление алкоголем (ОШ=3,25, 95% ДИ 1,92-5,48, p<0,001), отсутствие ПВТ (ОШ=2,05, 95% ДИ 1,37-3,07, p<0,001), отсутствие УВО (ОШ=3,21, 95% ДИ 1,19-8,71, p=0,031). Выявлены следующие предикторы декомпенсации у больных с HCV-ЦП (однофакторный анализ):

наличие ВРВП (ОШ=4,60, 95% ДИ 2,68-7,9, $p<0,001$) и лигирование ВРВП в анамнезе (ОШ=4,97, 95% ДИ 2,21-11,19, $p<0,001$). Данные суммированы в таб. 14.

Таблица 14

**Факторы риска развития декомпенсации HCV-цирроза печени
(однофакторный анализ)**

Факторы риска (предикторы) (однофакторный анализ)	Декомпенсация HCV-цирроза печени				
	ОШ	ДИ 95%			p
Демографические факторы					
Мужской пол	1,047	0,66	—	1,67	0,849
Возраст в момент заражения ≥ 40 лет	1,224	0,60	—	2,50	0,584
Метаболические факторы					
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	0,81	0,50	—	1,32	0,458
СД 2 типа	2,177	1,29	—	3,69	0,004
Нарушение толерантности к глюкозе	0,93	0,27	—	3,25	0,909
Другие факторы риска					
Злоупотребление алкоголем	3,252	1,93	—	5,48	<0,001
Латентная HBV-инфекция	1,053	0,44	—	2,52	0,536
Иммуносупрессивная терапия	0,794	0,38	—	1,66	0,587
Полиморфизм гена интерлейкина 28В					
не СС-генотип (rs12979860)	0,897	0,23	—	3,52	0,567
не ТТ-генотип (rs8099917)	0,490	0,13	—	1,80	0,331
генотип СТ/ТТ и GT/GG	1,057	0,76	—	1,48	0,751
Особенности HCV-инфекции					
Гемотрансфузия/парентеральный фактор	1,148	0,69	—	1,90	0,611
Длительность инфекции более 35 лет	0,9	0,48	—	1,68	0,875
Генотип вируса 1b	0,638	0,39	—	1,05	0,094
Генотип вируса 3a	1,185	0,44	—	3,21	0,798
Генотип вируса 3a или 2	1,569	0,95	—	2,59	0,051
Отсутствие ПВТ	2,052	1,37	—	3,07	<0,001
Отсутствие УВО	3,214	1,19	—	8,71	0,031
Клинические особенности					
ВРВП	4,601	2,68	—	7,90	<0,001
Лигирование ВРВП в анамнезе	4,971	2,21	—	11,19	<0,001

Для проведения многофакторного анализа была построена бинарная логистическая регрессионная модель (таб. 15).

Бинарная логистическая регрессионная модель для выявления независимых факторов риска декомпенсации НСV-ЦП

	Модель 2
Исход	Декомпенсация НСV-ЦП
Предикторы и факторы риска	СД 2 типа Злоупотребление алкоголем Отсутствие ПВТ Отсутствие УВО ВРВП Лигирование ВРВП в анамнезе

Полученные параметры выдержали многофакторный анализ и были определены как независимые факторы риска и предикторы декомпенсации у больных НСV-ЦП: СД 2 типа (ОШ=1,47, 95% ДИ 1,09-1,99, p=0,013), злоупотребление алкоголем (ОШ=1,53, 95% ДИ 1,13-2,07, p=0,006), отсутствие ПВТ (ОШ=2,36, 95% ДИ 1,49-3,75, p<0,001), отсутствие УВО (ОШ=1,94, 95% ДИ 1,12-3,36, p=0,017), наличие ВРВП (ОШ=1,93, 95% ДИ 1,43-2,61, p<0,001) и лигирование ВРВП в анамнезе (ОШ=1,62, 95% ДИ 1,03-2,56, p=0,038) (рис. 19).

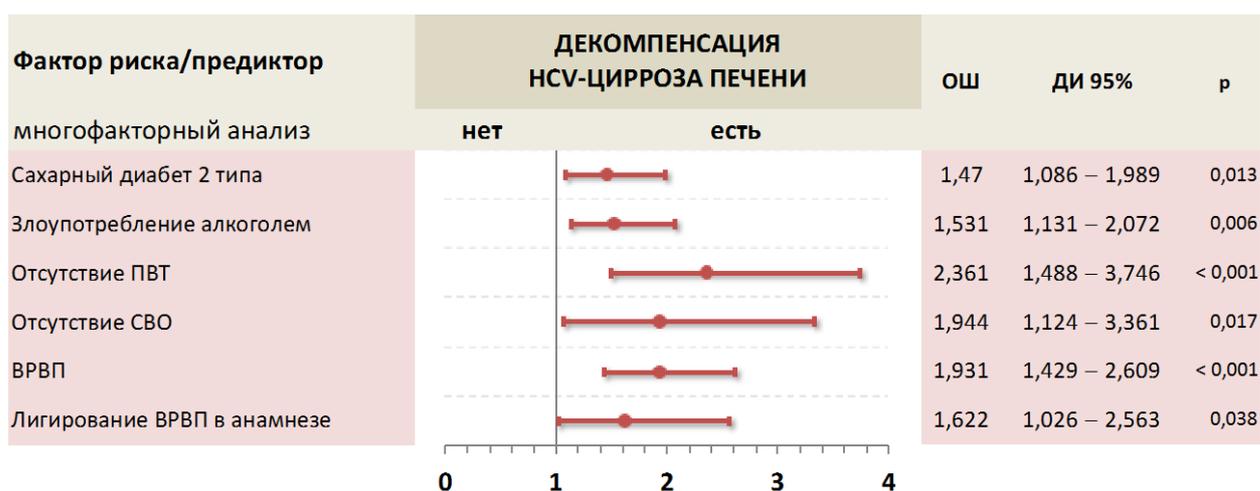


Рисунок 19. Факторы риска и предикторы развития декомпенсации НСV-цирроза печени (многофакторный анализ).

3.3 Факторы риска развития ГЦК у больных HCV-циррозом печени (одно- и многофакторный анализ)

В ходе однофакторного анализа выявлены следующие факторы риска и предикторы ГЦК у больных HCV-ЦП (таб. 16): возраст в момент заражения 40 лет и старше (ОШ=3,12, 95% ДИ 1,14-8,63), отсутствие ПВТ (ОШ=1,32, 95% ДИ 1,11-1,58, $p=0,038$), иммуносупрессивная терапия (ОШ=2,90, 95% ДИ 1,06-7,94, $p=0,043$), гемотрансфузия в анамнезе (ОШ=0,77, 95% ДИ 0,64-0,92, $p=0,046$), эпизод декомпенсации ЦП (ОШ=5,15, 95% ДИ 1,86-14,27, $p=0,001$), интервал между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 мес (ОШ=9,25, 95% ДИ 1,01-84,73, $p=0,032$).

Таблица 16

Факторы риска и предикторы развития ГЦК у больных HCV-ЦП (однофакторный анализ)

Факторы риска / предикторы	ГЦК				
	ОШ	ДИ 95%			p
Демографические факторы					
Возраст 45 лет и старше	2,091	0,78	—	5,62	0,136
Мужской пол	1,864	0,78	—	4,45	0,193
Возраст в момент заражения \geq 40 лет	3,129	1,14	—	8,63	0,034
Метаболические факторы					
ИМТ \geq 30 кг/м ²	1,672	0,71	—	3,94	0,262
СД 2 типа	1,024	0,39	—	2,70	0,962
Нарушение толерантности к глюкозе	*				0,33
Другие факторы риска					
Злоупотребление алкоголем	1,411	0,58	—	3,46	0,472
Латентная HВV-инфекция	*				0,235
Иммуносупрессивная терапия	2,906	1,06	—	7,94	0,043
Полиморфизм гена интерлейкина 28В					
не СС-генотип (rs12979860)	0,846	0,08	—	8,96	0,890
не ТТ-генотип (rs8099917)	0,680	0,09	—	5,31	0,712
Особенности HCV-инфекции					
Гемотрансфузия	0,768	0,64	—	0,92	0,046
Длительность инфекции 35 лет и более	0,715	0,20	—	2,51	0,776
Генотип вируса 1b	1,732	0,62	—	4,82	0,356
Генотип вируса 3a	0,733	0,09	—	5,79	0,614
Отсутствие ПВТ	1,323	1,11	—	1,58	0,038
Отсутствие УВО	*				0,114
Клинические особенности					
ВРВП	2,072	0,79	—	5,42	0,185
Лигирование ВРВП в анамнезе	1,872	0,60	—	5,89	0,287
Декомпенсация (в анамнезе или на момент обследования)	5,147	1,86	—	14,27	0,001
Интервал между первым и вторым эпизодом более 12 мес.	9,25	1,01	—	84,73	0,032

Примечание - * - при одном или меньше наблюдений ОШ не высчитывается

Для проведения многофакторного анализа была построена бинарная логистическая регрессионная модель (таб. 17).

Таблица 17

Бинарная логистическая регрессионная модель для выявления независимых факторов риска HCV-индуцированной ГЦК

Модель 3	
Исход	HCV-индуцированная ГЦК
Предикторы и факторы риска	Возраст в момент заражения ≥ 40 лет
	Иммуносупрессивная терапия
	Гемотрансфузия
	Декомпенсация (в анамнезе или на момент обследования)
	Интервал между первым и вторым эпизодом более 12 мес
	Отсутствие ПВТ

Многофакторный анализ выявил только один независимый предиктор ГЦК – эпизод декомпенсации HCV-ЦП, развитие которого свидетельствует почти о 4-х-кратном повышении риска ГЦК (ОШ=3,99, 95% ДИ 1,36-11,73, $p=0,012$) (рис. 20).

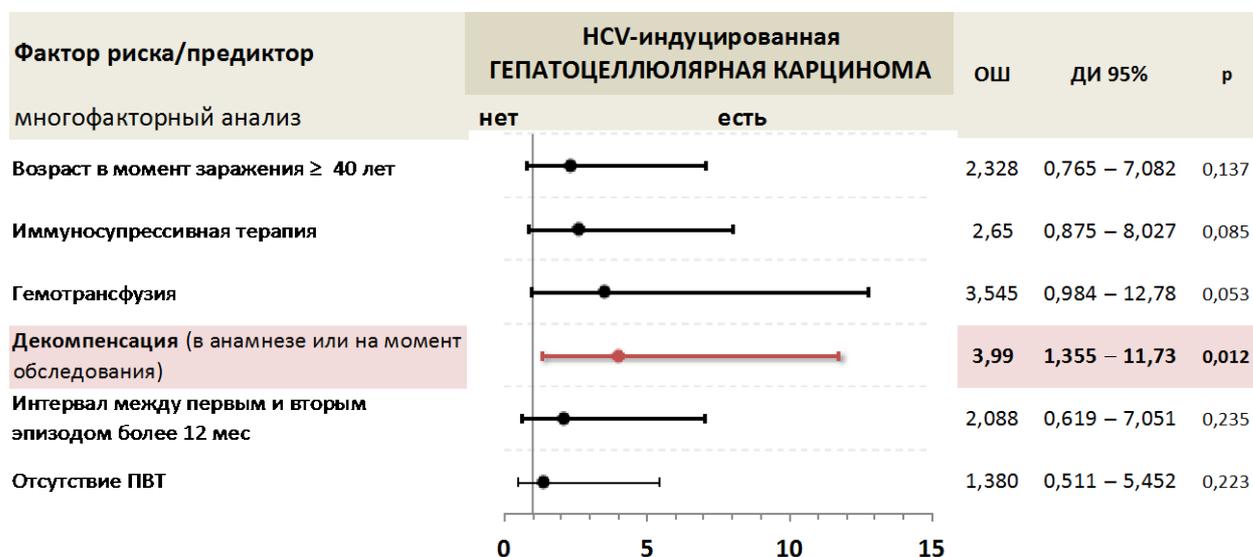


Рисунок 20. Факторы риска и предикторы развития ГЦК у больных HCV-циррозом печени (многофакторный анализ).

3.4 Факторы риска развития тяжелого КГВ и В-клеточной лимфомы у больных ХГС (одно- и многофакторный анализ)

Получены следующие статистически значимые факторы риска тяжелого КГВ (однофакторный анализ): женский пол (ОШ=1,46, 95% ДИ

1,19-1,81, $p=0,005$), генотип вируса 1b (ОШ=1,32, 95% ДИ 1,1-1,5, $p=0,005$), отсутствие ПВТ (ОШ=1,44, 95% ДИ 1,3-1,6, $p<0,001$).

Для В-клеточной лимфомы статистически значимыми факторами риска стали женский пол ($p=0,01$) и генотип вируса 1b ($p=0,017$) (однофакторный анализ, таб. 18).

Таблица 18

Факторы риска развития тяжелого КГВ и В-клеточной лимфомы у больных ХГС (однофакторный анализ)

Факторы риска	Тяжелый КГВ					В-клеточная лимфома				
	ОШ	ДИ 95%			p	ОШ	ДИ 95%			p
Демографические факторы										
Возраст в момент заражения > 40 лет	1,15	0,8	—	1,6	0,477	0,81	0,3	—	2,1	0,753
Женский пол	1,46	1,2	—	1,8	0,005	**				0,010
Метаболические факторы										
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	*				0,806	*				0,349
СД 2 типа	0,73	0,3	—	1,9	0,641	2,44	0,9	—	6,4	0,118
Нарушение толерантности к глюкозе	**					**				0,378
Другие факторы риска										
Злоупотребление алкоголем	0,51	0,2	—	1,3	0,156	**				0,224
Полиморфизм гена интерлейкина 28В										
не СС-генотип (rs12979860)	0,89	0,5	—	1,6	0,647	**				0,729
не ТТ-генотип (rs8099917)	1,07	0,5	—	2,2	0,613	**				0,590
генотип СТ/ТТ и GT/GG	1,13	0,5	—	2,6	0,546	1,13	0,4	—	3,1	0,599
Особенности HCV-инфекции										
Гемотрансфузия	1,36	0,8	—	2,3	0,318	2,11	0,9	—	4,6	0,106
Длительность инфекции ≥ 20 лет	*				0,412	*				0,187
Генотип вируса 1b	1,32	1,1	—	1,5	0,005	**				0,017
Отсутствие ПВТ	1,44	1,3	—	1,6	<0,001	1,18	0,8	—	1,6	0,514
Отсутствие УВО	1,17	0,7	—	1,9	0,619	**				0,564

Примечания

* - не значимые различия при расчете критерия U-Манна-Уитни, ОШ не рассчитывали

** - при одном и менее наблюдений ОШ не рассчитывается

Для многофакторного анализа была построена бинарная логистическая регрессионная модель (таб. 19).

Бинарная логистическая регрессионная модель для выявления независимых факторов риска тяжелого КГВ и В-клеточной лимфомы

	Модель 4	Модель 5
Исход	Тяжелый КГВ	В-клеточная лимфома
Предикторы и факторы риска	Женский пол Генотип вируса 1b Отсутствие ПВТ Отсутствие УВО	Женский пол Генотип вируса 1b

Независимыми факторами риска, которые выдержали многофакторный анализ, для тяжелого КГВ стали: генотип вируса 1b (ОШ=1,66, 95% ДИ 1,09-2,53, p=0,019) и отсутствие ПВТ (ОШ=3,31, 95% ДИ 1,61-6,77, p=0,001) (рис. 21).

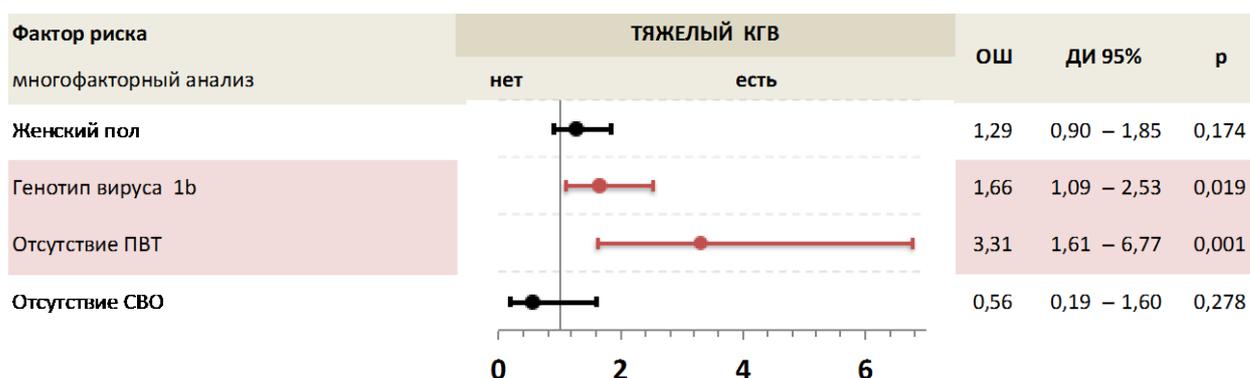


Рисунок 21. Факторы риска развития тяжелого КГВ у больных ХГС (многофакторный анализ).

Факторы риска В-клеточной лимфомы, выявленные в однофакторном анализе, не выдержали многомерного анализа, что, по-видимому, объясняется очень малым числом больных В-клеточной лимфомой (n=10) (рис. 22).



Рисунок 22. Факторы риска развития В-клеточной лимфомы у больных с ХГС (многофакторный анализ).

3.5 Балльная шкала оценки риска развития цирроза печени у больных ХГС

Для создания балльной шкалы проведен дискриминантный анализ для оценки нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции независимых факторов риска развития ЦП. Иерархия этих коэффициентов использовалась для создания прогностической шкалы путем конверсии их в целочисленные компоненты (баллы) (таб. 20).

Таблица 20

Балльная шкала для оценки риска развития НСV-ЦП

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 и более 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>		

Примечание - * - округленное до целого число, кратное минимальному коэффициенту дискриминантной функции

Таким образом, полученная шкала позволяет выставить от 0 до 26 баллов. Была подсчитана сумма баллов для каждого отдельного пациента (n=824) (рис. 23).

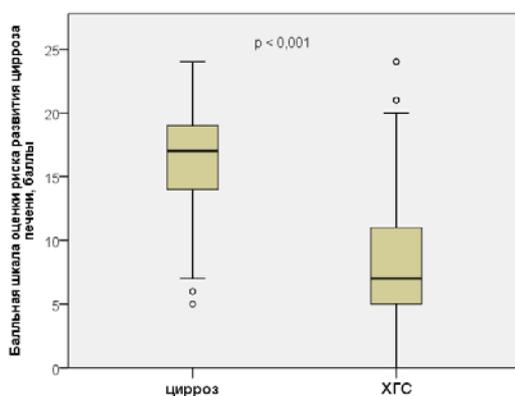


Рисунок 23. Значения суммы баллов у больных НСV-ЦП и ХГС (F0-F3) (n=824).

Далее выполнено построение и анализ ROC-кривой для определения наилучшего порогового значения, которое с наибольшей чувствительностью и специфичностью определяет риск развития ЦП у больных с ХГС. Выявлено, что оптимальным порогом является 10 баллов с чувствительностью 89,4% и специфичностью 73,3%. Наилучшее пороговое значение (10 баллов) применялось для разделения всех больных на две категории – с «высокой» и «низкой» вероятностью развития цирроза печени у больных с ХГС. Построение таблиц сопряженности и коэффициент Хи-квадрат использовался для оценки статистической значимости различий между группами с «высокой» и «низкой» вероятностью и расчета отношения шансов развития HCV-цирроза печени. Выявлено статистически значимое различие между группами ($p < 0,001$), отношение шансов развития HCV-цирроза печени при наличии 10 и более баллов прогностической шкалы составило 2,54 (95% ДИ 2,26-2,86) (рис. 24).

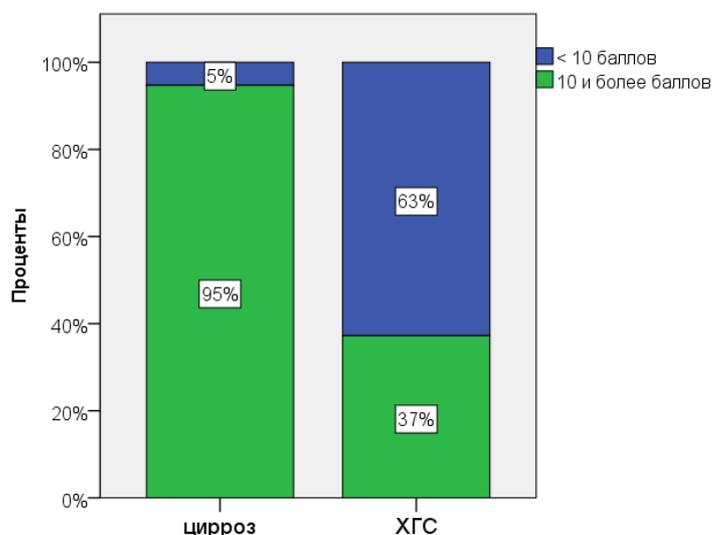


Рисунок 24. Распределение больных ХГС по сумме баллов (менее 10 баллов, 10 и более баллов).

Таким образом, применение логистической регрессии позволило нам создать балльную шкалу оценки риска возникновения цирроза печени у пациентов с ХГС. Наличие у больного фактора риска дает соответствующий балл. При сумме баллов 10 и более риск возникновения цирроза печени повышается в 2,54 раза.

3.6 Балльная шкала оценки риска развития декомпенсации и ГЦК у больных HCV-циррозом печени

Для создания балльной шкалы оценки риска развития осложнений HCV-ЦП (декомпенсации или ГЦК) были выполнены аналогичные действия (см. главу 4.5). Проведен дискриминантный анализ для оценки нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции независимых факторов развития/предикторов декомпенсации или ГЦК у больных HCV-ЦП. Иерархия этих коэффициентов использовалась для создания прогностической шкалы путем конверсии их в баллы (таб. 21).

Таблица 21

Балльная шкала для оценки риска развития декомпенсации HCV-цирроза печени и ГЦК

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

Описание модели: Лямбда Уилкса 0,706, χ^2 102,6, $p < 0,001$

Примечание - * - округленное до целого число, кратное минимальному коэффициенту дискриминантной функции.

Полученная шкала позволяет выставить от 0 до 9 баллов. Была подсчитана сумма прогностических баллов для каждого отдельного пациента (n=322) (рис. 25).

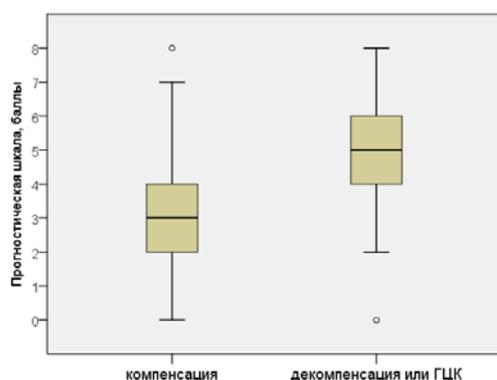


Рисунок 25. Значения суммы баллов у больных HCV-ЦП (n=322).

Далее выполнено построение и анализ ROC-кривой для определения наилучшего порогового значения, определяющего риск развития декомпенсации HCV-цирроза печени или ГЦК у больных с HCV-ЦП. Выявлено, что оптимальным порогом является 4 балла с чувствительностью 77,4% и специфичностью 70,6%. Пороговое значение (4 балла) применялось для разделения всех больных на две категории – с «высокой» и «низкой» вероятностью развития декомпенсации или ГЦК у больных с HCV-ЦП. Выявлено статистически значимое различие между группами ($p < 0,001$), ОШ развития декомпенсации цирроза или ГЦК при наличии 4 и более баллов прогностической шкалы составило 8,192 (95% ДИ – 4,856-13,822) (рис. 26).

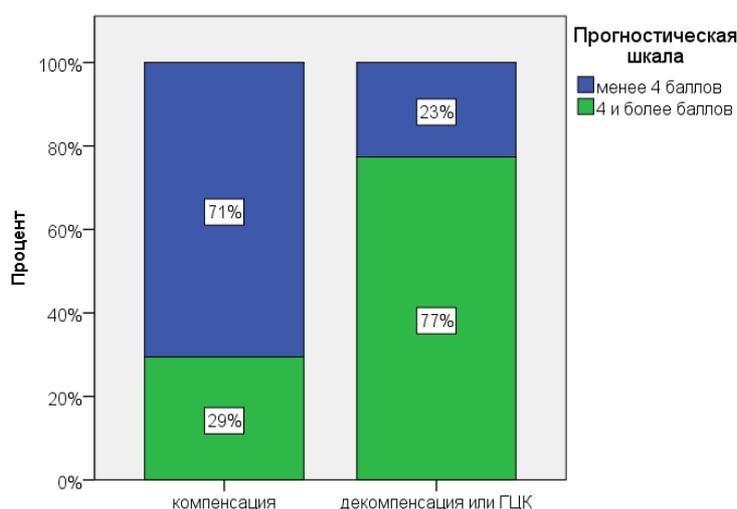


Рисунок 26. Распределение больных с HCV-ЦП по сумме баллов (менее 4 баллов, 4 балла и более).

Применение логистической регрессии позволило нам создать балльную шкалу оценки риска возникновения неблагоприятных исходов HCV-цирроза печени (декомпенсации или ГЦК). Наличие у больного фактора риска/предиктора дает соответствующий балл. При сумме баллов 4 и более риск развития декомпенсации HCV-цирроза или формирования ГЦК повышается в 8 раз.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящей работы изучалась большая группа больных ХГС (n=824). Определены показатели частоты встречаемости неблагоприятных исходов хронической HCV-инфекции: частота цирроза печени (39,1%), декомпенсированного цирроза (14%), HCV-индуцированной ГЦК (2,8%), тяжелого КГВ (5,2%) и В-клеточной неходжкинской лимфомы (1,2%) среди непосредственно изученной группы больных с ХГС. Кроме того, после взвешивания по полу и возрасту рассчитаны показатели частоты развития цирроза печени (22,8%), декомпенсированного цирроза (8%) и ГЦК (1,5%), которые с некоторой долей погрешности можно экстраполировать на общероссийскую популяцию больных с ХГС. В целом, полученные цифры согласуются с данными мировой и отечественной литературы о частоте развития неблагоприятных исходов ХГС [208], хотя проводить сравнение с данными отечественных источников крайне затруднительно в связи с отсутствием популяционных исследований в РФ по ХГС, а регистры учета больных ХГС работают в ограниченном объеме. Тем не менее, полученный нами показатель частоты развития цирроза среди всех больных ХГС (22,8%) сравним с аналогичным показателем в работе Пироговой 2011 г (17%, 53 больных с циррозом по данным биопсии среди 319 HCV-инфицированных) [22].

Частота развития ГЦК составила 1,5% среди всех HCV-инфицированных больных (взвешенные данные). Если учесть, что оценочное число HCV-инфицированных больных в РФ по самым скромным подсчетам составляет 3,2 млн. [112], тогда расчетное число пациентов с ГЦК составит 48000 человек. Данное значение оказывается намного больше рассчитанного ранее абсолютного числа пациентов с HCV-индуцированной ГЦК и составляющего 1189 случаев (2010 г) [34]. По-видимому, это связано с недоучетом эпидемиологических параметров ХГС в РФ, а также с непосредственным ростом в настоящее время частоты неблагоприятных

исходов ХГС, в том числе ГЦК, и отражает масштаб проблемы. Полученный нами показатель частоты развития ГЦК (1,5%) сравним с данными крупного американского исследования, в котором частота HCV-индуцированной ГЦК составила 1,3% (более 100 тыс. HCV-инфицированных больных, 2006 г) [123, 218]. Подсчет наших результатов ограничивался отсутствием в РФ крупных эпидемиологических исследований по распространенности ХГС в зависимости от пола и возраста.

Полученный нами показатель частоты развития КГВ у больных ХГС (11,2%) согласуется с результатами немногочисленных отечественных и зарубежных исследований, по данным которых частота КГВ составляет 5-10% [11, 58, 97]. Кроме того, мы определили частоту развития тяжелого КГВ (5,2%), который зачастую выходит на первый план в клинической картине и требует активной иммуносупрессивной терапии, назначаемой при совместном ведении данной категории больных гепатологом, нефрологом и ревматологом. По нашим данным тяжелые формы КГВ (5,2%) составили почти половину всех случаев КГВ (11,2%) у больных ХГС как на стадии гепатита, так и на стадии ЦП, что, скорее всего, связано с особенностями выборки больных, традиционно наблюдающихся в нашей клинике.

Частота В-клеточной неходжкинской лимфомы среди всех больных ХГС составила 1,2% (10/824), а среди больных с КГВ – 10,7% (10/93), что не противоречит данным литературы о том, что В-клеточная лимфома развивается у 8-10% больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [97]. Тем не менее, оценить полученный нами показатель частоты сложно, учитывая относительную редкость данного внепеченочного проявления HCV-инфекции.

Рассчитанная нами ежегодная частота развития цирроза печени у больных с ХГС (F0-F3) составила 1,5%, то есть частота развития цирроза составит около 30% в течение 20 лет. В целом, наши данные согласуются с данными литературы, например, с данными ВОЗ о том, что через 20 лет частота развития цирроза у больных ХГС составляет 15–30% [4]. Следует

отметить, что опубликованы крайне вариабельные результаты исследований: по данным разных авторов частота развития цирроза при ХГС составляет от 2–3% до 51% в течение 20-22 лет течения заболевания [198, 211]. Вероятнее всего, различие в цифрах обусловлено разнородными группами больных, различающихся наличием факторов прогрессирования. По результатам одного из самых крупных мета-анализов (n=33121) через 20 лет цирроз печени развивается у 16% пациентов ХГС [194].

Рассчитанная нами ежегодная частота развития декомпенсации у больных с HCV-ЦП составила 2,9%, ежегодная частота развития ГЦК - 1%. По данным систематического обзора британских авторов (13 работ, 2386 пациентов с компенсированным HCV-ЦП) ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК составили 6,4% и 3,4% в год, соответственно [39]. Более низкие показатели, полученные в нашей работе, можно объяснить большей долей больных, получивших ПВТ, тогда как в работе Alazawi и др. изучалось естественное течение HCV-ЦП. По данным других крупных исследований ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных с HCV-ЦП составляет 3-6% и 1-5%, соответственно [208], с чем согласуются и наши результаты.

Одной из задач, изложенных в Глобальной стратегии ВОЗ по проблеме вирусных гепатитов (2016 г), является сокращение смертности от гепатитов на 65% к 2030 г [4]. Так как смертность от ХГС обусловлена в основном формированием цирроза печени и его осложнений, в том числе ГЦК, то предотвращение данных состояний позволит снизить смертность от гепатита С, а также уменьшить экономические затраты на ведение тяжелых больных. Выявление факторов прогрессирования хронической HCV-инфекции и влияние на них является одним из путей борьбы с проблемой ХГС.

С помощью проведенного нами многомерного анализа на большой группе больных (n=824) выявлены следующие независимые факторы риска развития цирроза печени у больных ХГС (F0-F3), расположенные по возрастанию значимости: ИМТ 25 кг/м² и более (ОШ=1,43, 95% ДИ 1,15-

1,77, $p=0,001$), иммуносупрессивная терапия (ОШ=1,67, 95% ДИ 1,08-2,57, $p=0,02$), сахарный диабет 2 типа (ОШ=2,03, 95% ДИ 1,47-2,79, $p<0,001$), отсутствие ПВТ (ОШ=2,15, 95% ДИ 1,49-3,12, $p<0,001$), злоупотребление алкоголем (ОШ=2,34, 95% ДИ 1,79-3,06, $p<0,001$), длительность инфекции 20 лет и более (ОШ=2,74, 95% ДИ 2,21-3,38, $p<0,001$) и отсутствие УВО (ОШ=2,98, 95% ДИ 1,34-6,62, $p=0,007$). Данные факторы описаны в многочисленных исследованиях [8, 32, 208]. Отметим, что диабет, противовирусная терапия и злоупотребление алкоголем, которые более чем в 2 раза увеличивают риск развития цирроза печени у больных HCV-инфекцией, являются модифицируемыми факторами, корректируя которые можно влиять на исходы заболевания.

Особенностью нашей группы больных стало отсутствие широко известной и доказанной связи между мужским полом и развитием цирроза, в том числе, декомпенсированного. Выявленная более высокая частота цирроза печени у женщин (53% vs 46%, $p=0,038$) в нашей группе больных, скорее всего, связана со смещением выборки больных, поступавших в клинику Е. М. Тареева. Кроме того, после взвешивания по полу частота цирроза у мужчин и женщин значимо не различалась ($p=0,416$ – при регрессии, $p=0,470$ – при расчете критерия Пирсона). При этом различие в возрасте у больных циррозом по сравнению с больными без цирроза (53 г vs 41 г, $p<0,001$) сохранило свою значимость и после взвешивания.

Особенностью нашей работы явилось изучение факторов риска развития декомпенсации на большой группе больных HCV-циррозом печени ($n=322$); в отечественной литературе работ по данной теме не найдено. Закономерно, что часть факторов, способствующих прогрессированию заболевания от стадии гепатита до стадии цирроза, также выдержали многомерный анализ как независимые факторы риска развития декомпенсации процесса у больных с циррозом. Наши результаты об отсутствии ПВТ (ОШ=2,36, 95% ДИ 1,49-3,75, $p<0,001$) и отсутствии УВО (ОШ=1,94, 95% ДИ 1,12-3,36, $p=0,017$), наличии сахарного диабета 2 типа

(ОШ=1,47, 95% ДИ 1,09-1,99, $p=0,013$) и злоупотребления алкоголем (ОШ=1,53, 95% ДИ 1,13-2,07, $p=0,006$) как факторов риска декомпенсации HCV-цирроза печени согласуются с результатами зарубежных исследований [60, 201]. Так, мета-анализ 20 исследований (1994 - 2005 гг, более 15000 пациентов с ХГС) показал, что прием алкоголя в дозах 210-560 г в неделю значительно ухудшает исходы больных: отношение шансов для развития декомпенсированного ЦП составило 3,54 [120] (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 [17, 212], тем не менее, алкоголь как фактор риска неблагоприятных исходов при HCV-ЦП выявляется далеко не во всех исследованиях. Это связано с тем, что влияние алкоголя как кофактора прогрессирования оценить зачастую сложно. В популяции российских больных HCV-ЦП доля пациентов с вирусно-алкогольным поражением печени является высокой: так, в работе Хазанова А. И. из 209 больных HCV-ЦП приблизительно у трети пациентов прием алкоголя являлся дополнительным фактором поражения печени, а летальный исход при HCV-ЦП наблюдался только у лиц, злоупотреблявших алкоголем (50 и более г/сут) или получавших иммуносупрессивную терапию.

Из компонентов метаболического синдрома значимыми факторами у нашей группы больных стали повышенный ИМТ (>25 кг/м²) и сахарный диабет 2 типа – как факторы риска развития цирроза у больных ХГС (F0-F3), и сахарный диабет 2 типа – как фактор риска развития декомпенсации у больных HCV-ЦП. Изученная в многочисленных исследованиях взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома (сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, ожирение) и прогрессированием HCV-инфекции является чрезвычайно сложной и многогранной. 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 сахарный диабет 2 типа [101]; во-вторых, описана триггерная роль HCV-инфекции в развитии диабета [177]; в-третьих, уже имеющийся

диабет у больных с HCV-инфекцией вне зависимости от времени его возникновения способствует развитию цирроза и его декомпенсации [60, 190], а также увеличению частоты ГЦК [41, 65, 188]. Высокая доля больных сахарным диабетом 2 типа показана и в нашей группе больных: сахарный диабет 2 типа отмечен у 5% больных ХГС (F0-F3), у 25% больных HCV-ЦП и у 35% больных декомпенсированным HCV-ЦП. В популяционном тайваньском исследовании [116] (424 HCV-инфицированных с сахарным диабетом 2 типа и 1708 - без диабета, 11 лет наблюдения) показано, что сахарный диабет 2 типа являлся фактором риска развития не только цирроза, но и декомпенсации: у больных с диабетом декомпенсация HCV-ЦП происходила в 2 раза чаще (OR=2,01, 95% ДИ 1,07-3,79, $p<0,001$); в нашей группе больных получены сравнимые показатели (ОШ=1,47, 95% ДИ 1,09-1,99, $p=0,013$).

Одним из самых сильных выявленных нами факторов, влияющих на исход HCV-инфекции, является проведение ПВТ и достижение УВО. При проведении ПВТ риск развития цирроза печени снижался более чем в 2 раза (ОШ=2,15), а при эффективной ПВТ (УВО) – почти в 3 раза (ОШ=2,98, соответственно). У больных HCV-циррозом печени противовирусная терапия ведет к улучшению исходов: риск декомпенсации снижался в 2 раза при проведении ПВТ (ОШ=2,36) и достижении УВО (ОШ=1,94). Наши результаты согласуются с данными многочисленных работ и мета-анализов, показывающих снижение частоты декомпенсации у больных HCV-ЦП при эффективной ПВТ [40, 56, 114, 166, 201]. Важно, что такой модифицируемый фактор как отсутствие УВО несложно корректировать, используя современные режимы ПВТ (препараты с прямым противовирусным действием). Достижение УВО целесообразно не только с клинической, но и с экономической точки зрения. Недавний фармако-экономический анализ (2002-2013 гг) продемонстрировал, что через 5 лет после УВО стоимость медицинской помощи у таких больных в 13 раз меньше за счет снижения

частоты ГЦК (ОР=0,1-0,25), «печеночной» (ОР=0,03-0,2) и общей смертности (ОР=0,1-0,3) по сравнению с неотвечниками и нелечеными больными. [189].

Помимо модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в нашей работе показано значение ВРВП как независимого предиктора декомпенсации у больных НСВ-ЦП (ОШ=1,93, 95% ДИ 1,43-2,61, $p<0,001$). Связь ВРВП с развитием эпизодов декомпенсации НСВ-ЦП является закономерной, так как наличие ВРВП отражает длительность и тяжесть портальной гипертензии, и продемонстрирована в многочисленных исследованиях [80, 105, 134, 178]. В проспективном 14-летнем исследовании Bruno и соавт. показано, что наличие ВРВП у больных с компенсированным НСВ-ЦП ($n=352$) повышает риск декомпенсации (ОР=2,09, 95% ДИ 1,33-3,30) [57]. Кроме того, в некоторых работах показано значение ВРВП как предиктора ГЦК у больных с НСВ-ЦП [80, 104, 105, 176]. В проспективном исследовании Gomez и соавт. ($n=660$) у больных с компенсированным НСВ-ЦП и варикозными венами кумулятивная частота развития асцита, ПЭ и ГЦК была значительно выше, чем у пациентов без ВРВП (25% vs 14%, 10% vs 4%, 24% vs 2%, соответственно) [104]. Считается, что связь между ВРВП и развитием ГЦК обусловлена тем, что изменение регионального кровотока в результате ПГ может вызвать развитие локальной гипоксии, стимулирующей синтез ангиогенных факторов [125].

В нашей работе было всего 23 больных с ГЦК, но, тем не менее, удалось выявить следующие факторы риска/предикторы ГЦК у больных НСВ-ЦП (однофакторный анализ): отсутствие ПВТ (ОШ=1,32, 95% ДИ 1,11-1,58, $p=0,038$), иммуносупрессивная терапия (ОШ=2,90, 95% ДИ 1,06-7,94, $p=0,043$), заражение путем гемотрансфузии (ОШ=0,77, 95% ДИ 0,64-0,92, $p=0,046$), декомпенсация цирроза печени (ОШ=5,15, 95% ДИ 1,86-14,27, $p=0,001$), интервал между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 мес (ОШ=9,25, 95% ДИ 1,01-84,73, $p=0,032$). ГЦК была диагностирована только у больных с циррозом печени, ПВТ проводилась только троим из них, причем всем – уже на стадии цирроза, УВО не был достигнут ни у одного

больного. Снижение частоты ГЦК после ПВТ доказано в мета-анализах (n=3310 больных HCV-ЦП) [187] и систематических обзорах (n=25906 больных ХГС) [147], тем не менее, у больных с циррозом риск хоть и снижается, но остается. Так, в проспективном многоцентровом исследовании (n=351 больных HCV-ЦП, 5,3 лет наблюдения) у 3 больных было продемонстрировано развитие ГЦК через 7 лет после УВО [40]. Связь ГЦК с определенным путем заражения (гемотрансфузия) объясняется большим количеством вируса, одномоментно попавшего в организм, что влияет на темпы прогрессирования болезни [32]. Также известен нелинейный характер прогрессирования, связанный не только с длительностью заболевания, но и с возрастом в момент инфицирования: при заражении в старшем возрасте прогрессирование болезни происходит быстрее. Влияние иммуносупрессивной терапии объясняется очевидным снижением иммунного статуса, способствующего ослаблению механизмов противоопухолевой защиты. Выявленная нами корреляция ГЦК с интервалом времени между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 месяцев можно объяснить тем, что даже после успешного лечения первых осложнений цирроза условия для дальнейшего прогрессирования заболевания сохраняются. С течением времени в условиях цирротически измененной печени, портальной гипертензии и наличия вируса «успевает» произойти злокачественная трансформация процесса. Из всех факторов только такой параметр как эпизод декомпенсации выдержал многофакторный анализ, показавший 4-х-кратное увеличение риска ГЦК при развитии у больного декомпенсации HCV-цирроза печени (ОШ=3,99, 95% ДИ 1,36-11,73, p=0,012), что диктует необходимость поиска и исключения ГЦК при любом эпизоде декомпенсации цирроза. Нам не удалось показать значение других хорошо известных факторов риска ГЦК (алкоголь, СД 2 типа, отсутствие УВО), что, вероятнее всего, связано с малым количеством больных.

Интересным результатом работы является то, что нами выявлены слабые, но значимые корреляции жесткости печени по данным эластометрии с развитием декомпенсированного цирроза и ГЦК. Развитие декомпенсации цирроза коррелировало со значением жесткости печени 25 и более кПа ($R=0,355$, $p<0,001$), а также значение жесткости коррелировало с количеством эпизодов декомпенсации ($R=0,367$, $p<0,0001$), то есть, можно предположить, что чем больше была степень фиброза в печени, тем сильнее была выражена ПГ и, соответственно, ее проявления. ГЦК коррелировала со значением жесткости печени 30 кПа и более ($R=0,301$, $p<0,001$): в группе больных с компенсированным HCV-ЦП жесткость печени была значимо меньше, чем у больных с ГЦК (21 кПа vs 39 кПа, $p<0,001$). В плане практических рекомендаций данный результат можно использовать в качестве дополнительного параметра для выделения группы больных с повышенным риском HCV-индуцированной ГЦК [161]. Полученные нами данные сравнимы с результатами поперечного исследования из Франции ($n=265$), показавшего, что у пациентов с ГЦК значение жесткости печени выше, чем у больных с циррозом Child A без ГЦК (35,3 vs 19,0 кПа, $p<0,0001$) [150].

Нами выявлено, что КГВ значимо чаще развивался у больных с HCV-циррозом, чем без него (14,6% (47/322) vs 9,1% (46/502), $p=0,018$), свидетельствуя о том, что стадия поражения печени и/или длительность инфекции являются важными факторами в развитии КГВ, в основе патогенеза которого лежит длительная стимуляция В-лимфоцитов [77]. Однако в случае тяжелого КГВ различие частоты его встречаемости в зависимости от стадии ХГС (цирроз или его отсутствие) было статистически незначимым (19/322 vs 24/502, $p=0,522$). Независимыми факторами риска тяжелого КГВ, которые выдержали многофакторный анализ, стали генотип вируса 1b (ОШ=1,66, 95% ДИ 1,09-2,53, $p=0,019$) и отсутствие ПВТ (ОШ=3,31, 95% ДИ 1,61-6,77, $p=0,001$). Отсутствие ПВТ оказалось самым сильным фактором, более чем в 3 раза увеличивающим риск развития

тяжелых форм КГВ у больных ХГС. Связь КГВ с такими факторами, как женский пол и генотип вируса 1b, также описана в литературе [97, 171]. При этом для других исходов – цирроза печени, декомпенсированного цирроза и ГЦК – не было выявлено связи с определенным генотипом вируса ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе. В зарубежной литературе данный вопрос продолжает дискутироваться: в работах американских авторов показана роль генотипа 3 в развитии цирроза и ГЦК, тогда как итальянские авторы демонстрируют роль генотипа 1b [52, 124].

Факторами риска В-клеточной лимфомы стали женский пол ($p=0,01$) и генотип вируса 1b ($p=0,017$) (однофакторный анализ). Не удалось выявить независимые факторы риска В-клеточной лимфомы, что, вероятно, связано с малым количеством больных ($n=10$).

Разработанные нами балльные шкалы (шкала оценки риска возникновения цирроза печени у пациентов с ХГС и шкала оценки риска развития осложнений у больных HCV-ЦП (декомпенсации или ГЦК)) являются простыми для использования в рутинной клинической практике и не требуют исследования дорогостоящих параметров. Шкалы разработаны на основе дискриминантного анализа данных, полученных на больших группах больных ($n=824$ больных с ХГС и $n=322$ больных с HCV-ЦП), с применением ROC-кривых для получения наилучших пороговых значений. У больных с ХГС (F0-F3) при сумме баллов 10 и более риск возникновения HCV-цирроза печени увеличен в 2,54 раза (ОШ=2,54, 95% ДИ 2,26-2,86), а у больных с HCV-ЦП при сумме баллов 4 и более риск развития декомпенсации HCV-цирроза или формирования ГЦК повышен в 8 раз (ОШ=8,19, 95% ДИ 4,856-13,822). Однако разработанные шкалы требуют валидации, то есть проверки на других группах больных.

Среди наших больных не было ни одного больного с ВИЧ-инфекцией, поэтому данный параметр мы не оценивали. Также исключались больные с активной HBV-инфекцией (HBsAg+). Больные с латентной HBV-инфекцией

составили 3,0% (25/824) от всех больных с ХГС, при этом никакой связи с развитием неблагоприятных исходов нами выявлено не было.

Не было обнаружено связи между определенным исходом ХГС (циррозом, декомпенсированным циррозом и ГЦК) – с одной стороны и длительностью инфекции – с другой стороны. Вероятнее всего, это связано с ретроспективным дизайном исследования, а также с воздействием на нашу группу больных других факторов прогрессирования болезни (например, алкоголя).

В нашей работе не оценивался генетический профиль пациентов, кроме спектра полиморфизмов гена интерлейкина 28В (rs12979860 (n=164), rs8099917 (n=134)). Не было выявлено никакой связи между определенным спектром и исходом хронической HCV-инфекции.

Ограничения работы

Ограничениями нашей работы являются ретроспективный дизайн, а также типичная для одноцентрового исследования возможность систематической ошибки, что связано со смещением выборки пациентов. Недостатком работы является малое число больных с ГЦК и В-клеточной лимфомой, не позволившее в полной мере оценить факторы риска. Кроме того, при расчете скорости развития цирроза, декомпенсации и ГЦК мы анализировали ретроспективные данные о времени установления диагноза цирроз печени, что не обладает высокой степенью достоверности. Использование квартилей позволило исключить крайние значения и уменьшить возможное смещение результатов. Тем не менее, полученные в ходе нашей работы значения скоростей развития цирроза, декомпенсации цирроза и ГЦК являются лишь оценочными, для получения более точных значений необходимо проспективное исследование. Кроме того, наше исследование поперечное, не включавшее пациентов младше 17 лет. Результаты любого поперечного исследования следует интерпретировать на момент его проведения, тогда как их автоматический перенос на другие периоды времени нежелателен.

ВЫВОДЫ

1) Доля больных с неблагоприятными исходами в общей структуре больных ХГС является высокой: частота ЦП, декомпенсированного ЦП, ГЦК, тяжелого КГВ, В-клеточной неходжкинской лимфомы 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 цирроза печени, декомпенсированного ЦП и ГЦК у больных ХГС после взвешивания по полу и возрасту составила 22,5%, 8% и 1,5%, соответственно, что можно с определенной долей погрешности экстраполировать на общероссийскую популяцию больных. Ежегодная частота развития ЦП у больных ХГС (F0-F3) 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 и более, иммуносупрессивная терапия, СД 2 типа, отсутствие ПВТ, злоупотребление алкоголем, длительность инфекции 20 лет и более и отсутствие УВО. Независимыми факторами риска и предикторами развития декомпенсации у больных HCV-ЦП являются СД 2 типа, злоупотребление алкоголем, отсутствие ПВТ, отсутствие УВО, наличие ВРВП и лигирование их в анамнезе. Независимым предиктором ГЦК у больных HCV-ЦП является эпизод декомпенсации. Независимыми факторами риска развития тяжелого 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 (F0-F3) (при наличии 10 баллов и более по первой шкале) и о повышенном риске развития декомпенсации и/или ГЦК у пациентов с HCV-циррозом печени (при наличии 4 баллов и более – по второй шкале).

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. Ранжирование больных для оценки риска формирования неблагоприятных исходов и отбора наиболее нуждающейся в лечении (противовирусной терапии) группы больных тем более актуально в условиях ограниченного экономического ресурса.

2) При развитии декомпенсации у пациента с HCV-циррозом печени рекомендуется всегда подозревать и исключать гепатоцеллюлярную карциному, так как любой эпизод декомпенсации свидетельствует о 4-кратном повышении риска развития ГЦК.

3) У больных с компенсированным HCV-ЦП в качестве дополнительного параметра для выделения группы больных с повышенным риском развития декомпенсации и ГЦК возможно использование значение жесткости печени 25-30 кПа и более по данным эластометрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе нашей работы на большой группе больных ХГС (n=824 больных ХГС, в том числе, 322 пациента на стадии цирроза печени) определены прогностические факторы, ассоциированные с повышенным риском развития таких неблагоприятных исходов хронической HCV-инфекции, как цирроз печени, декомпенсация цирроза, ГЦК, тяжелый криоглобулинемический васкулит и В-клеточная неходжкинская лимфома (одно- и многофакторный анализ). Кроме того, определена частота развития данных исходов у исследуемой группы больных. После взвешивания по полу и возрасту получены показатели частоты цирроза, декомпенсированного цирроза и ГЦК, которые с определенными ограничениями можно экстраполировать на общероссийскую популяцию больных ХГС. Разработаны балльные шкалы, оценивающие риск формирования неблагоприятных исходов у больных хронической HCV-инфекции, с помощью которых можно определять приоритетные группы больных для коррекции факторов прогрессирования и раннего назначения ПВТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

2ч-ГПК	глюкоза плазмы крови через 2ч после нагрузки в пероральном глюкозотолерантном тесте
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
индекс APRI	неинвазивный маркер фиброза печени (отношение АСТ к числу тромбоцитов)
АФП	альфа-фетопротеин
ВРВП	варикозное расширение вен пищевода
ГГТ	гамма-глутамилтранспептидаза
ГПВД	градиент печеночного венозного давления
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ИБС	ишемическая болезнь сердца
индекс MELD	индекс по шкале MELD (англ. Model of End-Stage Liver Disease)
ИФН-терапия	интерферонотерапия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КГВ	криоглобулинемический васкулит
МНО	международное нормализованное отношение
ОР	отношение рисков (англ. hazard ratio)
ОШ	отношение шансов (англ. odds ratio)
ПВТ	противовирусная терапия
ПГ	портальная гипертензия
ПЭ	печеночная энцефалопатия
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
УВО	устойчивый вирусологический ответ
СД 2 типа	сахарный диабет 2 типа
ТП	трансплантация печени
ХГС	хронический гепатит С

ЦНС	центральная нервная система
ЦП	цирроз печени
AUROC	площадь под ROC-кривой (англ. area under ROC curve)
EGF (non-AA)	ген эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor; генотип не-AA)
GSTP1	ген р-глутатион S-трансферазы (англ. Glutathione S-transferase P)
HCV-инфекция	инфекция, вызванная вирусом гепатита С
HCV-ЦП	цирроз печени в исходе хронического гепатита С
НОМА-IR	индекс инсулинорезистентности (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)
MICA	ген МНС (главный комплекс гистосовместимости, англ. major histocompatibility complex) класс I полипептид-связанная последовательность A
MPO (GG)	ген миелопероксидазы (англ. myeloperoxidase; генотип GG)
PNPLA3	ген белка, содержащий пататиноподобный домен фосфолипазы-3 (англ. patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арямкина О.Л. Прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов: Дис. ... докт. мед. наук. – Ульяновск, 2006. – 280 с.
2. Бобров А.Н. Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996-2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2011. – 290 с.
3. Бундина М.В. Исходы циррозов печени различной этиологии: Дис. ... кан. мед. наук. – М., 2012. – 126 с.
4. ВОЗ Гепатит С Информационный бюллетень // WHO [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/> (дата обращения: 07.02.2017).
5. Донцов Д.В., Романова Е. Б., Амбалов Ю. М. Метод альтернативного анализа вальда как способ прогноза прогрессирования заболевания у больных хроническим гепатитом // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – Т. 4. – С. 69–72.
6. Есмембетов К.И., Абдурахманов Д.Т., Одинцов А.В. [и др.]. Риск прогрессирования и причины летального исхода при хроническом вирусном микст-гепатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2013. – Т. 3. – С. 49-55.
7. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. [и др.]. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – Т. 19 – № 1. – С. 4-15.
8. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12 – № 2. – С. 20-30.
9. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронической HCV инфекции // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т.

2. – С. 13-18.

10. Игнатова Т.М., Лопаткина Т.Н., Чуланов В.П. [и др.]. Отдаленные результаты противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, достигших стойкого вирусологического ответа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2013. – Т. 23 – № 4. – С. 30-36.

11. Игнатова Т.М., Чернова О.А., Бурневич Э.З. [и др.]. Успешное лечение hcv-криоглобулинемического васкулита тяжелого течения с помощью сд-20 моноклональных антител и противовирусных препаратов // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 8. – С. 62-64.

12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность): монография / А.Д. Каприн. – М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена, 2017. – 250 с.

13. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с алкогольной болезнью печени // Крымский терапевтический журнал. – 2014. – № 1. – С. 7-24.

14. Лопаткина Т.Н., Няйкина Н.Ю., Танащук Е.Л. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака при циррозе печени аутоиммунной природы // Врач – 2013. – Т. 11. – С. 2-4.

15. Лопаткина Т.Н., Стрижаков Л.А., Танащук Е.Л. [и др.]. Влияние хронического гепатита С на прогрессирование атеросклероза // Клин. мед. – 2015. – Т. 93. – № 2. – С. 9-13.

16. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н. [и др.]. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы // Терапевтический архив – 2014. – Т. 4. – С. 108-116.

17. Маевская М.В. Хронические диффузные заболевания печени, вызванные алкоголем и вирусами гепатитов В и С: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2006. – 168 с.

18. Милованова С.Ю. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с

- хроническим гепатитом С: значение в развитии внепеченочных проявлений, методы лечения: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2013. – 145 с.
19. Мухин Н.А. Практическая гепатология / под ред. Н.А. Мухина. – М.: ООО «Проект МЫ», 2004. – 296 с.
20. Новак К.Е. Клинико-лабораторная и иммуноморфологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В, С, В+С с исходом в цирроз печени: Дис. ... кан. мед. наук. – С.-Петербург, 2011. – 161 с.
21. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 4-10.
22. Пирогова И.Ю. Диагностика фиброза печени у больных хроническими гепатитами В и С и ее клиническое значение: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2011. – 237 с.
23. Роспотребнадзор. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь - май 2014. [Электронный ресурс]. URL: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=1949 (дата обращения: 07.02.2017).
24. Слепцова С.С. Вирусные гепатиты в республике Саха (Якутия) и их роль в развитии первичного рака печени: Дис. ... докт. мед. наук. – С.-Петербург, 2013. – 314 с.
25. Старостина Е.Е. Клиническое значение полиморфизма генов гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у больных хроническим гепатитом С: Дис. ... кан. мед. наук. – М., 2016. – 142 с.
26. Субботина И.В. Особенности течения и исходы цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии: Дис. ... кан. мед. наук. – С.-Петербург, 2009. – 105 с.
27. Сухорук А.А. Определение тактики ведения больных хроническим гепатитом С с исходом в цирроз печени на основании их клинико-

лабораторной характеристики: Дис. ... кан. мед. наук. – С.-Петербург, 2015. – 137 с.

28. Таратина О.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М. [и др.]. Значение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в прогрессировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2014. – Т. 24. – № 2. – С. 69-77.

29. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. [и др.]. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т. 17. – № 2. – С. 19-28.

30. Хубутя М.Ш., Андрейцева О.И., Сюткин В.Е. [и др.]. Трансплантация печени при циррозах печени вирусной этиологии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12. – С. 20-21.

31. Шестакова И.В. Хронические вирусные гепатиты в РФ: эпидемиология; влияние на продолжительность жизни; риски смертности, оценка экономических потерь. Круглый стол «Обеспечение доступности лечения хронических вирусных гепатитов для граждан РФ». Москва, 2015.

32. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 408 с.

33. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. [и др.]. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 10. – С. 77-81.

34. Ющук Н.Д., Знойно О.О., Якушечкина Н.А. [и др.]. Бремя вирусных гепатитов в Российской Федерации и пути его снижения в долгосрочной перспективе (на примере гепатита С) // Терапевтический архив – 2013. – Т. 12. – С. 79-85.

35. Якушечкина Н.А. Определение бремени гепатита С в Российской Федерации и фармакоэкономическая оценка новых методов противовирусной терапии: Дис. ... кан. мед. наук. – М., 2016. – 146 с.

36. Ярошенко Е.Б. Сравнительная клиническая характеристика цирроза печени различной этиологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – Т. 22. – № 6. – С. 83-86.
37. Abo-Hashem E., El-Emshaty W., Farag R. et al. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P4501A1 (CYP1A1) and Glutathione S-Transferase P1 (GSTP1) and Risk of Hepatocellular Carcinoma Among Chronic Hepatitis C Patients in Egypt // *Biochem. Genet.* – 2016. – Vol. 54. – № 5. – P. 696-713.
38. Aghemo A., Colombo M. Treatment of patients with dual hepatitis B and C: a step in the right direction // *Gut* – 2014. – Vol. 63. – № 3. – P. 380-381.
39. Alazawi W., Cunningham M., Dearden J. et al. Systematic review: Outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32. – № 3. – P. 344-355.
40. Aleman S., Rahbin N., Weiland O. et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 57. – № 2. – P. 230-236.
41. Arase Y., Kobayashi M., Suzuki F. et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C // *Hepatology* – 2013. – Vol. 57. – № 3. – P. 964-973.
42. Asahina Y., Tsuchiya K., Nishimura T. et al. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C // *Hepatology* – 2013. – Vol. 58. – № 4. – P. 1253-1262.
43. Benvegnù L., Gios M., Boccato S. et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications // *Gut* – 2004. – Vol. 53. – № 5. – P. 744-749.
44. Berzigotti A., Abraldes J. Impact of obesity and insulin-resistance on cirrhosis and portal hypertension // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 36. – № 8. – P. 527-533.
45. Berzigotti A., Garcia-Tsao G., Bosch J. et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis // *Hepatology* – 2011.

– Vol. 54. – № 2. – P. 555-561.

46. Bica I., McGovern B., Dhar R. et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32. – № 3. – P. 492-497.

47. Bisceglie A., Sterling R., Chung R. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 43. – № 3. – P. 434-441.

48. Bosch F., Ribes J., Díaz M. et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // *Gastroenterology* – 2004. – Vol. 127. – № 5. – Suppl 1. – P. S5-S16.

49. Bravi F., Tavani A., Bosetti C. et al. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2017. – Vol. 26. – № 5. – P.368-377.

50. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update // *Hepatology* – 2011. – Vol. 53. – № 3. – P. 1020-1022.

51. Bruno S., Crosignani A., Facciotto C. et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study // *Hepatology* – 2010. – Vol. 51. – № 6. – P. 2069- 2076.

52. Bruno S., Crosignani A., Maisonneuve P. et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study // *Hepatology* – 2007. – Vol. 46. – № 5. – P. 1350-1356.

53. Bruno S., Marco V., Iavarone M. et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64. – № 6. – P. 1217-1223.

54. Bruno S., Saibeni S., Bagnardi V. et al. Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – № 7. – P. 1112-1122.

55. Bruno S., Silini E., Crosignani A. et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of

hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study // *Hepatology* – 1997. – Vol. 25. – № 3. – P. 754-758.

56. Bruno S., Stroffolini T., Colombo M. et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study // *Hepatology* – 2007. – Vol. 45. – № 3. – P. 579-587.

57. Bruno S., Zuin M., Crosignani A. et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: A long-term prospective study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – № 5. – P. 1147-1157.

58. Cacoub P., Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: A review // *J. Adv. Res.* – 2017. – Vol. 8. – № 2. – P. 89-97.

59. Calvaruso V., Marco V., Bavetta M. et al. Quantification of fibrosis by collagen proportionate area predicts hepatic decompensation in hepatitis C cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 41. – № 5. – P. 477-486.

60. Calzadilla-Bertot L., Vilar-Gomez E., Torres-Gonzalez A. et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis // *Dig. Liver Dis.* – 2016. – Vol. 48. – № 3. – P. 283-290.

61. Cammà C., Petta S., Marco V. et al. Insulin resistance is a risk factor for esophageal varices in hepatitis C virus cirrhosis // *Hepatology* – 2009. – Vol. 49. – № 1. – P. 195-203.

62. Cardoso A.-C., Moucari R., Figueiredo-Mendes C. et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52. – № 5. – P. 652-657.

63. Chang K.-C., Hung C.-H., Lu S.-N. et al. A novel predictive score for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C after sustained response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67. – № 11. – P. 2766-2772.

64. Chang K.-C., Tseng P.-L., Wu Y.-Y. et al. A polymorphism in interferon L3 is an independent risk factor for development of hepatocellular carcinoma after

- treatment of hepatitis C virus infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13. – № 5. – P. 1017-1024.
65. Chen C.-L., Yang H.-I., Yang W.-S. et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan // *Gastroenterology* – 2008. – Vol. 135. – № 1. – P. 111-121.
66. Chen K.-J., Fan F., Wang Y. et al. GSTT1 null genotype contributes to hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis // *Tumor Biol.* – 2014. – Vol. 35. – № 1. – P. 213-218.
67. Cho L., Yang J., Ko K.-P. et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis // *Int. J. cancer* – 2011. – Vol. 128. – № 1. – P. 176-184.
68. Christensen P., Hay G., Jepsen P. et al. Hepatitis C prevalence in Denmark -an estimate based on multiple national registers // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – №12. – P. 1-8.
69. Chuang S.-C., Lee Y.-C., Hashibe M. et al. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. – Vol. 19. – № 5. – P. 1261-1268.
70. Chung R., Davis G., Jensen D. et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus // *Hepatology* – 2015. – Vol. 62. – № 3. – P. 932-954.
71. Colecchia A., Colli A., Casazza G. et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: A prospective study // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. – № 6. – P. 1158-1164.
72. Corrao G., Aricò S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis // *Hepatology* – 1998. – Vol. 27. – № 4. – P. 914-919.
73. Cromie S., Jenkins P., Bowden D. et al. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatic activity and viral titre // *J. Hepatol.* – 1996. – Vol. 25. – № 6. – P. 821-826.

74. D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M. et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy // *Antivir. Ther.* – 2011. – Vol. 16. – № 5. – P. 677-684.
75. D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M. et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis // *Hepatology* – 2012. – Vol. 56. – № 2. – P. 532-543.
76. D'Amico G., Caltagirone M., Malizia G. et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 39. – № 10. – P. 1180-1193.
77. Dammacco F. The cryoglobulins: An overview // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31. – № 7. – P. 628-638.
78. Davila J., Morgan R., Shaib Y. et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study // *Gut* – 2005. – Vol. 54. – № 4. – P. 533-539.
79. Davis G., Alter M., El-Serag H. et al. Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression // *Gastroenterology* – 2010. – Vol. 138. – № 2. – P. 513-521.
80. Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death // *Gut* – 2000. – Vol. 47. – № 1. – P. 131-136.
81. Donato F., Boffetta P., Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma // *Int. J. cancer* – 1998. – Vol. 75. – № 3. – P. 347-354.
82. Donato F., Tagger A., Gelatti U. et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155. – № 4. – P. 323-331.
83. El-Serag H. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology* – 2012. – Vol. 142. – № 6. – P. 1264-1273.

84. El-Serag H., Hampel H., Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – № 3. – P. 369-380.
85. El-Serag H., Kanwal F. Obesity and hepatocellular carcinoma: Hype and reality // *Hepatology* – 2014. – Vol. 60. – № 3. – P. 779-781.
86. El-Serag H., Kanwal F., Davila J. et al. A new laboratory-based algorithm to predict development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C and cirrhosis // *Gastroenterology* – 2014. – Vol. 146. – № 5. – P. 1249-1255.
87. El-Serag H., Kanwal F., Richardson P. et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection // *Hepatology* – 2016. – Vol. 64. – № 1. – P. 130-137.
88. Elkrief L., Chouinard P., Bendersky N. et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C // *Hepatology* – 2014. – Vol. 60. – № 3. – P. 823-831.
89. Elsayed E., Mosalam N., Mohamed N. Resistin and Insulin Resistance: A Link Between Inflammation and Hepatocarcinogenesis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16. – № 16. – P. 7139-7142.
90. European Association For The Study Of The Liver EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma / European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – № 4. – P. 908-943.
91. Fabris C., Falletti E., Cussigh A. et al. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – № 4. – P. 716-722.
92. Fattovich G., Giustina G., Degos F. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients // *Gastroenterology* – 1997. – Vol. 112. – № 2. – P. 463-472.
93. Fattovich G., Pantalena M., Zagni I. et al. Effect of hepatitis B and C virus

- infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – № 11. – P. 2886-2895.
94. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I. et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors // *Gastroenterology* – 2004. – Vol. 127.– № 5. – Suppl 1. – P. S35-S50.
95. Fernández-Rodríguez C., Alonso S., Martínez S. et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – № 10. – P. 2164-2172.
96. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2008. – Vol. 3. – № 25. – P. 1-17.
97. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 33. – № 6. – P. 355-374.
98. Fontana R., Dienstag J., Bonkovsky H. et al. Serum fibrosis markers are associated with liver disease progression in non-responder patients with chronic hepatitis C // *Gut* – 2010. – Vol. 59. – № 10. – P. 1401-1409.
99. Fontana R., Sanyal A., Ghany M. et al. Factors That Determine the Development and Progression of Gastroesophageal Varices in Patients With Chronic Hepatitis C // *Gastroenterology* – 2010. – Vol. 138. – № 7. – P. 2321-2331.
100. Freedman N., Everhart J., Lindsay K. et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C // *Hepatology* – 2009. – Vol. 50. – № 5. – P. 1360-1369.
101. García-Compeán D., Jaquez-Quintana J., Maldonado-Garza H. et al. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem // *Ann. Hepatol.* – 2009. – Vol. 8. – № 1. – P. 13-20.
102. García-Samaniego J., Rodríguez M., Berenguer J. et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – № 1. – P. 179-183.

103. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet* (London, England) – 2015. – Vol. 385. – № 9963. – P. 117-171.
104. Gomez E., Bertot L., Rodriguez Y. et al. The natural history of HCV-related cirrhosis and its temporal progression across the different clinical stages // *Hepatol. Int.* – 2014. – Vol. 8. – № 4. – P. 527-539.
105. Gomez E., Rodriguez Y., Bertot L. et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – № 3. – P. 434-444.
106. Goossens N., Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 21. – № 2. – P. 105-114.
107. Gower E., Estes C., Blach S. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – № 1. – P. S45-S57.
108. Graham C., Baden L., Yu E. et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33. – № 4. – P. 562-569.
109. Gramenzi A., Andreone P., Fiorino S. et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis // *Gut* – 2001. – Vol. 48. – № 6. – P. 843-848.
110. Hassan M., Hwang L.-Y., Hatten C. J. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus // *Hepatology* – 2002. – Vol. 36. – № 5. – P. 1206-1213.
111. Holm L., Carroll L., Cassidy J. et al. The Burden and Determinants of Neck Pain in Whiplash-Associated Disorders After Traffic Collisions // *J. Manipulative Physiol. Ther.* – 2009. – Vol. 32. – № 2. – P. S61-S69.
112. Hope V., Eramova I., Capurro D. et al. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association //

Epidemiol. Infect. – 2014. – Vol. 142. – № 2. – P. 270-286.

113. Hoshida Y., Villanueva A., Sangiovanni A. et al. Prognostic gene expression signature for patients with hepatitis C-related early-stage cirrhosis // Gastroenterology – 2013. – Vol. 144. – № 5. – P. 1024-1030.

114. Hsu C., Huang C., Kao J. et al. Interferon-Based Therapy Decreases Risks of Hepatocellular Carcinoma and Complications of Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Patients // PLoS One – 2013. – Vol. 8. – e70458.

115. Hu K., Tong M. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States // Hepatology – 1999. – Vol. 29. – № 4. – P. 1311-1316.

116. Huang Y.-W., Yang S.-S., Fu S.-C. et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study // Hepatology – 2014. – Vol. 60. – № 3. – P. 807-814.

117. Hung C.-H., Lee C.-M., Lu S.-N. et al. Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis // J. Viral Hepat. – 2006. – Vol. 13. – № 6. – P. 409-414.

118. Hung C.-H., Lu S.-N., Wang J.-H. et al. Sustained HCV clearance by interferon-based therapy reduces hepatocellular carcinoma in hepatitis B and C dually-infected patients // Antivir. Ther. – 2011. – Vol. 16. – № 7. – P. 959-968.

119. Hung C.-H., Wang J.-H., Hu T.-H. et al. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – № 18. – P. 2265-2271.

120. Hutchinson S., Bird S., Goldberg D. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – № 11. – P. 1150-1159.

121. Iacobellis A., Perri F., Valvano M. et al. Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9. – № 3. – P. 249-253.

122. Ikeda K., Arase Y., Saitoh S. et al. Prediction model of hepatocarcinogenesis

for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – № 6. – P. 1089-1097.

123. Kanwal F., Hoang T., Kramer J. et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Gastroenterology* – 2011. – Vol. 140. – № 4. – P. 1182-1188.

124. Kanwal F., Kramer J., Ilyas J. et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV // *Hepatology* – 2014. – Vol. 60. – № 1. – P. 98-105.

125. Kim K., Bae S., Lee O. et al. Insulin-like growth factor II induced by hypoxia may contribute to angiogenesis of human hepatocellular carcinoma // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – № 2. – P. 348-351.

126. King L., Canasto-Chibuque C., Johnson K. et al. A genomic and clinical prognostic index for hepatitis C-related early-stage cirrhosis that predicts clinical deterioration // *Gut* – 2015. – Vol. 64. – № 8. – P. 1296-1302.

127. King L., Johnson K., Zheng H. et al. Host genetics predict clinical deterioration in HCV-related cirrhosis // *PLoS One* – 2014. – Vol. 9. – № 12. – e114747.

128. Kobayashi M., Ikeda K., Hosaka T. et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78. – № 4. – P. 459-465.

129. Kumar V., Kato N., Urabe Y. et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 43. – № 5. – P. 455-458.

130. Lambrecht R., Sterling R., Naishadham D. et al. Iron levels in hepatocytes and portal tract cells predict progression and outcomes of patients with advanced chronic hepatitis C // *Gastroenterology* – 2011. – Vol. 140. – № 5. – P. 1490-1500.

131. Lee M.-H., Yang H.-I., Lu S.-N. et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – № 30. – P.

4587-4593.

132. Li D., Chung R. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis // *Cancer* – 2015. – Vol. 121. – № 17. – P. 2874-2882.

133. Lo P., Urabe Y., Kumar V. et al. Identification of a functional variant in the MICA promoter which regulates MICA expression and increases HCV-related hepatocellular carcinoma risk // *PLoS One* – 2013. – Vol. 8. – № 4. – P. 1279.

134. Lok A., Everhart J., Wright E. et al. Maintenance Peginterferon Therapy and Other Factors Associated With Hepatocellular Carcinoma in Patients With Advanced Hepatitis C // *Gastroenterology* – 2011. – Vol. 140. – № 3. – P. 840-849.

135. Lok A., Seeff L., Morgan T. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease // *Gastroenterology* – 2009. – Vol. 136. – № 1. – P. 138-148.

136. Lok A., Sterling R., Everhart J. et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology* – 2010. – Vol. 138. – № 2. – P. 493-502.

137. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet (London, England)* – 2012. – Vol. 38.0 – № 9859. – P. 2095-2128.

138. Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – № 6. – P. 399-403.

139. Marco V., Almasio P., Ferraro D. et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – № 4. – P. 484-491.

140. Marrero J., Fontana R., Fu S. et al. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – № 2. – P. 218-224.

141. Martin-Carbonero L., Ledinghen V., Moreno A. et al. Liver fibrosis in

patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection // *J. Viral Hepat.* – 2009. – Vol. 16. – № 11. – P. 790-795.

142. Martino V., Ruffat P., Boyer N. et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study // *Hepatology* – 2001. – Vol. 34. – № 6. – P. 1193-1199.

143. Mashitani T., Yoshiji H., Yamazaki M. et al. Development of hepatocellular carcinoma in a patient 13 years after sustained virological response to interferon against chronic hepatitis C: a case report // *Cases J.* – 2009. – Vol. 2. – № 1. – P. 18.

144. Meer A., Feld J., Hofer H. et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66. – № 3. – P. 485-493.

145. Meer A., Veldt B., Feld J. et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis // *JAMA* – 2012. – Vol. 308. – № 24. – P. 2584-2593.

146. Modi A., Feld J., Park Y. et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis // *Hepatology* – 2010. – Vol. 51. – № 1. – P. 201-209.

147. Morgan R., Baack B., Smith B. et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158. – № 5. – P. 329-337.

148. Mueller S., Millonig G., Seitz H. et al. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – № 28. – P. 3462-3471.

149. Mutimer D., Aghemo A., Diepolder H. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. – № 2. – P. 392-420.

150. Nahon P., Kettaneh A., Lemoine M. et al. Liver stiffness measurement in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case-control study // *Eur. J.*

Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 21. – № 2.– P. 214-219.

151. Nahon P., Sutton A., Rufat P. et al. A variant in myeloperoxidase promoter hastens the emergence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-related cirrhosis // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – № 2. – P. 426-432.

152. Naing C., Mak J., Ahmed S. et al. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18. – № 14. – P. 1642-1651.

153. Negro F. HCV infection and metabolic syndrome: which is the chicken and which is the egg? // Gastroenterology – 2012. – Vol. 142. – № 6. – P. 1288-1292.

154. Nguyen M., Garcia R., Simpson P. et al. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis // Hepatology – 2002. – Vol. 36. – № 2. – P. 410-417.

155. Nishiguchi S., Kuroki T., Nakatani S. et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis // Lancet (London, England) – 1995. – Vol. 346. – № 8982. – P. 1051-1055.

156. Nishiguchi S., Shiomi S., Nakatani S. et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis // Lancet – 2001. – Vol. 35.7 – № 9251. – P. 196-197.

157. Nkontchou G., Bastard J.-P., Ziol M. et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – № 5. – P. 827-833.

158. Ogawa E., Furusyo N., Kajiwara E. et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 58. – № 3. – P. 495-501.

159. Ostapowicz G., Watson K., Locarnini S. et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection // Hepatology – 1998. – Vol. 27. – № 6. – P. 1730-1735.

160. Otani K., Korenaga M., Beard M. et al. Hepatitis C virus core protein,

cytochrome P450 2E1, and alcohol produce combined mitochondrial injury and cytotoxicity in hepatoma cells // *Gastroenterology* – 2005. – Vol. 128. – № 1. – P. 96-107.

161. Park M., Han K.-H., Kim S. et al. Non-invasive prediction of development of hepatocellular carcinoma using transient elastography in patients with chronic liver disease // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 8. – № 5. – P. 501-511.

162. Pekow J., Bhan A., Zheng H. et al. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis // *Cancer* – 2007. – Vol. 109. – № 12. – P. 2490-2496.

163. Perez-Latorre L., Sanchez-Conde M., Rincon D. et al. Prediction of Liver Complications in Patients With Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis With and Without HIV Coinfection: Comparison of Hepatic Venous Pressure Gradient and Transient Elastography // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 58. – № 5. – P. 713-718.

164. Persico M., Bruno S., Costantino A. et al. The impact of antiviral therapy and the influence of metabolic cofactors on the outcome of chronic HCV infection // *Int. J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 314-301.

165. Pessione F., Degos F., Marcellin P. et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C // *Hepatology* – 1998. – Vol. 27. – № 6. – P. 1717-1722.

166. Petta S., Di Marco V., Bruno S. et al. Impact of virus eradication in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis: competing risks and multistate model // *Liver Int.* – 2016.

167. Pineda J., García-García J., Aguilar-Guisado M. et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy // *Hepatology* – 2007. – Vol. 46. – № 3. – P. 622-630.

168. Pineda J., Romero-Gómez M., Díaz-García F. et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis // *Hepatology* – 2005. – Vol. 41. – № 4. – P. 779-789.

169. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups // *Lancet* (London, England) – 1997. – Vol. 349. – № 9055. – P. 825-832.
170. Raimondi S., Bruno S., Mondelli M. et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – № 6. – P. 1142-1154.
171. Ramos-Casals M., Robles A., Brito-Zerón P. et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 36. – № 3. – P. 189-196.
172. Re V., Kallan M., Tate J. et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 160. – № 6. – P. 369-379.
173. Retamozo S., Díaz-Lagares C., Bosch X. et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients // *Medicine* (Baltimore). – 2013. – Vol. 92. – № 5. – P. 273-284.
174. Rincón D., Lo Iacono O., Tejedor M. et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48. – № 4. – P. 487-495.
175. Rincon D., Ripoll C., Lo Iacono O. et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – № 10. – P. 2269-2274.
176. Ripoll C., Groszmann R., Garcia-Tsao G. et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – № 5. – P. 923-928.
177. Ruhl C., Menke A., Cowie C. et al. Relationship of hepatitis C virus infection with diabetes in the U.S. population // *Hepatology* – 2014. – Vol. 60. – № 4. – P. 1139-1149.
178. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P. et al. The natural history of compensated

cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients // *Hepatology* – 2006. – Vol. 43. – № 6. – P. 1303-1310.

179. Sanyal A., Banas C., Sargeant C. et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C // *Hepatology* – 2006. – Vol. 43. – № 4. – P. 682–689.

180. Scherzer T.-M., Reddy K., Wrba F. et al. Hepatocellular carcinoma in long-term sustained virological responders following antiviral combination therapy for chronic hepatitis C // *J. Viral Hepat.* – 2008. – Vol. 15. – № 9. – P. 659-665.

181. Serfaty L., Aumaître H., Chazouillères O. et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis // *Hepatology* – 1998. – Vol. 27. – № 5. – P. 1435-1440.

182. Shi J., Zhu L., Liu S. et al. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China // *Br. J. Cancer* – 2005. – Vol. 92. – № 3. – P. 607-612.

183. Shiratori Y., Ito Y., Yokosuka O. et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142. – № 2. – P. 105-114.

184. Simmons B., Saleem J., Heath K. et al. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61. – № 5. – P. 730-740.

185. Singal A., Manjunath H., Yopp A. et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109. – № 3. – P. 325-334.

186. Singal A., Anand B. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41. – № 8. – P. 761-772.

187. Singal A., Singh A., Jaganmohan S. et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8 – № 2. – P. 192-199.

188. Sinn D., Paik S., Kang P. Disease progression and the risk factor analysis for

- chronic hepatitis C // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 28 – № 10. – P. 1363-1369.
189. Smith-Palmer J., Cerri K., Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 19.
190. Stepanova M., Rafiq N., Younossi Z. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study// *Gut* – 2010. – Vol. 59. – № 10. – P. 1410-1415.
191. Sterling R., Stravitz R., Luketic V. et al. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2. – № 6. – P. 469-473.
192. Tavakolpour S., Sali S. Tumor Necrosis Factor- α -308 G/A Polymorphisms and Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis // *Hepat. Mon.* – 2016. – Vol. inpress – № inpress – P.e33537.
193. Terrier B., Karras A., Cluzel P. et al. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111. – № 2. – P. 265-272.
194. Thein H.-H., Yi Q., Dore G. et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression // *Hepatology* – 2008. – Vol. 48. – № 2. – P. 418-431.
195. Thein H.-H., Yi Q., Dore G. et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis // *AIDS* – 2008. – Vol. 22. – № 15. – P. 1979-1991.
196. Thévenot T., Regimbeau C., Ratziu V. et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients: 1999 update // *J. Viral Hepat.* – 2001. – Vol. 8. – № 1. – P. 48-62.
197. Thomas D., Astemborski J., Rai R. et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors // *JAMA* – 2000. – Vol. 284 – № 4. – P. 450-456.
198. Tong M., el-Farra N., Reikes A. et al. Clinical outcomes after transfusion-

associated hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – № 22. – P. 1463-1466.

199. Toshikuni N., Izumi A., Nishino K. et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24. – № 7. – P. 1276-1283.

200. Trépo E., Nahon P., Bontempi G. et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis of individual participant data // *Hepatology* – 2014. – Vol. 59. – № 6. – P. 2170-2177.

201. Trinchet J.-C., Bourcier V., Chaffaut C. et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort) // *Hepatology* – 2015. – Vol. 62. – № 3. – P. 737-750.

202. Veldt B., Chen W., Heathcote E. et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus // *Hepatology* – 2008. – Vol. 47. – № 6. – P. 1856-1862.

203. Veldt B., Heathcote E., Wedemeyer H. et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – № 10. – P. 677-684.

204. Velosa J., Serejo F., Marinho R. Eradication of hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56 – № 6. – P. 1853-1861.

205. Wang C., Wang X., Gong G. et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Int. J. cancer* – 2012. – Vol. 130. – № 7. – P. 1639-1648.

206. Wang Y., Zhai W., Wang H. et al. An updated meta-analysis on the association of X-Ray repair cross complementing group 1 codon 399 polymorphism with hepatocellular carcinoma risk // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15. – № 11. – P. 4443-4448.

207. Watanabe H., Saito T., Shinzawa H. et al. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort

- study // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 71 – № 1. – P. 56-61.
208. Westbrook R., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61 – № 1. – P. S58-S68.
209. Westin J., Lagging L., Spak F. et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection // *J. Viral Hepat.* – 2002. – Vol. 9. – № 3. – P. 235-241.
210. White D., Tavakoli-Tabasi S., Kuzniarek J. et al. Higher serum testosterone is associated with increased risk of advanced hepatitis C-related liver disease in males // *Hepatology* – 2012. – Vol. 55. – № 3. – P. 759-768.
211. Wiese M., Berr F., Lafrenz M. et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C(genotype 1b) single-source outbreak in germany: A 20-year multicenter study // *Hepatology* – 2000. – Vol. 32. – № 1. – P. 91-96.
212. World Health Organization. Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: Updated version // Geneva: World Health Organization – 2016. – April.
213. World Health Organization. GLOBAL HEPATITIS REPORT // 2017. – P. 68.
214. Wu C.-H., Tian G.-S., Wang Q.-H. et al. [Clinical features and prognosis of decompensated hepatitis C virus related cirrhosis] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* – 2008. – Vol. 88. – № 8. – P. 516-509.
215. Yang Y., Luo C., Feng R. et al. The TNF- α , IL-1B and IL-10 polymorphisms and risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 137. – № 6. – P. 947-52.
216. Yang Z., Wu Q., Shi Y. et al. Epidermal growth factor 61A>G polymorphism is associated with risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. // *Genet. Test. Mol. Biomarkers* – 2012. – Vol. 16. – № 9. – P. 1086-91.
217. Yatsuji S., Hashimoto E., Tobaru M. et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24. – № 2. – P. 248-254.

218. Younossi Z., Kanwal F., Saab S. et al. The impact of hepatitis C burden: an evidence-based approach // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 39. – № 5. – P. 518-31.

219. Zein N., Abdulkarim A., Wiesner R. et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – № 2. – P. 209-217.